Türk Nöroşirürji Derneği

Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu

Grup Bülteni

Sayı: 15 | 2024

Türk Nöroşirürji Derneği
Yönetim Kurulu

Başkan
Ömer Hakan EMMEZ
2. Başkan
Semra IŞIK
Sekreter
Gökmen KAHİLOĞULLARI
Muhasip
Hüseyin Hayri KERTMEN
Veznedar
İlker SOLMAZ
Üyeler
Oğuz BARAN
Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU
Ahmet İlkay IŞIKAY
Tevfik YILMAZ
Ali Fatih RAMAZANOĞLU

Türk Nöroşirürji Derneği
Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu

Başkan
Cihan İŞLER
2. Başkan
Emre DURDAĞ
Sekreter
Pınar ESER
Üyeler
Atilla YILMAZ
Halil ULUTABANCA

Editörler
Pınar ESER
Atilla YILMAZ

Sekreterya
Nurhan Şen
Taşkent Caddesi 13/4
Bahçelievler-06500 ANKARA-TÜRKİYE
Tel : + 90 312 212 64 08
Faks: + 90 312 215 46 26
Web: www.turknorosirurji.org.tr
E-posta: info@turknorosirurji.org.tr

Yayın Hizmetleri ve Düzenleme
BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Cad. 9/1 Beşevler-Ankara
Tel: (312) 222 44 06 - 223 55 44
E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

İçindekiler

Başkanın Mesajı 1

Editörlerden 2

Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu 2024 İlkbahar Sempozyumu İzlenimleri 3
Dr. Ö. Batu Hergünsel

2. Derin Beyin Stimülasyonu Derneği (Deep Brain Stimulation Society) Kongresi'nin Ardından 7
Dr. Mehmet Tönge

Spastisite Cerrahisinde Pallidotominin Yeri 10
Dr. Bahattin Tanrıkulu, Dr. M. Memet Özek

Trigeminal Nevralji Tedavilerinde Gamma Knife Uygulamaları 15
Dr. Gülşah Öztürk Özlük, Dr. Selçuk Peker

Nadir Tremor Sendromlarının Tedavisinde VİM ve PSA'nın Çift Hedeflenmesiyle Derin Beyin Stimülasyonu Cerrahisi 18
Dr. Atilla Yılmaz, Dr. Halit Anıl Eray, Dr. Murtaza Çakır, Dr. Mustafa Ceylan, Dr. Patric Blomstedt

Exploring The Local Field Potential Signal From The Subthalamic Nucleus For Phase-Targeted Auditory Stimulation In Parkinson's Disease 30
Dr. Pınar Eser

Tourette Sendromunda Derin Beyin Stimülasyonu Uygulamaları 43
Dr. İlkay Işıkay, Dr. Ersoy Kocabıçak

Mesleğinizde Nefes Alacak Bir Alan Yaratın! Fotoğrafçılık Üzerine 49
Dr. Bekir Tuğcu

Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Kök Hücre Uygulamaları 52
Dr. Halil Ulutabanca, Dr. Aykut İlikhan

İntratekal Baklofen Pompası 56
Dr. Mürteza Çakır

Usta-Çırak Söyleşisi 61
Dr. Cihan İşler, Dr. Mustafa Uzan

Prof. Dr. Cihan İşler

Değerli meslektaşlarımız,

Türk Nöroşirürji Derneği Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu olarak yeni bir bülten ile karşınızdayız. 2024-2026 dönemi için göreve gelmiş yeni yönetim kurulu olarak çıkardığımız bu ilk bültenle karşınızda olmanın heyecanını ve mutluluğunu yaşıyoruz. İçerik olarak dolu olduğunu düşündüğümüz bültenimizin hazırlanmasında payı büyük olan sevgili Doç. Dr. Pınar Eser'e ve Prof. Dr. Atilla Yılmaz'a şükranlarımı sunuyorum. Bültenimizde literatür derlemeleri, cerrahi teknik, son bir yılın alanımızla ilgili toplantılarının izlenimleri, sosyal içerik ve usta-çırak söyleşisi bölümlerini keyifle okumanızı dilerim. Bu vesile ile SFAEC olarak ilklerini büyük katılımla gerçekleştirdiğimiz ve ikincileri de 22 Şubat 2025'te Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi ile 11 Mayıs 2025'te Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleşecek olan Epilepsi Cerrahisi ve Ağrı Cerrahisi kurslarımızda sizleri aramızda görmekten mutluluk duyacağız.

Saygılarımla

Prof. Dr. Cihan İşler
TNDer SFAEC Grubu Başkanı

"*Dünyada her şey için, medeniyet için, hayat için başarı için en gerçek yol gösterici ilimdir, fendir. İlim ve fennin dışında yol gösterici aramak gaflettir, cahilliktir, doğru yoldan sapmaktır. Yalnız ilmin ve fennin, yaşadığımız her dakikadaki safhalarının gelişimini anlamak ve ilerlemeleri zamanında takip etmek şarttır. Bin, iki bin, binlerce yıl önceki ilim ve fen lisanının koyduğu kuralları, şu kadar bin yıl sonra bugün aynen uygulamaya kalkışmak elbette ilim ve fennin içinde bulunmak değildir*."

Mustafa Kemal ATATÜRK, 1924

Doç. Dr. Pınar Eser

Prof. Dr. Atilla Yılmaz

Cumhuriyetimizin 100. yılını kutlamanın coşkusu ile başlayan ve yepyeni umutlarla girdiğimiz 2024 yılı, ülkemiz ve tüm dünya için ne yazık ki yeni savaşlar, devam eden ekonomik zorluklar, jeopolitik gerilimler, seçimler derken, yerini insan olmanın doğasında bulunan ve varlığımızı sürdürebilmenin belki de en temel yolu olan *daha iyi bir geleceğe* olan inancın odaklandığı 2025'e bırakmak üzere. Hem bilimsel hem de insani anlamda bizi daha ileriye taşıyacağı ümidiyle heyecanla beklediğimiz yeni yılı selamlamaya hazırlanırken, yeni yönetim kurulu olarak oldukça zengin içerikli ve keyifle okuyacağınıza inandığımız ilk bültenimizi siz değerli meslektaşlarımıza sunuyoruz.

Bültenimize '*Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu 2024 İlkbahar Sempozyumu izlenimlerini*' oldukça keyifli bir dille anlatan sevgili Op. Dr. Batu Hergünsel'in yazısıyla başlıyoruz. İlk uluslararası kongresi geçtiğimiz yıl DBS cerrahisinin doğduğu Grenoble, Fransa'da ikinci ise 29-31 Mayıs 2024 tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleşen '*Deep Brain Stimulation Society Uluslararası Kongresine ait izlenimler'* ile devam edeceğiz. Yaşayan efsaneleri bir kere daha dinleme imkânı bulduğumuz, sosyal anlamda da dopdolu bu toplantıyı Doç. Dr. Mehmet Tonge'nin kaleminden okuyacağız.

Doç. Dr. Bahattin Tanrıkulu ve Prof. Dr. M. Memet Özek tarafından işlenen '*Spastisite Cerrahisinde Pallidotominin Yeri*' ile Doç. Dr. Gülşah Öztürk Özlük ve Prof. Dr. Selçuk Peker tarafından kaleme alınan *'Trigeminal Nevralji Tedavilerinde Gamma Knife Uygulamaları'* başlıklı bilimsel yazılarımızı keyifle okuyacağınıza inanıyoruz.

Özellikle derin beyin stimülasyonu ile ilgilenen meslektaşlarımızın, Prof. Dr. Atilla Yılmaz, Op. Dr. Halit Anıl Eray, Prof. Dr. Mürteza Çakır, Doç. Mustafa Ceylan, Prof. Dr. Patric Blomstedt'in Stereotactic and Functinal Neurosurgery dergisinde yakın dönemde yayımlanan '*Deep Brain Stimulation with Double Targeting of the VIM and PSA for the Treatment of Rare Tremor Syndromes'* başlıklı makalelerinin Türkçe versiyonunu, takiben yine kısa süre önce Brain Stimulation dergisinde yayınlanan ve Doç. Dr. Pınar Eser tarafından Türkçe'ye çevrilen '*Exploring the Local Field Potential Signal from the Subthalamic Nucleus for Phase-Targeted Auditory Stimulation in Parkinson's Disease*', son olarak da Doç. Dr. İlkay Işıkay ve Prof. Dr. Ersoy Kocabıçak tarafından kaleme alınan '*Tourette Sendromunda Derin Beyin Stimülasyonu Uygulamaları'* başlıklı makaleleri zevkle okuyacaklarına inanıyoruz.

Bilime biraz ara vererek, '*Mesleğinizde Nefes Alacak Bir Alan Yaratın!*' diyen ve fotoğrafçılıkta yarattığı alanı aldığı ödüllerle pekiştirip hatırı sayılır başarılara imza atan bir önceki başkanımız Prof. Dr. Bekir Tuğcu'nun *'yaratıcılığın ve hayal gücünün ifadesidir'* diyerek söze başladığı sanat üzerine yazısını bir solukta okuyacağınıza eminiz.

Günümüzün popüler konularından kök hücre uygulamalarının merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki yerini Dr. Öğr. Üyesi Halil Ulutabanca ve Dr. Aykut İlikhan'ın oldukça güzel özetledikleri yazılarını ve sonrasında da Prof. Dr. Mürteza Çakır tarafından hazırlanan *'İntratekal Baklofen Pompası'* başlıklı makaleyi ilgiyle okuyacağınızı ümit ediyoruz.

Grup bültenlerimizin olmazsa olmazlarından biri haline gelen '*Usta-Çırak Söyleşisi*'ni bu bültenimizde grup başkanımız Prof. Dr. Cihan İşler ile tecrübeli hocamız Prof. Dr. Mustafa Uzan gerçekleştirdiler.

Sizlere sunmaktan mutluluk duyduğumuz bültenimizin hazırlanmasında, katkıları olan tüm hocalarımıza ve meslektaşlarımıza teşekkür eder, saygılarımızı sunarız.

Doç. Dr. Pınar Eser
Prof. Dr. Atilla Yılmaz

Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu 2024 İlkbahar Sempozyumu İzlenimleri

Op. Dr. Ö. Batu Hergünsel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

"Bilimsel toplantılara hâlâ ihtiyaç var mı? Telekonferanslarla oturma odasında koltuğumuza gömülüp dünyanın dört bir tarafındaki konuşmacıları dinleme şansı varken, elektronik mektuplarla meslektaşlarımıza ulaşabilirken, akıllı telefon uygulamalarıyla görüntülemeleri paylaşabilirken, çevrim içi videolarla teknik uygulamaları tekrar tekrar izleyebilirken neden hâlâ saatlerimizi yolda geçirip bir araya gelmekte ısrar ediyoruz?"

Bir taraftan valizimi hazırlıyor, bir taraftan pandemi süreci sonrasının bu popüler sorusunu aklımdan geçiriyorken Ezginin Günlüğü'nün "eksik bir şey mi var?" şarkısı çalıyor zihnimde. Cevap aradığım soru ise valizde eksik bir şey olup olmadığı değil de, o çevrim içi toplantıların, internet seminerlerinin, eğitim materyallerinin neden samimi geçen yüz yüze bir toplantı sonrası ile aynı tadı bırakmadığı. Eh, kahveyi yudumlarken sohbet ekranından soru sormak çok daha konforlu ama aynı soruyu kahve kuyruğunda önünüzde bekleyen hocanıza sorunca başlayacak sohbet gibi olmuyor işte... Evde ekran başında ünlü bir ismi dinlemek, deneyimlerinden faydalanmak elbette büyük bir kolaylık, fakat ya aynı akşam kendisinden bir şarkı ya da bir şiir dinlemek? Modern dünyanın nimetleri çok olsa da, bir arada olmayınca toplantıların üzerine inşa edildiği bilimsel, sosyal ve kültürel sacayağının da iki ayağı "eksik" kalıyor işte.

Söz konusu toplantı Türk Nöroşirürji Derneği, Stereotaktik, Fonksiyonel, Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu (SFAECG) İlkbahar Sempozyumu olunca bu sayılanların yanına bir "aidiyet hissi"ni de eklemem gerekiyor. Geleneksel bir aile toplantısı hâline gelen yıllık sempozyumumuzda bir taraftan aşina olduğumuz yüzlerle "bıraktığımız yerden" devam ederek hasret gideriyor, bir taraftan da yeni katılımcılarla grubumuzun her yıl giderek büyüyüp güçlendiğine tanıklık ediyoruz. İşte bu duygularla gidiyorum 21-24 Mart 2024 tarihlerinde Side Paloma Perissia Otel'de düzenlenen "Fonsiyonel Tartışmalar" başlıklı ilkbahar sempozyumuna.

İlk akşamki açılış töreninin ardından ertesi sabah sempozyum bilimsel program başlangıcını fonksiyonel nöroşirürjideki yeni uygulama alanları ile yapıyoruz. Güncel teknolojik gelişmeler eşliğinde günümüze ve yakın geleceğe ışık tutan bu oturumun ardından zor ağrı olgularının yönetimi, derin beyin stimülasyonu (DBS) etki mekanizmaları ve yeni endikasyonlar, epilepside cerrahi tedavi ve nöromodülasyon uygulamaları, DBS olgularındaki komorbid durumlar ve yönetimleri gibi fonksiyonel nöroşirürjinin hemen tüm alanlarını kapsayan zengin bir içerik ile günün bilimsel programını tamamlıyoruz.

SFAECG başkanı ve fotoğraf sanatçısı, asistanlık yıllarımdan bu yana bana rehber olan değerli ağabeyim Prof. Dr. Bekir Tuğcu'nun daveti ile Türkiye'nin ilk kadın fotoğraf profesörü ve duayeni Prof. Dr. Güler Ertan'ı sosyal konuşmacı olarak dinleme şansına erişiyoruz. Kendi kişisel yolculuğuna paralel olarak Türk fotoğraf sanatının da geçtiği aşamaları, yıllara yayılan muazzam kareler eşliğinde izliyoruz.

Sempozyumun üçüncü günü dirençli epilepsi olguları, ağrı tedavisinde güncel durum, DBS uygulamalarındaki farklı hedefleme ve kayıt teknikleri, fonsiyonel nöroşirürjide komplikasyonların yönetimi ve DBS endikasyonları üzerine sunumlar ile sürüyor. Davetli konuşmacımız benim için özel bir konuk: Nöroloji uzmanı Prof. Dr. Barış Topçular DBS'de dışlama kriterleri konusunda çok kapsamlı bir sunum yapıyor. Kahve arasında sohbet ederken kendisi İstanbul Tıp Fakültesi'nde nöroloji asistanı iken bir tıp öğrencisi olan beni nöroloji uzmanlığını seçmeye ikna etme çabalarını anımsatıyor. Ben de fonksiyonel nöroşirürjiye olan ilgimin o yıllarda hareket bozuklukları ve davranış nörolojisi bölümünde ve kognitif nöroloji toplantılarında geçirdiğim zamanlarda filizlenmesi nedeniyle kendisine teşekkür ediyorum, yolumuzun zaman zaman böyle disiplinler arası toplantılarda kesişmesinden memnunuz. Günün en ilgi uyandıran oturumlarından biri olan son oturumda ise Türkiye'de DBS uygulayan merkezler arasında yapılan anketin sonuçlarının açıklanması ve yorumlanması, hem ülkemizde DBS'nin güncel durumuna ilişkin bir manzara sunarken, hem de sempozyumun adına yaraşır şekilde verimli tartışmalara olanak sağlıyor.

Oturumlardan sonra küçük bir grup hâlinde kısa bir gezinti yapmak niyetiyle başladığımız yürüyüş, sohbetin koyulaşması ile hiç hesapta olmayan bir sosyal programa evrilerek bir saat uzakta olan Side Apollon Tapınağı'nda sonlanıyor. 2000 yıl önce inşa edilen sütunların altında, Akdeniz üzerinden batan güneşin son ışıklarını izledikten sonra dönüşe geçiyoruz. Bu iki saatlik yürüyüşün ardından akşam otele döndüğümüzde sempozyumun hem sosyal hem bilimsel sürprizleri bizi bekliyor.

Akşamın ilk sürprizi, sevgili Ozan Haşimoğlu (ud, vokal), eşi Seray Ağca Haşimoğlu (vokal, flüt) ve Hakan Akyıldız'ın (gitar), Minör Asya'nın müzik birikiminden derledikleri parçalardan sundukları müzik dinletisi oluyor. Akdeniz havzasının kâh hüzünlü kâh neşeli ezgileri ile dolu bu çok keyifli konser sırasında "açık sahne" davetini kabul eden Ali Zırh hocamızın ve sevgili Mehmet Tönge'nin seslerinden de birer parça dinleme fırsatını buluyoruz. Ardından sahneyi Murat Vural hocamız devralarak artık

son dönem toplantıların olmazsa olmazlarından biri hâline gelen "Cerebrock" DJ performansı ile pisti deyim yerinde ise ateşliyor. Daha önceki yıllarda düzenlenmiş olan kendi bünyemizden fotoğraf gösterimleri ve şiir dinletileri gibi, bir kez daha hocalarımız ve grup üyelerimizin çok yönlülükleri ve yetenekleri sayesinde "SFAECG olarak kendi sosyal programımızı da yine kendimiz yapıyoruz" diye şakalaşıyoruz.

Bu müthiş keyifli akşam, aldığımız bir haberle taçlanıyor: Grubumuzdan sevgili dostlarımız Mehmet Tönge, Pınar Eser ve Gülşah Öztürk Özlük'ün doçentlik ünvanına layık görüldüklerini öğreniyoruz. Hâliyle her zaman gülen yüzü ile tanıdığımız sevgili Gülşah'ın şen gülüşünü de çokça işitiyoruz!.. Camiaya katkıları, akademik çalışmaları ve karakterleri ile bu ünvanı en iyi şekilde taşıyacağını düşündüğüm arkadaşlarımı gönülden tebrik ediyor ve başarılarının devamını diliyorum.

Sempozyumun son günü lezyon cerrahisi konusundaki tartışmalar ile devam ediyor, radyofrekans ve radyocerrahi gibi aşina olduğumuz yöntemlerin yanı sıra, odaklanmış ultrason gibi görece yeni uygulama alanları hakkında da daha fazla bilgi edinme şansı buluyoruz. "Markette keşke olsaydı" başlıklı açık oturumda tüm katılımcıların yaratıcı fikirleri eşliğinde ideal bir akademi-endüstri iş birliğinin nasıl bir çevrede gelişebileceğini ve teknolojiden beklentilerimizi konuşuyoruz. Toplantının son oturumunda ise olgular eşliğinde beyin sapı biyopsileri, DBS ve spastisitede komplikasyonlardan kaçınmayı tartışarak bilimsel oturumların sonuna geliyoruz.

Sempozyumumuza ev sahipliği yapan Side şehri, adını eski Anadolu dillerinde "nar" sözcüğünden alıyor. Anadolu mitlerinde tanrıçaların kutsal meyvesi olan nar, bugün dahi bolluk ve bereketi simgeliyor. Tıpkı nar meyvesinin temsil ettiği gibi hem bilimsel hem sosyal olarak zengin içerikli, verimli ve sevindirici haberlerle geçen bir sempozyumun sonuna geliyoruz. SFAECG başkanı Prof. Dr. Bekir Tuğcu ve ekibine sempozyumun hazırlanmasındaki çok değerli emekleri için teşekkür ediyor, bir sonraki dönemde başkanlık görevini sürdürecek olan Prof. Dr. Cihan İşler ve ekibine gelecek yılki sempozyum için başarılar diliyoruz.

2025'te tekrar görüşmek dileğiyle.

TÜRK NÖROŞİRÜRJİ DERNEĞİ
STEREOTAKTİK FONKSİYONEL AĞRI VE
EPİLEPSİ CERRAHİSİ ÖĞRETİM VE EĞİTİM GRUBU
Hoş Geldiniz

TÜRK NÖROŞİRÜRJİ DERNEĞİ
STEREOTAKTİK FONKSİYONEL AĞRI VE
EPİLEPSİ CERRAHİSİ ÖĞRETİM VE EĞİTİM GRUBU
İlkbahar Sempozyumu

TÜRK NÖROŞİRÜRJİ DERNEĞİ
STEREOTAKTİK FONKSİYONEL AĞRI VE
EPİLEPSİ CERRAHİSİ ÖĞRETİM VE EĞİTİM GRUBU
İlkbahar Sempozyumu
BEKİR TUĞCU

TÜRK NÖROŞİRÜRJİ DERNEĞİ
STEREOTAKTİK FONKSİYONEL AĞRI VE

EXIT
PALOMA
HOTELS

2. Derin Beyin Stimülasyonu Derneği (Deep Brain Stimulation Society) Kongresi'nin ardından…

Mehmet Tönge
İstanbul Medipol Üniversitesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İlk kongresi DBS cerrahisinin doğduğu topraklarda – Grenoble, Fransa'da – geçtiğimiz yıl gerçekleşen ve pek çok ülkeden değerli isimleri bir araya getiren, bizlerin de Türkiye'den kalabalık bir grupla katılım sağladığımız "Deep Brain Stimulation Society"nin uluslararası ikinci kongresi, 29-31 Mayıs 2024 tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleşti. Yeşiköy'ün masmavi Marmara denizi manzarası ve dinginliği içinde 38 ülkeden toplam 328 katılımcıyı bir araya getiren kongrede Avrupa, Amerika, Uzakdoğu gibi farklı coğrafyalardan DBS cerrahisinin gelişiminde büyük rol oynamış pek çok değerli bilim insanı, yine uzak-yakın pek çok ülkeden katılan farklı disiplinlerden katılımcılarla buluştu. Uluslararası çapta böyle bir organizasyonun ülkemizde yapılması, ulusal nöroşirürji camiamızdan DBS cerrahisi ile ilgilenen pek çok meslektaşımızın da katılabilmesini kolaylaştırdı – Türkiye'nin farklı illerinden konuya ilgi duyan farklı branşlardan çok sayıda katılımcı mevcuttu.

Kongre öncesi açılışı DBS Society başkanı Prof. Abdelhamid Benazzouz, ikinci başkan Prof. Yasin Temel ve Dernek kurucu yönetim kurulu üyesi ve Türkiye kolunun temsilcisi olan yerel organizasyon komitesi başkanı Prof. Ersoy Kocabıçak hocalarımızın konuşmalarıyla yapıldı. İlk günü, DBS Society'nin Türkiye kolu tarafından organize edilen uydu atölye'ye ve sözlü sunumlara ayrılan kongrede ülkemizden DBS alanında çalışmalar yürüten pek çok nöroşirürjiyen ve nörolog meslektaşımız sunumlarını gerçekleştirdiler.

Kongrenin açılış seremonisinde DBS cerrahisinin gelişiminde önemli kilit taşları olan hocalarımıza, yine DBS cerrahisinin başlamasını sağlayan ve dünyada 1987'den beri on binlerce hastanın yüzünün gülmesine sebep olan hocalarımızın adlarına ithaf edilmiş olan ödülleri takdim edildi. Dernek yönetimi tarafından Prof. Andres Lozano'ya "Prof. Alim-Louis Benabid ödülü" ve Prof. Patricia Limousin'e "Prof. Pierre Pollak ödülü" verildi.

Takip eden günlerde kongre, DBS cerrahisini nörobilim, nöroteknoloji, nöroloji, nöroşirürji ve psikiyatri boyutlarını da içeren pek çok yönüyle ele alan, bilimsel açıdan oldukça doyurucu, mevcut bilgileri güncelleyen ve gelecek ufuklara yeni kapılar aralayan oturumlarla devam etti. Farklı coğrafyalarda yapılan çalışmaların henüz literatüre geçmemiş son bilgileriyle güncellenmek hepimiz için keyifli bir ayrıcalık idi. Parkinson hastalığı, distoni ve tremor gibi sık DBS cerrahisi uygulanan endikasyonlarda yeni gelişen biyo-belirteçler, görüntüleme teknikleri gibi konular heyecan vericiydi. Epilepsi, ağrı, demans, agresivite, depresyon, Tourette sendromu, OKB gibi klasik endikasyonlar dışı uygulamalardaki güncel durumlar ve işin mutfağındaki kapalı devre stimülasyon, bilgisayar-beyin ara yüzü, yapay zekâ, makina öğrenmesi gibi teknolojik gelişmeler tecrübeli uygulayıcı ve geliştirici bilim insanları ve endüstrideki aktörlerin de katılımı ile pek çok yönden masaya yatırıldı. Davetli konuşmacıların dışında katılımcılar tarafından 18 sözlü sunum ve 43 poster sunumu gerçekleştirildi.

Sosyal anlamda da farklı ülkelerden meslektaşları samimi bir ortamda bir araya getiren kongrede akşam havuz başı resepsiyona değerli meslektaşımız Bakırköy Belediye başkanı Doç. Dr. Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu katılarak konuşma yaptı. Ardından yine meslektaşımız Dr. Ozan Haşimoğlu, değerli eşi Seray Ağca Haşimoğlu ve Hakan Akyıldız'dan oluşan müzik grupları Minör Asya repertuvarından egzotik ve keyifli parçalar sundular. Gecenin devamında ise Prof. Dr. Murat Vural hocamızın muhteşem görsellerle bezeli Cerebrock DJ performansı ile yoğun bilimsel içerikten bir nebze uzaklaşıp yenilenme fırsatımız oldu.

Ne demişler; uçak tek kanatla uçmaz. Nörobilim ile derin beyin stimülasyonu'nu birleştirerek bu disiplinin hem laboratuvar kanadını, hem de klinik kanadını bir arada harmanlayan DBS Society'nin önümüzdeki yıllarda da bilimsel açıdan gelinen uç noktalarda gelişime ışık tutacak kongre ve diğer eğitim faaliyetlerinin artarak devam edeceği gözüküyor. Kongre bitiminde DBS Society aile toplantısında bir sonraki kongre için adaylar arasından 2026 yılında Sao Paolo – Brezilya kararlaştırıldı; zaman içinde kesin tarih ve diğer detaylar belli olacaktır. O zaman, Brezilya'da buluşuncaya dek tüm DBS dostlarına bilimin aydınlattığı yolda, sağlık ve mutlulukla kalın diyorum…

to

Deep Brain Stimulation Society
May 29-31, 2024
Renaissance Polat İstanbul Hotel
Yeşilyurt, İstanbul – Türkiye

Spastisite Cerrahisinde Pallidotominin Yeri

Bahattin Tanrıkulu, M. Memet Özek

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Pallidotomi globus pallidus internus (GPi) ta radyofrekans ile lezyon oluşturma tekniğidir. Uzun süredir ağırlıklı olarak Parkinson hastalığı gibi hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılmıştır. Ancak teknolojik gelişmelere paralel olarak hareket bozukluklarında derin beyin stimülasyonu (DBS) gibi yöntemler pallidotominin yerini almıştır. Ancak geçmiş tecrübelerden elde edilen bilgilerle, pallidotominin, özellikle distoni içeren karışık motor bozukluklarda, tedaviye dirençli spastisitenin yönetiminde de rol oynayabileceğini anlaşılmıştır. Bu derlemede, spastisite cerrahisinde pallidotominin cerrahi tekniklerini, hasta seçim kriterlerini, klinik sonuçları ve komplikasyonlarını ele alınmaktadır.

ABSTRACT

Pallidotomy, a neurosurgical intervention targeting the globus pallidus internus (GPi), has long been utilized in treating movement disorders like Parkinson's disease. Recent research suggests that pallidotomy may also play a role in treating refractory spasticity, particularly in mixed motor disorders involving dystonia. This review critically examines the pathophysiology, surgical techniques, patient selection criteria and clinical outcomes of pallidotomy in spasticity surgery.

Giriş

Spastisite, üst motor nöron lezyonlarını takiben hıza bağımlı olarak kas tonusunun ve derin tendon reflekslerinin artışı ile tanımlanır. Serebral palsi, multipl skleroz, inme ve travmatik beyin hasarı gibi durumlarda önemli fonksiyon kayıplarına neden olur (11, 16). Spastisitenin etkili yönetimi, hasta sonuçlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmek açısından kritik öneme sahiptir. Geleneksel yaklaşımlar arasında fizik tedavi, farmakolojik tedaviler (örneğin, baklofen, dantrolen), selektif dorsal rizotomi (SDR) ve intratekal baklofen pompaları gibi cerrahi müdahaleler yer alır (17).

Ancak, refrakter spastisite veya distoniyi içeren karışık motor bozuklukları olan hastalarda geleneksel tedaviler yetersiz kalabilir (6, 20, 21). Globus pallidus internus (GPi) derin beyin stimülasyonu (DBS), distoni tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak GPi lezyonlaması ile yapılan pallidotominin spastisite üzerindeki rolü daha az tartışılmıştır (22).

Pallidotomi, ilk kez 1950'lerde Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozukluklarının tedavisi için uygulanmıştır (8, 14). Prosedür, DBS'nin ortaya çıkışı ile ikinci plana düşmüş olsa da, özellikle diğer tedavilerin başarısız olduğu, yabancı cisim implantasyonunun ek riskler getirebileceği kaşektik ve düşkün hastalarda yeniden ilgi görmeye başlamıştır (5, 7, 20).

Pallidotomi, GPi'de bir lezyon oluşturarak spastisite gelişimine katkıda bulunan aşırı uyarılabilirliği azaltmayı amaçlar. Yeni veriler, prosedürün kas tonusunu azaltabileceğini ve seçilmiş hastalarda fonksiyonel sonuçları iyileştirebileceğini öne sürmektedir (9).

Spastisitenin Patofizyolojisi ve Bazal Ganglionların Rolü

Spastisite, üst motor nöron hasarı sonucunda supraspinal kontrolün bozulması ve beraberinde motor nöronlar üzerindeki eksitatör ve inhibitör etkiler arasındaki dengesizlik nedeniyle ortaya çıkan hiperkinetik tip bir hareket bozukluğudur (4, 21). Bazal ganglionlar, özellikle GPi, motor kontrolünde önemli bir rol oynar. Korteks, talamus ve omurilik arasındaki inhibitör ve eksitatör fonksiyonları düzenler (12). Bazal ganglion fonksiyonundaki bozulmalar, özellikle hangi nöral devrelerin etkilendiğine bağlı olarak spastisite veya distoni şeklinde anormal kas tonusuna yol açabilir (2).

GPi'nin spastisitedeki rolünü özellikle distoni bağlamında araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. GPi'nin aktivitesinin lezyonlama veya DBS yoluyla değiştirilmesinin motor çıktıları düzenlediği ve hipertoniyi azalttığı gösterilmiştir (7, 22). GPi'de hedeflenen bir lezyon oluşturan pallidotomi, spastisiteye katkıda bulunan anormal motor çıktıları bozarak refrakter spastisitesi olan hastalar için potansiyel bir tedavi seçeneği sunabilmektedir (1, 13).

Pallidotominin Zaman İçerisindeki Evrimi

Pallidotomi ilk kez 1950'li yıllarda Parkinson hastalığının, özellikle titreme, rijidite ve bradikinezi semptomlarını tedavi etmek için kullanılmıştır (15). Levodopa gibi farmakolojik tedaviler ve daha sonra DBS, Parkinson hastalığının birincil tedavisi olarak pallidotominin yerini almış olsa da, ilaçlara yanıt vermeyen hastalar için DBS e alternatif önemli bir seçenek olarak kalmıştır (13). Doksanlı yıllarda, stereotaktik cerrahideki gelişmeler sayesinde pallidotomi yeniden popülerlik kazanmıştır, bu da GPi'nin daha hassas bir şekilde hedeflenmesini sağlamıştır (10).

Her ne kadar asıl odak Parkinson hastalığı ve distoni gibi hareket bozukluklarında başarılı olsa da, özellikle distonik-spastik karışık(mixed) serebral palsi formları olanlar için pallidotominin fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (10). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda ağır distoninin eşlik ettiği karışık serebral palsi olgularında pallidotimi sonrası iyileşmenin DBS sonuçları-

na benzer olduğu ve komplikasyonlarının DBS' e kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir (3).

Pallidotominin derin beyin stimülasyonu operasyonuna kıyasla avantajları; maliyetinin az olması, yabancı cisim içermemesi, enfeksiyon riskinin oldukça düşük olması, cilt erozyon sorunlarının olmaması, kaşektik ve ince cilt altı yağ dokusu olan olgularda kullanılabilmesidir. Dezavantajları ise; geri dönüşümsüz olması ve DBS in tersine modüle edilememesidir (3).

Hasta Seçimi

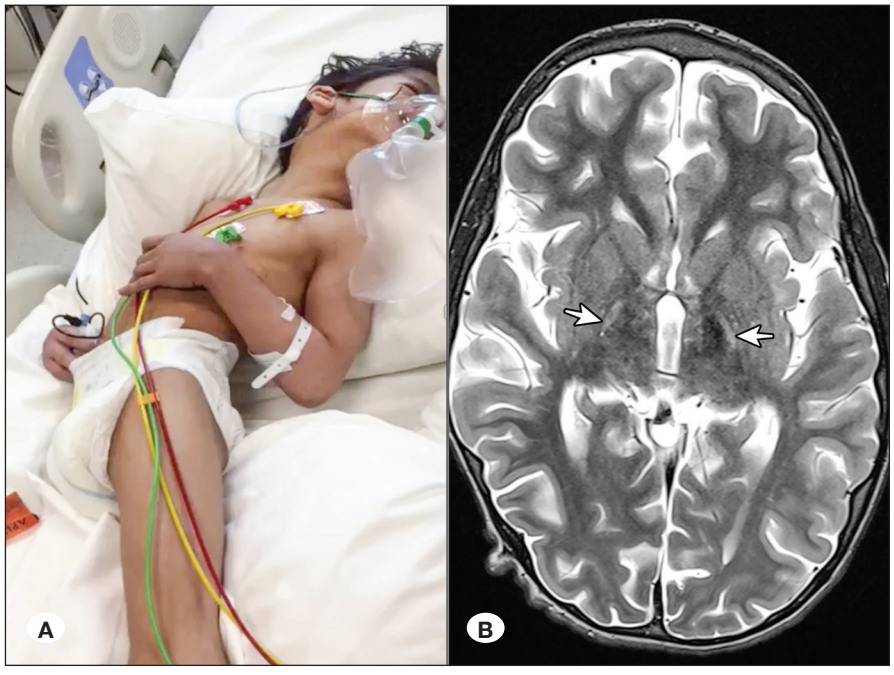
Spastisite cerrahisinde pallidotomi için uygun adayların belirlenmesi, altta yatan nörofizyolojinin derinlemesine anlaşılmasını gerektirir. Özellikle hem distoni hem de spastisiteye sahip karışık motor bozuklukları olan hastaların GPi lezyonlamasından en fazla faydayı gördüğü görülmektedir (9). Preoperatif görüntüleme, özellikle difüzyon tensor görüntüleme (DTI), proton ağırlıklı ultra ince kesit (1mm altında) volumetrik T1 inceleme spastisitenin esas olarak kortikal ve bazal ganglion disfonksiyonundan kaynaklanan hastaları seçmede ve cerrahi işlem planlaması sırasında bazal ganlionların yerini belirlemede yardımcı olmaktadır (18).

Speelman ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, hasta seçiminin önemini vurgulamakta ve baskın distoniye sahip bireylerin, saf spastisiteye sahip olanlardan daha fazla kas tonusunda azalma yaşadığını göstermektedir (19). Bu durum, pallidotominin bazal ganglion disfonksiyonuna bağlı ek motor semptomların eşlik ettiği spastisitenin tedavisinde en etkili olabileceğini düşündürmektedir.

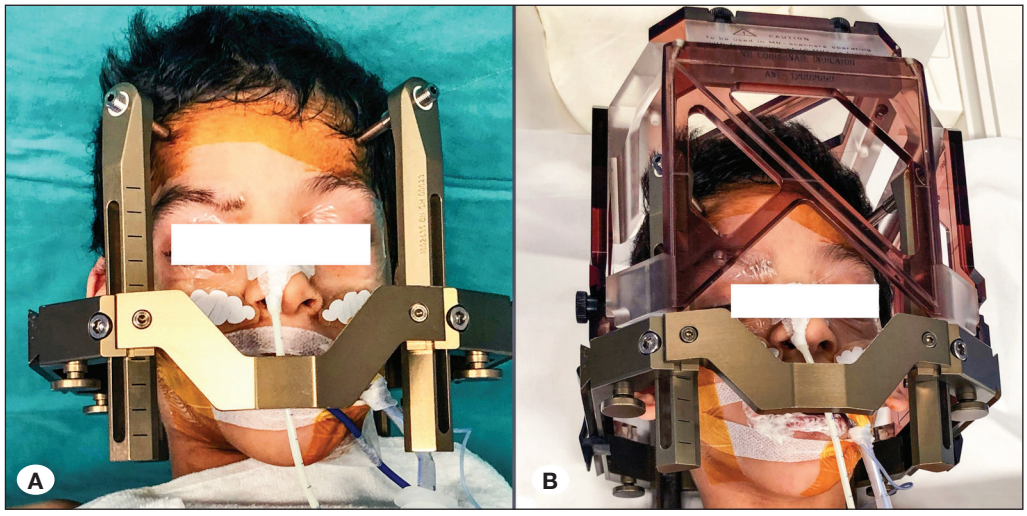
Acıbadem Pediatrik Nöroşirürji bölümü olarak kliniğimizde ağır spastik tetraplejik çocuk olgularda pallidotomi operasyonu uygulanmaktadır (20). Buradaki en büyük amaç çocuğa bilinçli fonksiyon kazandırmaktan çok bakımını kolaylaştırmak, ağrılı spazmlarını azaltarak hastalara ve ailelerine daha konforlu bir yaşam sağlamaktır. Özellikle beslenme bozukluğu ve beraberinde kaşeksi nedenli oldukça ince cilt altı yağ dokusu olan hastalarda derin beyin stimülasyonu operasyonunun olası yabancı cisim komplikasyonlarından (bası, ülserasyon, cilt yarası, pulse jeneratör ve elektrot enfeksiyonu vb.) kaçınmak için kullanılmaktadır (20).

Cerrahi Teknik

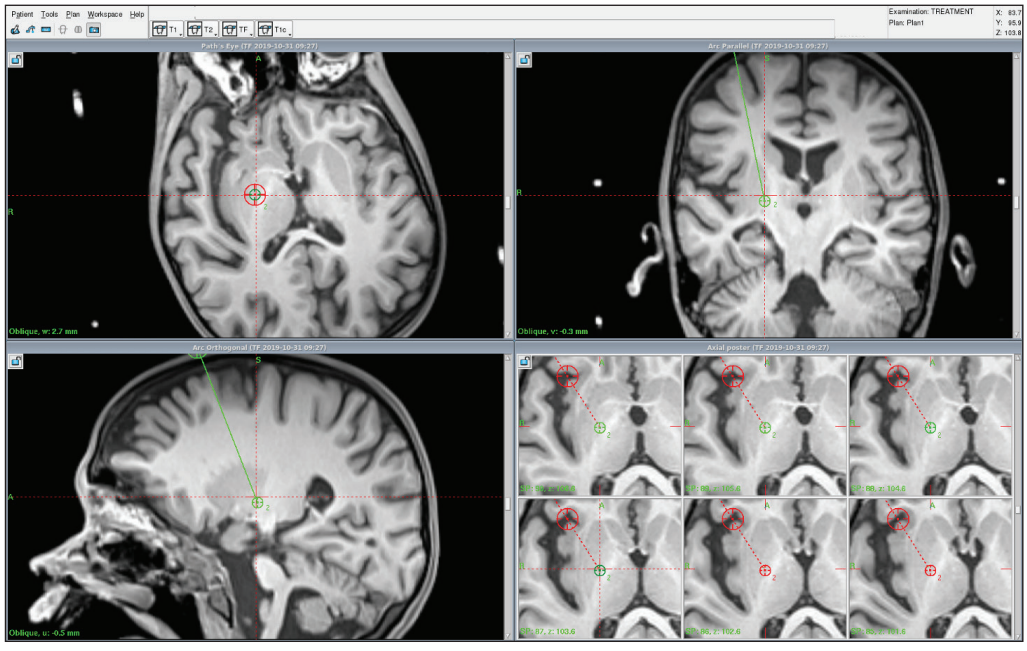
Modern pallidotomi, mikroelektrot kaydı yardımıyla stereotaktik teknikler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nörogörüntülemedeki ilerlemeler, Gpi yerini en az hata ile belirlemeye olanak sağlayarak mikroelektrod kayıt yapılmadan da pallidotomi yapılmasını olanak sağlamış ve pallidotomi komplikasyon riskini azaltmıştır (13). Pallidotomi, DBS'nin tersine kalıcı bir lezyon oluşturur ve bu da hipertonik durumun sürekli olduğu durumlarda uzun süreli kontrol sağlayabilir (7). Kliniğimizde sadece pediatrik olgulara uygulanmaktadır. Olguya öncelikle ameliyat salonunda, genel anestezi altında Leksell G çerçeve takılır. Ardından hasta intraoperatif MR odasına alınır ve ince kesit aksiyal T1, aksiyal T1 kontrastlı ve aksiyal T2 MR görüntülemesi yapılır. Ardından elde edilen görüntüler sistem üzerinden ilgili programa aktarılır. Cerrah programın olduğu bilgisayardan Gpi'ın yerini (hedef) ve gireceği noktayı belirler. Ardından program pallidotomi elektrodu henüz ilerletilmeden geçeceği olası yerleri gösterir. Cerrah titizlikle rotayı ekrandan takip eder. Eğer rota üzerinde major arter, ven ya da ventrikül var ise bu yapılardan uzak olacak şekilde yeni bir rota belirlenir. En güvenilir rota belirlendikten sonra programdan koordinatlar alınır ve stereotaktik sistem üzerinde ayarlanır. Steril örtümü takiben işleme başlanır. Pallidotomi elektrodu hedef noktaya ilerletilir. Ardından hedef noktasında 60 sn boyunca 82 °C de lezyon oluşturulur. Gpi'ın kranio-kaudal uzanımını tam hedeflemek için elektrot vücut sıcaklığına kadar soğuduktan sonra 2mm geri çekilerek bu noktada tekrar lezyon oluşturulur ve işleme son verilir (Şekil 1-6).



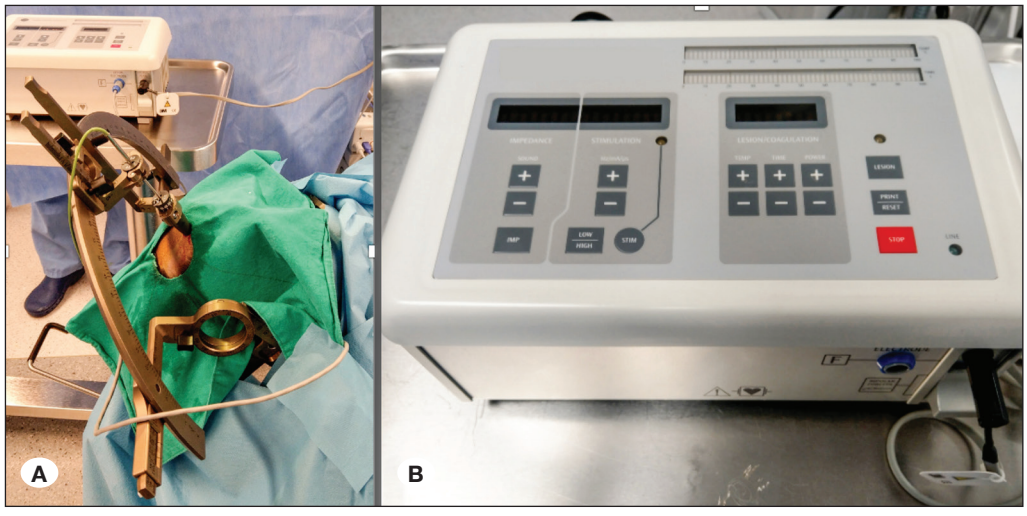
Şekil 1: A) 8 yaş erkek hasta. Kernikterus sekeli olan karışık serebral palsi olgusu. Hasta kasılmalar ve sonucunda solunum zorluğu nedeni ile çocuk yoğun bakım ünitesinde uzun süredir izlenmekte idi. **B)** Aksiyal T2 ağırlıklı imajlarda her iki globus pallidus etkilenmiş, T2 hiperintens olarak izlenmektedir (oklar).



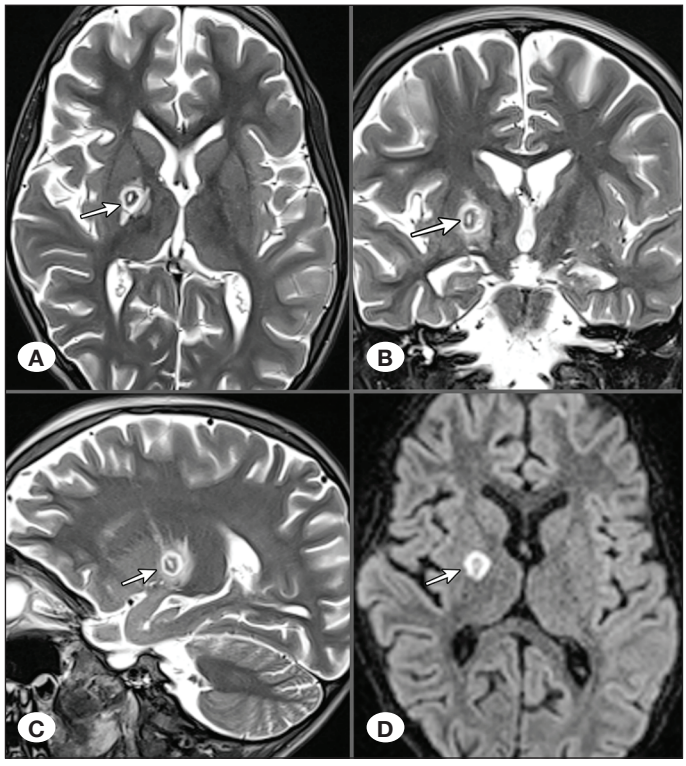
Şekil 2: A-B) Olgu oldukça kaşektik olduğu için yabancı cisim implantasyonu komplikasyonlarından kaçınmak için Gpi derin beyin stimülasyonu önerilmedi. Bunun yerine hastaya lezyon cerrahisi- bilateral pallidotomi önerildi. Resimde olgunun öncelikle sağ radyofrekans (RF) pallidotomi için Leksell G frame takılmış halini görmekteyiz.



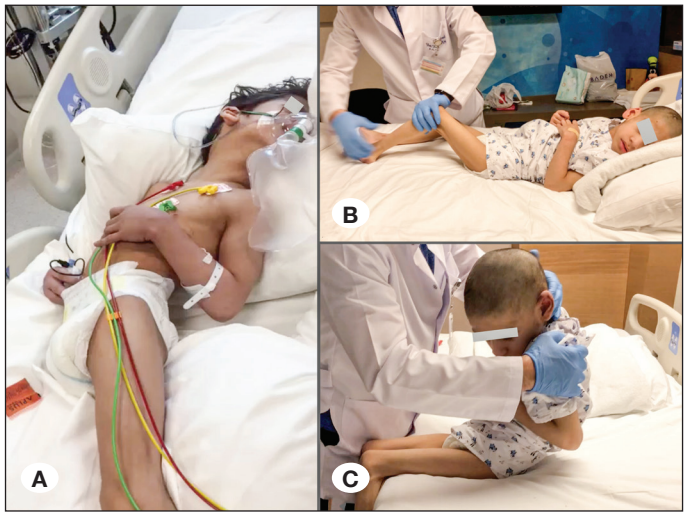
Şekil 3: İlgili stereotaktik programda olgunun kranial MR görüntülemelerini kullanarak RF pallidotomi işlemi için hedef ve giriş noktası belirleme aşaması görülmektedir.



Şekil 4: A) RF pallidotomi işlemi sırasında olgunun ve RF jeneratörünün pozisyonu görülmektedir. **B)** RF jeneratörünün yakından görünümü.



Şekil 5: A,B,C) Olgunun sağ RF pallidotomi işlemi sonrası 1. gün MR görüntülemesinde aksial, koronal ve sagital kesitlerde sağ Gpi lezyonu ve çevresindeki ödem izlenmektedir (oklar). **D)** Olgunun sağ RF pallidotomi işlemi sonrası lezyon alanında diffüzyon kısıtlanması izlenmektedir(ok). Bilateral pallidotominin erken dönem komplikasyonlarında kaçınmak için bilateral pallidotomi işlemi için sağ ve sol taraf lezyonlaması arasında en az 6 ay beklenmektedir. Bu olguda da 6 ay sonra sol pallidotomi planlanmıştır.



Şekil 6: A) Olgunun pre op durumu. Opistotonik pozisyonda, kaşektik, ve yüz mimiklerinden anlaşıldığı üzere yoğun sedasyon altında dahi oldukça ağrılı spazmları mevcut. **B)** Olgunun sağ RF pallidotomi işlemi sonrası 3. gün muayenesi. Olgu çok daha sakin, tüm sedasyonları kesilmiş durumda. Baş, sırt ve bel bölgesinin 'C' şeklinde opustotonik postürü tamamen düzelmiş. **C)** Sağ RF pallidotomi işlemi öncesinde opustotonik postürü (baş, sırt ve bel hiperekstansiyonda) olan olgu destekle oturtulabilir (baş, bel ve boyun fleksiyon postüründe) duruma gelmiş.

Klinik Sonuçlar

Her ne kadar spastisite için pallidotomiyi değerlendiren çalışmalar sınırlı olsa da, mevcut araştırmalar olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır.

Alterman ve ark., distonisi olan hastalarda Gpi pallidotomi sonrası hipertonide önemli iyileşmeler bildirmiştir (1). Benzer şekilde, Gross ve ark., pallidotominin distoni ve karışık hareket bozukluğu olan hastalarda spastisiteyi etkili bir şekilde azalttığını bildirmiştir (7). Speelman ve ark. distoninin baskın olduğu karışık serabral palsi olgularında, GPi lezyonlamasının kas tonusunu azaltarak motor sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Bu durum ayrıca GPi'deki lezyonlamanın, saf distoninin ötesinde daha geniş uygulamalara sahip olabileceğini öne sürmüştür.

Bu bulgular, pallidotomi gibi GPi'yi hedefleyen cerrahilerin hem distonik hem de spastik motor semptomları azalttığını bildiren diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (9, 19).

Sonuç

Pallidotomi, refrakter spastisite tedavisinde, özellikle karışık hareket bozuklukları olan hastalarda umut vadeden fakat az kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Mevcut çalışmalar, GPi lezyonlamasının seçilmiş hastalarda kas tonusunu önemli ölçüde azaltabileceğini ve motor fonksiyonları iyileştirebileceğini göstermektedir. Bazal ganglionların spastisitedeki rolü hakkındaki bilgilerimiz arttıkça, pallidotominin spastisite cerrahisinde giderek daha değerli bir araç haline gelebileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Alterman RL, Kelly PJ: Pallidotomy technique and results: the New York University experience. Neurosurg Clin N Am 9:337-343, 1998
2. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD: The pathophysiology of primary dystonia. Brain 121 (Pt 7):1195-1212, 1998
3. Centen LM, Oterdoom DLM, Tijssen MAJ, Lesman-Leegte I, van Egmond ME, van Dijk JMC: Bilateral Pallidotomy for Dystonia: A Systematic Review. Mov Disord 36:547-557, 2021
4. Dietz V, Sinkjaer T: Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. Lancet Neurol 6:725-733, 2007

5. Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, Hutchison W, Lozano AM, Lang AE: Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 342:1708-1714, 2000
6. Gracies JM: Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. Muscle Nerve 31:535-551, 2005
7. Gross RE, Lombardi WJ, Hutchison WD, Narula S, Saint-Cyr JA, Dostrovsky JO, Tasker RR, Lang AE, Lozano AM: Variability in lesion location after microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease: anatomical, physiological, and technical factors that determine lesion distribution. J Neurosurg 90:468-477, 1999
8. Guridi J, Lozano AM: A brief history of pallidotomy. Neurosurgery 41:1169-1180; discussion 1180-1163, 1997
9. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V: Pallidal stimulation for dystonia. Neurosurgery 55:1361-1368; discussion 1368-1370, 2004
10. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 76:53-61, 1992
11. Lance JW: The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. Neurology 30:1303-1313, 1980
12. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA: Functional neuroanatomy of the basal ganglia. Cold Spring Harb Perspect Med 2:a009621, 2012
13. Lozano AM, Lang AE, Hutchison WD, Dostrovsky JO: Microelectrode recording-guided posteroventral pallidotomy in patients with Parkinson's disease. Adv Neurol 74:167-174, 1997
14. Meyer CH: Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease promptly improves a wide range of voluntary activities--especially gait and trunk movements. Acta Neurochir Suppl 68:37-41, 1997
15. Meyers R, Fry WJ, Fry FJ, Dreyer LL, Schultz DF, Noyes RF: Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. J Neurosurg 16:32-54, 1959
16. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD: Spasticity and muscle contracture following stroke. Brain 119 (Pt 5):1737-1749, 1996
17. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J: Cerebral palsy in children: a clinical overview. Transl Pediatr 9:S125-S135, 2020
18. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, Schrag A, Scaravilli T, Branston NM, Rothwell JC, Marsden CD, Thomas DG, Lees AJ, Quinn NP: A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. Brain 121 (Pt 1):59-75, 1998
19. Speelman D, van Manen J: Cerebral palsy and stereotactic neurosurgery: long term results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52:23-30, 1989
20. Tanrıkulu B, Özek MM: Çocukluk Çağı Olgularda Spastisite ve Hareket Bozukluklarına Yaklaşım: Erişkin Olgulardan Farklılıklar. Türk Nöroşirürji Dergisi 33:98-107, 2022
21. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Curra A, Molfetta L, Abbruzzese G: Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. Biomed Res Int 2014:354906, 2014
22. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P, French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie Study G: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med 352:459-467, 2005

Trigeminal Nevralji Tedavilerinde Gamma Knife Uygulamaları

Dr. Gülşah Öztürk Özlük[1] , Dr. Selçuk Peker[2]

[1]İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji, İstanbul, Türkiye
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Trigeminal nevralji(TN) en sık gözlenen fasyal ağrı olup, klinik bulgular tanı koyma ve tedavi sürecini yönetmek için en önemli verilerdir. TN için farklı sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Nöroşirürji pratiğinde en sık kullanılan sınıflandırma Burchiel sınıflandırmasıdır (5). Kısaca, tip 1; > %50 epizodik ağrı (elektrik çarpması benzeri, keskin, bıçak saplanır gibi), tip 2; > %50 sürekli ağrıyı (yanma, zonklama gibi) belirtir. Trigeminal sinir hasarı sonrası oluşan ağrılar ayrı bir grup olarak değerlendirilir ve bunlar trigeminal nöropatik ağrı (kasıtsız,insidental) ve trigeminal deaferantasyon ağrı (kasıtlı, deaferantasyon) olmak üzere 2 başlıkta toplanır. Semptomatik trigeminal nevralji ise multiple skleroz tanılı hastalarda gözlenen trigeminal nevraljidir. Şiddetli, dayanılmaz ve ilaca dirençli vakalarda cerrahi ve girişimsel işlemler uygulanır.

TN Tedavisinde Uygulanan Cerrahi ve Girişimsel İşlemler

Mikrovasküler dekompresyon (MVD) TN için bilinen en uzun süreli ağrı kontrolüne sahip tedavi yöntemidir (2,6). Perkütan girişimler (radyofrekans ile rizotomi, balon kompresyon, gliserol rizotomi) erken dönemde %90'a varan makul ağrı kontrolü sağlayabilmesine rağmen tedavi sonrası etkinlik birkaç yıl ile sınırlıdır (7). Bu girişimler her hasta için uygun olmayabilir ve uygun hasta gruplarında Gamma Knife radyocerrahi (GKRC) güvenilir tedavi yöntemlerinden biri olarak hastalara sunulabilir. Literatürde GKRC'nin diğer yöntemlerle (MVD, perkütanöz girişimler) randomize kontrollü karşılaştırma yapıldığı bir çalışma bildirilmemiştir. Bildirilen birkaç çalışmada GKRC, MVD ve perkütanöz girişimler arasında ağrı kontrolü oranları karşılaştırılmıştır (3,4, 9,19,22). Karşılaştırma yapan çalışmalardan birinde Gliserol rizotomi ve GKRC sonrası ağrı kontrolü oranı benzer olsa da, rizotominin daha hızlı etki gösterdiği ve yan etki oranının rizotomide daha fazla olduğu bildirilmiştir (9). MVD, GKRC'ye göre daha uzun süreli ağrı giderme sağlarken bunun yanında işitme kaybı, beyin omurilik sıvısı kaçağı, kanama, alt kranial sinir felci ve enfeksiyon gibi ciddi yan etkileri vardır (2,4,22,31).

GKRC'nin TN tedavisindeki yeri

TN'de radyocerrahi 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanmış olup birçok farklı merkezden çıkan yayınlarda GKRC'nin etkinliği ve güvenilirliği bildirilmiştir (10,13,15,18,23,26). Burchiel tip 1 TN günümüzde en çok GKRC uygulanan hasta grubudur ve diğer tip TN'lere göre daha iyi sonuç alındığını bildirilmiştir (15,20,21, 26).

Hedef, Doz, Komplikasyonlar

Hedef ve verilen doz ile ilgili net bir rehber yoktur ve GKRC yapılan merkeze göre değişmektedir. GKRC için Leksell tarafından kullanılan ilk hedef gasser ganglionuydu (11). Ardından yapılan çalışmlarda trigeminal REZ (root entry zone) ve retrogasserian bölgeler hedef alındı. Genellikle önerilen doz aralığı 60-90 Gy olup en sık kullanılan hedef sinirin sisternal kısmıdır (26). Verilecek doz kararı hedefe göre belirlenir ve sıklıkla 80 Gy tercih edilir. Bunun yanında >90 Gy dozlarda komplikasyon sıklığının arttığı bilinmektedir (10,23). En sık gözlenen yan etki trigeminal sinir duysal disfonksiyonudur ve zamanla azalır ve birçok hasta bunu kolaylıkla tolere eder. Anestezi dolorosa, kuru göz sendromu, işitme sorunları ve massater disfonksiyonu daha az görülen yan etkilerdendir (26).

Ağrı Kontrolü

Hasta takibinde tedavi etkinliği değerlendirilirken en sık BNI (Barrow Neurolgical Institute) Ağrı Yoğunluk Skoru kullanılır. Bu skorlama sistemine göre BNI I ağrı yok, BNI II az ağrı var ilaç yok, BNI III ağrı yok, devamlı ilaç kullanımı, BNI IIIb ağrı yok, devamlı ilaç kullanımı anlamına gelir. Ağrıya yanıt veren grup BNI I-IIIb gruplarını içermektedir (10).

TN tedavisinde Radyocerrahi etkinliğini araştıran, 45 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede, GKRC sonrası ilk ağrı kontrolü ortalama 15-78 gün olarak raporlanmıştır (26). Bu derlemede kayda değer çalışma olarak bildirilen 4 çalışmaya göre, GKRC sonrası 7. yıl kalıcı olarak ağrının geçme oranı (BNI I) %32 (12), %22 (8) ve %59,7 (23) olduğu bildirilmiştir. Yine kayda değer olarak belirtilen iki çalışmaya göre 10. yılda kalıcı olarak ağrının geçme oranı %30 (10) ve %45,3 (23) olarak bildirilmiştir. Ağrı kontrolünün uzun vadedeki sonuçlarını içeren Burchiel Tip 1 TN tanılı hastaların dahil edildiği 4 çalışmayı derleyen bir diğer çalışmada 5. yılda ağrı kontrolünde yeterli iyileşmenin (BNI I-IIIb) %46-65 arasında olduğu raporlanmıştır (29). Literatürdeki 503 hasta sayısı ile en büyük seride, hastaların %89'u 1. ayda tedaviye yanıt vermiş ve ağrının tamamen geçmesi için gereken süre 5 ay olarak bildirilmiştir (10). Yapılan bir başka çalışmada 118 aylık takipte ameliyata gerek kalmadan ağrı kontrolü (BNI I-IIIb) oranı 3., 5., 7., 10., ve 12. yıllarda sırasıyla %83.6, %80.3, %75.4, %67.7 ve %67.7 olarak analiz edilmiştir (23). Peker ve ark. tarafından raporlanan 163 hastalık bir çalışmada ağrı kontrolü sağlanma süresi median değeri 25 gündür (1-90 gün) ve hastaların %85'i GKRC sonrası tedaviden fayda görmüştür. Or-

talama 37 aylık takip süresi olan bu çalışmada, cerrahi gerektirmeden yeterli ağrı kontrolü sağlanma oranı (BNI IIIb); 6. ay,1. yıl, 3. yıl, 5. yıl ve 7. yıllarda sırasıyla %79, %76, %67, %59 ve % 55 olarak bildirilmiştir (20).

Literatürde rekürrens oranları %0-52,2(ortalama %24.6, ortanca %23) arasında değişmektedir. Bu kadar geniş aralıkta sonuç olması, çalışmalardaki teknik farklılıklardan kaynaklanmaktadır ve yapılan çalışmaların çoğunda hasta özellikleri ve tedavileri heterojen gruplarda degerlendirilmiştir (17). Tedavi etkinliğini etkileyen birçok farklı parametre analiz edilmiştir. Bir analize göre GKRC sonrası gözlenen yüzdeki uyuşukluk GKRC etkinliği açısından önemli bulunurken bir başka çalışmada anlamsız bulunmuştur (16,20). Radyocerrahi öncesi girişimsel tedavi almayan hastalarda GKRC etkinliğinin daha iyi olduğuna dair çalışmalar mevcutken, bunun önemli bir parametre olmadığı farklı çalışmalarda bildirilmiştir (16,20). Burchiel sınıflandırmasına göre GKRC'nin etkinliği ve ağrıya yanıt verme süresi farklı çalışmalarda analiz edilmiştir (14,16,20,24). Burchiel Tip 2 TN hastalarında Tip 1'e göre ağrının tekrarlama oranı daha yüksek bulunmuştur (14,16,23). Tedaviye yanıt oranını karşılaştıran bir başka çalışmada; GKRC ye Tip1 TN yanıt oranı %89 iken Tip 2 TN %45,5 bulunmuştur (20). Multiple skleroz (MS) tanılı 'Semptomatik TN' serilerinde, klasik trigeminal nevralji hasta gruplarına göre daha kısa süreli ağrı kontrolü sağlanabildiği raporlamıştır (21,27,28,30). 2021 yılında yapılan bir metaanaliz sonucuna göre, GKRC sonrası MS-TN hastalarında ağrıya ilk yanıtın havuzlanmış oranı %83 iken son takiplerinde %47 olarak bildirilmiştir (25). Yapılan bir başka çalışmada ilk ağrı kontrolü oranı %71.4 iken son takipte %50'ye gerilediği gözlenmiştir (21). Komplikasyon oranı MS-TN için başvurulan diğer cerrahi ve girişimsel yöntemlere göre nispeten düşük riske sahiptir (1). Uluslararası Stereotaktik Radyocerrahi Topluluğu (International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS)) tarafından trigeminal nevraljide stereotaktik radyocerrahi uygulanması üzerine yapılan sistematik derlemede, kanıt düzeyine göre nihai öneriler Tablo 1'de sıralanmıştır (26).

Sonuç

Bazı merkezler hastanın komorbiditeleri sebebiyle ilk tedavi seçeneği olarak GKRC'yi sunmaktadır, özellikle multiple skleroz altyapısı olan hastalarda daha düşük risk profili ile tercih edilebilir bir yöntemdir. GKRC; Burchiel Tip1-2 ve semptomatik TN(MS) hastalar için önerilebilen tek minimal invaziv tedavi seçeneğidir. Diğer girişimlere göre en büyük dezavantajı etkinlik için beklenmesi gereken süredir. Ağrının geçmesi için gereken süreyi tolere edebilen hastalarda düşük komplikasyon riski ile güvenle uygulanabilmektedir.

Tablo 1: (International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS)) Uluslararası Stereotaktik Radyocerrahi Topluluğu'nun daha önce yapılmış çalışmaların sistematik analizi sonucunda kanıt düzeyine göre nihai öneri rehberi (26).

Kanıt düzeyi	Öneriler
II	Single-fraksiyon RC hipofraksiyone RC'den daha iyidir.
II	RC sonrası ağrı kontrolü için daha önce cerrahi işlem geçirmek negatif prediktör olmasına ragmen, bu faktör RC yapılmasına engel değildir.
II	Nörovasküler bası RC için negatif bir prediktor değildir
II	Minimal efektif doz 70 Gy
I&II	Sinirin üzerindeki tedavi uzunluğunu artırmayın, sadece 4 mm izomerkez kullanın, 2 izomerkezin (sürekli veya eşmerkezli olarak) kullanılması, benzer başlangıç etkinlik oranlarını sağlar, ancak toksisiteyi arttırır. (Flickinger etkisi olarak adlandırılır) 90 Gy'da ışın kanalı engellemeyi kullanmayın.
II	Anterior ve posterior hedef benzer başlangıç etkinliğine sahiptir.
II	Anterior hedef, posterior hedefe göre daha az oranda hipestezi ve rahatsız edici hipestezi oranına sahiptir
II&III	Ek komplikasyonlar; kuru göz sendromu da dahil olmak üzere yalnızca posterior hedefte gözlenir.
II&III	Anterior hedef, posteriora kıyasla uzun vadede daha yüksek ağrı giderme oranlarına sahiptir (7-10 yıllık takiplerde)
III	Klasik trigeminal nevraljide referans teknik olan MVD'ye alternatif olarak Radyocerrahi önerilmektedir.
III	Ağrının başlangıcından itibaren ilk 3 yıl içerisinde uygulanan Radyocerrahi daha iyi bir başlangıç ağrı kontrolü sağlar
III	Maksimum efektif doz 90 Gy'dir
III	90 Gy üzerindeki dozların etkinlik oranı eşit kalır fakat komplikasyon oranı artar
III	Linac ve Cyberknife Radyocerrahi daha yüksek oranda rahatsız edici hipestezi oranına sahiptir

Anterior hedef; trigeminal sinirin sisternal kısmına, beyin sapından çıkışından yaklaşık 7-8 mm uzağa, 4 mm'lik tek bir atış yapılması. Posterior hedef; sinirin çıktığı noktaya 4 mm'lik tek bir atış yapılması

Kaynaklar

1. Ali SMS, Shafique MA, Mustafa MS, Jafri SAA, Khalil S, Fatima H, Rangwala HS: Effectiveness of gamma knife radiosurgery in the management of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev 47:12, 2023
2. Barker FG, 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD: The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 334:1077-1083, 1996
3. Berger I, Nayak N, Schuster J, Lee J, Stein S, Malhotra NR: Microvascular Decompression Versus Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Decision Analysis. Cureus 9:e1000, 2017
4. Brisman R: Microvascular decompression vs. gamma knife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia: preliminary findings. Stereotact Funct Neurosurg 85:94-98, 2007
5. Burchiel KJ: A new classification for facial pain. Neurosurgery 53:1164-1166; discussion 1166-1167, 2003
6. Burchiel KJ: Trigeminal Neuralgia: New Evidence for Origins and Surgical Treatment. Neurosurgery 63 Suppl 1:52-55, 2016
7. Cheng JS, Lim DA, Chang EF, Barbaro NM: A review of percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. Neurosurgery 10 Suppl 1:25-33; discussion 33, 2014
8. Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, Naqvi SA, Regine WF, Kwok Y: Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature. Clinical article. J Neurosurg 111:351-358, 2009
9. Henson CF, Goldman HW, Rosenwasser RH, Downes MB, Bednarz G, Pequignot EC, Werner-Wasik M, Curran WJ, Andrews DW: Glycerol rhizotomy versus gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia: an analysis of patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:82-90, 2005
10. Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H, Flannery TJ, Flickinger JC, Lunsford LD: Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 112:758-765, 2010
11. Leksell L: Sterotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chir Scand 137:311-314, 1971
12. Little AS, Shetter AG, Shetter ME, Bay C, Rogers CL: Long-term pain response and quality of life in patients with typical trigeminal neuralgia treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 63:915-923; discussion 923-914, 2008
13. Longhi M, Rizzo P, Nicolato A, Foroni R, Reggio M, Gerosa M: Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: results and potentially predictive parameters--part I: Idiopathic trigeminal neuralgia. Neurosurgery 61:1254-1260; discussion 1260-1251, 2007
14. Lucas JT, Jr., Nida AM, Isom S, Marshall K, Bourland JD, Laxton AW, Tatter SB, Chan MD: Predictive nomogram for the durability of pain relief from gamma knife radiation surgery in the treatment of trigeminal neuralgia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 89:120-126, 2014
15. Marchetti M, Pinzi V, De Martin E, Ghielmetti F, Fariselli L: Radiosurgery for trigeminal neuralgia: the state of art. Neurol Sci 40:153-157, 2019
16. Marshall K, Chan MD, McCoy TP, Aubuchon AC, Bourland JD, McMullen KP, deGuzman AF, Munley MT, Shaw EG, Tatter SB, Ellis TL: Predictive variables for the successful treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. Neurosurgery 70:566-572; discussion 572-563, 2012
17. Mousavi SH, Niranjan A, Huang MJ, Laghari FJ, Shin SS, Mindlin JL, Flickinger JC, Lunsford LD: Early radiosurgery provides superior pain relief for trigeminal neuralgia patients. Neurology 85:2159-2165, 2015
18. Nicol B, Regine WF, Courtney C, Meigooni A, Sanders M, Young B: Gamma knife radiosurgery using 90 Gy for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 93 Suppl 3:152-154, 2000
19. Oh IH, Choi SK, Park BJ, Kim TS, Rhee BA, Lim YJ: The Treatment Outcome of Elderly Patients with Idiopathic Trigeminal Neuralgia : Micro-Vascular Decompression versus Gamma Knife Radiosurgery. J Korean Neurosurg Soc 44:199-204, 2008
20. Ozturk G, Samanci Y, Peker S: Long-Term Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery on Pain Control in Trigeminal Neuralgia. Turk Neurosurg 33:691-696, 2023
21. Ozturk Ozluk G, Samanci Y, Haluk Duzkalir A, Senyurek S, Orbay Askeroglu M, Peker S: Gamma Knife radiosurgery for multiple sclerosis-associated trigeminal neuralgia. J Clin Neurosci 126:307-312, 2024
22. Pollock BE, Schoeberl KA: Prospective comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery dorsal root entry zone target as primary surgery for patients with idiopathic trigeminal neuralgia. Neurosurgery 67:633-638; discussion 638-639, 2010
23. Regis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Gaudart J, Levivier M: Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. J Neurosurg 124:1079-1087, 2016
24. Rogers CL, Shetter AG, Ponce FA, Fiedler JA, Smith KA, Speiser BL: Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. J Neurosurg 97:529-532, 2002
25. Spina A, Nocera G, Boari N, Iannaccone S, Mortini P: Efficacy of Gamma Knife radiosurgery in the management of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev 44:3069-3077, 2021
26. Tuleasca C, Regis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, Martinez-Alvarez R, Paddick I, Ryu S, Slotman BJ, Levivier M: Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. J Neurosurg 130:733-757, 2019
27. Verheul JB, Hanssens PE, Lie ST, Leenstra S, Piersma H, Beute GN: Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a review of 450 consecutive cases. J Neurosurg 113 Suppl:160-167, 2010
28. Weller M, Marshall K, Lovato JF, Bourland JD, deGuzman AF, Munley MT, Shaw EG, Tatter SB, Chan MD: Single-institution retrospective series of gamma knife radiosurgery in the treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: factors that predict efficacy. Stereotact Funct Neurosurg 92:53-58, 2014
29. Wolf A, Kondziolka D: Gamma Knife Surgery in Trigeminal Neuralgia. Neurosurg Clin N Am 27:297-304, 2016
30. Xu Z, Mathieu D, Heroux F, Abbassy M, Barnett G, Mohammadi AM, Kano H, Caruso J, Shih HH, Grills IS, Lee K, Krishnan S, Kaufmann AM, Lee JYK, Alonso-Basanta M, Kerr M, Pierce J, Kondziolka D, Hess JA, Gerrard J, Chiang V, Lunsford LD, Sheehan JP: Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia in Patients With Multiple Sclerosis: A Multicenter Study. Neurosurgery 84:499-505, 2019
31. Yang DB, Wang ZM, Jiang DY, Chen HC: The efficacy and safety of microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia in patients older than 65 years. J Craniofac Surg 25:1393-1396, 2014

Nadir Tremor Sendromlarının Tedavisinde VİM ve PSA'nın Çift Hedeflenmesiyle Derin Beyin Stimülasyonu Cerrahisi

Atilla Yılmaz[1], Halit Anıl Eray[2], Murtaza Çakır[3], Mustafa Ceylan[4], Patric Blomstedt[5]

[1]İstanbul Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
[4]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
[5]Derin Beyin Stimülasyonu Ünitesi, Umeå Üniversitesi, Umeå, İsveç

ÖZ

Nadir tremor sendromlarının tedavisinde kullanılan derin beyin stimülasyonu (DBS), özellikle farmakolojik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilen bir yöntemdir. Konvansiyonel talamus VİM stimülasyon cerrahisi etkinliği bilinen ancak ''habitüasyon'' gelişen ve tremorun zamanla kontrolünün zorlaştığı bir DBS hedefidir. PSA (posterior subtalamik alan)'nın da dahil edildiği çift hedefleme yöntemi hakkında literatürde yeterli çalışma bulunmamakta olup bu klinik vaka serisinde tremor azaltılmasında potansiyel bir hedef olan ve özellikle nadir tremor sendromlarında etkili olabileceği öne sürülen PSA ve VİM'nin tek elektrot trasesi ile çift hedeflenmesi yöntemi incelenmiştir. 2019-2023 yılları arasında nadir ve izole tremor sendromları ile 22 hasta, VİM ve PSA'nın bilateral çift hedeflenmesi ile DBS cerrahisi yapılmış; hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası tremor skorları (TRS) çift kör DBS-on/off paternleri gözetilerek incelenmiştir. Hastalar izole kafa tremoru, distonik tremor, ses tremoru, Holmes tremoru ve serebellar tremor, Hepatik ensefalopati tremoru tanıları ile opere edilmiştir. Hastaların tremor sendromlarına eşlik eden ek hiper/hipokinetik hareket bozuklukları yoktur. DBS tedavisi sonrası VİM ve PSA'nın çift hedeflenmesi, nadir tremor sendromlarında umut verici sonuçlar sunmaktadır. VİM ve PSA'nın anatomik yakınlığı, elektrot yerleştirmede esneklik sağlamakta ve bu yaklaşımın başarısını artırmaktadır. Bu bulgular, tremor patofizyolojisinde yer alan traktusların kondanse olarak bulunduğu PSA'nın da hedeflemeye dahil edilmesinin ve stimülasyonunun avantajlarını da ortaya koymakta ve tremor cerrahisinde etkinliği yüksek yeni bir tekniğin uygulanabilirliğini incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Çift Hedefleme, Posterior Subtalamik Alan, Talamus, Tremor Sendromları, Derin Beyin Stimülasyonu

ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS), used in the treatment of rare tremor syndromes, is a preferred method, especially when pharmacological treatment is insufficient. Conventional thalamic VIM stimulation surgery is a well-known DBS target with established efficacy; however, it is also associated with "habituation," making tremor control more difficult over time. There is limited research in the literature on the double-targeting method that includes PSA (posterior subthalamic area). In this clinical case series, the double-targeting of PSA and VIM with a single electrode trajectory, proposed as a potential target for tremor reduction and especially effective in rare tremor syndromes, is examined. Between 2019 and 2023, 22 patients with rare and isolated tremor syndromes underwent bilateral double-targeting DBS surgery of the VIM and PSA; their preoperative and postoperative tremor scores (TRS) were evaluated under double-blind DBS on/off patterns. The patients were operated on with diagnoses of isolated head tremor, dystonic tremor, voice tremor, Holmes tremor, cerebellar tremor, and hepatic encephalopathy tremor. The patients had no accompanying hyper/hypokinetic movement disorders associated with their tremor syndromes. Following DBS treatment, double targeting of the VIM and PSA provides promising results in rare tremor syndromes. The anatomical proximity of the VIM and PSA offers flexibility in electrode placement, enhancing the success of this approach. These findings reveal the advantages of including and stimulating the PSA, where tracts involved in tremor pathophysiology are densely located, as a target, and examine the applicability of a new, highly effective technique in tremor surgery.

Keywords: Double-targeting, posterior subthalamic area, thalamic, tremor syndromes, deep brain stimulation

Giriş

Tremor etkilenen vücut bölgesinin istemsiz, ritmik ve salınım hareketidir. El, kafa, üst ve alt ekstremiteler etkilenebilmekte ve bazen izole olarak, bazen de diğer semptomlarla birlikte ortaya çıkabilmektedir (6). En sık esansiyel tremorla (ET) görülür ve bu durumda genellikle ana ve çoğunlukla tek semptomdur. Aynı zamanda Parkinson hastalığının (PD) da temel semptomlarından biridir. Tremor, izole olarak veya diğer semptomlarla birlikte, distoni, izole baş tremoru, yazarın kramp tremoru, multipl skleroz (MS) ve ortostatik tremor gibi birçok nörolojik durumda da görülebilir (6,27). Bu durumlar, sadece diğer semptomların varlığı açısından değil, aynı zamanda tremor türü, amplitüdü, frekansı, dağılımı ve altta yatan patolojisi açısından da önemli ölçüde farklılık gösterir. Farmakolojik tedavi birincil tedavi yöntemidir, ancak bu durum hastalığa göre değişir. ET ve PD'de genellikle başarılı olsa

da nadir tremor sendromlarında etkili farmakolojik tedavi mevcut değildir (21). Farmakolojik tedavi ile yeterli rahatlama sağlanamadığında, Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) ET ve PD tremorları için etkili olduğunu kanıtlamıştır (26). DBS ayrıca distoni için de yerleşik bir tedavi yöntemi olmakta ve distonik tremorlar üzerindeki spesifik etkileri hakkında çok az yayın bulunmaktadır (11).

Globus pallidus internus (GPi), sıklıkla distoni için DBS hedefi olarak tercih edilirken, subthalamik nukleus (STN) ise PD için tercih edilmektedir. Bunlar mutlak endikasyon-hedef ilişkileri değildir. Hareket bozuklukları ile ilgilenen uzman nörolog ve beyin cerrahının klinik olarak verdiği karara göre hedefleme yapılır. VİM tremor-dominant distoni veya PD'de tercih edilebilir ve ET için geleneksel stereotaktik cerrahi hedefidir (10). Ne yazık ki, nadir tremor sendromları üzerinde VİM DBS'nin etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. VİM DBS'nin nadir tremor koşulları arasında etkinliği konusunda farklı yayınlar mevcuttur. (10). Daha iyi sonuçlar elde etmek için, VIM'in hemen altında yer alan posterior subtalamik alan (PSA) stimülasyonu güncel bir yaklaşımdır. Bu alan, kaudal zona incerta (cZI), dentato-rubro-talamik trakt (DRTT) ve prelemniscal radyasyonlar dahil olmak üzere çeşitli anatomik yapılar içerir (16). DBS etkisinin muhtemelen DRTT liflerinin uyarılması yoluyla elde edildiği, VİM veya PSA hedeflendiği fark etmeksizin önerilmiştir (7). Bu iki bölgenin yakınlığı nedeniyle, elektrotların her iki hedefe de temas edecek şekilde hizalanması mümkündür (3). VİM ve PSA'nın çift hedeflenmesi, iki alanın aynı anda veya ayrı ayrı uyarılmasına olanak tanıyan yeni bir uygulamadır (3). Nadir tremor sendromlarında, cerrahi seri sayısı sınırlıdır (3). Mevcut çalışmamızda, birkaç nadir tremor durumuna bu tür bir çift hedefleme uygulayarak prosedürün etkinliği ve güvenliği incelenmiştir.

Gereçler

2019 ve 2023 yılları arasında, nadir tremor sendromlarına tanıları ile 22 hasta, VİM ve PSA'nın bilateral DBS'si ile tedavi edilmiştir. Olgu serisinde, 7 izole baş tremoru, Abernethy Sendromuna bağlı 1 hepatik ensefalopatik tremor, 2 ses tremoru, 4 distonik tremor ve sekiz Holmes tremoru (2 MS, 2 serebellar hasar ve 4 travma sonrası) olan hastadan oluşmaktadır. Örneklemin demografik ve klinik özellikleri ile tremor skorları ve ilgili semptomları Tablo I'de gösterilmiştir. Hastalar, hareket bozukluğu uzmanları tarafından ameliyat öncesi değerlendirilmiş ve tanı konmuş ve tüm işlemler ilk yazar tarafından gerçekleştirilmiştir. Ameliyat sonrası değerlendirme, iki hareket bozukluğu uzmanı tarafından uygun ölçekler kullanılarak stimülasyon açık/kapalı modlarda körleme yöntemiyle yapılmıştır.

Endikasyonlar

İzole kafa tremoru: Kafa tremoru (KT), ET, servikal distoni, PD ve Holmes tremoru gibi diğer hareket bozukluklarının bir semptomu olabilir, ancak izole olarak da ortaya çıkabilir (4,5). Geçmişte, izole HT olan hastalar genellikle ET tanısı alırdı. Ancak ET'de baş tremoru genellikle el tremorları tamamen gelişene kadar ortaya çıkmaz ve izole baş tremoru artık bir ET varyantı olarak kabul edilmez, ayrı bir varlık olarak kabul edilir (6). İzole baş tremoru olan hastaların hastalık süreleri en az 4 yıldır. Vurgulamak gerekir ki, bir ses tremoru hastası hariç, hiçbir KT hastası vücudun diğer bölgelerinde tremor veya distonik semptomlar mevcut değildir.

Ses tremoru: İzole HT gibi, ses tremoru da diğer durumlarda veya izole olarak ortaya çıkabilir (6,12). İki ses tremoru hastamızdan biri de hafif KT'ye sahipti, ancak başka tremor, distoni veya diğer nörolojik semptomları yoktu. Her iki hasta da konuşma sırasında abductor ve adduktör spazmotik disfoni özellikleri olan titrek, gergin bir ses ve fısıltı benzeri ses dalgalanmaları sergiledi.

Distonik tremor: Distonik tremor (DT), distoni ile etkilenen vücut bölgeleri aynı zamanda tremor semptomları gösterdiğinde belirtilir. Tremor ve distoni vücudun farklı bölgelerinde bir arada bulunuyorsa, bu duruma distoni ile ilişkili tremor denir (11,17). DT düzensiz frekans ve amplitüde sahiptir ve öncelikle üst ekstremiteleri ve boynu etkiler. Örneklemimizde dört hasta bilateral distoni ve üst ekstremitelerde tremor yaşadı. Bunlardan üçü idiyopatik DT'ye sahipti, dördüncüsünde ise durum serebral palsiye ikincildi. Hastaların Burke-Fahn-Marsden Distoni Derecelendirme Ölçeği (BFMDRS) skorları Tablo II'de gösterilmiştir.

Holmes tremoru ve serebellar tremor: Serebellar tremorun bir alt tipi olan Holmes tremoru, genellikle travma, tümörler, enfeksiyon, vasküler patolojiler, nörodejeneratif etiyolojiler (örneğin, MS), neoplastik lezyonlar veya serebellar veya orta beyin hasarlarına ikincil olarak gelişir ve nadiren izole görülür (6,14). Bu, birleştirilmiş dinlenme, postural ve intansiyonel düşük frekanslı (<5 Hz) bir tremordur (21). Sekiz Holmes tremoru hastamızdan iki hastada durum MS'ye, dört hastada travma sonrası, bir hastada serebellar ensefalite ikincil ve bir hastada serebellar tümör rezeksiyon cerrahisinin bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır.

Hepatik ensefalopati tremoru ve Abernethy sendromu: Hastalarımızdan birinde, portal kanın konjenital olarak yön değiştirmesiyle karakterize edilen Abernethy sendromu tanısı vardı. Bu durum, portal venin (PV) olmaması, tip I konjenital ekstrahepatik portosistemik şant veya ince PV dalları nedeniyle olabilir (20). Bu durumlardan herhangi biri, hepatik yetmezliğe ve ardından ensefalopatiye yol açabilir. Hepatik ensefalopatide, parkinsonizm de dahil olmak üzere, genellikle kronik olan ciddi nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (29). Ancak, bildiğimiz kadarıyla, Abernethy sendromundan kaynaklanan tremorlar daha önce literatürde bildirilmemiştir. Hastamızda, üst ve alt ekstremiteleri ve başı etkileyen genelleşmiş bir tremor gelişti. Ayrıca hastada, genellikle hepatik ensefalopatide görülen, gerçek bir tremor değil, negatif miyoklonus olan asteriksis (flapping tremor) de gözlemlenmiştir (20,25).

Ameliyat Planlaması ve Cerrahi Teknik

Elektrot yerleştirme, hastaya lokal anestezi altında Leksell Stereotaktik Sistemi® veya Radionics® Cosman-Roberts-Wells (CRW™) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Hedef(ler), StealthStation™ (Medtronic, Minneapolis, ABD) üzerinde stereotaktik bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirilmiş stereotaktik olmayan 1,5T manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak belirlendi.

Schaltenbrand Wahren Atlası'ndan alınan koordinatlar kullanılarak hedef noktalar, anterior komissür-posterior komissür (AC-PC) hattının yaklaşık 14 mm lateralinde; 4-6 mm posterior ve orta komissür noktası (MCP) seviyesinde bir VIM konumuna karşılık gelmekteydi. PSA, AC-PC hattının 12 mm laterali, 8 mm posterioru ve MCP'nin 4 mm inferiorunda yer alır. PSA'daki

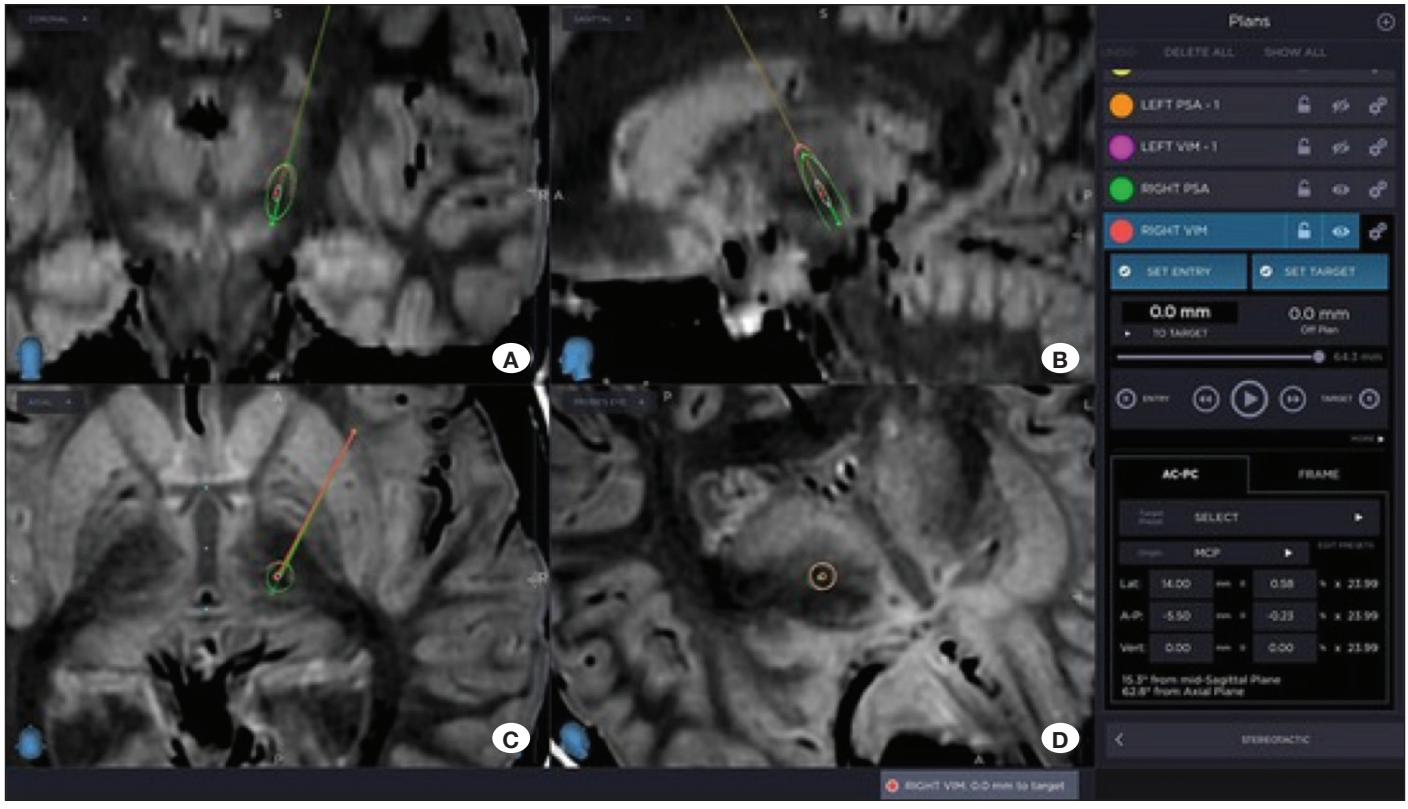
hedef, T2w-MRI taramalarında doğrudan hedefleme kullanılarak belirlendi (20). Kırmızı çekirdeğin maksimum çap seviyesinde ekvatorundan geçen yatay bir çizgi çizildi. PSA'daki hedef nokta, kırmızı çekirdeğin lateral sınırından STN'nin arka ucuna kadar olan mesafenin 2/3'ü kadar bu çizgide tanımlandı (28). VIM hedefi, üçüncü ventrikülün genişliğini ve AC-PC hattı mesafesini dikkate alarak indirekt olarak hesaplandı (1, 28). Yaklaşık hedef, AC-PC hattının arka 1/4 ve 2/4'ünün birleşiminde, MCP derinliğinde ventrikül duvarının 10-11 mm laterali olarak bulunur (28, 8). Elektrotun rotası, koronal ve sagital düzlemlerde VIM hedefine hizalanacak şekilde ayarlandı, böylece en derin temas noktası PSA'daki hedef noktada, üçüncü ve/veya dördüncü temas noktası ise VIM'e ulaşacak şekilde hesaplandı (Şekil 1). Rotalar, vasküler ve periventriküler yapılar dikkate alınarak daha da planlandı.

İki tip elektrot kullanıldı (Boston Scientific DB-2201-30-DC, Valencia, ABD ve Medtronic 3387, Minneapolis, ABD). 3387 elektrotları 10 hastada, DB-2201-30-DC elektrotları ise 12 hastada kullanıldı. 3387 elektrotlarında 4 temas noktası varken, DB-2201-30-DC elektrotlarında 8 omnipolar temas noktası vardır. 3387 elektrotlarında, temas noktaları 1,5 mm uzunluğunda ve aralarında 1,5 mm mesafe vardır, bu da 3387 elektrotlarını 12 mm uzunluğunda yapar. DB-2201-30-DC elektrotlarında ise temas noktaları 1,5 mm uzunluğunda ve aralarında 0,5 mm mesafe vardır, bu da elektrotları yaklaşık 16 mm uzunluğunda yapar. Olasılıksal atlas çalışmalarına göre, dorsal VIM ile ventral PSA arasındaki yaklaşık mesafe 12-14 mm'dir. PSA'daki en derin hedef noktanın Orta Komissür Noktasının yaklaşık 5 mm altında olduğu ve genellikle VIM'in ventral kısmının MCP'ye yakın hedeflendiği göz önüne alındığında, 12 mm uzunluğundaki bir elektrot her iki bölgeyi de kolayca kapsayabilir ve her iki elektrot yeterli dikey hedefleme uzunluğu sağlar (Şekil 2 ve 3) (18).

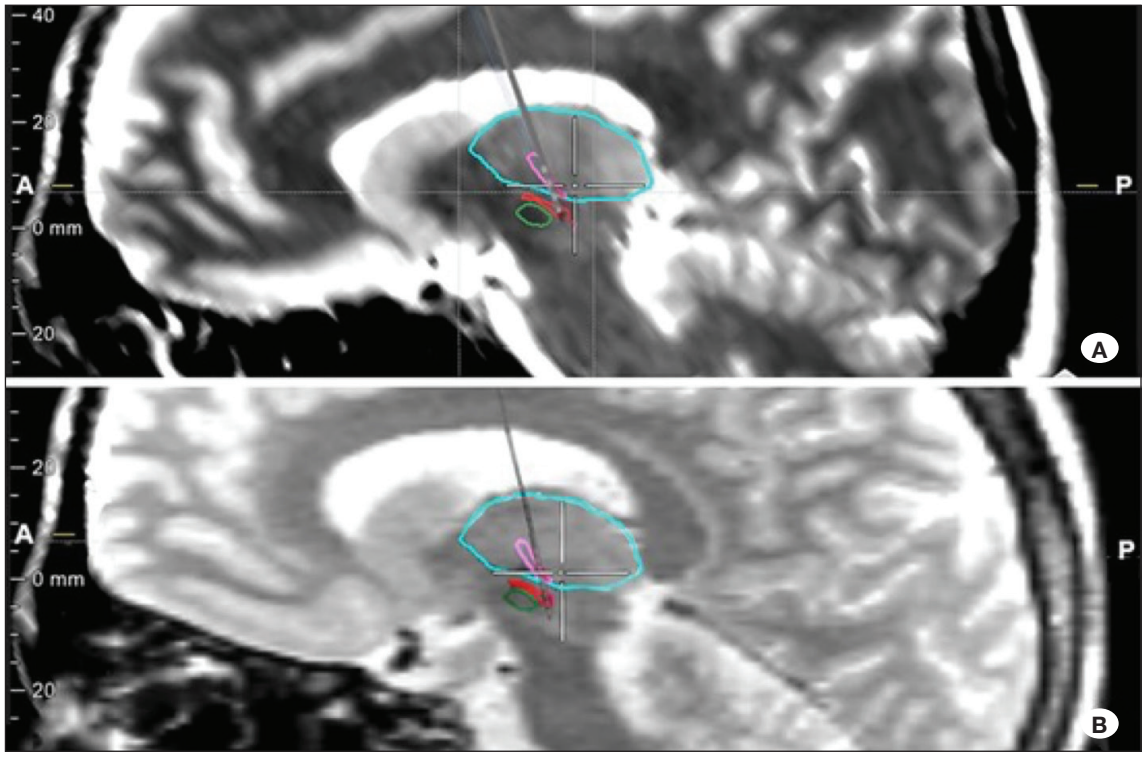
İntroperatif makrostimülasyon, her iki hedef için etkinliği ve yan etki eşiklerini test etmek amacıyla gerçekleştirildi ve gerektiğinde elektrot konumu buna göre ayarlandı. VIM seviyesinde, paresteziye neden olan stimülasyon, daha arka bir lokalizasyonu gösterirken, tonik kas kasılmaları daha lateral bir konumu düşündürdü. PSA seviyesinde ise göz sapması daha ön bir lokasyon olarak yorumlanırken, kas kasılmaları daha lateral, paresteziler daha posterolateral ve ani bulantı ise daha medial olarak değerlendirildi.

Ameliyat sonrası, her iki elektrot yerleştirildikten hemen sonra BT taramaları yapıldı, cerrahi yaralar kapatıldı ve ardından elektrot konumunu değerlendirmek için ameliyat öncesi MRI ile birleştirildi.

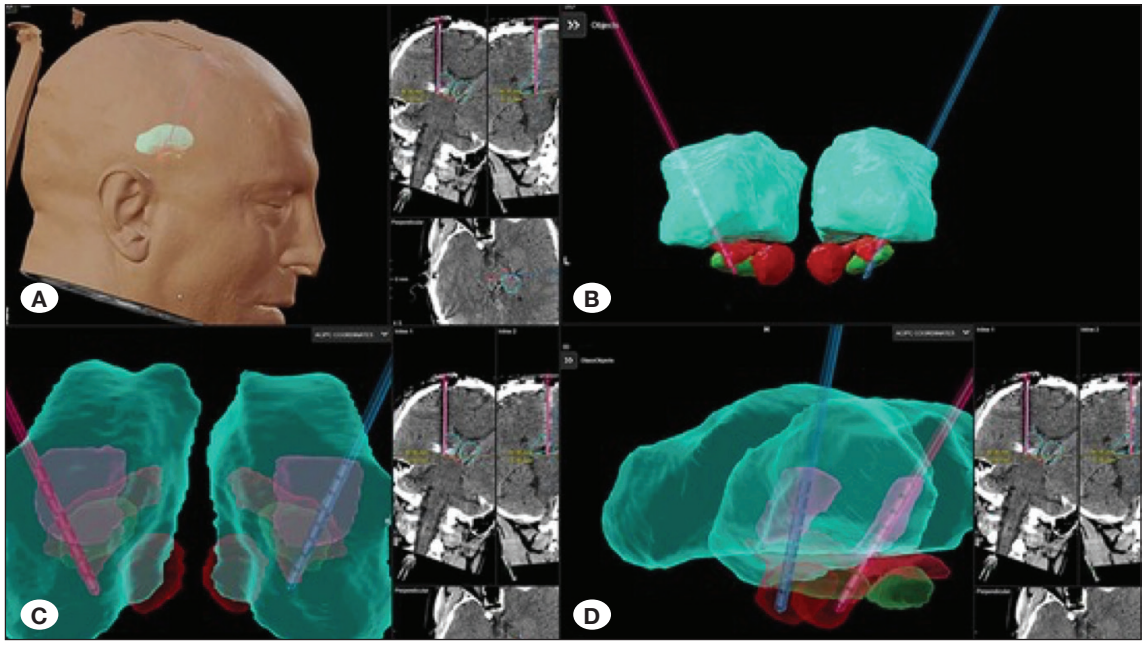
İşlemin ikinci aşamasında, implante edilebilir nabız jeneratörü (Activa® PC, RC Medtronic veya Vercise™ Boston Scientific)



Şekil 1: Tremor Hastalarının Derin Beyin Stimülasyonunda S8 İstasyonu Kullanılarak Çift Hedef Planlaması
A) Yeşil ve turuncu yolların sonunda sağ PSA ve VIM hedeflerinin koronal görünümü.
B) Sağ VIM ve PSA'nın sagittal görünümü; VIM yolu, PSA yolunun üstünde duracak şekilde örtüşmektedir.
C) Sağ VIM ve PSA hedeflerinin, AC, PC ve MCP noktalarının tanımlandığı aksiyel kesiti.
D) VIM koordinatları seviyesindeki örtüşen yolların prob gözüyle görünümü.



Şekil 2: Medtronic 3387 ve DB-2201-30 DC Elektrot İmplantasyonları ile VIM ve PSA
A) VIM ve PSA'ya implant edilen Medtronic 3387 elektrotu kullanılarak ameliyat edilen bir hastanın sagittal görünümü.
B) VIM ve PSA'ya implant edilen DB-2201-30 DC elektrotu kullanılarak ameliyat edilen bir hastanın sagittal görünümü.



Şekil 3: Tremor Hastalarında VIM ve PSA'ya Derin Beyin Stimülasyonu Elektrotlarının İmplantasyonu
A) Hastanın başının sağ sagittal BT taraması rekonstrüksiyonu.
B) Hastanın bilateral talamusunun (turkuaz), VIM'in (pembe), kırmızı çekirdek ve PSA'nın (kırmızı), subtalamik çekirdeğin (yeşil) ve elektrot yerleşimlerinin katı 3D rekonstrüksiyonu.
C) Bilateral hedeflerin şeffaf figürler olarak görüldüğü aksiyel sekans rekonstrüksiyonunun üstten görünümü.
D) VIM ve PSA'daki bilateral stimülasyon hedeflerinin ve elektrot yerleşimlerinin sağ sagittal görünümü.

köprücük kemiğinin altına yerleştirildi ve bir uzatma kablosu ile elektrotlara bağlandı. Ameliyat sonrası elektrot rekonstrüksiyonları, Brainlab Elements stereotaktik planlama yazılımı v. 2.6 (Brainlab AG, Almanya) ve StealthStation™ S8 planlama istasyonu (Medtronic, Minneapolis, ABD) kullanılarak yapıldı.

Ameliyat Sonrası Değerlendirmeler ve Takipler

Elektrot taraması ameliyattan bir gün sonra başlatıldı ve tremor azaltma ve yan etki eşikleri arasında en iyi ilişkiyi gösteren temas noktalarını belirlemek için "sweet spot" analizi yapıldı. Bu temas noktaları kronik stimülasyon için seçildi ve gerektiğinde takip sürecinde optimize edildi.

Hastalar, stimülasyon koşullarından habersiz iki hareket bozukluğu uzmanı tarafından stimülasyon açık/kapalı durumdayken değerlendirildi. Bu değerlendirmeler, TRS, distonik tremor hastaları için BFMDRS-M ve ses tremoru hastaları için Ses Tremoru Derecelendirme Sistemi (VTSS) kullanılarak yapıldı (12). Tüm değerlendirmeler, stimülasyon bir saat açık/kapalı olduktan sonra yapıldı. Hastalar, 2 gün sonra ve 2, 6 ve 12 ay sonra açık/kapalı stimülasyon ile değerlendirildi.

İstatistikler

Sürekli verilerde kullanılan tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, medyan ve aralıktı. Kesikli veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası DBS açık ve ameliyat sonrası DBS kapalı skorlarının karşılaştırılması Friedman testi kullanılarak yapıldı. Farkların kaynağını belirlemek için Friedman'ın çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Sonuçlar

Ameliyat sırasında hastaların ortalama yaşı 38,60 (±8,69) (aralık 23–58) yıl olup, hastaların %65'i erkekti. Ortalama TRS skorları, ameliyat öncesi ortalama 3,70 (±0,57) puandan, ameliyattan 12 ay sonra DBS açıkken 0,45 (±0,68) puana düşmüştür ($p < 0.001$) (Tablo III). Farklı durumlar için tremor iyileşme oranları %50 ile %100 arasında değişmekte olup, ortalama değer %89'dur. Durumların heterojenliği nedeniyle, her birinde DBS'nin etkileri aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Kafa tremoru: İzole baş tremoru olan yedi hastadan birinin ameliyat öncesi TRS skoru 2, bir hastanın 3 ve beş hastanın 4 puandı. Bu hastalardan altısında TRS skorları 0 puana geriledi. Yedinci hastada, skor ameliyattan sonra başlangıçta 4 puandan 1 puana düşürüldü. Bu hastada sağ elektrotun optimal yerleştirilmediği düşünüldü ve ikinci bir işlemde yeniden konumlandırıldı. Ancak bundan sonra sol elektrot enfeksiyon nedeniyle çıkarılmak zorunda kaldı ve 3 ay sonra yeniden yerleştirildi. Yeniden implantasyondan sonra hastanın TRS skoru ameliyattan 12 ay sonra 1 puana geriledi.

Ses tremoru: Ses tremoru olan hastalardan birinde başlangıçta yapılan video nazolaringoskopide damak, dil tabanı, faringeal duvarlar ve gırtlakta orta şiddette tremor (VTSS: 2), ses tellerinde ise şiddetli tremor (VTSS: 3) tespit edildi. Diğer ses tremoru hastasında ise faringeal duvarlar ve gırtlakta orta şiddette tremor (VTSS: 2), ses tellerinde ise şiddetli tremor (VTSS: 3) mevcuttu. DBS cerrahisinden sonra, her iki hasta da ses tellerindeki tremor için VTSS'de sadece 1 puan (hafif tremor) aldı.

Distonik tremor: Dört DT hastasından üçü üst ekstremitelerde DT'den eşlik etmekte ve dördüncü hastada tremor ile birlikte genelleşmiş distoni mevcuttu. Bu hastalardan üçünde, ameliyat sonrası stimülasyonla tremor tamamen ortadan kalktı ve TRS ameliyat öncesi 4 puandan 0 puana geriledi. Dördüncü hastada ise TRS, ameliyat öncesi 4 puandan ameliyat sonrası stimülasyonla 1 puana geriledi. Bu alt grubun ameliyat öncesi BFDR-MS-M skorları, ameliyat öncesi ortalama 18 puandan stimülasyon açıkken ortalama 5 puana (yüzde 72 iyileşme) geriledi.

Holmes tremoru: Holmes tremoru alt grubundaki sekiz hasta, ortalama TRS skorunda 3,87'den 0,75'e (% 80) bir düşüş gösterdi. Bu hastalardan dördünde (üçü travma ve biri MS), ana skor, el tremoru skoru ve el yazısı skorları 4'ten 0'a (% 100) geriledi. Diğer iki hasta (biri travma ve biri MS) 3'ten 0'a (% 100) iyileşme gösterdi. Geriye kalan iki Holmes tremoru hastası (serebellar hasar), 4 puandan 2 puana (% 50) geriledi.

Hepatik ensefalopati tremoru ve Abernethy sendromu: Ana TRS skoru ve el tremoru skoru 4'ten 1'e (% 75) düşerken, el yazısı ve HT skorları 3'ten 1'e (% 66) düştü.

Stimülasyon parametreleri, hastaların tremor azaltma ve yan etkiler açısından analiz edildi ve en derin kontaktan başlayarak 60 µs, 130 Hz. ve küçük artışlarla amplitüd artışı kullanıldı. En geniş terapötik pencereye sahip kontakt noktası, daha fazla optimizasyon ve kronik stimülasyon için seçildi. Ancak, VIM veya PSA'da tek bir temasla yeterli tremor baskılaması sağlanamazsa, diğer hedefte ikinci bir temas noktası eklenir ve çift hedef stimülasyonu değerlendirildi.

Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

PSA yakınında bazı stimülasyon kaynaklı yan etkiler, intraoperatif makrostimülasyon sırasında ortaya çıkabilir ve daha sonra kaybolabilir. Bu durum genellikle parestezi ve dizartri ile ilgilidir. Parestezi için, bu genellikle VIM için olduğu gibi ortaya çıkar, ancak daha yavaş kaybolur. Bu nedenle, geçici olup olmadıklarına karar vermek için uzun süre beklemek gerekir. Dizartri açısından, bu bazen PSA'da görülür; ancak deneyimlerimize göre, asla uzun vadeli sonuçları etkilemez. Ancak bu, elektrotun anatomik açıdan iyi yerleştirilmesi durumunda geçerlidir. Elektrot çok lateralse, dizartrinin kapsüler tutuluma bağlı olması muhtemeldir ve adaptasyonun gerçekleşmesi olası değildir.

Stimülasyonun başlamasıyla birlikte dokuz hastada parestezi, ataksi, yürüme bozuklukları ve dizartri gibi çeşitli yan etkiler gözlemlendi. Parestezi, dokuz hastada görülen en yaygın yan etkidir ve stimülasyon ayarlamaları yapılmadan dakikalar içinde geçmiştir. Bir hastada, ilk elektrotun implantasyonundan sonra belirgin dizartri gelişti. Bu durum 2 hafta sürmüş ve stimülasyon ayarları değiştirilmeden kendiliğinden düzelmiştir. 2 hastada stimülasyon kaynaklı ataksi belirtileri gelişmiş ve pil ayarlarının düzenlenmesi ile düzelmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, çift hedefli DBS, %50-100 arasında değişen tremor azalması ile ortalama %89'luk tatmin edici bir iyileşme

sağlamıştır. Nadir görülen tremorlar için DBS'nin kullanımı sınırlıdır. Dolayısıyla, yayınlanan hasta sayısı ve bu konudaki bilgimiz de sınırlıdır. Tek merkezli 22 hastadan oluşan kohort, şimdiye kadar yayınlanmış en büyük nadir tremor olgu serisidir. Çeşitli durumların sınırlamaları ve heterojenliğine rağmen, bu çalışmanın alana değer kattığına inanıyoruz. Mevcut literatür, DBS'nin nadir tremor durumlarında genellikle ET ve PD gibi durumlara kıyasla daha az etkili olarak algılandığını öne sürmektedir. Ancak, nadir tremor durumları arasında büyük farklılıklar vardır (10). Kronik stimülasyon, nöronal devrelerde patolojik osilasyonlarda değişiklikler yaratır, bu da stimülasyon kapalı analizini daha zor hale getirir. Ancak, nöromodülasyon etkilerini hemen geri döndürmek mümkün olmasa da stimülasyonun akut kesilmesinden sonraki semptomları önceki durumlarla karşılaştırmak yine de mümkündür (13).

Distonide, GPi tercih edilen hedeftir (22). Bununla birlikte, bazı çalışmalar, PSA ve talamus DBS'sinin distonik semptomlar üzerindeki olumlu etkilerini bildirmiş ve kesin patofizyolojik etki modeli üzerinde bir fikir birliği yok gibi görünmektedir (15). VIM DBS'nin etkisi, DT'nin tremor bileşeni ile sınırlı görünmektedir (10). PSA DBS üzerine yapılan çalışmalar azdır, ancak Dr. Savaş bu tedavinin alt talamus, cZI ve Forel alanlarındaki lezyonlar üzerinde belirgin etkileri olduğunu gösteren bir olgu serisi yayınlamıştır (24). KT ve ses tremorları için DBS, bunlar ET'nin semptomları olduğunda literatürde bildirilmiştir (6). Ancak, izole KT veya ses tremoru için DBS nadirdir. Hepatik ensefalopati tremor sendromunun nöroşirürjik tedavisi daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Farmakolojik tedavilerin sınırlılıkları göz önüne alındığında, DBS, seçilmiş hastalarda bu durum için geçerli bir tedavi seçeneği oluşturabilir.

Holmes tremoru, MS hastalarının %25-58'inde gelişir (19). Tremor yanıtları genellikle uzun vadede relapslarla seyreder (3). Bu gibi durumlarda, DBS hedefi çoğunlukla VIM olmuştur. Kobayashi, VIM ve PSA hedeflerinin stimülasyonunu karşılaştırmış ancak hiçbirinin üstün sonuç vermediğini bulmuşlardır (14). Farklı hedefleri düşündüğümüzde durum daha da karmaşık hale gelir. Geleneksel olarak, nadir tremorlar için tercih edilen hedef VIM olmuştur. Ancak, ET'de VIM, bir dereceye kadar artık PSA DBS ile değiştirilmektedir.

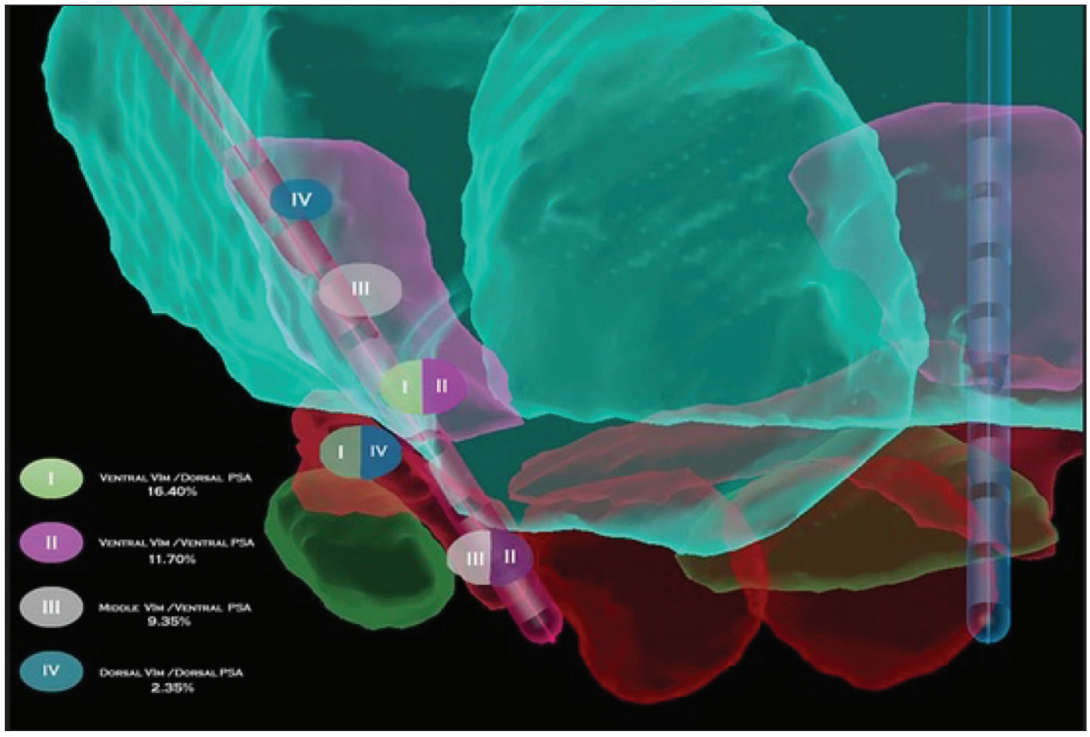
Lezyonel PSA cerrahisinin, tremorlar için genel olarak etkili olduğu ve birçok nadir tremor vakasında kullanıldığı bilinmektedir (24). Açık çalışmalar ve yakın zamanda yapılan iki randomize kör deneme, cZI/PSA DBS'nin, tremor yanıtı oluşturduğu ve akım etkinliği açısından VIM DBS'den üstün olduğunu öne sürmüştür (28). Nadir tremor sendromları için rapor sayısı çok sınırlıdır. ET hastalarında VIM ve PSA'nın çift hedeflenmesine yönelik birkaç çalışma yapılmıştır (3). Ancak bildiğimiz kadarıyla, bu nadir tremor durumları için çift hedef DBS hakkında yapılan ilk rapordur.

Nadir tremorlar için VIM DBS üzerine yapılan mevcut araştırmalar, tedavinin genellikle sınırlı etkilere sahip olduğunu ve alışmanın yaygın olduğunu öne sürmektedir. Bazı çalışmalar, PSA DBS'de alışmanın daha az sorun olduğunu bulmuş ve PSA DBS'nin, proksimal kasları etkileyen orta hat tremorları için daha iyi bir seçenek olduğunu öne sürmüştür (10,23). Tremora sebep olan patolojik traktuslar, PSA'nın yakınında yoğun bir şekilde paketlenmiş, ancak VİM'e doğru seyrek olarak dağılmıştır (3,2). Hem cZI hem de DRTT'yi içeren PSA'nın uyarılması, bazı çalışmalara göre, daha iyi klinik sonuçlar sağlayabilir. Bu tremor baskılaması bazen DRTT'nin yakınındaki stimülasyona, bazen de cZI'nin kendisinin lezyon cerrahisi ve stimülasyonuna bağlanmıştır ve PSA, tremor durumlarında tercih edilen bir DBS hedefi olabilir (7,3).

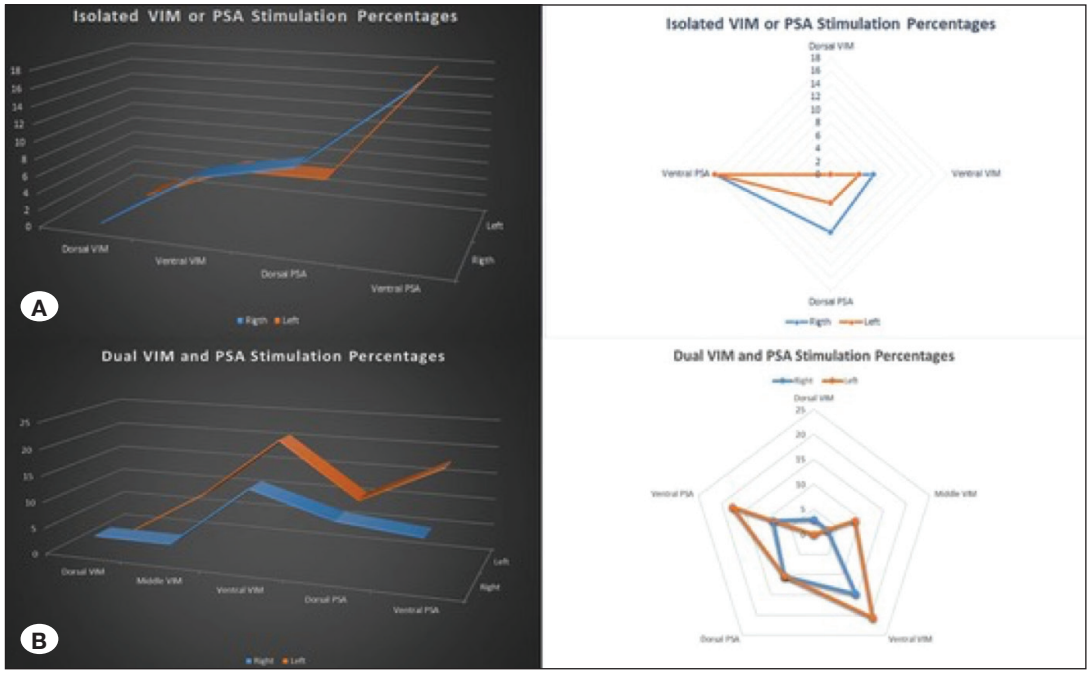
Çalışmamızda, uzunlukları farklı olan iki farklı elektrot kullanıldı: Medtronic 3387 (Minneapolis, ABD) ve DB-2201-30-DC (Boston Scientific, Valencia, ABD). Daha kısa temas uzunluğuna sahip elektrot kullanılması, sınırlı temas mesafesi nedeniyle hedeflerde dorsal ve ventral temas yerleşimini hesaplamada zorluklara neden olabileceğinden dezavantajlı kabul edilebilir. Ancak daha fazla temas sayısı ve dolayısıyla yüzey alanına sahip elektrot, dikey yörünge hataları durumunda daha fazla temas yüzeyi sağlamakla birlikte, dorsal ve ventral temas yörüngesinin dikey hesaplamasını da gerektirir. Hesaplama titizlikle yapıldığında, VIM'in aktif tremor yanıt bölgesi (ventral kısım) ile PSA'nın en ventral kısmı arasındaki mesafenin 12 mm'den az olması, bu alanların her iki elektrot tarafından da kolayca kapsanabilmesine yardımcı olur (Şekil 2 ve Şekil 3) (9). Bu alanlar bir süreklilik olarak görülebilir. Bireysel hastalarda en büyük semptom rahatlamasını sağlayan elektrot temaslarının dağılımını incelediğimizde, optimal pozisyonlar çift hedef stimülasyonunda ventral VIM ve dorsal PSA ve ventral PSA etrafında yoğunlaşmıştır. Yine de geniş bir varyasyon vardı ve bazı hastalar izole PSA / VIM stimülasyonundan yararlanırken, diğerleri çift hedef stimülasyonundan daha fazla yararlandı.

İki hedefin yan etki profilleri farklıdır; geçici parestezi ve yürüme bozuklukları PSA stimülasyonunda daha olasıdır, oysa disartri VIM stimülasyonunda daha sık olabilir (13). Bu farklar ışığında, 75 µs'nin PSA stimülasyonu için yüksek bir nabız genişliği olarak kabul edilebileceği öne sürülebilir. Ancak deneyimlerimize göre, hastalar PSA'da bu tür artışları VIM'dekine göre yan etkilerin ortaya çıkması olmaksızın daha iyi tolere ettiği görülmektedir. Ayrıca, nadir tremor sendromları olan hastalar, düzenli stimülasyon parametrelerine yetersiz yanıt vermeye eğilimlidir ve daha yüksek amplitüd ve PW parametrelerine ihtiyaç duyulabilir.

Bu çalışma, VIM ve PSA'yı karşılaştırmayı veya hangisinin daha iyi bir hedef olduğunu belirlemeyi amaçlamamıştır. Ayrıca, ikisinin kombinasyonunun DBS'de bireysel yapılardan üstün olduğunu göstermeyi amaçlamamıştır. Pratik açıdan bakıldığında, bu iki hedef, çoğu hastada belirgin bir dezavantaj olmaksızın birleştirilebilir. Doğrudan bir karşılaştırma yapılamasa bile, bu çalışmadaki çift hedeflemenin sonuçları, nadir tremor durumlarında yalnızca VIM DBS için daha önce bildirilen sonuçlarla karşılaştırıldığında olumludur.



Şekil 4: Tremor Hastalarında Derin Beyin Stimülasyonu Elektrot ve Stimülasyon Dağılımı**
VIM'in dorsal, orta ve ventral alanlarının; PSA'nın dorsal ve ventral bölgelerinin ortalama çift hedef stimülasyon oranları gösterilmiştir. I olarak belirtilen yeşil daire, ventral VIM ve dorsal PSA stimülasyonunu temsil eder; II olarak belirtilen pembe daire, ventral VIM / ventral PSA'yı temsil eder; III olarak belirtilen gri daire, orta VIM / ventral PSA'yı temsil eder ve IV olarak belirtilen mavi daire, dorsal VIM / ventral PSA çift hedef stimülasyon alanlarını temsil eder.



Şekil 5: İzole VIM, PSA ve VIM/PSA Çift Hedef Stimülasyon Oranları**
A) Tek hedef stimülasyonu alan hastalar çizgi ve radar grafiklerinde gösterilmiştir. Bireysel olarak uyarılan alanlar, dorsal, orta, ventral VIM veya dorsal ve ventral PSA içindedir.
B) Çift stimülasyonlara dahil olan VIM ve PSA içindeki bölgeler ve bu bölgelerin stimülasyon oranları çizgi ve radar grafiklerinde gösterilmiştir.

Tablo I: Hastaların Klinik Değerlendirmesi, Tremor Tipleri ve TRS Skorları

Hastalar	Cinsiyet	Yaş	Tanı	DBS Hedefi	Preop Semptomlar	Preop TRS	Preop El Tremoru	Preop Medikasyon	El yazısı TRS skoru	Periop Komplikasonlar	Postop 2. Ay TRS DBS-off	Postop 2. Ay TRS DBS-on
I	E	37	Kafa Tremoru	PSA+Vim	Horizontal Tremor	Ilımlı Amplitüd <2cm: 2	Başlangıç semptomu yok	Propranolol Primidone	Başlangıç semptomu yok	yok	2	0
II	E	45	Kafa Tremoru	PSA+Vim	Horizontal ve Vertikal Tremor	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	Başlangıç semptomu yok	Propranolol Primidone	Başlangıç semptomu yok	Sol elektrot, enfeksiyon gelişiminin ardından çıkarıldı; 6 ay sonra aynı yere ve aynı yörünge ile yeniden implante edildi.	4	1
III	E	47	Kafa Tremoru	PSA+Vim	Horizontal ve Vertikal Tremor	Şiddetli Amplitüd > 4cm: 4	Başlangıç semptomu yok	Propranolol Primidone	Başlangıç semptomu yok	Yok	4	0
IV	K	54	Kafa Tremoru	PSA+Vim	Horizontal Tremor	Belirgin Amplitüd 2-4cm: 3	Başlangıç semptomu yok	Propranolol Primidone	Başlangıç semptomu yok	Abrazyon nedeniyle çıkarıldı; enfeksiyonun iyileşmesi için 6 ay bekleniyor.	3	0
V	E	38	Kafa Tremoru	PSA+Vim	Horizontal Tremor	Belirgin Amplitüd 2-4cm: 3	Başlangıç semptomu yok	Propranolol Primidone	Başlangıç semptomu yok	Yok	3	0
VI	E	58	Kafa Tremoru	PSA+Vim	Horizontal ve Vertikal Tremor	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	Başlangıç semptomu yok	Propranolol Primidone	Başlangıç semptomu yok	Yok	4	0
VII	E	37	Kafa Tremoru	PSA+Vim	Horizontal Tremor	Belirgin Amplitüd 2-4cm: 3	Başlangıç semptomu yok	Propranolol Primidone	Başlangıç semptomu yok	Yok	3	0
VIII	E	44	Hepatik Ensefalopati Tremor	PSA+Vim	Üst ekstremiteler ve kafa tremoru	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	4	-	Belirgin şekilde okunaksız: 3	Yok	4	1
IX	E	38	Idiopatik Distonik Tremor	PSA+Vim	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor alt ekstremitelerde	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	4	Propranolol, Primidone Rivotril	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	1
X	E	23	Serebral Palsi Distonik Tremoru	PSA+Vim	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	3	Propranolol Primidone	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	0
XI	K	36	Jeneralize İdiyopatik Distonik Tremor	PSA+Vim	Jeneralize distonik semptomlar üst ve alt ekstremitelerde, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Şiddetli Amplitüd > 4cm: 4	4	Propranolol, Tetrabenazine Clonazepam	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	0
XII	E	38	İdiyopatik Distonik Tremor	PSA+Vim	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	4	Primidone, Aripiprasole	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	0
XIII	K	38	MS Holmes Tremor	PSA+Vim	Dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	4	Propranolol Primidone	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	0

Tablo I devam

XIV	E	37	Travmatik Holmes Distonik Tremor	PSA+Vim	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Şiddetli Amplitüd > 4cm: 4	4	Propranolol Primidone	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Geçici dizartri, ikinci aşama ertelendi, 2 hafta içinde düzeldi	4	0
XV	K	36	MS Holmes Tremor	PSA+Vim	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde Kafa ve el tremoru	Belirgin Amplitüd 2-4cm: 3	3	Propranolol Primidone	Belirgin şekilde okunaksız: 3	Yok	3	1
XVI	K	24	Holmes Tremor Serebellar Ensefalit Sonrası	PSA+Vim	Sağ baskın bilateral istemli ve dinlenme tremoru, üst ekstremitede, gövde ataksisi ve baş ile gövde tremoru	Şiddetli Amplitüd > 4cm: 4	4	Propranolol Primidone	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	2
XVII	K	25	Serebellar Tremor Serebellar kitle eksizyonu sonrası	PSA	Sol baskın bilateral istemli ve dinlenme tremoru, üst ekstremitede ve ataksi	Şiddetli Amplitüd 4cm: 4	4	Propranolol Primidone	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	2
XVIII	E	42	Travmatik Holmes Tremor	PSA+Vim	Üst ekstremitede asimetrik dinlenme ve kinetik tremor	Şiddetli Amplitüd > 4cm: 4	4	Propranolol	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Ameliyat Sonrası Ataksi IPG programlaması ile düzeldi	4	0
XIX	E	36	Travmatik Dystonik Holmes Tremor	PSA+Vim	Üst ekstremitede distonik semptomlar, üst ekstremitede dinlenme ve kinetik tremor	Şiddetli Amplitüd > 4cm: 4	4	Propranolol	Anormal kalemi tutamıyor: 4	Yok	4	0
XX	K	39	Travmatik Dystonik Holmes Tremor	PSA+Vim	Üst ve alt ekstremitede distonik semptomlar, üst ekstremitede dinlenme ve kinetik tremor	Şiddetli Amplitüd > 4cm: 4	3	Propranolol	Belirgin şekilde okunaksız: 3	Yok	4	1

Hastalar	Cinsiyet	Yaş	Tanı	DBS Hedefi	Preop Semptomlar	Preop VTSS Skoru	Preop TRS	Postop 2.ay VTSS DBS-off	Postop 2.ay VTSS DBS-on	Postop 2.ay TRS
XXI	K	58	İzole Ses Tremoru	PSA+Vim	Konuşma sırasında dalgalanmalar, istemsiz ses gerginliği	damak: 0 dilin tabanı: 2 faringeal duvarlar: 1 gırtlak: 1 ses telleri: 3	Başka etkilenen vücut bölgesi yok	damak: 0 dilin tabanı: 2 faringeal duvarlar: 1 gırtlak: 1 ses telleri: 3	damak: 0 dilin tabanı: faringeal duvarlar: gırtlak: ses telleri:	Başka etkilenen vücut bölgesi yok
XXII	K	77	Ses ve Kafa Tremoru	PSA+Vim	Konuşma sırasında dalgalanmalar, istemsiz ses zorlanması	damak: 0 dilin tabanı: 0 faringeal duvarlar: 2 gırtlak: 2 ses telleri: 3	Eşlik Eden Baş Tremoru TRS skoru: 2	damak: 0 dilin tabanı: 0 faringeal duvarlar: 2 gırtlak: 2 ses telleri: 3	damak: 0 dilin tabanı: 0 faringeal duvarlar: 2 gırtlak: 2 ses telleri: 3	Eşlik Eden Baş Tremoru TRS skoru: 0

Tablo II: Distonik Tremor Hastaları ve BFMDRS Skalası

Hastalar	Cinsiyet	Yaş	Tanı	DBS Hedef	Op Yılı	Preop Semptomlar	Preop BFMDRS-M Skor provocation/severity/total*	Postop 2.ay DBS off	Postop 2.ay DBS on
II	E	38	İdiyopatik Distonik Tremor	PSA+Vim	2/22/2022	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 2/2 Sağ kol: 2/3 Sol kol: 1/1 Gövde: 2/1 Sağ bacak: 2/3 Sol bacak: 0/0 Toplam: 17	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 2/2 Sağ kol: 2/3 Sol kol: 1/1 Gövde: 2/1 Sağ bacak: 2/3 Sol bacak: 0/0 Toplam: 17	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 1/1 Sağ kol: 0/0 Sol kol: 0/0 Gövde: 0/0 Sağ bacak: 0/0 Sol bacak: 0/0 Toplam: 0.5
III	E	23	CP Dyston-ic Tremor	PSA+Vim	3/19/2020	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Gözler: 0/1 Ağız-Konuşma: 0/1 Yutma: 0/1 Boyun: 2/1 Sağ kol: 3/3 Sol kol: 3/2 Gövde: 2/3 Sağ bacak: 0/0 Sol bacak: 0/0 Toplam: 23.5	Gözler: 0/1 Ağız-Konuşma: 0/1 Yutma: 0/1 Boyun: 2/1 Sağ kol: 3/3 Sol kol: 3/2 Gövde: 2/3 Sağ bacak: 0/0 Sol bacak: 0/0 Toplam: 23.5	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 1/1 Sağ kol: 2/2 Sol kol: 1/2 Gövde: 1/2 Sağ bacak: 0/0 Sol bacak: 0/0 Toplam: 11
IV	K	36	Jeneralize İdiyopatik Distonik Tremor	PSA+Vim	8/3/2022	Jeneralize distonik semptomlar üst ve alt ekstremitelerde, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 2/3 Sağ kol: 2/3 Sol kol: 1/1 Gövde: 1/1 Sağ bacak: 2/2 Sol bacak: 0/0 Toplam: 15.5	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 2/3 Sağ kol: 2/3 Sol kol: 1/1 Gövde: 1/1 Sağ bacak: 2/2 Sol bacak: 0/0 Toplam: 15.5	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 0/0 Sağ kol: 1/1 Sol kol: 0/0 Gövde: 0/0 Sağ bacak: 0/0 Sol bacak: 0/0 Toplam: 2
V	E	38	İdiyopatik Distonik Tremor	PSA+Vim	8/24/2022	Distonik semptomlar, dinleme ve kinetik tremor üst ekstremitelerde	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/1 Yutma: 0/0 Boyun: 2/2 Sağ kol: 2/3 Sol kol: 1/1 Gövde: 1/2 Sağ bacak: 1/1 Sol bacak: 0/0 Toplam: 14.5	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/1 Yutma: 0/0 Boyun: 2/2 Sağ kol: 2/3 Sol kol: 1/1 Gövde: 1/2 Sağ bacak: 1/1 Sol bacak: 0/0 Toplam: 14.5	Gözler: 0/0 Ağız-Konuşma: 0/0 Yutma: 0/0 Boyun: 1/1 Sağ kol: 1/1 Sol kol: 0/0 Gövde: 1/1 Sağ bacak: 1/1 Sol bacak: 0/0 Toplam: 7

Tablo III: Operasyon Öncesi ve Sonrası Tremor Skorlarının Karşılaştırılması

n=20	Ortalama±SD	Ortanca (Min-Maks)	p değeri[b]	Pairwise Comparisons
Preop TRS	3.70±0.57	4 (2-4)	<0.001	Pre-DBS off p=1.000
Postop DBS off TRS	3.70±0.57	4 (2-4)		Pre-DBS on p<0.001
Postop DBS on TRS	0.45±0.68	0 (0-2)		DBS off-DBS on p<0.001
b: Freidman Test				

Tablo IV: Eşzamanlı ya da İzole Olarak VİM ve PSA İçerisindeki Stimüle Edilen Alanlar

Stimülayon Alanları	Sol	n	%	Sağ	n	%
VIM (%11)	Dorsal VIM	0	0	Dorsal VIM	0	0
	Ventral VIM	2	4.40	Ventral VIM	3	6.60
VIM / PSA (%40)	Dorsal VIM/ Dorsal PSA	0	0	Dorsal VIM/ Dorsal PSA	1	2.35
	Middle VIM / Ventral PSA	3	7	Middle VIM / Ventral PSA	1	2.35
	Ventral VIM / Dorsal PSA	4	9.40	Ventral VIM/ Dorsal PSA	3	7
	Ventral VIM / Ventral PSA	3	7	Ventral VIM / Ventral PSA	2	4.70
PSA (%49)	Dorsal PSA	2	4.45	Dorsal PSA	4	8.90
	Ventral PSA	8	17.80	Ventral PSA	8	17.80

Kaynaklar

1. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. Annals of neurology. 1999;46(2):217–23.
2. Barbe MT, Franklin J, Kraus D, Reker P, Dembek TA, Allert N, et al. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area and the thalamus in patients with essential tremor: study protocol for a randomized controlled pilot trial. Trials (Internet). 2016 Dec (cited 2024 Sep 11);17(1):476. Available from: http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1599-3
3. Barbe MT, Reker P, Hamacher S, Franklin J, Kraus D, Dembek TA, et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor: A randomized, double-blind, crossover trial. Neurology. 2018;91(6):e543–50.
4. Berk C, Carr J, Sinden M, Martzke J, Honey CR. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis: a prospective study of tremor and quality of life. Journal of neurosurgery (Internet). 2002 (cited 2024 Sep 11);97(4):815–20. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/97/4/article-p815.xml
5. Berk C, Honey CR. Bilateral thalamic deep brain stimulation for the treatment of head tremor: report of two cases. Journal of neurosurgery (Internet). 2002 (cited 2024 Sep 11);96(3):615–8. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/96/3/article-p615.xml
6. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Movement Disorders (Internet). 2018 Jan (cited 2024 Sep 11);33(1):75–87. Available from: https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27121
7. Coenen VA, Sajonz B, Prokop T, Reisert M, Piroth T, Urbach H, et al. The dentato-rubro-thalamic tract as the potential common deep brain stimulation target for tremor of various origin: an observational case series. Acta Neurochir (Internet). 2020 May (cited 2024 Sep 11);162(5):1053–66. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s00701-020-04248-2
8. Fahmi A, Subianto H, Nugraha P, Hamdan M, Al Fauzi A, Sensusiati AD, et al. VIM Line Technique for Determining the Ventral Intermediate Location. Turkish Neurosurgery. 2021;31(4).
9. Ghilardi MGDS, Ibarra M, Alho EJ, Reis PR, Contreras WOL, Hamani C, et al. Double-target DBS for essential tremor: 8-contact lead for cZI and Vim aligned in the same trajectory. Neurology. 2018;90(10):476–8.
10. Gilmour GS, Martino D, Hunka K, Lawrence P, Kiss ZH, Bruno V. Response to thalamic Ventralis intermedius nucleus deep brain stimulation in essential tremor vs. essential tremor-plus. Frontiers in neurology (Internet). 2021 (cited 2024 Sep 11);12:790027. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.790027/full

11. Hedera P, Phibbs FT, Dolhun R, Charles PD, Konrad PE, Neimat JS, et al. Surgical targets for dystonic tremor: considerations between the globus pallidus and ventral intermediate thalamic nucleus. Parkinsonism & related disorders (Internet). 2013 (cited 2024 Sep 11);19(7):684–6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802013001260?casa_token=yptDpETbEUYAAAAA:Hj3MY2-1JYKsm9OzkzJvpXKkHIKd3z_RZSiO25Th6mEPHh7e5u4tFIRMJPHwjCPv5eDSFN0cgW3s
12. Karlsson F, Malinova E, Olofsson K, Blomstedt P, Linder J, Nordh E. Voice tremor outcomes of subthalamic nucleus and zona incerta deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. Journal of Voice (Internet). 2019 (cited 2024 Sep 11);33(4):545–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892199717304253?casa_token=YAEaJVbhxBYAAAAA:8ZYkektWxeeHpy6Wkr7MvCmjj6ysfp0vltEoO-j7vWscqRSdZVxncDH1Kxn_esLn6hJQIS73jR-b
13. Kim MJ, Chang KW, Park SH, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Stimulation-induced side effects of deep brain stimulation in the ventralis intermedius and posterior subthalamic area for essential tremor. Frontiers in Neurology (Internet). 2021 (cited 2024 Feb 20);12:678592. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.678592/full
14. Kobayashi K, Katayama Y, Oshima H, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, et al. Multitarget, dual-electrode deep brain stimulation of the thalamus and subthalamic area for treatment of Holmes' tremor. Journal of neurosurgery (Internet). 2014 (cited 2024 Sep 11);120(5):1025–32. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/120/5/article-p1025.xml
15. Kübler D, Kroneberg D, Al-Fatly B, Schneider GH, Ewert S, van Riesen C, et al. Determining an efficient deep brain stimulation target in essential tremor-Cohort study and review of the literature. Parkinsonism & related disorders (Internet). 2021 (cited 2024 Feb 20);89:54–62. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135380202100239X?casa_token=ltylbeePcg0AAAAA:e2CIfQQI7uMy_zv4BRWwuVp1icNjO1MFVbls9-5GqHAPYwgD0GwKbw_5eu88Am0TaCmN1sFWbAd
16. Kvernmo N, Konglund AE, Reich MM, Roothans J, Pripp AH, Dietrichs E, et al. Deep brain stimulation for arm tremor: a randomized trial comparing two targets. Annals of Neurology. 2022;91(5):585–601.
17. Lenka A, Louis ED. Revisiting the clinical phenomenology of "cerebellar tremor": beyond the intention tremor. The Cerebellum (Internet). 2019 (cited 2024 Sep 11);18:565–74. Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-018-0994-6&casa_token=fngT2IdPqBgAAAAA:cYILvRqLWINq37CgxcERSI1MKu6ojb_JpqDkw9qsyC4-VQ-EuJwU7zB2o_NIRw4pDYdiN2Ffmr9K4kj8IK0
18. Mai JK, Majtanik M, Paxinos G. Atlas of the human brain. Academic Press; 2015.
19. Mason XL, Cross KA, Arac A, Bordelon Y, Wu AD. Vim-Thalamic deep brain stimulation for cervical dystonia and upper-limb tremor: quantification by markerless-3D kinematics and accelerometry. Tremor and Other Hyperkinetic Movements (Internet). 2022 (cited 2024 Sep 11);12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8916052/
20. Peček J, Fister P, Homan M. Abernethy syndrome in Slovenian children: Five case reports and review of literature. World Journal of Gastroenterology (Internet). 2020 (cited 2024 Sep 11);26(37):5731. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545390/
21. Ramirez-Zamora A, Okun MS. Deep brain stimulation for the treatment of uncommon tremor syndromes. Expert Review of Neurotherapeutics. 2016;16(8):983–97.
22. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;(1).
23. Romanelli P, Bronté-Stewart H, Courtney T, Heit G. Possible necessity for deep brain stimulation of both the ventralis intermedius and subthalamic nuclei to resolve Holmes tremor: case report. Journal of neurosurgery (Internet). 2003 (cited 2024 Sep 11);99(3):566–71. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/99/3/article-p566.xml
24. Savas A, Bayatli E, Eroglu U, Akbostanci MC. Combined unilateral radiofrequency lesioning of the motor thalamus, field of forel, and zona incerta: a series of cases with dystonia. Neurosurgery. 2022;90(3):313–21.
25. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver: Vilstrup et al. Hepatology (Internet). 2014 Aug (cited 2024 Sep 11);60(2):715–35. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27210
26. Weaver FM, Stern MB, Follett K. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006;5(11):900–1.
27. Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, et al. Essential tremor. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):83.
28. Yoshida M, Mizuki H, Nagase A, Kuga S, Shirahama M, Watanabe M, et al. Electrophysiological atlas of human thalamus and adjacent structures.–Microcomputer assisted mapping of neurophysiological data and its application to stereotaxic surgery. No Shinkei geka Neurological Surgery (Internet). 1982 (cited 2024 Sep 11);10(7):719–28. Available from: https://europepmc.org/article/med/6752742
29. Živković SA. Neurologic complications after liver transplantation. World journal of hepatology (Internet). 2013 (cited 2024 Sep 11);5(8):409. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767839/

Exploring The Local Field Potential Signal From The Subthalamic Nucleus For Phase-Targeted Auditory Stimulation In Parkinson's Disease

Parkinson Hastalığında Faz Hedefli İşitsel Stimülasyon İçin Subtalamik Çekirdekten Gelen Yerel Alan Potansiyeli Sinyalinin Araştırılması

Yazarlar: Elena Krugliakovaa, Artyom Karpovicha, Lennart Stieglitzb, Stephanie Huwilerc, Caroline Lustenbergerc, Lukas Imbachd, Bartosz Bujane, Piotr Jedrysiake, Maria Jacometa, Christian R. Baumanna, Sara Fattingera

Çeviri: Doç. Dr. Pınar ESER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZ

Arka Plan: Hızlı göz hareketi (REM) olmayan uykunun (NREM) elektrofizyolojik (EEG) belirtisi olan yavaş dalgaları artırmak, uyku kalitesini artırarak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatarak Parkinson hastalığı (PH) olan hastalar için potansiyel olarak faydalı olabilir. Gerçek zamanlı yüzey EEG sinyalinde tespit edilen faz hedefli işitsel stimülasyon (PTAS), yavaş dalgaları güçlendirmek için bir yaklaşımdır.

Amaç: Bu çalışmada, subthalamik nükleusun yerel alan potansiyelinin (STN-LAP) frontal yavaş dalgaları tespit etmek için kullanılıp kullanılamayacağını ve PTAS ile ilgili elektrofizyolojik değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: PH tanısı konmuş ve iki aşamalı STN derin beyin stimülasyonu (STN-DBS) için PerceptTM PC nörostimülatör (Medtronic) implantasyonu uygulanan hastalar toplandı. Hastalar, biri cerrahiler arası, ikisi rehabilitasyon sırasında (bir DBS+ (ON) ve bir DBS- (OFF)) olmak üzere toplamda üç tam gece kayda tabi tutuldu. Percept PC'den yüzey EEG ve STN-LAP sinyalleri eş zamanlı olarak kaydedildi ve üç kayıt seansının hepsinde uyku sırasında PTAS uygulandı.

Bulgular: Bulgularımız NREM uykusu sırasında korteks ve STN'in yavaş dalgalarının zaman açısından senkronize olduğunu göstermektedir. PTAS uygulaması, STN-LAP'de tespit edilebilen güç ve koherans değişikliklerine neden olmuştur.

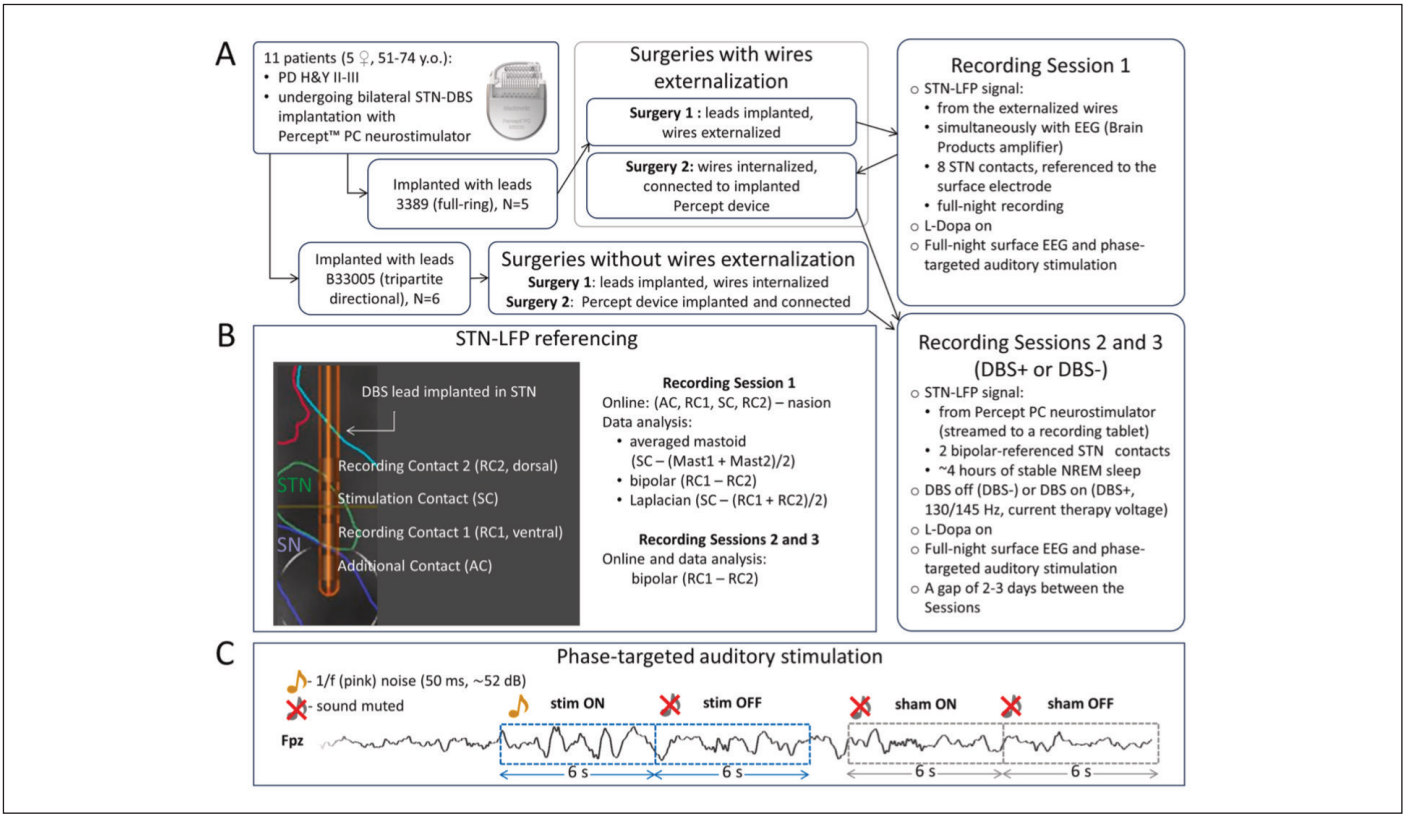
Sonuç: Sonuçlarımız, yavaş dalga tespiti için yalnızca STN-LAP sinyalini kullanarak PTAS uygulamanın mümkün olduğunu, dolayısıyla implante edilmiş nörostimülatöre ek olarak harici bir EEG cihazına ihtiyaç olmadığını göstermektedir. Ayrıca, STN-LAP kayıtlarında kortikal yavaş dalga tespitinin güvenilirliğini artırmak için farklı referanslama ve filtreleme yöntemleri de dahil olmak üzere daha etkili STN-LFP sinyal ön işleme seçenekleri önermekteyiz.

1. Giriş

Günümüzün yaşlanan dünya nüfusunda, giderek yaygınlaşan nörodejeneratif hastalıklar önemli tıbbi zorluklar oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı alanındaki umut verici bulgulara rağmen (1-3), hâlâ küratif veya hastalığı modifiye edici tedaviler mevcut değildir. Dünyada en hızla artan nörodejeneratif bozukluklardan biri olan Parkinson hastalığı (PH) (4), günümüzde 60 yaş ve üzerindeki bireylerin %1-2'sini etkilemektedir (5). PH'nin temel motor semptomlarının (akinezi, titreme, katılık, postural instabilite) yanı sıra, zayıf gece uykusu ve gündüz aşırı uykululuk hâli gibi uyku-uyanıklık bozuklukları, hastaların %80-90'ını etkileyerek yaşam kalitelerini önemli ölçüde düşürmektedir (6). Giderek artan preklinik ve klinik kanıtlar, hızlı göz hareketi olmayan (NREM) uykunun iyileştirilmesinin Alzheimer hastalığı ve PH gibi nörodejeneratif hastalıkların progresyonunu yavaşlatabileceğini göstermektedir (7-10). Özellikle, yüzey elektroensefalogramı (EEG) ile yavaş dalgalar olarak kaydedilen talamokortikal ağın NREM uykusu esnasındaki benzersiz nöronal ateşleme paterni, sinaptik ve nöronal homeostaz (11,12) ile atık ürünlerin artmış glimfatik akım yoluyla uzaklaştırılması (13,14) ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, 129 Parkinson hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, grubumuz incelenen gece boyunca yavaş dalgaların kümülatif toplamı ile motor semptom progresyonu arasında ters bir korelasyon bulmuştur (15). Dolayısıyla, NREM uykusu sırasında yavaş dalgaların güçlendirilmesi, PH'de uyanıklık ve uyku kalitesi üzerinde hemen terapötik etkiler yaratmakla kalmayıp, nörodejenerasyon üzerinde de hastalığı modifiye edici

etkilere sahip olabilir. PH'de NREM uykusunun iyileştirilmesinin sağladığı belirgin faydaya rağmen, yavaş dalgaların farmakolojik olarak artırılması yan etkiler, tolerans gelişimi ve bağımlılık riski taşımaktadır. Ancak, yavaş dalgaları artırmak için umut vadeden non-farmakolojik bir yaklaşım vardır: faz hedefli işitsel stimulasyon (PTAS). Ngo ve arkadaşlarının öncü çalışmasında (17), yavaş dalgaların, mevcut yavaş dalgalara eş fazlı uyandırmayan işitsel uyaranlar sunularak güçlendirilebileceği ilk kez gösterilmiştir. Bununla birlikte, böyle bir yavaş dalga güçlendirmesi uykuya bağlı davranış performansında iyileşmelere de yol açmıştır (17). Sonraki çalışmalar, özellikle yaşlı yetişkinler (22) dahil olmak üzere azalmış uyku-ilişkili iyileşme yaşayan hasta popülasyonlarına potansiyel fayda sağlayacak (20,21) PTAS'ı, yavaş dalgaları modifiye etmek için yeni bir yöntem olarak destekleyici ek kanıtlar sunmuştur (18,19).

Subtalamik çekirdeğin derin beyin stimülasyonu (STN-DBS, Şekil 1), PH'de altın standart tedavidir (23). STN-DBS, subkutan yerleştirilen, sürekli elektriksel uyarı oluşturan ve bilateral STN'ye yerleştirilmiş elektrotlara bağlı bir nörostimülatörden oluşur (24-26). Bu tür bir DBS tedavisi motor semptomları iyileştirir, PH ilişkili ağrıyı azaltır ve nöropsikiyatrik dalgalanmalar ile dürtü kontrolünde faydalıdır (27-30). Ayrıca, öznel uyku kalitesini de iyileştirir ve gündüz uykululuğunu azaltır (31,32). Medtronic çok yakın bir zamanda, yalnızca elektriksel uyarıların uygulanmasına değil, eş zamanlı STN'nin yerel alan potansiyelini (LAP) gerçek zamanlı olarak ölçmeye de olanak tanıyan yeni bir nörostimülatör olan PerceptTM PC'yi tanıttı. Dolayısıyla, STN-LAP'yi yakalamaya olanak tanıyan bu yeni teknolojik çözüm, standart hasta tedavisine ek olarak, PD hastaları için ilave bir harici EEG cihazına ihtiyaç duyulmadan PTAS'yi DBS'ye entegre etme fırsatı sunar. Amaç-



Şekil 1. Deney Tasarımı ve Veri Kaydı.

(A) Çalışma Akış Şeması: Katılımcının, Kayıt Oturumu 1'e (iki ameliyat arası) katılıp katılmayacağı, implante edilen elektrotların türüne bağlıydı. Kayıt Oturumu 2 ve 3 (DBS+/DBS) tüm katılımcılar için rehabilitasyon dönemi boyunca gerçekleşti. DBS+ ve DBS- oturumlarının sırası randomize ve dengeleyici bir şekilde belirlendi.

(B) STN-LAP Kaydı ve Veri Analizi için Kullanılan Referans Montajı: Her DBS elektrodunda 4 kontak bulunur. En iyi klinik etkiyi gösteren kontak, Uyarım Kontağı (SC) olarak seçildi. İki komşu kontak ise bipolar kayıt için kullanıldı (Kayıt Kontakları, RC).

(C) Faz-Hedefli İşitsel Stimülasyon Protokolü: Tüm Kayıt Oturumları boyunca tam gece yüzey EEG kaydı yapıldı ve gece boyunca yukarı faz hedefli işitsel uyarım uygulandı. Elektrot Fpz'nin sinyali, NREM uyku dönemlerinin ve bu süre içindeki uygun yavaş dalgaların otomatik olarak tespit edilmesi için kullanıldı. İşitsel stimülasyon sırasında, kulak içi kulaklıklar (Etymotic Research Inc., ER 3C) aracılığıyla pembe gürültü darbeleri 6 saniyelik bloklar halinde (stim ON-pencereleri) verildi ve ardından 6 saniyelik bir duraklama (stim OFF-pencereleri) yapıldı; sham ON ve sham OFF pencereleri stim koşuluyla aynıydı, ancak ses kapalıydı. Koşul sırası psödorandomize idi.

Kısaltmalar: PD - Parkinson Hastalığı, H&Y II-III - Hoehn ve Yahr ölçeği (evre 2 ve 3), STN-DBS - subtalamik nükleusun derin beyin stimülasyonu, LFP - lokal alan potansiyeli, RC - kayıt kontağı, SC - stimülasyon kontağı, AC - ek kontak, STN - subtalamik nükleus, SN - substantia nigra.

larımıza uygun olarak, epilepsi hastaları üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, yalnızca intrakraniyal kayıtlara dayalı uykuya özgü EEG ritimlerini etkilemek için faz hedefli stimülasyon yaklaşımının uygulanabilirliğini göstermiştir (33).

Bu çalışmanın genel amacı, STN sinyalinin yüzey EEG yavaş dalgalarının tespiti için kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirerek PTAS'ın STN-DBS tedavisine entegrasyonunun uyumluluğunu ve uygulanabilirliğini test etmektir. Biz implante edilen DBS elektrotları kullanılarak NREM uykusu sırasında STN içinde delta aralığı aktivitesinin (yavaş dalga frekans bandı) olağan (zamansal ve spektral) profilinin tespit edilebileceğini gösteriyoruz. Delta aralığında STN-LAP aktivitesinin, yüzey EEG tarafından kaydedilen kortikal yavaş dalgalarla uyumlu olduğunu, ancak STN'de yavaş dalgaların tespit edilebilme olasılığının referans yöntemden güçlü bir şekilde etkilendiğini gözlemledik. Ayrıca, delta gücü artışı gibi PTAS'a yanıtın STN-LAP'de yakalanabileceğini gösteriyoruz.

2. Yöntemler

2.1. Hastalar ve Cerrahi Prosedürler

Elektrofizyolojik veriler, İsviçre'nin Zürih Üniversitesi Hastanesi Nöroşirürji Bölümü'nde bilateral STN-DBS implantasyonu yapılan hafif/orta düzeyde PH (Hoehn-Yahr evreleri II-III) tanısı almış 11 hastadan (5 kadın, 51-75 yaş) toplandı. Hastaların özellikleri, tarama gecesi ve diğer preoperatif inklüzyon kriterleri hakkında daha fazla bilgi için *Ek Yöntemler* kısmına bakınız. Çalışma protokolü, yerel etik komite tarafından onaylanmıştır (Zürih Kantonal Etik Komisyonu, KEK-ZH, proje numarası 2021-01327). Tüm hastalar yazılı olarak bilgilendirilmiş onam vermiştir.

Hastalara bilateral STN-DBS elektrotları implante edildi. Beş hastaya Medtronic (Medtronic Neurological Division, Minneapolis, MN, ABD) elektrot model 3389 (bundan sonra tam ring elektrotlar olarak bahsedilecektir) ve 6 hastaya ise model B33005 (üç parçalı yönlendirilmiş elektrotlar) implante edildi. Elektrotlar, ilk cerrahi sırasında STN'ye yerleştirildi ve takiben 3-5 gün sonra ikinci cerrahi uygulandı. İkinci cerrahi sırasında, stimülasyon cihazı (PerceptTM PC, Medtronic Neurological Division, Minneapolis, MN, ABD) implante edildi ve elektrot kablolarına bağlandı. Ring elektrotlar kullanılan vakalarda, elektrot kabloları ilk ve ikinci cerrahi arasında eksternalize edildi. Teknik nedenlerden dolayı yönlendirilmiş elektrotlar için böyle bir eksternalizasyon işlemi mümkün olmadı (Şekil 1, A). Bu nedenle, eksternalize edilen DBS elektrotlarından doğrudan kayıt (yani, RS1) sadece ring elektrotların implante edildiği 5 hastada mümkün oldu (daha fazla ayrıntı için Ek Yöntemler, Cerrahi prosedür kısmına bakınız).

2.2. Deney Protokolü

2.2.1. Kayıt Oturumları ve STN-LAP Kayıtları

Cerrahi sonrası, 3 Kayıt Oturumu'nun tümünde uyku, EEG ve STN-LAP ile eş zamanlı kaydedildi ve frontal yüzey elektrodunda tespit edilen yavaş dalgalar temel alınarak PTAS uygulandı (Şekil 1, A). Hastalar 3 Kayıt Seansının tümü sırasında düzenli ilaçlarını aldılar (örn. L-Dopa, Ek'e bakın, Tablo PC). Kayıt Seansı 1 (KS1, sadece ring elektrotlar ile) DBS elektrot implantasyonundan bir veya iki gece sonra gerçekleştirildi. KS1 sırasında, veriler DBS- (OFF) durumunda iken ve Percept cihazının implantasyonundan önce (ikinci cerrahi) toplandı. STN-LAP, her iki hemisferden eksternalize edilmiş kablolar aracılığıyla EEG ile eş zamanlı olarak kaydedildi ve dokunma korumalı bir adaptör aracılığıyla BrainAmp DC amplifikatörüne bağlandı. Diğer yüzey EEG kanallarıyla birlikte, tüm 8 STN kontağı frontal yüzey elektrodu referans alınarak kaydedildi. Ameliyat sonrası rehabilitasyon döneminde, 2-3 gün ara ile Kayıt Seansı 2 (KS2) ve 3 (KS3) gerçekleştirildi (rastgele ve dengeli sıralama ile). İmplante edilmiş Percept PC nörostimülatörü (250 Hz örnekleme hızı, yerleşik filtreler: 100 Hz'de düşük geçiş ve 1 Hz'de yüksek geçiş) kullanılarak yüzey EEG ile eş zamanlı STN-LAP kaydı yapıldı ve kablosuz olarak özel bir tablete olarak iletildi (BrainSense™, Akış modu). STN-LAP kaydı, kayıt sistemindeki kısıtlılıklar nedeniyle yalnızca gecenin ilk kısmında (yaklaşık 4 saatlik NREM uykusu boyunca) mümkün oldu. Gecelerden biri boyunca DBS kapalı iken (DBS-), diğer gece DBS açıktı (DBS+). Bu gecelerin sıralaması katılımcılar arasında dengeli olarak değiştirildi. DBS+ gecede, optimal fonksiyonel hedefte yer alan elektrot kontağı aracılığıyla 130/145 Hz frekansta ve belirli bir akım voltajda monopolar STN-DBS uygulandı (bkz. Tablo 1). Veriler her zaman, stimülasyon kontaklarına komşu 2 kontaktan alınan bipolar referanslama montajı ile kaydedildi: daha dorsal kontak sinyali, daha ventral kontak sinyalinden çıkarıldı (bkz. Ek Tablo CL ve Şekil 1, B).

2.2.2. Yüzey EEG Kaydı ve Faz Hedefli İşitsel Stimülasyon

Standart 10-20 sistemi (Grass Gold Cup Elektrotları, Natus Neurology Inc, Warwick, ABD) kullanılarak tüm gece uyku EEG'si, elektrookülogram (EOG) ve submental elektromiyogram (EMG) kaydedildi. EEG elektrotları şu noktalara yerleştirildi: Fp1, Fpz, Fp2, F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, O1, Oz, O2 ve bilateral mastoidler. Cerrahi sonrası yaraların konumuna bağlı olarak, her katılımcı için ya F-hattı (F3, Fz, F4) ya da C-hattı (C3, Cz, C4) elektrotları atlandı. Ek elektrotlar göğse (ECG1, ECG2) ve implante edilen Percept cihazının yanındaki karın bölgesine yerleştirildi (yalnızca KS2 ve KS3 sırasında). Yüzey elektrotlarının ve LAP sinyallerinin sürekli kaydı için (yalnızca RS1 sırasında), BrainAmp DC amplifikatörü (Brain Products GmbH, Gilching, Almanya) kullanıldı. EEG, nasion elektroduna referans verilerek kaydedildi ve 500 Hz örnekleme frekansı ile kaydedildi. Tüm elektrot empedansları kayıt başlangıcında 20 kΩ'un altındaydı.

PTAS etkisini güvenilir bir şekilde tahmin etmek için, her biri ardışık 6 saniyelik pencereden (ON ve OFF, Şekil 1, C) oluşan iki koşul (stim ve sham) içeren bir paradigma kullandık. Stim ON koşulunda, PTAS frontal yavaş dalgalara eş fazlı olarak uygulandı (Fpz kanalındaki yavaş dalganın sıfırdan yukarıya geçişini hedefleyerek). OFF pencereler, PTAS etkisi için bir arınma süresi sağlamak amacıyla tasarıma dahil edildi (19). Sham koşulunda, PTAS kapatıldı ancak tetikleyici pozisyonlar kaydedildi.

PTAS algoritması, OpenViBE'de uygulandı (detaylar (34)'te açıklanmıştır). Kısaca, stimülasyon algoritması iki bölümde açıklanabilir: stabil NREM uykusunun tespiti ve faz hedefleme algoritması. Stabil NREM uykusu, kesintisiz 10 dakikalık NREM uykusu olarak tanımlandı. NREM uykusu, Fpz sinyalinin (çevrimiçi olarak sağ mastoid'e yeniden referanslanan) iki delta (2-4 Hz ve 3-5 Hz) alt bandı ve yüksek beta (20-30 Hz) band gücü önceden belirlenmiş eşiklere ulaştığında tespit edildi. Yeterli amplitütteki yavaş dalgaları hedeflemek için, delta frekans aralığındaki güce dayalı başka bir eşik kullanıldı. Ayrıca, beta gücü tahmin

edildi ve uyanıklık sırasında stimülasyonu önlemek için hareket tespiti (keskin yüksek amplitüdlü artefaktlar) kullanıldı. Devam eden yavaş dalgaların belirli bir fazında stimülasyon sağlamak için, birinci dereceden eş faz döngü (EFD) kullanıldı (35). Her ON pencere, şu kriterler sağlandıktan sonra başladı: EFD'nin hedef fazına ulaşılmış olması, stabil NREM uykusu, eşik değerin altında beta gücü, hareket tespiti yapılmaması, yeterince yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar ve düşük EOG negatif korelasyon indeksi. Bu kriterler (22)'de daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Böylece, ON pencerenin başlangıcı her zaman ilk stimülasyon varlığı ile çakıştı. Pencere içindeki stimuluslar arası interval minimum 500 ms idi. Donanım sınırlamalarından kaynaklanan (örneğin, dizüstü bilgisayarın ses kartının neden olduğu gecikme) olası stimulus gecikmelerini kontrol etmek için StimTrak modülü kullanıldı (Brain Products GmbH, Gilching, Almanya). Ortalama gecikme ~130 ms idi ve veri analizi sırasında tetikleyici pozisyonlar ayarlandı.

2.3. Veri Ön İşleme ve Analiz

11 hastadan 9'u, KS1 sırasında veya hem KS2 hem de KS3 sırasında %70'in üzerinde uyku verimliliğine sahipti ve analize dahil edildi. Bu 9 hastada kaydedilen verilerin özeti ve hangi hastanın hangi analize dahil edildiğine dair açıklamalar Tablo 1'de sunulmuştur. Önemli bir nokta olarak, gecenin ikinci yarısındaki teknik sorunlar nedeniyle hasta 2'nin RS1 için sınırlı verisi mevcuttu. EEG ve LAP ön işleme ve analizleri, FieldTrip araç kutusu (36) ve özel olarak yazılmış kodlar kullanılarak MATLAB R2019a (The MathWorks, Inc., Natick, MA)'da gerçekleştirildi.

Şu anda Percept PC için senkronizasyon giriş/çıkış sinyalleri mevcut olmadığından, KS2 ve KS3 verileri, veri işleme öncesinde EEG ile manuel olarak senkronize edildi (bkz. Ek Yöntemler). Bir hastada birinde, LAP verilerinden kardiyak artefaktlar brMEGA algoritması kullanılarak silindi ((37), bkz. Ek Tablo AT).

Verilerin tamamına (Percept LAP akışları hariç) önce 0.5 Hz'de yüksek geçiş filtrelemesi uygulandı (tek geçiş, pencereleme-sinc sıfır aşamalı FIR filtreleri, Hamming penceresi; sıralama 1,650, sınır – 6 dB'de 0.5 Hz). Sonrasında, tüm verilere 45 Hz'de düşük geçiş filtresi uygulandı (yüksek geçiş filtresi ile benzer, sıralama 148, sınır – 6 dB'de 45 Hz) ve 250 Hz'ye indirildiler. EEG, ortalama mastoide yeniden referanslanmıştır. Çalışmamızın amaçlarından biri, referanslamanın LAP sinyalinin yüzey EEG ile benzerliğini nasıl etkilediğini araştırmaktı ve KS1 LAP kaydı için üç referanslama montajı inceledik: (1) ortalama mastoid referanslama (büyük-amplitüdlü olayları yakalar), (2) bipolar referanslama (Percept cihazında kullanılan montaj), (3) Laplacian referanslama (yerel STN aktivitesini vurgular, stimülasyon kontağı ile iki komşu kontağın ortalaması arasındaki fark olarak hesaplanır) (Bkz. Şekil 1, B). İstatistiksel analiz için gözlem sayısını artırmak amacıyla, her STN'yi ayrı bir gözlem olarak dahil ettik. Bu, her KS için N = 10 (5 hasta * 2 STN) sağladı. Bireysel sinyal amplitüdünün etkisini en aza indirmek için, STN'leri ayırmadan önce, tüm veriler her hasta içinde z-skor dönüşümüne tabi tutulmuştur.

ON-OFF çiftleri için EEG ve LAP veri analizi, manuel olarak puanlanan N2-N3 uyku evrelerine ait ve manuel kullanılan ft_rejectvisual (FieldTrip araç kutusu) ile tanımlanan artefaktları içermeyen veriler üzerinde yapılmıştır (bkz. Ek Yöntemler, Uyku Puanlama bölümü). *Çevrimdışı dalga tespiti,* KS1,in stim OFF, sham ON ve sham OFF pencerelerinde (sesin kapalı olduğu tüm pencere türleri) gerçekleştirilmiştir. Yavaş dalgaların pozitif zirveleri, 0.5 ile 2 Hz arasında filtrelenmiş Fpz verilerinde tespit edilmiştir; yarım dalganın (pozitiften negatife sıfır geçiş) süresi 0.25-1 saniye olmalıdır. Sinyal-gürültü oranını artırmak ve büyük yavaş dalgaların genellikle küresel olaylar olma eğiliminde olması nedeniyle, her katılımcının en büyük %30'luk dalgaları analizde yer almıştır (ortalama = 830, min = 133, max = 1884; bu analize tüm yavaş dalgalar dahil edildiğinde benzer sonuçlar elde edilmiştir). Zamanla çözülmüş güç (çevrimdışı dalga tespiti ve ERP/ERSP analizi) Hanning taper ve her frekans için uyarlanabilir zaman penceresi içeren waveletler kullanılarak hesaplanmıştır (ft_freqanalysis fonksiyonu, FieldTrip araç kutusunda mtmconvol yöntemi). Güç, 4 ve 25 Hz arasındaki bandda (4-11 Hz için pencere başına 5 tam döngü, 11-16 Hz için 6 döngü, 16-25 Hz için 7 döngü) 0.02 saniye adımlarla ve 0.25 Hz frekans aralıklarıyla tahmin edilmiştir.

Çevrimdışı tespit edilen dalgaların faz dağılımını analiz etmek için, circ_mean ve circ_std kullanılarak (CircStat araç kutusu) faz ortalaması ve standart sapmayı hesapladık. Elde edilen ortalama faz, belirli bir açı altında vektörü çizmek için polar grafikleri oluşturmak amacıyla kullanılmıştır. Vektörün uzunluğu, faz doğruluğunu gösterir; bu, faz değerlerinin ne kadar yayılmış olduğunu temsil eder. Faz dağılımının doğruluğu, bu dağılımın 1/ standart sapması alınarak hesaplanmıştır.

Spektrogram için güç 6 saniyelik ON-OFF pencerelerinde değerlendirildi (FieldTrip araç kutusundaki ft_freqanalysis fonksiyonu için mtmfft yöntemi, Hanning taper, 0.5-18 Hz, 0.25 Hz frekans aralıkları). Yüzey ile STN-LAP arasındaki senkronizasyonu tahmin etmek için, Fpz ve STN-LAP arasında güç analizindeki ile aynı ON-OFF çiftleri kullanılarak koherans analizi gerçekleştirildi (FieldTrip araç kutusundaki ft_connectivityanalysis).

İstatistiksel analizler Matlab R2019a ve R Studio'da gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi (alpha) tüm testler için 0.05 olarak belirlendi. Birden fazla karşılaştırmayı düzeltmek için parametrik olmayan bir kümeleme prosedürü kullanıldı (38,39). Küme düzeltme ve ERP/ERSP analizi ile ilgili daha ayrıntılı bilgi için Ek Yöntemler'e bakınız.

3. Sonuçlar

Yüzey frontal EEG'de kaydedilen yavaş dalgaların STN-LAP kaydında tespit edilme potansiyelini incelediğimiz üç *kayıt oturumundan elde edilen bulguları sunuyoruz;* Ayrıca, PTAS ve DBS durumunun *yüzey EEG v*e STN-LAP sinyal dinamikleri üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

3.1. Çevrimdışı Dalgaların Tespiti

KO1 analizinde, STN-LAP'i üç farklı şekilde referans alma fırsatını kullandık ve mastoid, bipolar ve Laplacian referans montajlarının STN-LAP'daki kortikal yavaş dalgaların tespit edilebilirliği üzerine etkisini araştırdık.

Mastoid elektrotlarının büyük amplitüdlü yavaş dalgaları yakalamadığından ve bu nedenle KO1'de mastoid referansına göre STN-LAP verilerinde gözlemlenen yavaş dalgaların amplitüdünü etkileyemeyeceğinden emin olmak için, bir hastada deneme analizi yaptık. Kısacası, mastoid elektrodunda eş zamanlı yavaş dalgalar gözlemlenmedi ve böylece, mastoidin geçerli bir dış re-

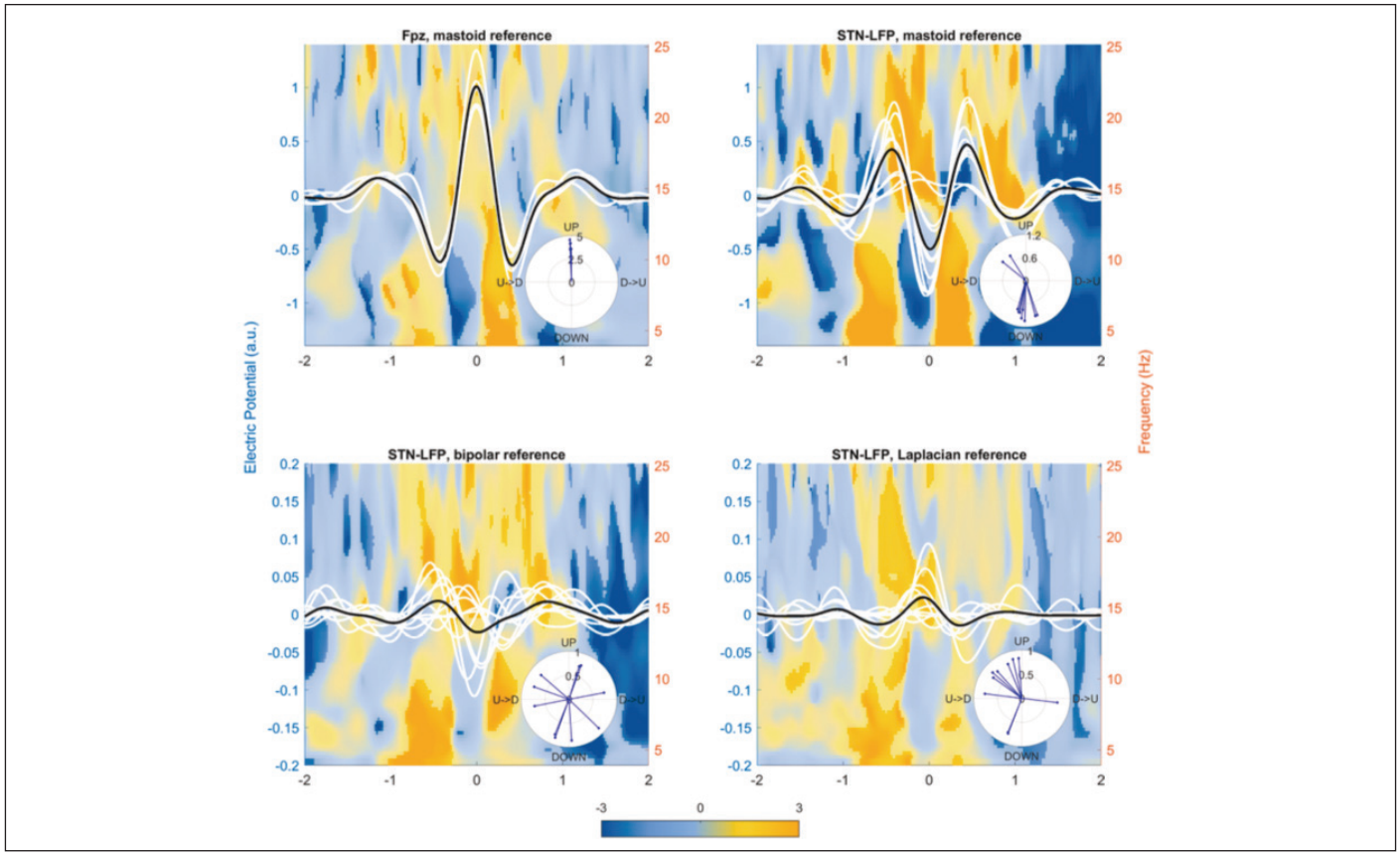
ferans konumu olduğu sonucuna vardık (daha fazla bilgi için Ek Şekil SWMC'ye bakınız).

Yüzey ve STN-LAP yavaş dalgaları arasındaki eşzamanlılığı araştırmak için, *öncelikle* PTAS uygulanmayan KO1 pencerelerine odaklandık (Şekil 2). Yavaş dalgaların pozitif zirvelerinin çevrimdışı tespiti, birleşik mastoid referansına karşılık gelen Fpz kanalında gerçekleştirildi ve STN-LAP sinyali (üç farklı referans montajında) bu zirvelerle eşzamanlı olarak incelendi. Şekil 2'deki polar grafiklerdeki vektörler, Fpz'de yukarı faz tespit edildiği anlarda yavaş dalganın ortalama fazını (vektörün açısı) ve faz dağılım ölçümlerinin kesinliğini (faz hassasiyeti) göstermektedir (vektörün uzunluğu). Mastoidlere referanslanan STN-LAP sinyali, hem bipolar (1/std = 0.78 ± 0.04) hem de Laplacian (1/std = 0.78 ± 0.06) referanslı verilere kıyasla daha yüksek faz hassasiyeti göstermiştir (1/std = 0.86 ± 0.1, ortalama ± std) (her ikisi için t(9)>2.34, p = 0.04). Mastoid referanslı STN-LAP, Fpz'de tespit edilen yavaş dalgalar ile ilişkili olarak fazda tersine dönme gösterirken (bir hasta hariç), nihai faz dağınıklığı diğer iki referans montajında daha yüksekti. Yüzey yavaş dalgalarının yukarı fazı ile ilişkili sigma güç patlamalarının ve yüzey yavaş dalgalarının aşağı fazına geçiş sırasında theta-düşük sigma patlamasının, tüm STN-LAP referanslama şemalarında mevcut olduğunu belirtmek gerekir.

Önemli olarak, mastoid referanslı STN-LAP'de tespit edilen negatif zirveler ile eşzamanlı Fpz aktivitesinin analizi benzer sonuçlar göstermiştir: Fpz yavaş dalgalarının yukarı fazı, STN yavaş dalgalarının negatif zirvesi ile uyumludur (Şekil 3). STN tarafından tespit edilen yavaş dalgalarla ilişkili theta-sigma aktivitesinin bireysel modülasyonunun eksploratuar analizi, hastalar arasında theta modülasyon paterni ile yüksek oranda tutarlılık göstermiştir (Ek Şekil STNSW).

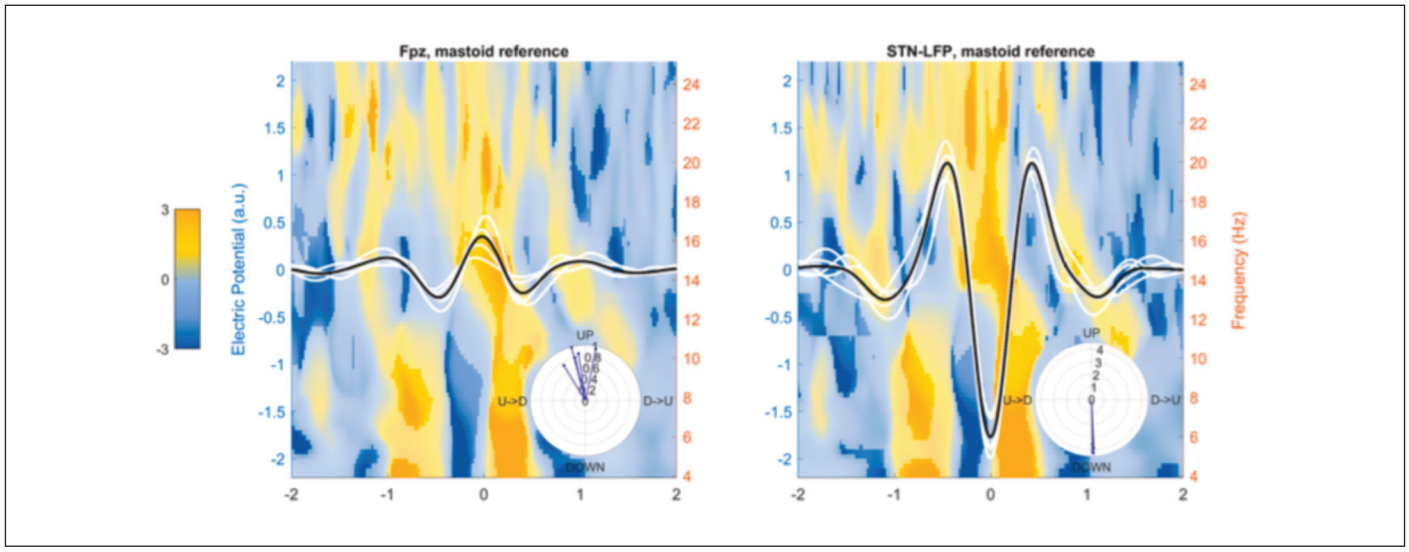
3.2. Uyku Makro Yapısı ve İşitsel Stimülasyona Uygun Dalga Sayısı

Bir sonraki adımda, KO1-3 için tüm 4 pencere türünde delta bandı gücünü ve bunda PTAS'a bağlı meydana gelen değişiklikleri değerlendirdik. Ayrıca, KO2 ve KO3'te, DBS durumunun (DBS+, ON vs. DBS-, OFF) PTAS algoritmasının performansını ve PTAS'a yanıtı etkileyip etkilemediğini inceledik. Bu soruları ele almak için, görsel olarak skorlanan uyku evrelerine dayalı olarak üç Kayıt Oturumu boyunca genel uyku makro yapısını de-



Şekil 2. Fpz Kanalında Çevrimdışı Tespit Edilen Yavaş Dalgaların ve Bu Frontal Dalgaların Zirvesi ile Eş Zamanlı STN-LAP Sinyalinin Ortalaması (Kayıt Oturumu 1, Farklı Referans Montajları).

STN-LAP verisi üç farklı referans montajı için sunulmuştur: ortalama mastoid, bipolar ve Laplacian. Her grafikteki kalın siyah çizgi, tüm veri noktalarının ortalamasını, beyaz çizgiler ise ayrı veri noktalarını gösterir (Fpz için N = 5, STN-LAP için N = 10, en büyük dalgaların %30'u). Ekli olan polar grafik, her bir veri noktası için zaman noktası 0'daki (Fpz'deki yavaş dalganın pozitif zirvesi) ortalama fazı gösterir, her bir vektörün uzunluğu faz hassasiyetini (1/std) belirtir; U -> D yukarıdan aşağıya geçişi, D -> U bunun tersini ifade eder. enk çubuğu, arka plandaki zaman-frekans grafiğinin t-değerini (belirli bir andaki gücün tüm pencere boyunca ortalama ile karşılaştırılmasını gösterir). *Polar grafikte STN-LAP mastoid referanslı sinyali gösteren iki vektör, farklı faz açılarına sahip olup sol ve sağ STN'e karşılık gelir.



Şekil 3. Sol STN-LAP Sinyalinde Çevrimdışı Tespit Edilen Yavaş Dalgaların ve Bu STN Dalgalarının Zirvesi ile Eş Zamanlı Fpz Kanal Aktivitesinin Ortalaması (Kayıt Oturumu 1, Mastoid Referansı).

Her grafikteki kalın siyah çizgi, tüm veri noktalarının ortalamasını, beyaz çizgiler ise ayrı veri noktalarını gösterir (Fpz için N = 5 ve sol STN-LAP için N = 5, en büyük dalgaların %30'u). Renk çubuğu, arka planındaki zaman-frekans grafiğinin (belirli bir anda gücün tüm pencere boyunca ortalama ile karşılaştırılması) t-değerini ifade eder. Küçük polar grafikler, her bir veri noktası için zaman noktası 0'daki (STN'deki yavaş dalganın negatif zirvesi) ortalama fazı gösterir; her bir vektörün uzunluğu faz hassasiyetini (1/std) belirtir. U -> D yukarıdan aşağıya geçişi, D -> U ise bunun tersini ifade eder.

Tablo 1: Toplanan Veriler ve Uyarım Parametreleri.

Collected data and stimulation parameters.

Patient	Type of electrodes	RS1 EEG + LFP analysis	SA and PTAS analysis	RS2+3 EEG + LFP analysis	Stimulation contacts (left/right)	Stimulation frequency (Hz)	Voltage (V, left/right)
1	full ring	yes	Yes	yes	C2/C10	130	0.7/0.7
2	full-ring	yes	No	no	C2/C10	-	–
3	tripartite	–	Yes	no	C2/C10	145	0.5/1
4	full-ring	yes	Yes	no	C2/C10	130	1.4/1
5	full-ring	yes	No	no	C2/C10	–	–
6	tripartite	–	Yes	yes	C2/C10	145	0.7/0.7
7	tripartite	–	Yes	yes	C2/C10	145	0.8/1
8*	full-ring	yes	Yes	yes	C2/C9	145	0.9/0.9
9	tripartite	–	Yes	yes	C2/C10	145	0.8/0.8

Veriler, sadece veri analizine dahil edilen katılımcılar için sunulmuştur. * ile işaretlenen Hasta 8'de, STN-LAP'de kardiyak artefakt gelişmiş olup, veriler brMEGA algoritması kullanılarak temizlenmiştir. Uyarım kontağının STN içindeki konumları hakkında daha fazla bilgi için Ek Tablo CL'ye bakınız. SA - uyku yapısı, PTAS analizi - işitsel stimülasyon için uygun dalga sayısının analizi, EEG + LAP - yüzey elektroensefalografisi ve subtalamik nükleustan lokal alan potansiyelinin eşzamanlı analizi, RS - kayıt oturumu.

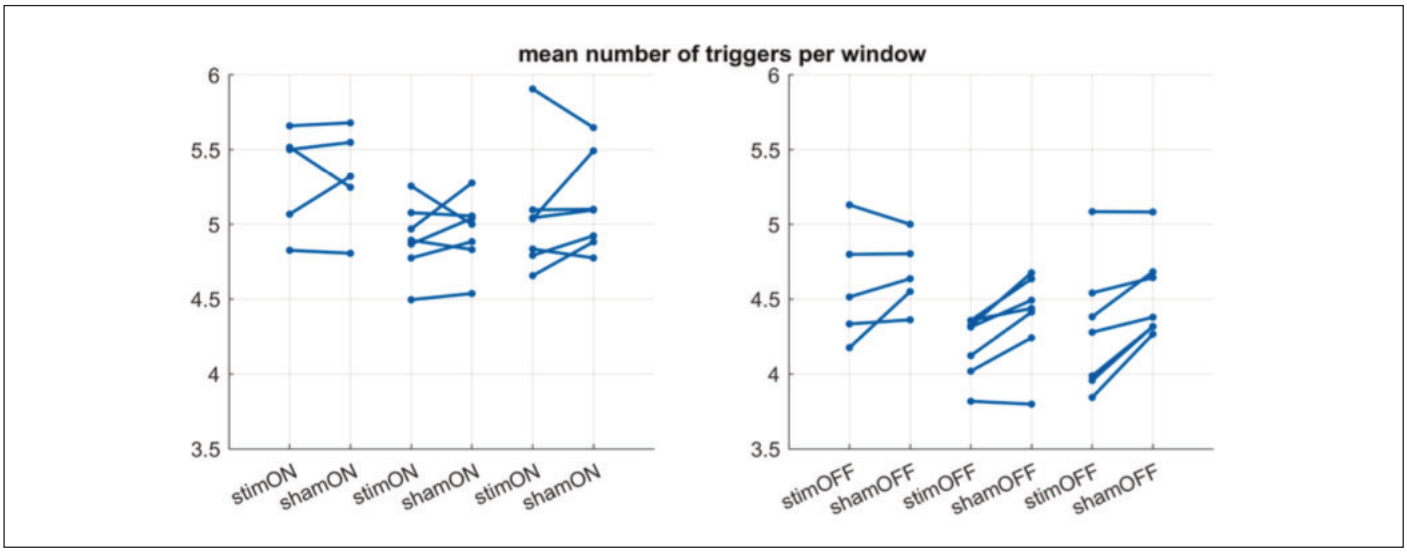
ğerlendirdik (Ek Tablo SM). Genel uyku verimliliği sürekli olarak %80'in üzerinde olup, hastalar uyku sürelerinin çoğunu NREM evre 2 ve 3'te geçirmiştir. Önemli olarak, DBS+ ve DBS- Oturumları arasında herhangi bir fark bulunmamış olup, DBS durumunun hastalardaki uyku yapısını etkilemediği görülmüştür.

Üç Kayıt Oturumu boyunca PTAS için uygun yavaş dalga sayısını değerlendirmek amacıyla, her pencere türü için tetikleyici sayısının ortalamasını hesapladık: stim ON, stim OFF, sham ON ve sham OFF (Şekil 4). Ortalama olarak tüm Kayıt Oturumlarında, stim ON ve sham ON pencerelerinde 5.0, stim OFF ve sham OFF pencerelerinde ise sırasıyla 4.3 ve 4.5 tetikleyici bulunmuştur. DBS durumu (+ veya -), Koşul (stim vs. sham) ve Pencere (ON vs. OFF) faktörlerinin tetikleyici sayısı üzerindeki etkisini tahmin etmek için üç yönlü ANOVA kullanıldı.

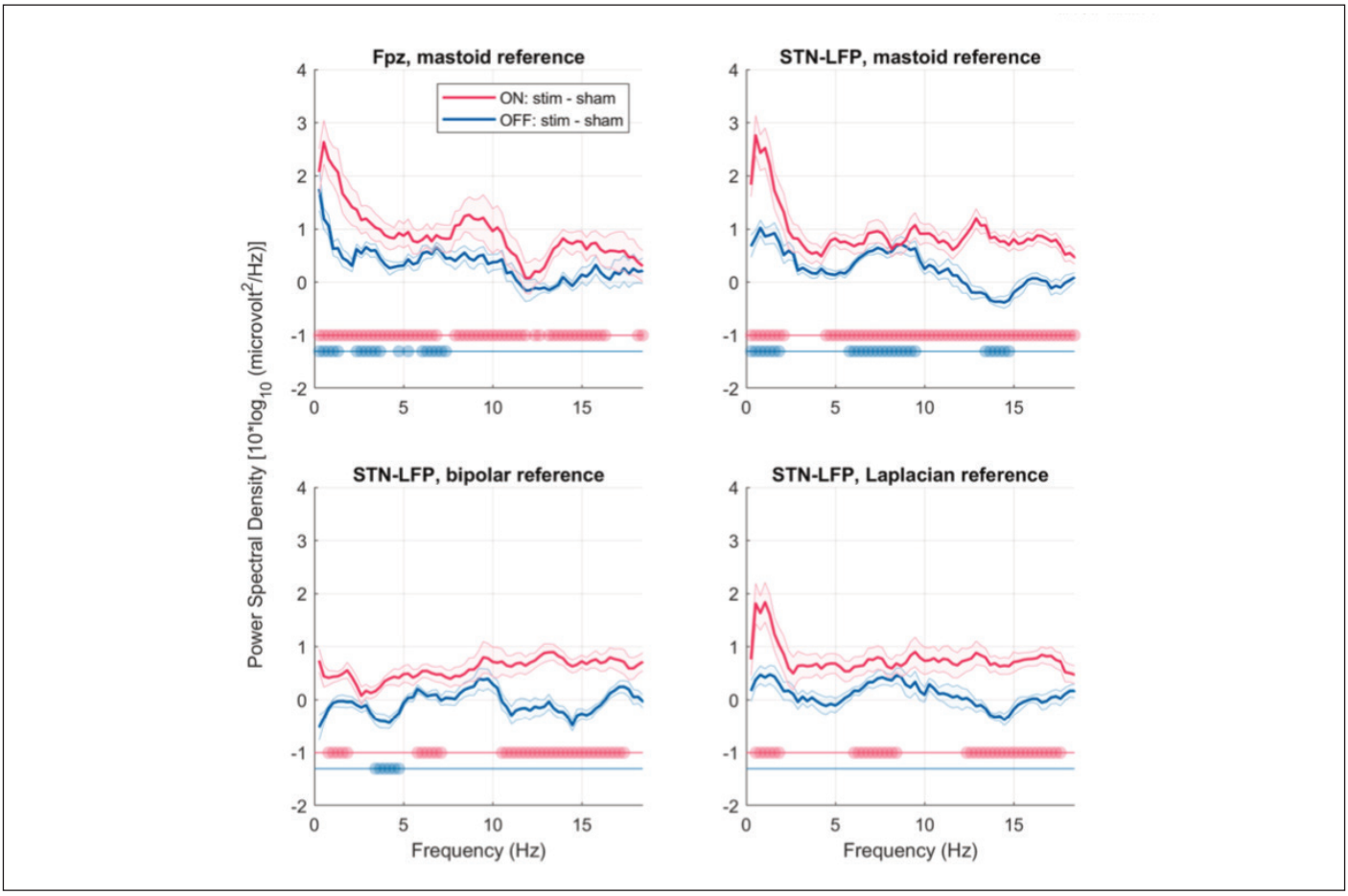
Pencere faktörünün, OFF pencerelerinde tetikleyici sayısının daha düşük olduğunu gösteren önemli bir ana etkisini gözlemledik. Ayrıca, Pencere*Koşul etkileşimi de önemli bulundu; bu etkileşim, OFF pencerelerinde sham'e kıyasla stim'de daha düşük tetikleyici sayısı ile açıklandı ($F(1,6) = 11.2$; $p = 0.02$). DBS durumu, pencere başına tetikleyici sayısını etkilememiştir.

3.3. EEG Güç Spektral Yoğunluğu

KO1 verilerinin spektral analizi (Şekil 5), stim ON pencerelerde, sham ON'a kıyasla (ve aynı karşılaştırma OFF pencereleri için de geçerlidir) Fpz sinyalinin gücünde, geniş bantta delta frekans bandını da (0.5-4 Hz) içeren bir artış olduğunu ortaya koymuştur. STN-LAP gücü düşük delta (~0.5-2 Hz), yüksek theta (~6-8 Hz) ve sigma (~11-18 Hz) aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı

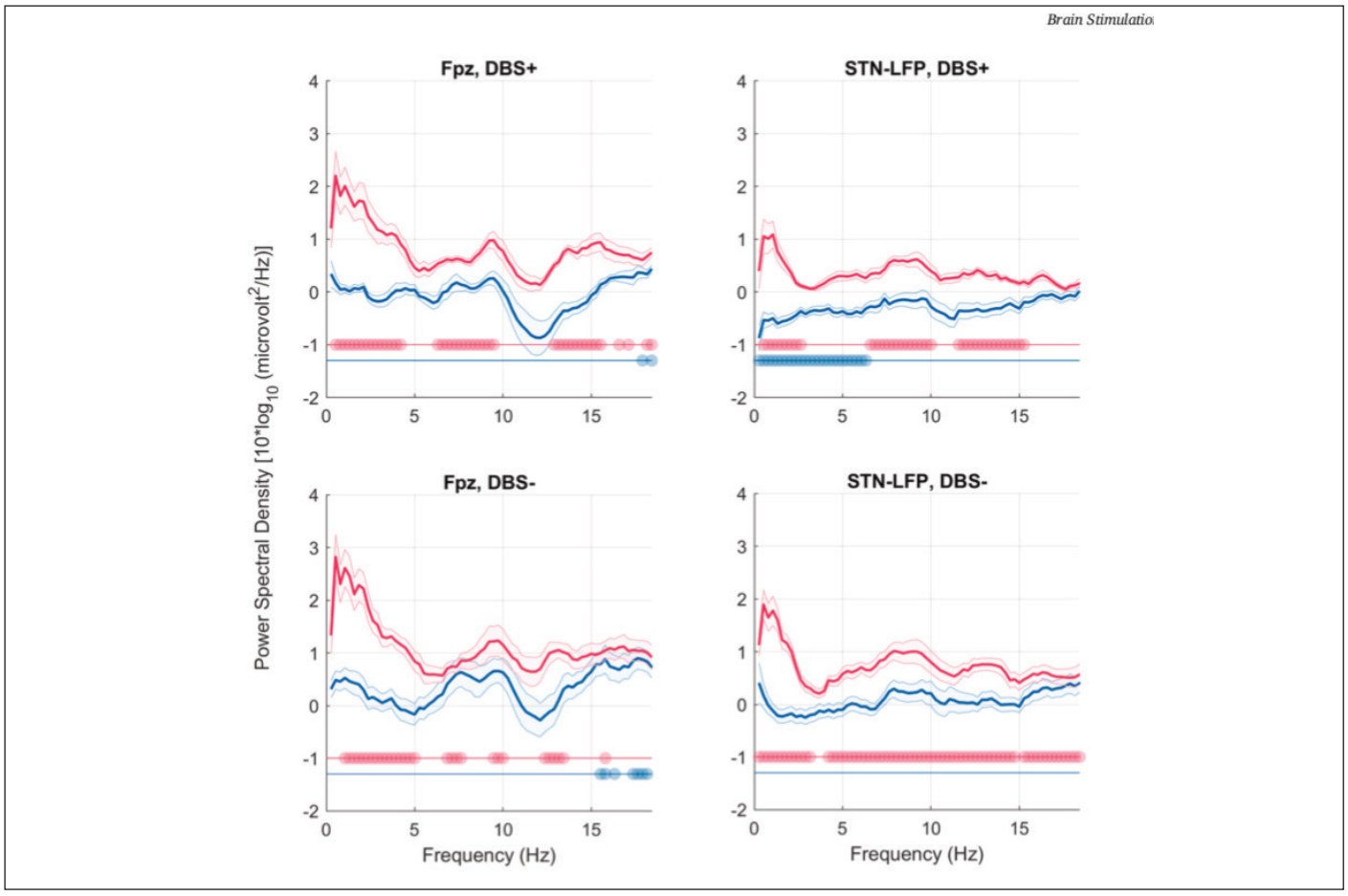


Şekil 4. Kayıt Oturumu 1 (N = 5), DBS+ ve DBS- Oturumları (N = 7) Sırasında Pencere Başına Ortalama Tetikleyici Sayısı (Fpz'de Tespit Edilen ve İşitsel Stimülasyon İçin Kriterleri Karşılayan Yavaş Dalgalar).



Şekil 5. Kayıt Oturumu 1'de (Farklı Referans Montajları) Stimülasyon ve Sham Koşulları Arasındaki Güç Spektral Yoğunluğu Farkı.

Veriler, Fpz elektrodu (ortalama mastoid referansı, N = 5, ortalama ± CI) ve STN-LAP (ortalama mastoid, bipolar ve Laplacian referans, N = 10, ortalama ± CI) için sunulmuştur. İki kontrast, işitsel stimülasyon etkisini ortaya koymaktadır: stim ON eksi sham ON (pembe çizgi) ve stim OFF eksi sham OFF (mavi çizgi). Dağılım noktaları, ilgili karşılaştırma için $p < 0.05$ olan değerleri gösterir (Fpz için düzeltilmemiş, STN-LAP için küme-düzeltmeli).



Şekil 6. Kayıt Oturumlarında Stimülasyon ve Sham Koşulları Arasında DBS+ (üst sıra) ve DBS- (alt sıra) için Güç Spektral Yoğunluğu Farkı. İki kontrast, işitsel stimülasyon etkisini ortaya koymaktadır: stim ON eksi sham ON (pembe çizgi) ve stim OFF eksi sham OFF (mavi çizgi). Dağılım noktaları, ilgili karşılaştırma için $p < 0.05$ olan değerleri gösterir (Fpz için düzeltilmemiş, STN-LAP için küme-düzeltmeli). Ayrıca, Percept cihazı kaydı için 1 Hz'lik bir donanım yüksek geçiş filtresi uygulandığı not edilmelidir.

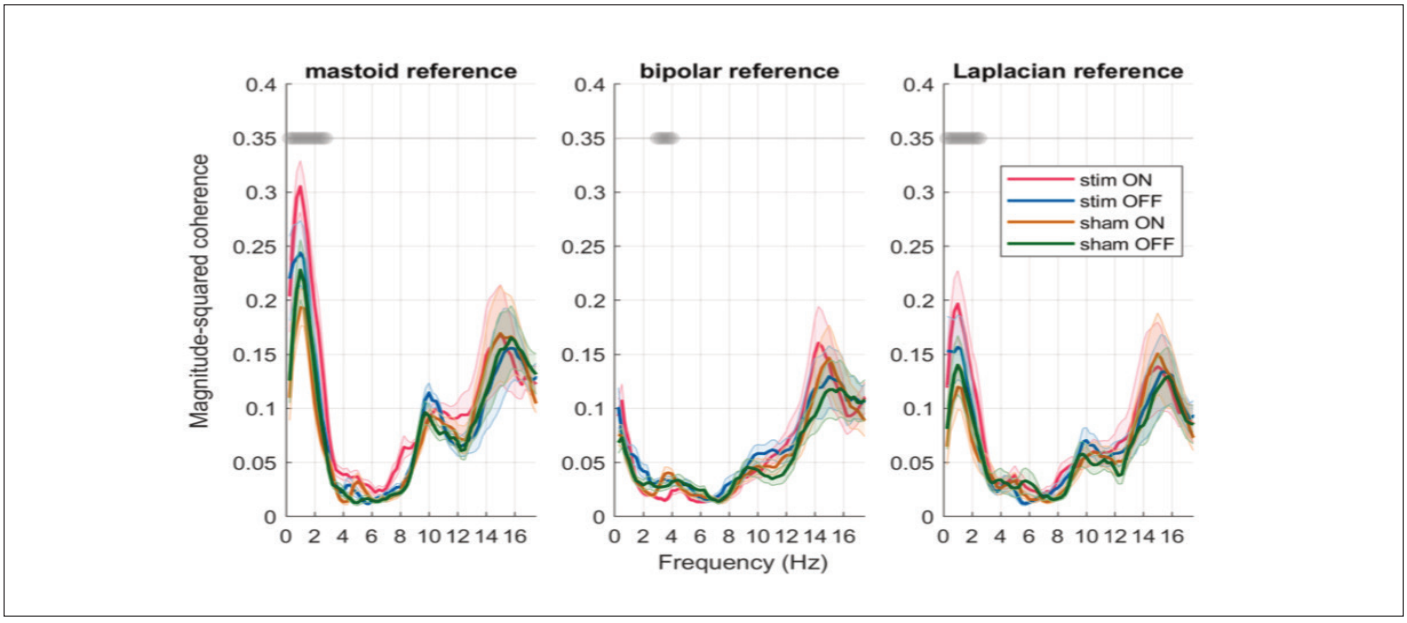
değişikliklere yol açacak şekilde PTAS tarafından modüle edilmiştir. Özellikle, OFF pencerelerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir, bu durum muhtemelen bir taşma etkisiyle açıklanabilir. ON ve OFF pencereleri arasındaki koşul içi karşılaştırmalar benzer sonuçlar göstermiştir, ancak OFF pencerelere kadar uzanan uzamış PTAS etkisinin yorum yapmayı zorlaştırmaktadır (Ek Şekil WINPOW1).

KO2 ve KO3 (DBS+ ve DBS-) için Fpz sinyalinin spektral analizi, DBS durumu ne olursa olsun, stim ON ve sham ON pencereleri arasında KO1'e benzer şekilde geniş frekans aralığında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir (Şekil 6, koşul içi ON ve OFF pencereleri karşılaştırması Ek Şekil WINPOW23'te sunulmuştur). Düşük delta STN-LAP gücü (1-2 Hz) üzerinde DBS durumu (+ veya -), Koşul (stim vs. sham) ve Pencere (ON vs. OFF) etkisini değerlendirmek için güç değerleri üzerinde üç yönlü ANOVA uyguladık. Pencere ve Koşul'un ana etkileri anlamlıydı. Pencere*-Koşul etkileşimi de anlamlı bulundu; bu etkileşim, yalnızca stim koşulunda ON pencerelerinde OFF pencerelerine kıyasla güç artışı ile açıklanmaktadır ($F(1,9) = 17.7$; $p = 0.002$). Ayrıca, DBS durumu*Koşul etkileşiminde anlamlı bir sonuç elde edildi; bu, stim koşulunda yalnızca DBS- durumunda güç artışı ile ilişkilidir ($F(1,9) = 8.9$; $p = 0.02$), ancak DBS durumunun ana etkisi anlamlı değildi.

3.4. Yüzey EEG ve LAP Arasındaki Koherans

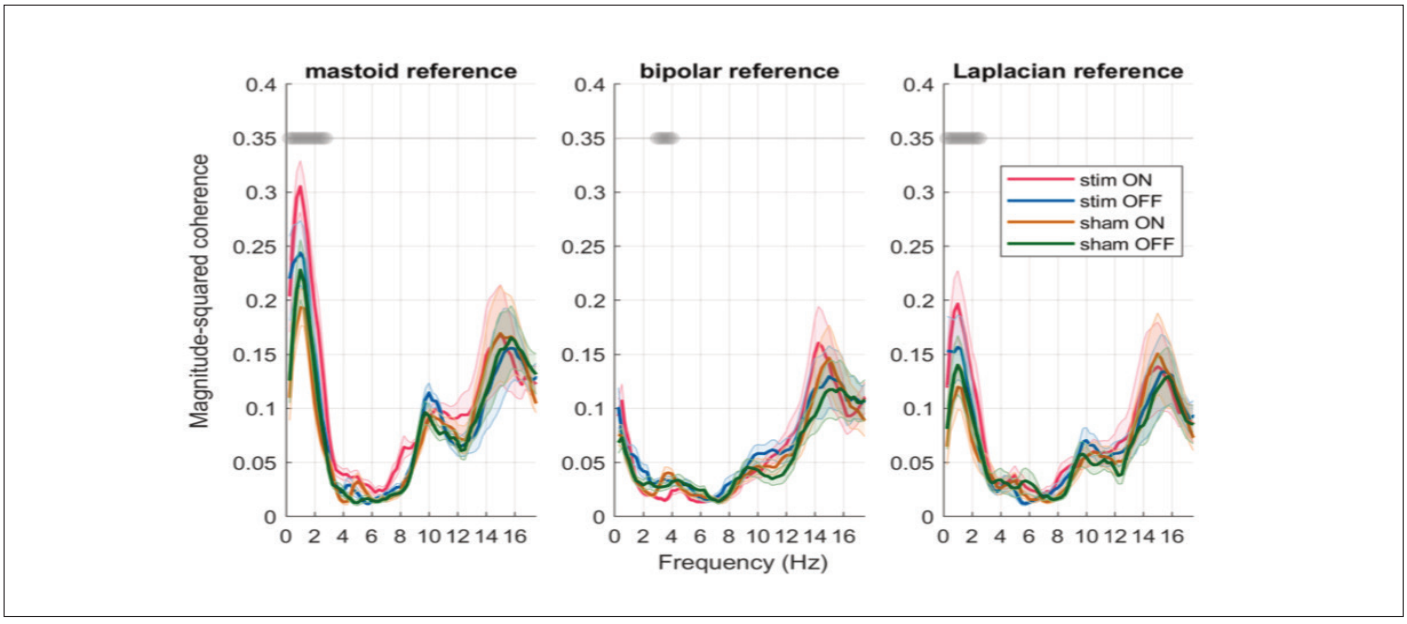
Bir sonraki adımda, yüzeysel frontal EEG ve STN-LAP sinyallerinin dört farklı PTAS penceresi içinde ne kadar uyumlu olduğunu araştırdık. KO1 için üç farklı referans montajının, Fpz ve STN-LAP arasındaki büyüklük-kare koherans ölçüsünü nasıl etkilediğini inceledik (Şekil 7). Koherans, düşük delta aralığında en belirgin olup, tüm referans montajları için dört PTAS penceresinde sıfırdan anlamlı derecede farklıydı (FDR düzeltilmiş $p < 0.02$, koherans 0.5 ila 2 Hz arasında ortalanmıştır). PTAS, delta aralığında koheransı önemli ölçüde artırmıştır (stim ON vs. sham ON karşılaştırması, Şekil 7).

DBS+ ve DBS- Oturumlarında yüzey EEG ve STN-LAP arasındaki koherans de sıfırdan anlamlı derecede farklıydı (FDR düzeltilmiş $p < 0.01$, 0.5-2 Hz), ancak genel olarak nispeten düşük seviyedeydi (Şekil 8). Düşük delta koheransı üzerindeki DBS durumu (+ veya -), Koşul (stim vs. sham) ve Pencere (ON vs. OFF) etkisini değerlendirmek için üç yönlü ANOVA uyguladık.



Şekil 7. Kayıt Oturumu 1 İçin Fpz ve STN-LAP Arasındaki Koherans.

Koherans, mastoid referanslı Fpz sinyali ve üç farklı şekilde referanslanan STN-LAP için hesaplanmıştır (mastoid, bipolar ve Laplacian referans montajları, N = 10, ortalama ± CI). İşitsel stimülasyon için dört pencere türü renk kodlarıyla gösterilmiştir. Gri noktalar, stim ON ile sham ON karşılaştırması için $p < 0.05$ olan değerleri gösterir ve küme düzeltmesi uygulanmıştır.



Şekil 8. Kayıt Oturumları 2 ve 3 (DBS+ ve DBS-) İçin Fpz ve STN-LAP Sinyalleri Arasındaki Koherans.

Koherens, mastoid referanslı Fpz sinyali ve bipolar referanslı STN-LFP için hesaplanmıştır (N = 10, ortalama ± CI). İşitsel uyarım için dört pencere türü renk kodlarıyla gösterilmiştir. Gri noktalar, stim ON ile sham ON karşılaştırması için $p < 0.05$ olan değerleri gösterir ve bu karşılaştırmada küme düzeltmesi yapılmamıştır.

Pencere ve Koşul faktörlerinin ana etkileri anlamlıydı ve yalnızca stim koşulunda ON pencerelerinde OFF pencerelerine kıyasla daha güçlü bir koherans varlığı ile açıklanan Pencere*Koşul etkileşimi mevcuttu ($F(1,9) = 8.8$; $p = 0.02$). DBS durumu, DBS+ ve DBS- Oturumlarında yüzey EEG ve STN-LAP arasındaki koheransı etkilememiştir.

4. Tartışma

4.1. Yüzey EEG ve STN-LAP Sinyalinin Koherant Delta Aktivitesi

Bu çalışmada, STN-DBS elektrotları implante edilmiş Parkinson hastalarında, tam gece uykusu sırasında eşzamanlı yüzey EEG ve STN-LAP kayıtlarından oluşan benzersiz bir veri seti topladık. Kayıtlar üç gece boyunca gerçekleştirildi: elektrotlar STN'ye yerleştirildikten hemen sonra (KO1) ve rehabilitasyon dönemi boyunca DBS+ (açık) ve DBS- (kapalı) koşulları altında (KO2 ve KO3). STN-LAP sinyalinin PTAS için kullanılıp kullanılamayacağına dair temel araştırma sorumuzu ele almak için, öncelikle tüm Kayıt Oturumlarında kortikal yavaş dalgaların STN-LAP'de tespit edilebilirliğini test ettik. Hayvanlar üzerinde yapılan önceki araştırmalar, korteks tarafından üretilen uyku yavaş dalgalarının (40,41) subkortikal yapılarda yansıtıldığını göstermiştir. STN nöronlarının boşalma burst aktivitesinin, kortikal yavaş dalgaların yükselen fazı ile zaman açısından uyumlu olduğu bulunmuştur (42). Aynı çalışmada, korteks farmakolojik olarak inaktive edildiğinde, STN burst aktivitesinin geçici paterninin kaybolduğu da gözlemlenmiştir. Yazarlar, NREM uykusu sırasında korteksin delta aralığındaki osilatuvar aktivitesinin STN-globus pallidus ağına aktarıldığı sonucuna varmışlardır. Son zamanlarda, yalnızca STN kayıtları kullanılarak yavaş dalga uykusunun tespit edilebileceği bildirilmiştir (43). Çalışmamızda, STN-LAP'deki yavaş dalgalar ve ERP analizinin çevrimdışı analizi ile frontal olarak tespit edilen yavaş dalgaların STN'de de yakalanabileceğini doğruladık. Bu bulguları destekleyecek şekilde, PTAS sırasında hem frontal yüzey kanalında hem de STN-LAP'de benzer bir delta aralığı aktivitesi artışı gözlemledik. KO2 ve KO3'te yüzey EEG ve STN-LAP'nin geçici senkronizasyonu manuel olarak yapıldığından ve bu nedenle daha az hassas olmasına rağmen, iki sinyal arasında yine de koherans mevcuttu. DBS durumunun koheransı etkilememesi, NREM uykusu sırasında DBS kapatılmadan STN-LAP'de yüzey yavaş dalgalarının tespit edilmesinin mümkün olduğunu göstermektedir.

4.2. Faz Hedefli İşitsel Stimülasyonun Yüzey EEG ve STN-LAP Sinyalleri Üzerindeki Etkisi

PTAS'ın spektral güç üzerindeki etkisini değerlendirirken, tüm Kayıt Oturumlarında tutarlı bir geniş bant güç artışı saptadık. Özellikle, bu etki 1 Hz donanım filtresinin uygulandığı Percept cihazı ile yapılan STN-LAP kayıtları da dahil olmak üzere düşük delta aralığında her zaman mevcuttu. Bu nedenle, PTAS'ın DBS durumuna bakılmaksızın yavaş dalgaları etkili bir şekilde artırdığı ve donanım sınırlamaları olduğunda bile tespit edilebilir kaldığı sonucuna varabiliriz. Ayrıca, pencere başına ortalama tetikleyici sayısının analizi, sham OFF'a kıyasla stim OFF pencerelerinde bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu gözlem, PTAS tarafından tetiklenen yavaş dalgaların ardından gelen ve yavaş dalgaların etkili bir şekilde ON pencerelerine doğru "yeniden dağıtılmasına" yol açan refrakter dönemle açıklanabilir (44).

PTAS ayrıca delta aralığında koheransı artırdı, bu durum tetiklenen yavaş dalgaların hem kortikal alanlar hem de STN aracılığıyla eşzamanlı yayılımı ile ilişkili olabilir. Alternatif olarak, koherans sadece faz ilişkilerini yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda amplitüd kovaryasyonundan da etkilenebilir; bu nedenle, gözlemlenen PTAS kaynaklı koherans artışı, her iki sinyalin gücündeki değişiklikle de ilişkili olabilir (45).

Eksploratuar ERP analizi, PTAS etkisinin yüzey EEG ve STN-LAP sinyallerinden değerlendirilebileceğini doğruladı (bkz. Ek'teki ilişkili potansiyel analiz). İntrakraniyal sinyalde ERP'lerin tespit edilmesi büyük bir öneme sahiptir, çünkü bu durum sunulan uyaranların hacminin duyusal sistem yanıtını tetiklemek için yeterli olup olmadığını veya algı eşiğinin altında kalıp kalmadığını gösterebilir. Sonuç olarak, gelecekte STN-LAP'de ayırt edilebilir ERP'nin varlığı, bireysel olarak hastalar için PTAS parametrelerinin ayarlanmasına yardımcı olabilir.

4.3. Kayıt Oturumu 1'de STN-LAP Sinyali için Referans Montajı

KO1'de STN-LAP için farklı referans yöntemlerini karşılaştırdığımızda, mastoid referans kullanmanın STN-LSP sinyalinde yüzey EEG sinyaliyle en büyük benzerliği sağladığını saptadık. Ancak, sadece STN'ye implante edilen elektrotlara dayanan bir çözüm için bu şekilde bir referans yöntemini kullanmak mümkün olmayacaktır.

Bipolar montaj (kayıt için Percept cihazının BrainSense modunda kullanılan) ve fokal intra-STN aktivitesini bundan komşu kanalların sinyallerini çıkararak vurgulayan Laplacian montajı, test ettiğimiz iki STN içi referans montajıdır. Bu iki referans montajı için sonuçlar oldukça benzer olmasına rağmen, Laplacinan montaj, spektral güç ve koherans analizinde daha belirgin bir delta aralığı zirvesi göstermiştir. Laplacian montajda daha yüksek koherans gözlemi, çevrimdışı dalga analizi ile uyumludur. Bipolar montajla karşılaştırıldığında Laplacian montajın daha iyi sonuçlar vermesi, bipolar montaj kayıtları için kullanılan iki kontak noktasının konumlarındaki tutarsızlıktan kaynaklanabilir (ayrıntılar için yöntemler bölümüne ve Ek Tablo CL'ye bakınız). Laplacian montajla sinyali vurgulanan aktif (stimülasyon) kontak, her zaman STN içindeydi. STN'nin küçük boyutu nedeniyle, bipolar kayıtlar için kullanılan iki kontak noktası STN, substantia nigra veya çevresindeki beyaz madde içinde bulunabilir. Bununla birlikte, bu konfigürasyon, DBS artefaktının ortadan kalkmasına olanak tanır ve DBS açıkken STN aktivitesini kaydetmenin tek yolu bipolar kayıttır.

Özetle, beyaz maddede bulunan bir iç referans, STN'deki yavaş dalgaların tespiti için optimal bir çözüm olacaktır. Örneğin, ek bir kontak, elektrot boyunca daha dorsal bir konumda, subkortikal frontal beyaz madde içinde yerleştirilebilir. Bu tür bir referans kontağı, mükemmel bir sinyal-gürültü oranı sağlayacak ve bipolar referanslama sırasında kaybolan büyük yavaş dalgaların STN-LAP sinyalinde yakalanmasına olanak tanıyacaktır.

4.4. Çalışmanın Limitasyonları ve Gelecek Perspektifleri

Bu çalışmanın ele alınması gereken birkaç sınırlaması vardır. Çalışmamız, küçük bir hasta kohortundan elde edilen verilere dayanmaktadır. Gelecek çalışmalarda, bireysel tanının STN'de yavaş dalgaların tespit edilebilirliğini nasıl etkileyebileceğini belirlemek önemli olacaktır. Ayrıca, gece uyku kayıtları yaparken, Percept cihazının gömülü 1 Hz filtresi, kayıt süresinin 4 saat ile sınırlı olması ve Percept cihazı kaydının harici EEG amplifikatörü

ile senkronize edilmesindeki sorunlar gibi birkaç donanım sınırlamasıyla karşılaştık.

KO2 ve KO3'teki bipolar kayıtlar için hastaya özel DBS elektrot konumu, özellikle de yavaş dalgaların LAP kayıtlarındaki polaritesi ile ilgili sonuçların yorumlanmasında ek bir zorluk oluşturmaktadır. Verilerimizde, nöronal down-state veya up-state'i temsilen yüksek gamma aktivitesinin (250-500 Hz) baskılanmış ve burst aktivitesinin değerlendirilmesi, teknik kısıtlamalar nedeniyle sınırlı kalmıştır (örneğin, sadece 500 Hz örnekleme hızı). Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda, yukarı- ve aşağı-faz ilişkili gamma aktivitesini (250-500 Hz) değerlendirmek için örnekleme hızının 1-2 kHz'e çıkarılması düşünülmelidir (46). Ancak, STN'de saptanan yavaş dalgaların fazı, güvenilir bir şekilde theta ve sigma aralıklarındaki gücü modüle etmiş olup, theta aktivitesindeki artış, PTAS'ın çevrim içi yavaş dalga tespit algoritması için yaklaşan frontal yukarı-fazın bir başka göstergesi olarak değerlendirilebilir. Önemli olarak, yakın zamanda, intrakraniyal kayıtlarda sinyal-gürültü oranını artırmak için bağımsız bileşen analizi (BBA) temelli yeni bir referans şeması önerilmiştir (47). Ancak, tek bir bipolar referanslı iEEG sinyaline (yani, Percept cihazı ile kaydedilen veriler) dayalı olarak yavaş dalgaların gerçek zamanlı tespiti için bu tür sofistike yöntemlerin uygulanması zor olabilir.

Bir diğer ele alınması gereken soru ise, STN ile frontal yavaş dalgalar arasındaki zamanlama ilişkisidir. Önceki araştırmalar, talamik yavaş dalgaların kortikal yavaş dalgalardan 50 ms kadar önce veya sonra gelebileceğini göstermiştir; bu zamanlama farkı, LAP'nin anterior veya mediodorsal talamustan kaydedilmiş olmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (48). STN nöronları, kortikal ve talamik yavaş dalgaların ve iğciklerin koordinasyonunda aktif olarak yer alan talamokortikal döngülere direkt olarak katılmamasına rağmen (49), bu zamansal ilişkilerin araştırılmaları açıklayıcı olabilir. Bu araştırma, frontal korteks, talamus ve STN'e implante edilmiş elektrotları olan hastalarda bu bölgelerdeki yavaş dalga aktivitelerinin kesin zamanlamasını incelemek için yapılacak bir çalışma ile ele alınabilir.

4.5. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Bu çalışma, STN-LAP sinyalinde NREM yavaş dalgalarının tespit edilmesinin mümkün olduğunu gösteren ilk kanıtı sunmakta olup, sadece STN-LAP'ye dayalı PTAS protokolünün uygulanmasını mümkün kılabilir. Ayrıca, PTAS'ın etkilerinin STN-LAP sinyalinde tespit edilebileceğini gösterdik, bu da yüzey kayıtlarına gerek kalmadan PTAS'ın yavaş dalgaları artırma etkinliğini tahmin etme olasılığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, PTAS'ın Parkinson hastalarında uyku kalitesini iyileştirmek amacıyla uygulanması için yeni yollar açmaktadır.

Kaynaklar

1. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid-β dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. Science 2009;326: 1005-7. https://doi.org/10.1126/science.1180962.
2. Ju Y-ES, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-b levels Abbreviations: N1/2/3 = non-rapid eye movement sleep stage 1/2/3; SWA = slow wave activity. Brain 2017;140:2104-11. https://doi.org/10.1093/awx174.
3. HolthJK,FritschiSK,WangC,PedersenNP,CirritoJR,MahanTE,etal.Thesleep- wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. Science 2019;(363):880-4. https://doi.org/10.1126/science.aav2546.
4. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol 2017;16:877-97. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
5. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord 2014;29:1583-90. https://doi.org/10.1002/mds.25945.
6. DeCock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. Nat Clin Pract Neurol 2008;4:254-66. https://doi.org/10.1038/ ncpneuro0775.
7. Gerstner JR, Perron IJ, Pack AI. The nexus of Aβ, aging, and sleep. Sci Transl Med 2012;4:2-5. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004815.
8. Roh JH, Huang Y, Bero AW, Kasten T, Stewart FR, Bateman RJ, et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of amyloid-β in mice with Alzheimer's disease pathology. Sci Transl Med 2012;4. https://doi.org/10.1126/ scitranslmed.3004291.
9. Noble W, Spires-Jones TL. Sleep well to slow Alzheimer's progression? Science 2019;363:813-4. https://doi.org/10.1126/science.aaw5583.
10. Morawska MM, Moreira CG, Ginde VR, Valko PO, Weiss T, Büchele F, et al. Slow- wave sleep affects synucleinopathy and regulates proteostatic processes in mouse models of Parkinson's disease. Sci Transl Med 2021;13. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe7099.
11. Vyazovskiy VV, Harris KD. Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. Nat Rev Neurosci 2013. https://doi.org/ 10.1038/nrn3494. nrn3494 pii).
12. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. Neuron 2014;81:12-34. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025. doi:S0896-6273(13)01186-0 pii).
13. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science 2013;342:373-7. https://doi. org/10.1126/science.1241224.
14. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, Stæger FF, Sigurdsson B, Mortensen KN, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. Sci Adv 2019;5. https://doi.org/10.1126/sciadv. aav5447.
15. SchreinerSJ,ImbachLL,WerthE,PoryazovaR,Baumann-VogelH,ValkoPO,etal. Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease. Ann Neurol 2019;85: 765-70. https://doi.org/10.1002/ana.25459.
16. BücheleF,HackiusM,SchreglmannSR,OmlorW,WerthE,MaricA,etal.Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness and sleep disturbance in Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018;75:114. https://doi.org/ 10.1001/jamaneurol.2017.3171.
17. Ngo HVV, Martinetz T, Born J, Mo¨lle M. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. Neuron 2013;78:545-53. https://doi.org/ 10.1016/j.neuron.2013.03.006.

18. Fattinger S, de Beukelaar TT, Ruddy KL, Volk C, Heyse NC, Herbst JA, et al. Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. Nat Commun 2017;8: 15405. https://doi.org/10.1038/ncomms15405.
19. Krugliakova E, Skorucak J, Sousouri G, Leach S, Snipes S, Ferster ML, et al. Boosting recovery during sleep by means of auditory stimulation. Front Neurosci 2022;16:1-13. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.755958.
20. Papalambros NA, Weintraub S, Chen T, Grimaldi D, Santostasi G, Paller KA, et al. Acoustic enhancement of sleep slow oscillations in mild cognitive impairment. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2019. https://doi.org/10.1002/acn3.796.
21. Prehn-Kristensen A, Ngo HVV, Lentfer L, Bergha¨user J, Brandes L, Schulze L, et al. Acoustic closed-loop stimulation during sleep improves consolidation of reward- related memory information in healthy children but not in children with attention- deficit hyperactivity disorder. Sleep 2020;43:zsaa017. https://doi.org/10.1093/ sleep/zsaa017.
22. Lustenberger C, Ferster ML, Huwiler S, Brogli L, Werth E, Huber R, et al. Auditory deep sleep stimulation in older adults at home: a randomized crossover trial. Commun Med 2022;2. https://doi.org/10.1038/s43856-022-00096-6.
23. Sharma M, Naik V, Deogaonkar M. Emerging applications of deep brain stimulation. J Neurosurg Sci 2016;60:242-55.
24. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long- term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet (London, England) 1991;337:403-6. https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91175-t.
25. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg 1994;62:76-84. https://doi.org/10.1159/000098600.
26. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. Neurosurgery 1994;35:1126-9. https://doi.org/10.1227/00006123-199412000- 00016. ; discussion 1129-30.
27. Lhomm´ee E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. Brain 2012;135:1463-77. https://doi.org/10.1093/brain/aws078.
28. Lhomm´ee E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. Lancet Neurol 2018;17: 223-31. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30035-8.
29. Sürücü O, Baumann-Vogel H, Uhl M, Imbach LL, Baumann CR. Subthalamic deep brain stimulation versus best medical therapy for l-dopa responsive pain in Parkinson's disease. Pain 2013;154:1477-9. https://doi.org/10.1016/j. pain.2013.03.008.
30. Baumann-Vogel H, Valko PO, Eisele G, Baumann CR. Impulse control disorders in Parkinson's disease: don't set your mind at rest by self-assessments. Eur J Neurol 2015;22:603-9. https://doi.org/10.1111/ene.12646.
31. Baumann-Vogel H, Imbach LL, Sürücü O, Stieglitz L, Waldvogel D, Baumann CR, et al. The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep-wake behavior: a prospective electrophysiological study in 50 Parkinson patients. Sleep 2017;40. https://doi.org/10.1093/sleep/zsx033.
32. Sousouri G, Baumann CR, Imbach LL, Huber R, Werth E. Sleep electroencephalographic asymmetry in Parkinson's disease patients before and after deep brain stimulation. Clin Neurophysiol 2021. https://doi.org/10.1016/j. clinph.2020.12.027.
33. Geva-Sagiv M, Mankin EA, Eliashiv D, Epstein S, Cherry N, Kalender G, et al. Augmenting hippocampal-prefrontal neuronal synchrony during sleep enhances memory consolidation in humans. Nat Neurosci 2023;26:1100-10. https://doi. org/10.1038/s41593-023-01324-5.
34. Huwiler S, Carro Dominguez M, Huwyler S, Kiener L, Stich FM, Sala R, et al. Effects of auditory sleep modulation approaches on brain oscillatory and cardiovascular dynamics. Sleep 2022;45:1-18. https://doi.org/10.1093/sleep/zsac155.
35. Ferster ML, Da Poian G, Menachery K, Schreiner SJ, Lustenberger C, Maric A, et al. Benchmarking real-time algorithms for in-phase auditory stimulation of low amplitude slow waves with wearable EEG devices during sleep. IEEE Trans Biomed Eng 2022;69:2916-25. https://doi.org/10.1109/TBME.2022.3157468.
36. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M, Oostenveld R, Fries P, et al. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. Comput Intell Neurosci 2011;2011:e156869. https:// doi.org/10.1155/2011/156869.
37. Chiu NT, Huwiler S, Ferster ML, Karlen W, Wu HT, Lustenberger C. Get rid of the beat in mobile EEG applications: a framework towards automated cardiogenic artifact detection and removal in single-channel EEG. Biomed Signal Process Control 2022;72:103220. https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103220.
38. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. J Neurosci Methods 2007;164:177-90. https://doi.org/10.1016/j. jneumeth.2007.03.024.
39. Maris E. Statistical testing in electrophysiological studies. Psychophysiology 2012; 49:549-65. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01320.x.
40. Nir Y, Staba RJ, Andrillon T, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Fried I, et al. Regional slow waves and spindles in human sleep. Neuron 2011;70:153-69. https://doi.org/ 10.1016/j.neuron.2011.02.043.
41. Krone LB, Yamagata T, Blanco-Duque C, Guillaumin MCC, Kahn MC, van der Vinne V, et al. A role for the cortex in sleep-wake regulation. Nat Neurosci 2021; 24:1210-5. https://doi.org/10.1038/s41593-021-00894-6.
42. Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD. Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. J Neurosci 2000;20:820-33. https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-02-00820.2000.
43. Smyth C, Anjum MF, Ravi S, Denison T, Starr P, Little S. Adaptive Deep Brain Stimulation for sleep stage targeting in Parkinson's disease. Brain Stimul 2023;16: 1292-6. https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.08.006.
44. Bernardi G, Siclari F, Handjaras G, Riedner BA, Tononi G. Local and widespread slow waves in stable NREM sleep: evidence for distinct regulation mechanisms. Front Hum Neurosci 2018;12:248. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00248.
45. Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. Hum Brain Mapp 1999;8:194-208. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C.
46. Mak-Mccully RA, Rolland M, Sargsyan A, Gonzalez C, Magnin M, Chauvel P, et al. Coordination of cortical and thalamic activity during non-REM sleep in humans. Nat Commun 2017;8. https://doi.org/10.1038/ncomms15499.

47. Michelmann S, Treder MS, Griffiths B, Kerr´en C, Roux F, Wimber M, et al. Data- driven re-referencing of intracranial EEG based on independent component analysis (ICA). J Neurosci Methods 2018;307:125-37. https://doi.org/10.1016/j. jneumeth.2018.06.021.

48. Schreiner T, Kaufmann E, Noachtar S, Mehrkens JH, Staudigl T. The human thalamus orchestrates neocortical oscillations during NREM sleep. Nat Commun 2022;13:1-16. https://doi.org/10.1038/s41467-022-32840-w.

49. Fernandez LMJ, Lüthi A. Sleep spindles: mechanisms and functions. Physiol Rev 2020;100:805-68. https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2018.

Tourette Sendromunda Derin Beyin Stimülasyonu Uygulamaları

İlkay Işıkay[1], Ersoy Kocabıçak[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Atlas Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

S.'nin Hikâyesi

Bir nörolog olarak, yaşamları nörolojik anormalliklerin iplikleriyle karmaşık bir şekilde örülmüş birçok hasta ile karşılaştım, ancak hiçbiri S. gibi değildi. Hastanedeki odama, serin bir sonbahar sabahında girdi; adımları hafif ama görünmez bir ağırlıkla yüklüydü. Yirmili yaşlarında olan S., sessiz bir zarafete sahipti; kuzgun siyahı saçları omuzlarına dökülüyor, hem kararlılığın parıltısını hem de yorgunluğun gölgesi eşlik eden gözlerini çevreliyordu.

Oturduğu andan itibaren, hastalığının onun için bir teşhisten daha fazlası olduğu belliydi- Tourette sendromu her hareketini gölgeleyen istenmeyen bir yol arkadaşıydı. İnce motor tikler, gelip geçen yüz ifadeleri ve ani el hareketleri olarak kendini gösteriyordu. Ancak daha zorlayıcı olanlar, kendiliğinden ortaya çıkan vokal tiklerdi-bir dizi tıklama, mırıltı ve bazen konuşmasını kesintiye uğratan, melodiye uyumsuz notalar gibi istemsiz ifadelerdi.

"S., nasıl başa çıkıyorsun anlatır mısın?"

Hüzünlü bir gülümsemeyle karşılık verdi. "Bazı günler diğerlerinden daha iyi," diye başladı, sesi kararlı ama bir parça teslimiyetle karışık. "Tikler tahmin edilemez. Kütüphaneler gibi sessiz ortamlarda daha belirgin hâle geliyorlar. Bazen markette sıra beklerken. Sanki onları bastırmaya çalışmak onlara güç veriyor."

Mesleğinde karşılaştığı zorlukları anlattı. Sessizlik gerektiren toplantılar, onun için kaygı dolu saatlere dönüşüyordu. Bastırılan her tik, bir sonrakinin üzerine eklenerek patlak veriyor, meslektaşlarının dikkatini çekiyor ve çoğu zaman yanlış anlamalara sebep oluyordu. "Beni kasten rahatsızlık veriyor sanıyorlar," diye iç çekti. "Her seferinde açıklamak yorucu ve bazen hiçbir şey söylememek daha kolay.»

S.'nin sosyal hayatı da azalmıştı. Arkadaşları, durumunu anlamakta zorlandıkça davetler seyrekleşti. Dışarıda yemek yemek özellikle stresliydi; restoranlarda çatal bıçak sesleri, onun vokal tiklerini daha da artırıyordu. "Bakışları görüyorum, fısıltıları duyuyorum," diye itiraf etti, ellerini kucağında sıkıca kenetleyerek bakışlarını aşağı indirdi. "Bu, insanı yalnız hissettiriyor."

Uyku da bir sığınak sunmuyordu. Tiklerini bastırmaya çalıştığı günler, çoğunlukla huzursuz gecelere yol açıyordu. Sesini kullanamadığı, çevresindeki kargaşaya rağmen haykıramadığı canlı rüyalar anlattı. Uyanmak pek rahatlama getirmiyordu-yeni bir gün, kendi bedeniyle yeni bir mücadele demekti.

"Beni en çok yoran," diye devam etti, "kontrol kaybı. Sesim bana ihanet ediyor. Birini incitmekten sürekli endişe ediyorum. Kendimi kendi içimde hapsolmuş gibi hissediyorum.

Denediği tedavileri tartıştık-duyularını körelten ama tikleri tam olarak bastıramayan ilaçlar, stratejiler sunan ama yoğun stres anlarında yetersiz kalan davranış terapileri. Yan etkiler, genellikle ufacık bir rahatlama için acımasız bir bedel gibi görünüyordu.

Tourette Sendromunda Derin Beyin Stimülasyonu Uygulamaları

Tourette sendromu (TS) motor ve vokal tikler olarak anılan ani, hızlı, tekrarlayıcı ve stereotipik hareket ve vokalizasyonlarla seyreden kronik bir nöropsikiyatrik bozukluktur. TS'nin genel popülasyondaki prevalansının binde 3 ile yüzde 1 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Dört ila altı yaşlarında başlayan tikler, yıllar içinde dalgalı bir seyir izler ve genellikle 12 yaş civarında maksimum şiddete ulaşır (10).

Motor ve vokal tiklere ek olarak bu hasta grubunda çok sıklıkla komorbid psikiyatrik bozukluklara da rastlanır. Bu bozukluklar arasında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompülsif bozukluk (OKB), dürtü kontrol bozukluğu (DKB) ve duygu durum bozuklukları sayılabilir.

Tikler hastaların büyük çoğunluğunda ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde azalır, bu nedenle hastalığın genel olarak olumlu bir prognoza sahip olduğu söylenebilir. Yine de hastaların bir kısmı engelleyici tikler nedeniyle düşük bir hayat kalitesine sahiptir; bu hastalar davranışsal tedavilere ve/veya farmakoterapiye ihtiyaç duyarlar. Farmakoterapinin temelini α2 adrenerjik agonistler, dopamin antagonistleri, dopamin tüketiciler, benzodiazepinler, anti-epileptik ilaçlar ve botulinum toksin enjeksiyonları oluşturur (14).

Hastaların bir grubunda, ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde azalması beklenen tikler ne yazık ki kalıcı bir seyir izleyebilir, ilaçlar yeterince fayda etmeyebilir ya da kilo alımı, hiperprolaktinemi, uyku hâli ve yorgunluk gibi ilaç yan etkileri hayat kalitesini olumsuz olarak etkilemeye başlayabilir. Tanımı açık olarak yapılmamış olsa da 'tedaviye dirençli hasta grubu'nda derin beyin stimülasyonu (DBS), yukarıda bahsedilen sorunların önüne geçip hayat kalitesini olumlu yönde etkileyebilecek bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir.

Tourette sendromuna eşlik eden komorbid psikiyatrik bozukluklar, çoğu zaman hastanın yaşam kalitesini tiklerin neden olduğundan daha çok etkilediğinden DBS tedavisine karar verilmeden önce psikiyatrik semptomların da mümkün olan en iyi şekilde tedavi edilmesi gerekir.

Derin beyin stimülasyonu uygulamalarından çok önce, 1955 yılında prefrontal lobotomi (7); 1970 yılında talamusun CM-Pf ve

Voi çekirdeklerine ablatif işlemler (4); ventrikülografi tabanlı stereotaktik zona incerta ve ventrolateral/lamella medilais talamatomi (1) uygulandıysa da çok sayıda hastada geçici ya da kalıcı serebellar ataksi, disartri, distoni ve hemiballizm gibi yan etkilere sebep oldu. Derin beyin stimülasyonu ile tedavi ise ilk kez 1999 yılında Vandewalle tarafından bildirildi (12); Vanderwalle, stimülasyon hedefi olarak 1970 yılında Hassler'in ablasyon uyguladığı talamik çekirdekleri seçmişti.

Randomize Kontrollü Çalışmalar

Derin beyin stimülasyonu ile Tourette sendromlu bir hastanın ilk kez tedavi edildiği 1999 yılından günümüze kadar 8 randomize kontrollü çalışma yayımlandı ve bu çalışmalara toplam 62 hasta dahil edildi. Her ne kadar bu çalışmalar küçük örneklem grupları içerse de (hasta sayıları 1 ile 17 arasında değişmektedir) hemen hepsi *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) ile elde edilen puanlara bakıldığında DBS tedavisinin Tourette sendromunda tiklerin sayısını ve şiddetini azalttığını gösterdi.

Psikiyatrik komorbiditeler açısından durum, DBS'nin tikler üzerindeki olumlu etkileri kadar parlak olmadı. Bu 8 çalışmanın sadece altısı DBS'nin farklı psikiyatrik semptomlar konusundaki etkilerini bildirildi. Bu sonuçlar DBS'nin depresyon ve anksiyete üzerinde yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir; ancak depresyon ve anksiyete üzerindeki bu yararlı etkilerin, en azından kısmen, iyileşmiş tiklere ikincil olabileceği tahmin edilebilir. DBS'nin obsesif kompülsif bozukluk üzerindeki etkileri değişkenlik gösterirken, DEHB üzerinde muhtemelen hiçbir etkisi yoktur. Psikiyatrik semptomlar için kullanılan değerlendirme ölçeklerinin TS'li hastalarda kullanım için uygun olup olmadığı da ayrı bir tartışma konusudur.

Uluslararası Tourette Sendromu Derin Beyin Stimülasyonu Veritabanı

Elbette TS'li hastalar ile ilgili toplanan veriler sadece randomize kontrollü çalışmlar ile sınırlı değildir. Uzman merkezlerin bile Tourette sendromunu tedavi etmeye yönelik az sayıda DBS prosedürü gerçekleştiriyor olduğu ve kritik bir veri açığı göz önünde bulundurularak 2012 yılında **Uluslararası Tourette Sendromu Derin Beyin Stimülasyonu Veritabanı** kuruldu. Bu çok ülkeli proje ile elde edilen verinin DBS sonuçlarını etkilemek ve iyileştirmek için kullanılması planlandı. Projenin dünya çapında çeşitli merkezlerden gelen sonuç bilgilerini birleştiren ve verileri paylaşmak için herkese açık bir web sitesi de bulunmaktadır.

Bu veri tabanından yararlanılarak büyük bir uluslararası kohorttan gelen veriler 2018 yılında yayınlandı (8). Bu yayında yazarlar esas olarak DBS'nin, implantasyondan 6 ve 12 ay sonra tikleri azaltmadaki etkinliğine (YGTSS-TTS kullanılarak ölçüldüğü gibi) ve hem cerrahi (enfeksiyonlar ve kanama gibi) hem de stimülasyonla (paresteziler, bradikinezi, depresyon ve distoni gibi) ilişkili olumsuz olayların sayısına ve profiline odaklandılar. Ek olarak, kullanılan hedef açısından alt analizler gerçekleştirdiler. Özetle, çalışmadan çıkan sonuçlar, DBS'nin tik sıklık ve şiddetini YGTSS-TSS'ye göre %45,1 oranında azalttığını, herhangi bir hedefin diğerlerine üstün olmadığını, genel olarak yan etkilerin sık olduğunu (%35,4), yan etkilerin büyük kısmının stimülasyona bağlı olduğunu (%30,8), cerrahi prosedür ya da cihaza bağlı yan etkilerin daha nadir olduğunu (%3,8 ve %1,3) gösterdi. Yine aynı çalışmada stimüle edilen hedefler şu şekilde sıralandı: santromedian talamik bölge (%57,1), anteromedial GPi (%25,2), posteroventrolateral GPi (%15,3), ALIC (%2,5).

Uluslararası Tourette Sendromu Derin Beyin Stimülasyonu Veritabanı'nda güncel olarak kayıtlı 377, tamamlanmış 224 hasta bulunmaktadır. Tamamlanmış olarak kabul edilen hastalarda şu verilerin olması beklenmektedir: tanı anındaki yaşı, cerrahi uygulandığı sıradaki yaşı, en az bir cerrahi prosedür , bazal ve en az bir başka zaman ait YGTSS değeri ve en az bir DBS progmramlama girişi. Şekil 1 ve 2'de sırasıyla güncel durumda hedeflenmiş çekirdekler ve YGTSS skorları görülebilir. Yine Tablo 1'de elektrot yerleşim yerlerinin dağılımı görülebilir.

Meta-analizler

Geçtiğimiz 10 yıl içinde üç önemli meta-analiz Tourette sendromunda DBS'nin etkinliğini inceleyerek bu konudaki bilgi eksikliklerinin giderilmesine katkı sağladı.

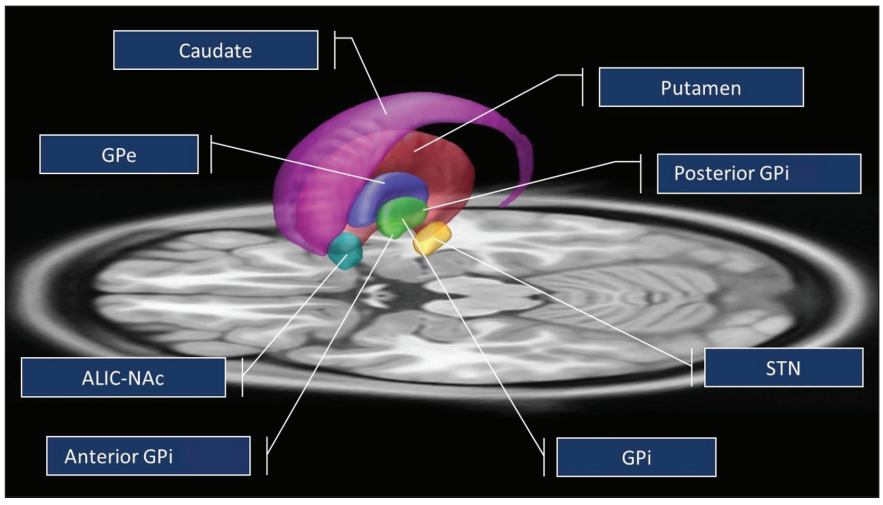
Baldermann, 2016 yılında yayımladığı meta-analizde, 156 hastadan oluşan toplam 57 çalışmayı derleyerek, DBS'nin tik şiddetini hastaların %80'inde %25'inde üzerinde, hastaların %54'ünde ise %50'nin üzerinde azalttığını gösterdi. Bu olumlu etkiler cerrahiden sonraki ilk 12 ayda en belirgin hâle geliyordu. Talamik DBS bazal tik şiddeti daha az olan hastalarda daha etkinken, daha ağır vakalarda GPi (anteromedial ve posteroventrolateral) stimülasyonu daha olumlu sonuç veriyordu. Sonuçlar farklı hedefler için değişkenlik gösterse de, DBS'nin OKB ve depresyon gibi komorbid durumlara da etki ettiğini göstermişlerdi (2).

Coulombe, 2018 yılında daha genç hasta popülasyonunda DBS etkinliğini incelediği bir meta-analiz yayınladı. Erişkin hastalardakine benzer şekilde, 12 ila 21 yaş arasındaki hastaları derleyen bu çalışma da tik şiddetinde ortalama %57'lik bir azalma göstermişti. Çoğunluğu hafif olsa da hastaların %28'inde baş ağrısı, sersemlik, dizartri gibi yan etkiler görülmesi bu çalışmadaki önemli sonuçlardan bir tanesiydi (3).

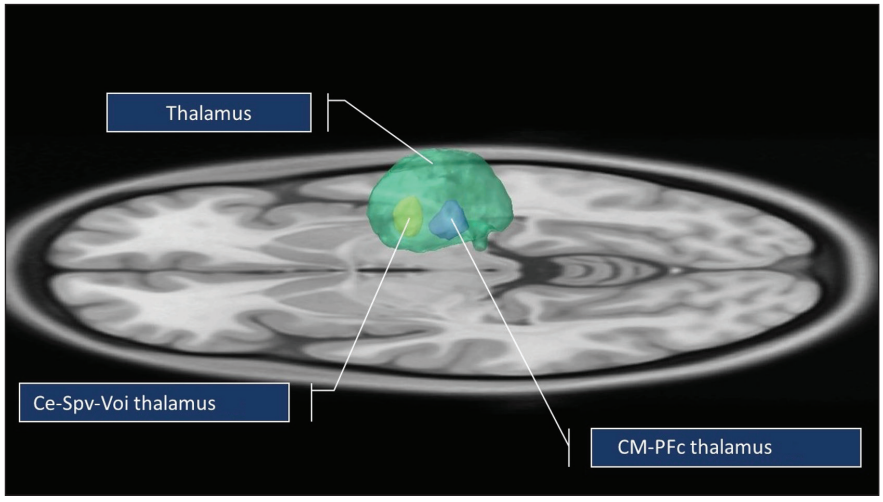
Daha yakın tarihli bir meta-analizde Wehmeyer, TS tedavisinde DBS'nin hedefe özgü (centromedian nucleus (CM), globus pallidus internus (GPi), and ventrooralis internus (Voi)) etkilerini inceledi. Toplam 65 çalışmadan 376 hastanın gözden geçirildiği bu derlemede özellikle pallidal uyarımın tik şiddetini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiş oldu. Öte yandan özellikle OKB ve depresyon gibi komorbid durumların varlığında kişiye özel hedef seçiminin (örneğin eşlik eden OKB'de anteromedial GPi'nin hedeflenmesi) gerekliliği bu derlemenin önemli çıkarımlarından biriydi (13).

Hedef Seçimi

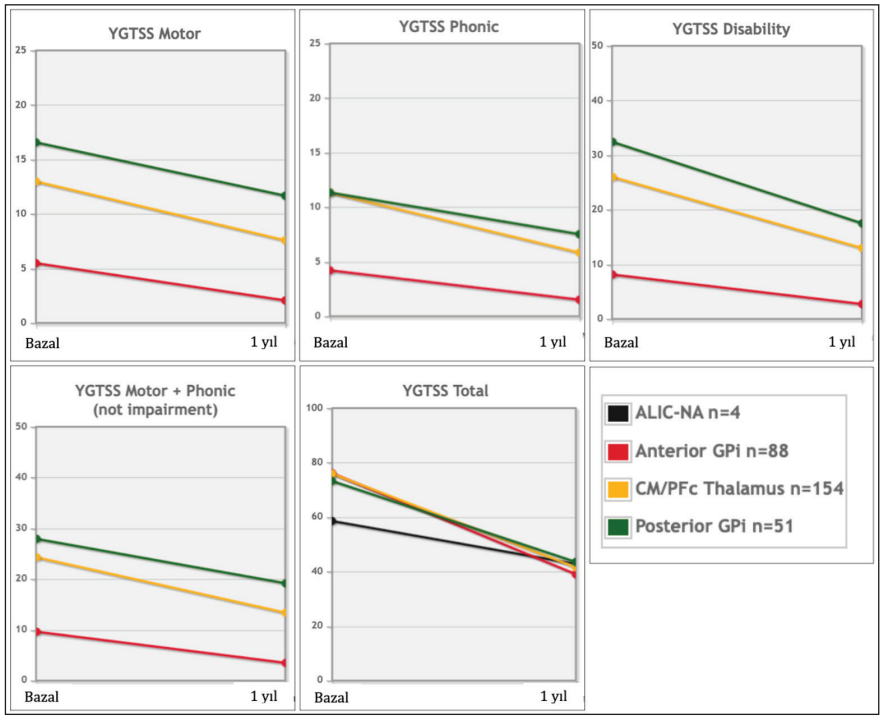
Yukarıda bahsedilen veri kaynaklarına dayanılarak, TS'de hangi hedefin seçilmesi gerektiğinin açık olmdağı söylenebilir. En sık kullanılan hedefler olan talamus (CM-Pf, CM/Voi), globus pallidus (amGPi, pvlGPi) dışında nuclesu accumbens (NA), internal kapsülün ön bacağı (ALIC), globus pallidus externus, subtalamik nucleus ve Forel'in H alanı dahil olmak üzere pek çok hedef farklı çalışmalarda değerlendirildi. Hem uluslararası DBS veri tabanı hem de meta-analizlere bakıldığında, amGPi ve onu izleyen pvlGPi'nin, talamik CM çekirdeğin uyarılmasına kıyasla hafif da olsa daha yüksek iyileşme oranları sağlamasının dışında, hedefler arasında çok belirgin farklar görmüyoruz.



Şekil 1: A) Tourette sendromunda DBS hedefleri.



Şekil 1: B)



Şekil 2: Uluslararası DBS veritabanına dayanan farklı hedef çekirdeklerin YGTSS üzerine etkileri

Tablo 1: Uluslararası DBS veritabanında alınan hasta sayıları ve hedeflenen çekirdeklerin dağılımı.

	Sayı		
Toplam hasta sayısı	377		
Tek taraflı elektrot yerleştirilen hasta sayısı	4		
İki taraflı elektrot yerleştirilen hasta sayısı	360		
Çoklu hedef kullanılan hasta sayısı	11		
Toplam elektrot sayısı	774		
Çıkartılan toplam elektrot sayısı	7		
Hedef	**Hasta Sayısı**	**Elektrot Sayısı**	**Çıkartılan**
ALIC-NA	9	18	
Anterior GPi	101	201	
Ce-Spv-Voi	13	26	
CM/PFc Thalamus	184	369	7
GPi	26	52	
GPi+CMPF	1	2	
Posterior GPi	53	106	

TS'de semptomların üzerinde etkili olan oldukça geniş bir hedef yelpazesinin olması, esasen hastalık patofizyolojisinde tüm bu hedefleri kapsayan daha geniş çaplı bir nöral ağın rol oynuyor olabileceğinin de göstergesidir. Stimülasyon bölgesinin bağlantı profilinin DBS'nin klinik sonuçlarıyla ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar yine bu geniş *network* için bir kanıt niteliğindedir (5).

Çoklu Hedefleme

Tourette sendromunun heterojenliği ve karmaşıklığı ve DBS tedavisine klinik yanıtta bireyler arası büyük farklılıkların varlığı göz önüne alındığında, tek bir hedefli DBS'nin tüm hastaların klinik semptomlarını yönetmek için yetersiz olduğu giderek daha da net görmeye başladık. Çoklu hedeflemenin klinisyenler arasında daha çok tartışılır olmaya başlamasının sebebi belirli semptomlar için, birden fazla hedefin kullanılmasının, tek bir hedefin kullanılmasına kıyasla daha yüksek veya yaygın bir etkiye sahip olma olasılığına dayanır. Örneğin, birden fazla hedefli DBS, TS'li bazı seçilmiş hastalarda şiddetli psikiyatrik komorbiditelerin yönetilmesine de yardımcı olabilir. Bu düşünceyi destekler şekilde yakın zamanda yayınlanan bir vaka raporu, böyle bir stratejinin uygulanabilirliğini ve etkinliğini gösterdi (6). Bu çalışmada, CM-Pf kompleksini ve ventral kapsül/ventral striatumu (VC/VS) aynı anda hedef alan DBS'nin, TS ve komorbid majör depresif bozukluk, OKB ve opioid kullanım bozukluğu olan 20'li yaşlardaki bir erkek hastada yaygın klinik faydalar sağladığını buldu. Hastanın YGTSS, YBOCS ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) puanları, bir yıllık bilateral, çift hedefli DBS'den sonra sırasıyla %84, %70 ve %95 oranında iyileşti. Ayrıca, hastanın opiat ilaçlarına olan bağımlılığı düzeldi ve hasta ilacı kendi kendine azalttı.

Birden fazla DBS hedefinin, hastanın ilk cerrahiye suboptimal klinik yanıt vermesinin ardından farklı bir hedefe ikinci bir elektrodun yerleştirildiği "kurtarma" DBS tedavisinde de yeri vardır (11). Birden fazla hedefin kullanımı klinik fayda sağlayabilecek olsa bile, bu stratejinin tek bir hedefin kullanımına kıyasla daha yüksek cerrahi risk, istenmeyen stimülasyon etkileri ve komplikasyon riski taşıdığını unutmamak gerekir. Bu nedenle, bu terapötik stratejiyi belirlerken birden fazla hedefin kullanımıyla ilişkili faydalar ve risklerin açık bir şekilde tartışılması ve hasta seçiminin buna göre yapılması önemlidir.

Hasta Seçimi

Tourette sendromu olan hastalar arasından DBS adayları seçerken bu sürece rehberlik eden beş temel ayak şu şekilde sıralanabilir: tik şiddeti, yaşam kalitesi, invazif olmayan tedavilerin başarısızlığı, davranışsal komorbiditeler ve yaş (9).

Davranışsal ve farmokolojik tedaviden, DBS tedavisine geçiş kararının, tiklerin şiddetine bağlı risklerin, ancak ameliyat risklerinin önünde olduğunda alınması gereken bir karar olduğu aşikârdır.

YGTSS tik şiddetini değerlendirmede valide edilmiş güvenilir bir ölçektir. Tik skorunun 50 puan üzerinden 30'dan yüksek olması, uzman konsensus grupları tarafından da kabul gören ve DBS kararı almak için gerekli minimum skor olarak önerilmektedir. Öte yandan, örneğin vücudun kırbaç gibi sarsıldığı, kafaya vurma şeklinde tiklerin olduğu bir hastada, DBS kararının geciktirilmesi, cerrahi risklerden daha ağır sonuçlar doğurabilir, böyle bir durumda DBS uygulanması hem etik hem de tıbbi açıdan daha doğru bir karar olacaktır.

Hasta seçiminde, yaşam kalitesini etkileyen diğer durumların belirlenmesi de en az diğer değişkenler kadar önemlidir. Tiklerin olduğu kadar DEHB ve OKB gibi komorbid durumların da yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabileceği akılda tutulmalıdır;

bu açıdan bakıldığında psikiyatrik komorbiditeleri tedavi etmek, yalnızca tiklere odaklanmaktansa, hayat kalitesini daha çok iyileştirebilir.

Tedavi direnci kavramı, TS uzmanları arasında oldukça farklılık gösterebilen, uzmanların çok değişken yorumlarda bulunabildiği bir kavamdır. TAA DBS Veritabanına dayanılarak önerilen 2015 kriterleri, TS'li hastalara DBS önerilmeden önce hastalarda en az 3 ilaç sınıfına (alfa-adrenerjik bir agonist, tipik ve atipik bir dopamin antagonisti ve başka bir sınıftan 1, örneğin klonazepam, topiramat ve tetrabenazin) tedavi direncinin gösterilmesi gerektiğini vurgular.

Yukarıda da bahsedildiği gibi depresyon, anksiyete bozukluğu, DEHB, OKB gibi psikiyatrik bozukluklar, TS'li hastaların %90'ını etkilemekle kalmaz, bu bozuklukların varlığı, tiklerin şiddetini arttırabilir. Hastların DBS adayı olması için bahsedilen komorbiditelerin en az 6 ay boyunca kontrol alınmış olması önerilmektedir. Kontrolsüz kalan komorbid bozukluklar, tiklerin DBS ile kontrol edilmesini zorlaştırabilir.

Uzun vadede DBS prosedürünün hasta güvenliği için oluşturduğu riskler ve TS'nin doğal seyri ile ilgili endişeler nedeniyle 18 yaşın altındaki bireylerde DBS uygulanması tartışmalı bir konudur. *TAA DBS Registry* genç hastalarda olumlu sonuçlar göstermiş olsa da, tekrarlanan ameliyatlar ve enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarla ilgili endişeler devam etmektedir. Diğer tüm kriterleri karşılayan genç bireyler DBS için aday olabilir, ancak bu karar dikkatli etik hususlar gerektirir. Öte yandan bazı uzmanlar, ileri yaşlarda semptomların azalma olasılığının bulunmasına rağmen, seçilmiş pediatrik hastalarda daha erken bir DBS müdahalesinin hastaların sosyal uyumlarını ve klinik sonuçlarını iyileştirebileceğini savunurlar. Dolayısı ile bu konunun açıklığa kavuşması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

European Society for the Study of Tourette Syndrome Tarafından Yayımlanan Güncel Öneriler

Günümüzde Tourette sendromunda DBS tedavisinin, tartışmalı yönleri olsa da diğer tedavilere dirençli, dikkatle seçilmiş bir hasta grubunda deneysel ancak işe yarar bir yöntem olduğu düşünülebilir.

Tourette sendromunda DBS tedavisini inceleyen randomize kontrollü çalışmalarda gösterilen, tikler ve psikiyatrik komorbid bozukluklar üzerindeki olumlu etkiler, kontrollü olmayan çalışmalardan elde edilen olumlu etkilere kıyasla daha azdır. Bunun yanında metodolojik güçlükler nedeniyle zaten çok az randomize kontrollü çalışma varken, TS'de yönetim algoritmalarımızı çoğunlukla açık etiketli ve kontrolsüz çalışmalara dayandırıyoruz. Meta-analizler ve Uluslararası Derin Beyin Stimülasyonu Veritabanı da doğal olarak bundan etkileniyor. Bundan dolayı hasta seçimi yaparken çok dikkatli davranılması gerektiği aşikâr hâle geliyor.

Bu yazıyı ESTSS'nin güncel önerilerinden derlenen özet ile tamamlamak istiyorum.

Öncelikle DSM-5 kriterleri ile bir hastanın TS tanısı kesinleştirilmeli ve tik benzeri fonksiyonel hareket bozuklukları tanısı dışlanmalıdır. Öte yandan tik benzeri fonksiyonel hareket bozuklukları ile tiklerin beraber bulunabileceği de akılda tutulmalıdır. DBS tedavisinin birincil amacı komorbiditeleri hafifletmek değil, tikleri kontrol altına almaktır. Cerrahi tedavi kararından önce, komorbid durumların yeteri şekilde tedavi edildiğinden emin olmak gerekir. DBS yalnızca hastaların yaşam kalitesinde önemli bozulmaya neden olan ve davranışsal ve farmakoterapi dahil yerleşik konservatif tedavi stratejilerine dirençli tikleri olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Bunun yanında, DBS tedavisinin etkinliği ve tolere edilebilirliği hakkındaki beklentilerin önceden ortaya konulması, tedavi sonrası ortaya çıkabilecek hayal kırıklıklarını önleyebilir. ESTSS, DBS tedavisinde yaş için alt sınır konusunda bir öneride bulunmasa da tiklerin puberteden önce ya da genç erişkinlik döneminde kendiliğinden düzelebildiği unutulmamalıdır. Çocuklarda da, erişkinlerde olduğu gibi, tik bozukluğundan bağımsız, aniden ***tik benzeri fonksiyonel hareket bozukluğu*** ortaya çıkabilerek semptomatik kötüleşmeye sebep olabilr, diğer bir deyişle semptomatik kötüleşme her zaman 'gerçek tikler'in ağırlaşmasına bağlanamaz.

TS hasta grubunun multidisipliner bir ekibin olduğu özelleşmiş merkezlerde ele alınması gerektiği aşikârdır. Multidisipliner ekibin ameliyat öncesi kadar, ameliyat sonrasında da rol alması gerektiği unutulmamalıdır. Hangi hedefin TS'de en etkili olduğu açıklığa kavuşmamış olduğundan ve muhtemelen hastalığın patogenezinde geniş bir nöral ağdaki bozukluk rol oynadığından ESTSS, hangi çekirdeğin hedeflenmesi gerektiği ile ilgili bir tavsiyede bulunmaktan kaçınmaktadır.

Kaynaklar

1. Babel, T.B., P.C. Warnke, and C.B. Ostertag, Immediate and long term outcome after infrathalamic and thalamic lesioning for intractable Tourette's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. 70(5): p. 666-71.
2. Baldermann, J.C., et al., Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Stimul, 2016. 9(2): p. 296-304.
3. Coulombe, M.A., et al., Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome in children and youth: a meta-analysis with individual participant data. J Neurosurg Pediatr, 2019. 23(2): p. 236-246.
4. Hassler, R. and G. Dieckmann, (Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease). Rev Neurol (Paris), 1970. 123(2): p. 89-100.
5. Johnson, K.A., et al., Structural connectivity predicts clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome. Brain, 2020. 143(8): p. 2607-2623.
6. Kuhn, J., et al., Transient Manic-like Episode Following Bilateral Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens and the Internal Capsule in a Patient With Tourette Syndrome. Neuromodulation, 2008. 11(2): p. 128-31.
7. Kushner, H.I., A cursing brain? : the histories of Tourette syndrome. 1999, Cambridge, Mass.: Harvard University Press. xii, 303 p.
8. Martinez-Ramirez, D., et al., Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. JAMA Neurol, 2018. 75(3): p. 353-359.
9. Martino, D., et al., The 5 Pillars in Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Patient Selection: Present and Future. Neurology, 2021. 96(14): p. 664-676.

10. Robertson, M.M., A personal 35 year perspective on Gilles de la Tourette syndrome: assessment, investigations, and management. Lancet Psychiatry, 2015. 2(1): p. 88-104.
11. Testini, P., et al., Deep Brain Stimulation for Tourette's Syndrome: The Case for Targeting the Thalamic Centromedian-Parafascicular Complex. Front Neurol, 2016. 7: p. 193.
12. Vandewalle, V., et al., Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. Lancet, 1999. 353(9154): p. 724.
13. Wehmeyer, L., et al., Target-Specific Effects of Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol, 2021. 12: p. 769275.
14. Xu, W., et al., Deep brain stimulation for Tourette's syndrome. Transl Neurodegener, 2020. 9: p. 4.

Mesleğinizde Nefes Alacak Bir Alan Yaratın! Fotoğrafçılık Üzerine...

Prof. Dr. Bekir Tuğcu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Sanat; *genel anlamıyla yaratıcılığın ve hayal gücünün ifadesidir*.

Sanat; *hayal gücünün ve yaratıcılığın farklı tekniklerle dışavurumudur.*

Sanat; *güzelden haz duyma, nefret, yaratma, güzeli görebilme, sevinç, öfke gibi duygular gibi insancıl faaliyetlerin çeşitli yollarla dışa vurumudur.*

Sanat; *yaratıcının (sanatçının) teknik becerisini ifade eden, güzelliği veya duygusal gücüyle beğenilmesi amaçlanan görsel veya işitsel faaliyetleridir.*

"Sanat, bir duyguyu deneyimleyen kişinin onu kasıtlı olarak başkalarına aktardığı etkinliktir." (Tolstoy)

"*Sanat bir şey değil, bir yoldur." (*Elbert Hubbard)

Sanat hepsidir.

Sanat birçok insan için hayatlarında profesyonel uğraşı alanıdır. Ben ve benim gibi yoğun bir iş hayatına sahip insanlar için ise hayatın merkezinde yer alması mümkün olmayan ama ruhumuzu dinlendirmek anlamında bir kaçış noktası olarak mutlak yer verilmesi gereken bir uğraşı alanını temsil eder. Ama bu durum çıkan nihai eserlerin sıradan olmasını gerektirmez. Yani profesyonel hayatımızı kapsamasa da üretilen eser özgün olarak ortaya konulabilir ve güzellik ya da duygusal yaşattıkları ile beğeni altyapısına hitap etmek üzere ortaya konulabilirler.

Görsel ya da işitsel çok sayıda sanat faaliyetinden bahsetmek mümkündür. Edebiyat, resim, müzik, tiyatro, sinema, mimari ve heykel tarihsel derinlikleriyle en kabul gören ve en çok üretimin olduğu sanat dallarıdır. Fotoğraf sanatı belki de en genç sanat dallarından biri olarak dikkat çekmektedir.

Fotoğraf; Yunanca: *φωτός (fotos), "ışık" "aydınlık"* ve Yunanca: *γράφειν (grafein), "çizmek", "yazmak"* kelimeleri birleştirilerek türetilmiş bir isimdir ve etimolojik olarak Yunancadan köken almaktadır ve anlamı, ışık ile iz bırakmak ya da çizmektir. İlk görsel tespit Fransız mucit Nicéphore Niepce tarafından önce 1826 senesinde üretilmiştir. "View from the Window at Le Gras" isimli eser tam 8 saatlik bir pozlama ile üretilmiştir. Şükür ki artık günümüz teknolojisi ile artık bırakın saatleri, saniyenin binlerce birinde bile an'ı dondurabilmek mümkündür. Makinelerin küçülmeye başlaması ve kullanım açısından giderek kolaylaşması olayların gerçekliğinin bir kanıtı olarak görüldü. Saatler süren karanlık oda ve kimyasallarla harcanan zamanlar ise yine teknolojik gelişmelerle yerini aydınlık oda diye tabir ettiğimiz bilgisayar teknolojilerine görüntü işleme programlarına bıraktı. Son halka ise globalleşme ile geldi ve bu da hareket kabiliyetimizi artırdı ve artık uzaklar yakın hâle geldi. Ulaşım kolaylaştıkça uzaklardaki bilinmeyenler yakınlaştı. Görülmeyenler görülür ve bilinmeyenler bilinir oldu.

İşte gerek kayıt aşamasındaki gerek fotoğraf baskı yöntemlerindeki gelişmeler ve gerekse uzakların yakınlaşması ile profesyonel sanatçı olmayan bizlerin de sınırlı zaman aralıklarında fotoğraf üretebilmesi mümkün hâle geldi. Mesela elimizde onlarca kiloluk malzemelerle, haftalarca süren bir yolculukla ulaşabileceğiniz bir İndoçin bölgesi ülkesine, meslekten ayırabildiğimiz sadece 1-2 hafta ile ulaşabilmek mümkün olur muydu?

Evet benim hayalim fotoğrafı profesyonel hayatımın ortasına koymak yok. Profesyonellik uğraşının iyi yapılması anlamına gelmez, hayatın sürmesi için gerekli kazanımların sağlanmasını tanımlar. Ben beyin cerrahı olarak fotoğraf sanatını, yoğun iş hayatımızın ve stresli dünyamızdan bir an için uzaklaşabilmek için kullanıyorum. Bu sanata başladığımda, ilk deklanşöre bastığımda seneler 1990'ı gösteriyordu. Geçen yıllar sadece teknik anlamda kendimi geliştirmeme neden olmadı. Bir fotoğrafçı gerçek anlamda üretimde verimliği, yaşantıları, yaşanmışlıkları, güncel dünyaya uyarlamaları ile olgunlaştırır. Ben kendi adıma yıllar içinde fotoğraf dünyamı geliştirdim. Tek tespit fotoğraflarından, zaman zaman sokak fotoğrafçılığı zaman zaman belgesel fotoğrafçılığı, son zamanlarda ise sıklıkla portre ya da gezi fotoğrafçılığı alanında fotoğraf üretmeye başladım. Sanat dallarında da spor dallarında olduğu gibi üretimlerin yarıştırılması ödüllendirilmesi sıklıkla yapılır. Bu yarışmalar dikkatli seçildiğinde kişisel gelişim ve üretiminize pozitif feed back sağlar.

Akademik anlamda çok üretken olmadığım 2009-2012 yılları arasında fotoğraf sanatında en üretken olduğum yılları yaşadım ve çok sayıda fotoğraf belgeseli ürettim. En önemli ulusal yarışma olarak kabul edilen (fotoğrafın Oscar'ı tabiri yanlış olmayacaktır) "Sami Güner Kupasını" iki kere kazanan ilk kişi olma onurunu elde ettim. Daha sonraları bu rekorumun yine bir meslektaşımız tarafından kırılması da benim için ayrı bir mutluluk olmuştur. Yine aynı dönem en önemli dernek olan İFSAK (İstanbul

Fotoğraf ve Sinema Amatörleri Derneği) tarafından yılın fotoğraf sanatçısı ünvanını aldım. Uluslararası Fotoğraf Sanatçısı ünvanını da yine aynı dönemde aldım ve hâlen bu ünvanı taşıyorum. Birleşik Arap Emirlikleri tarafından 2014 yılında tüm dünyadan ülkelerine davet edilen toplam 70 kişinin arasında olmak da yine aynı döneme denk gelir. Fotoğraf üretimine devam ederken iş hayatımdaki yoğunluğun ve akademik hayatımdaki sorumluluklarım ile fotoğraf üretimi azalırken ödüllendirilmelerim de doğal olarak azalmaya başladı. Bir sanat dalında başarılı eserler üretmek spontan gelişen değil birikimler neticesinde yoğrularak üretime dayanır.

Hiçbir zaman amacım bir Rober Capa'nın savaş fotoğrafları, Josef Koudelka'nın Sovyetlerin Çekoslavakya'yı işgal fotoğrafları, Nick Ut tarafından fotoğraflanan Vietnam savaşı sırasında napalm bombası atılan köyden kaçan üstü yanmış kız çocuğunun fotoğrafı, Alfred Eisenstaedt'ın II. Dünya savaşının bitişini simgeleyen denizci askerin bir hemşireyi Times meydanında öptüğü an fotoğrafı, Dorothae Lange tarafından çekilen ünlü göçmen anne fotoğrafı üretmek olmadı. Bu üretimlerin hepsi hep bu dönemin akılda kalan belgesel fotoğraflarıdır ve milyonlarca insanın hayatını değiştirmiştir, ya da çeken fotoğrafçının hayatını… Ben kimsenin hayatına değişiklik yapacak kadar dokunamadım ama Aile-meslek-fotoğraf üç sac ayağını dengeli kullandığım her dönemde üretkenliğim bu üç alanda da en üst düzeye varmıştır.

Kaçamak hafta sonları bazen yakın çevre bazen diğer şehirler, yılda bir kez de uzak diyarlara sadece fotoğraf amaçlı seyahatler bu denge için bana hep yetmiştir. Mangal kömürcülerini kaçınız duydunuz ya da diğer isimleri torlukçuları? Ya kaçınız Poyralı'da pancar pekmezi yediniz? Mardin'in alt çarşısında bakır dövenleri ya da yakı yapan ustaları bilir misiniz? Hemen üst sokakta çatıda güvercinleri? Acaba vitrin mankenlerinin yapıldığı atölyelere kaçınız girip kimyasalları soludunuz? Gölyazı'da nilüfer çiçeklerine dokundunuz mu? Günbatımını izlerken serpme balık ağı atanları izlediniz mi? Ya da bacadaki leyleklere selam çaktınız mı? Kayseri'de Sultansazlığında kargıcıları, yılkı atlarının özgürlüğe dansını seyreden kaç kişi var? Yerköprü şelalesinin görkemine bakarken, Sarıkeçililerin çadırlarına konuk oldunuz mu? Beyşehirdeki en büyük ahşap camide huzuru dinlediniz mi? Konya'da Mevlana ile "Hiç"in anlamını aradınız mı? Ve daha onlarcası…

Fotoğraf olmasaydı Omo Vadisindeki Mursiler, Erboniler, Karolar, Ariler, Dessanekler, Hamerlerden haberim olur muydu ya da benim için sadece ütopya olmazlar mıydı? Hangi tatil dürtüsü beni acaba Vietnam'da SaPa'ya götürürdü. Varanasi'de Hinduların Ganj'a dönüp ölümü beklemelerini anlayabilir miydim? Pokhara'da 8000lik Annapurna'ya ne kadar yanaşabilir ya da Kerala'da alev alev yanan Çin ağlarına ne kadar inanabilirdim? Fas'da mavi, kırmızı ve beyaz şehirler bir efsane değil miydi? Çölde samanyolu ne kadar güzel görünüyor biliyor musunuz? İşte fotoğraf bana sadece ruh huzuru sağlamıyor fotoğraf bana yaşayarak öğretiyor.

Bu yıl içinde tam da fotoğrafı ihmal etmeye başladığımı düşünürken iki büyük haber piyango gibi geldi. Önce Şinasi Barutçu Kupasına davet edildim. Bu kupa ancak düzenleyicilerin daveti ile katılınabilen çok değerli bir kupadır ve nihayet yılların birikimi bu daveti getirmişti bana. Gerçi kupada nihayete uzanamadım ve elendim ama bu kupaya çok sayılı kişinin katılabildiği keyfi de bana yetti doğrusu.

İkinci sürpriz ise hiç beklemediğim bir şeydi ve "Book Culture Art Times" tarafından organize edilen ve bu yıl yedincisi düzenlenen "Altın İnsan" ödül törenine davet edildim. Altın insan ödülleri, edebiyat, fotoğraf, resim sanatları ve sağlık gibi alt dallarda verilen ödülleri kapsıyor. Daha önceki yıllarda ağırlıklı edebiyat ödülleri ile haklı bir öneme sahip olan "Altın kalem", "Altın yazar" ödülleri bu yıl, "Altın fırça" ve altın deklanşör" ödülleri ile çeşitlik kazandı. Altın deklanşör ödülü, fotoğraf sanatı adına önde gelen isimlere verilmek üzere bu yıl ödüllere eklendi. Aslında her ne kadar 2024 yılı yılın fotoğrafçısına verilen ödül olarak tanımlansa da belki de ilk kez verilecek olması münasebetiyle, bu yıl içinde üretilenlerden ziyade yıllar içinde fotoğraf sanatına katkıda bulunanları daha çok kapsıyor gibiydi. Aynı kadraja girmekten büyük onur duyduğum isimler arasında kimler yoktu ki… Ozan Sağdıç, İbrahim Zaman, Prof. Güler Ertan, Akın Acar, Derya Atasever Yazar, Engin Uzun, Fırat Yurdakul ve Hamit Yalçın ile beraber bu ödülü alan 9 kişiden biri olarak seçildim. Ozan Sağdıç, İbrahim Zaman, Güler Ertan gibi isimler yaklaşık 60-70 yıldır fotoğraf sanatına gönül vermiş ve camiamızın duayenleri yaşayan çınarlarıdır. Güler Ertan hocamız Türkiye'nin ilk kadın fotoğraf profesörüdür. Hamit Yalçın, Engin Uzun profesyonel fotoğraf sanatçıları olarak üretimlerini devam ettirmekte olan isimlerdir. Fırat Yurdakul, Anadolu Ajansına bağlı çalışan bir foto muhabiri olarak önemli çalışmalara imza atmıştır. Bu isimlerle beraber 34 yıla yaklaşan fotoğraf sanatına ilişkin üretimlerimin değer bulması ve ismimin bu isimlerle beraber değerlendirilmesi benim adıma büyük mutluluk oldu. Sonuçta ben profesyonel hayatını fotoğraf ile kazanmayan ve bu sanat dalına her şeye karşın hobi yaklaşımıyla devam eden biriyim ve açıkçası beklediğim bir ödüllendirme değildi. Büyük heyecanla ödül törenine katıldım. Nasıl bir tören olacaktı ve heyecan katsayımı artıracak mıydı?

Evet öyle olacaktı. Türkiye'nin global Kültür- Sanat ödül platformu olmayı planlayan Sn Sayime Serra Erdoğan'ın koordinasyonu ile gerçekleşen ödül dağıtım ve töreni en ince ayrıntısına kadar özenle dokunmuştu. Ödül töreni Mihrabad Korusunun muhteşem atmosferi ve Boğaz manzarası önünde gerçekleştirildi. Sunuculuğu Dr Ender Saraç ve 2021 Miss Turkey seçilen Cemrenaz Turhan üstlenmişti. Konuklar arasında kültür sanat, sağlık ve iş dünyasından çok sayıda tanınmış sima yerini almıştı. Sırayla tüm kategorilerde ödüller sahneye davet edilerek takdim edildi. Açıkcası güzel de bir dizayna sahip ödülü almak çok iyi hissettirdi. Yoğun hayattan bir kaçış noktası olarak planladığım bu uğraşımın böyle bir ödülle taçlanması da mutluluk kaynağıydı.

Çok sevdiğim bir tanım vardır; ***"Sanat bir eğlence değil, yaşama katlanmanın en yüksek ve tek doğal biçimidir".***

Bugün hâlen bir eğitici olarak mesleki eğitimlerimin yanında mutlaka her öğrencime bir tavsiyem vardır.

"hayat tek yönlü değildir ve mesleki kariyerinizde en iyiyi ve en doğruyu icra ederken hayatınızı güzelleştirecek ve stres ile başa çıkmanıza yarayacak bir hobiyi hayatınıza monte edin!"

Kendinizi sevin, sevdikçe üretin, unutmayın sanat uğruna yaşanacak şeylerden biridir…

ALTIN
Altın
KALEM
MEDICALPOINT
Thickline

Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Kök Hücre Uygulamaları

Dr. Halil Ulutabanca[1], Dr. Aykut İlikhan[1]
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Son yıllarda kök hücre tedavisi, merkezi sinir sistemi hastalıkları için umut verici bir araştırma alanı haline gelmiştir. Kök hücreler, farklılaşma yetenekleri ve kendini yenileme özellikleri sayesinde rejeneratif tıp uygulamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, kök hücrelerin tipleri (totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent) ile bu hücrelerin işlevleri detaylandırılmış, nöral kök hücrelerin önemi vurgulanmıştır. Ayrıca, inme, omurilik yaralanmaları, travmatik beyin hasarı, nöroonkoloji ve nörodejeneratif hastalıklar gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarında kök hücre tedavisinin potansiyeli ele alınmıştır. Kök hücre temelli tedavilerin, nörogenezi teşvik ederek, kaybolan nöronların yerine geçebileceği ve hasar görmüş dokuların onarımına katkı sağlayabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Ancak, bu terapilerin güvenliği ve etkinliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Genel olarak, kök hücre teknolojisinin ilerlemesi, gelecekte merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde devrim niteliğinde uygulamalar sunma potansiyeline sahiptir.

ABSTRACT

In recent years, stem cell therapy has emerged as a promising area of research for central nervous system diseases. Stem cells play a crucial role in regenerative medicine applications due to their differentiation abilities and self-renewal properties. This study elaborates on the types of stem cells (totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent, and unipotent) and their respective functions, with a particular emphasis on the significance of neural stem cells. Furthermore, the potential of stem cell therapy in addressing central nervous system disorders, such as stroke, spinal cord injuries, traumatic brain injuries, neuro-oncology, and neurodegenerative diseases, is discussed. Existing studies suggest that stem cell-based therapies could promote neurogenesis, potentially replacing lost neurons and contributing to the repair of damaged tissues. However, further research is necessary to assess the safety and efficacy of these therapies. Overall, advancements in stem cell technology hold the potential to revolutionize treatment applications for central nervous system diseases in the future.

Kök Hücre

Son yıllarda kök hücre tedavisi, çok umut verici ve ileri bilimsel bir araştırma konusu haline gelmiştir. Tedavi yöntemlerinin gelişmesi büyük beklentiler yaratmıştır. Kök hücreler, insan vücudunun uzmanlaşmamış hücreleridir. Bir organizmanın herhangi bir hücresine dönüşebilir ve kendini yenileme yeteneğine sahiptirler. Kök hücreler hem embriyolarda hem de yetişkin hücrelerde bulunur. Uzmanlaşmanın birkaç aşaması vardır. Gelişimsel potansiyel her adımda azalır; bu da unipotent bir kök hücrenin pluripotent bir kök hücre kadar çok hücre tipine farklılaşamayacağı anlamına gelir.

Totipotent kök hücreler, tüm organizmanın hücrelerine bölünebilir ve farklılaşabilir. Totipotent, en yüksek farklılaşma potansiyeline sahiptir ve hücrelerin hem embriyo hem de embriyo dışı yapılar oluşturmasına izin verir. Bir totipotent hücrenin bir örneği, bir spermin bir yumurtayı döllemesinden sonra oluşan bir zigottur. Bu hücreler daha sonra üç tabakadan herhangi birine dönüşebilir veya bir plasenta oluşturabilir. Yaklaşık dört gün sonra, blastokistin iç hücre kütlesi pluripotent hale gelir. Bu yapı pluripotent hücrelerin kaynağıdır. Pluripotent kök hücreler (PSC'ler), tüm germ katmanlarının hücrelerini oluşturur, ancak plasenta gibi ekstraembriyonik yapıları oluşturmaz. Embriyonik kök hücreler (ESC'ler) buna bir örnektir. ESC'ler, preimplantasyon embriyolarının iç hücre kütlesinden elde edilir. Başka bir örnek, implante edilmiş embriyoların epiblast tabakasından türetilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerdir (iPSC'ler). Bunların pluripotensitesi, ESC'ler ve iPSC'ler gibi tamamen pluripotent hücrelerden başlayan ve daha az potensli (multi-, oligo- veya unipotent hücreler) temsilcilerle biten bir sürekliliktir. Aktivitelerini ve spektrumlarını değerlendirme yöntemlerinden biri de teratom oluşum testidir. iPSC'ler, somatik hücrelerden yapay olarak üretilir ve PSC'lere benzer şekilde işlev görür. Kültürleri ve kullanımları, günümüz ve gelecekteki rejeneratif tıp için çok umut vericidir.

Çok potansiyelli kök hücreler, PSC'lerden daha dar bir farklılaşma spektrumuna sahiptir, ancak bunlar, belirli hücre soylarının ayrı hücrelerinde uzmanlaşabilirler. Bir örnek, çeşitli kan hücrelerine dönüşebilen hematopoietik bir kök hücredir. Farklılaşmadan sonra, bir hematopoietik kök hücre bir oligopotent hücre haline gelir. Farklılaşma yetenekleri daha sonra soyunun hücreleriyle sınırlıdır. Bununla birlikte, bazı çok potansiyelli hücreler,

ilgisiz hücre tiplerine dönüşme yeteneğine sahiptir, bu da onlara pluripotent hücreler olarak adlandırılmasını önerir.

Oligopotent kök hücreler birkaç hücre tipine farklılaşabilir. Bir miyeloid kök hücre, beyaz kan hücrelerine bölünebilen ancak kırmızı kan hücrelerine bölünemeyen bir örnektir.

Unipotent kök hücreler, en dar farklılaşma yetenekleri ve tekrar tekrar bölünme özel bir özelliği ile karakterize edilir. İkinci özellikleri, onları rejeneratif tıpta terapötik kullanım için umut verici bir aday yapar. Bu hücreler sadece bir hücre tipi, örneğin dermatositler oluşturabilirler(9).

Kök Hücrelerin Fonksiyonel Bölünmesi

Bölünme sırasında, farklı kök hücrelerin varlığı organizmanın gelişimine bağlıdır. Somatik kök hücre ESC'leri ayırt edilebilir. ESC'lerin TE'den ayrılmadan türetilmesi mümkün olsa da, böyle bir kombinasyonun büyüme sınırları vardır. Çoğalma eylemleri sınırlı olduğundan, bunların ortak kültüründen genellikle kaçınılır.

ESC'ler, implantasyon öncesi embriyonun bir aşaması olan blastokistin iç hücre kütlesinden türetilir. Döllenmeden dört gün sonra, bu hücreler kültür ortamı ile dolu bir kültür kabına yerleştirilir. Geçiş, hücrelerin diğer tabaklara alt kültürlenmesi için verimsiz ama popüler bir süreçtir. Bu hücreler pluripotent olarak tanımlanabilir çünkü sonunda organizmadaki her hücre tipine farklılaşabilirler. Çalışmalarının başlangıcından bu yana, terapilerde ESC'lerin tıbbi kullanımına bağlı etik kısıtlamalar olmuştur. Embriyonik kök hücrelerin çoğu, in vivo olarak döllenmiş yumurtalardan değil, in vitro klinikte döllenmiş yumurtalardan geliştirilir.

Somatik veya yetişkin kök hücreler farklılaşmamıştır ve gelişimden sonra tüm vücutta farklılaşmış hücreler arasında bulunur. Bu hücrelerin işlevi, her gün kaybedilen hücrelerin yeniden iyileşmesini, büyümesini ve yenilenmesini sağlamaktır. Bu hücreler sınırlı bir farklılaşma seçenekleri yelpazesi sunar. Birçok tür arasında aşağıdakiler vardır:

- Mezenkimal kök hücreler birçok dokuda bulunur. Kemik iliğinde, bu hücreler esas olarak kemik, kıkırdak ve yağ hücrelerine farklılaşır. Kök hücreler olarak, pluripotent özellikler gösterirler ve herhangi bir germ tabakasının hücrelerinde uzmanlaşabilirler, bu nedenle onlar bir istisna oluşturur.
- Nöral hücreler, sinir hücrelerini ve onları destekleyen hücreleri (oligodendrositler ve astrositler) oluşturur.
- Hematopoietik kök hücreler her türlü kan hücresini oluşturur: kırmızı, beyaz ve trombositler.
- Deri kök hücreleri, örneğin koruyucu bir cilt tabakası oluşturan keratinositleri oluşturur.

Somatik kök hücrelerin çoğalma süresi, ESC'lerden daha uzundur. Yetişkin kök hücrelerini pluripotent durumlarına geri programlamak mümkündür. Bu, yetişkin çekirdeğin bir oositin sitoplazmasına aktarılması veya pluripotent hücre ile füzyon yoluyla gerçekleştirilebilir. Ünlü Dolly koyununun klonlanması sırasında da aynı teknik kullanıldı.

hESC'ler tüm vücut gelişiminde yer alır. Pluripotent, totipotent, multipotent ve unipotent hücrelere farklılaşabilirler(9,23).

Nöral Kök Hücre

Nöral kök hücreler, kapsamlı replikasyon potansiyeline, birden fazla merkezi sinir sistemi nöronal ve glial hücre tipine farklılaşma yeteneklerine ve uzun vadeli kendini yenileme kapasitelerine göre tanımlanan farklılaşmamış sinir hücreleridir. Yüksek çoğalma kapasitesi kök hücre olmanın bir özelliği olsa da, diğer merkezi sinir sistemi hücrelerine kıyasla nöral kök hücrelerin benzersiz bir özelliği, çok uzun süreler boyunca uykuda kalabilme yetenekleridir ve bu da yaşam boyunca doku rejenerasyonu ve hücre replasmanı için kullanılabilecek bir hücre rezerv havuzu sağlar(13,18).

Yetişkin memeli beyninde, nörojenik olan ve nöral kök hücre rezervuarı içeren en az iki alan vardır: hipokampal dentat girustaki subgranüler bölge ve lateral ventriküllerin etrafındaki subventriküler bölge olarak belirtilmektedir.(1). İlginç bir şekilde, hipotalamus yakın zamanda memeli beynindeki olası üçüncü nörojenik alan olarak tanımlanmıştır(14,12). Hipotalamik nörogenez, vücut ağırlığı, hemostazın düzenlenmesi ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (20,15). Bu nörojenik bölgelerde, hareketsiz ve aktif nöral kök hücreler bir arada bulunur ve yaşam boyunca yeni hücreler üretir (2,11). Yetişkin nörogenezinin rolü, yetişkin merkezi sinir sistemindeki hücre kaybının basitçe değiştirilmesinin ötesine geçer ve birden fazla beyin fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.

İnme ve Kök Hücre Tedavisi

İnme, sınırlı tedavi seçeneklerine sahip yaygın bir hastalık olmaya devam etmektedir. Mevcut tedaviler nörogenezi ve iyileşmeyi artırma yolunda sınırlı faydalar sunmaktadır. Mevcut tedavilerin sınırlamaları nedeniyle, inme için yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. İnme için kök hücre temelli tedaviler, nörorestoratif faydalar sağlama potansiyelleri nedeniyle umut vaat etmektedir. Kök hücre temelli tedaviler, nörolojik iyileşmeyi geliştirmek için nörogenezi ve kaybolan nöronların değiştirilmesini teşvik etmeyi veya hayatta kalan nöronları korumayı amaçlamaktadır. Kök hücre tedavilerinin terapötik etkilerini ilettiği mekanizma büyük ölçüde kök hücre türüne ve uygulama yoluna bağlıdır. Nöral kök hücrelerin, intraserebral transplantasyonlarda kullanıldığında fonksiyonel iyileşmeyi teşvik ettiği klinik öncesi ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Nöral kök hücrelerin terapötik etkileri, yeni nöronların oluşumuna ve nörorejenerasyonun teşvikine atfedilmiştir. Kemik iliği kök hücrelerinin (BMSC) ve mezenkimal kök hücrelerinin (MSC), intraserebral transplantasyonlarda klinik öncesi modellerde nörogenezi artırdığı gösterilmiştir, ancak hastalarda bu terapötik yaklaşımı destekleyecek klinik kanıtlardan yoksundur ve nöral kök hücrelerden daha az etkili görünmektedir. BMSC ve MSC'nin intravenöz ve intra-arteriyel uygulanması, etkilerinin büyük ölçüde nöroprotektif mekanizmalar aracılığıyla aracılık edildiği yerlerde daha fazla umut vadetmektedir. Bağışıklık sisteminin inmenin neden olduğu ilk hasarı şiddetlendirmekle suçlandığı ve BMSC ve MSC'nin inme sonrası iltihabı azaltabilen ve potansiyel olarak iyileşmeyi arttırabilen immünomodülatör özellikler gösterdiği gösterilmiştir. Hala geliştirilme aşamasında olan kök hücre tedavileri, nörolojik iyileşmeyi iyileştirebilecek inme için yeni tedaviler üretebilir(5).

Omurilik Yaralanması İçin Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre terapisi omurilik yaralanamaları için umut vadeden bir tedavi stratejisidir. Ancak, kök hücre terapisinin uygulanmasından önce hala dikkate alınması gereken birçok sorun vardır; örneğin etik konular, tedavi etkileri, olumsuz reaksiyonlar, komplikasyonlar, bağışıklık reddi, hücre saflaştırması ve tümör oluşumu gibi odaklanılması gereken konular. Bu dezavantajlar, büyük bir tedavi güvenliği riski taşımaktadır. Ayrıntılı tedavi stratejileri ve mekanizmaları hala belirsizdir ve kök hücre nakli sürecinin yan etkilerinin nasıl kontrol edileceği de bir zorluktur; bu da daha fazla araştırma gerektirmektedir. Ek olarak, büyük ölçekli klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle, çoğu çalışma hayvan modelleri üzerinde yürütülmektedir ve klinik uygulamaya geçmeden önce, omurilik yaralanamaları için kök hücre terapisi daha fazla hayvan deneyinin değerlendirilmesini ve ardından büyük ölçekli ve çok merkezli klinik araştırmayı gerektirmektedir. Özellikle, ESC'leri hedeflemek ve kök hücreleri yeni yaklaşımlarla birleştirmek, gelecekte kök hücrenin omurilik yaralanaması tedavisinde uygulanması için umut verici bir yön olabilir. Kök hücre teknolojisinin sürekli geliştirilmesiyle, kök hücre terapisinin omurilik yaralanmarının klinik tedavisinde kesinlikle büyük bir atılım yapacağına inanılmaktadır(8).

Travmatik Beyin Hasarı ve Kök Hücre Tedavisi

Son on yılda, bir dizi klinik çalışma, travmatik beyin hasarının(T-BH) neden olduğu beyin hasarını tedavi etmede hücre tabanlı tedavilerin güvenliğini ve etkinliğini araştırmaya başladı. Bu tedaviler güvenli görünüyor ve insan TBH hastalarında nörolojik ve motor fonksiyonları iyileştirme yeteneğini gösterdi. Ancak, bu iyileştirmelerin aracılık ettiği mekanizmalar bilinmemektedir. TBH hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, inflamasyondaki azalmaların iyileşmeye yol açabileceğini göstermektedir, ancak insan hastalarda destekleyici kanıtlar sınırlıdır. Ek terapötik mekanizmalar, nörotrofik ve diğer faktörlerin salgılanması yoluyla anjiyogenez ve nörogenezin teşvik edilmesini veya intraserebral transplantasyon için nakledilen hücrelerin yeni nöronlara farklılaşmasını içerebilir. Terapötik mekanizmalar henüz net olmasa da, bu sonuçlar ümit vericidir ve mevcut denemelerin TBH hastaları için önemli klinik iyileştirmeler sağlayabileceğini göstermektedir. Dahası, inme gibi diğer beyin yaralanmaları için kök hücre tedavileri kullanan klinik denemeler de devam etmektedir. Başarılı olursa, bu tedaviler TBH hastalarına uygulanabilir olabilir çünkü TBH ve inme gibi beyin yaralanmaları arasındaki hasar ve iyileşme mekanizmalarındaki benzerlikler göz önünde bulundurulmaktadır.

Kök hücre tedavilerinin TBH sonrası iyileşmeyi nasıl desteklediğini açıklamak ve bu tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için gelecekte çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, kök hücrelerle birlikte uygulanan bağışıklık sistemi düzenleyicilerinin etkilerini test etmek önemli olacaktır, çünkü bu birleşik yaklaşım nöroinflamasyonu daha da azaltabilir ve iyileşmeye yardımcı olabilir(4).

Nörodejeneratif Hastalıklarda Kök Hücre Tedavisi

Alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklar, dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen, giderek artan insidans ve yaygınlık oranına sahip, son derece sakatlayıcı ve nihayetinde ölümcül rahatsızlıklardır. Bu hastalıklar hem hastaları hem de bakıcılarını büyük ölçüde etkiler, ancak şu anda ilerlemelerini durduracak veya tersine çevirecek hiçbir küratif tedavi mevcut değildir. Bu nedenle, etkili terapötik yaklaşımlara acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklarda, dopaminerjik ve kolinerjik nöronlar veya motor nöronlar gibi belirli nöron alt kümeleri giderek dejenere olur ve sinir sistemi işlev bozukluğunun belirli bir örüntüsüne neden olur(10). Kök hücre nakli, hücre replasmanı ve parakrin etkiler dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi (MSS) içinde çoklu onarıcı eylemler gerçekleştirme potansiyeli nedeniyle umut verici bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Terapötik amaçlar için farklı potansiyel kök hücre kaynakları mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıklar açısından, en fizyolojik niş, memeli MSS gelişimi sırasında kendini yenileyebilen ve nöronlar ve glia üretebilen MSS'nin "tohum" hücreleri olan nöronal kök hücreler (NSC'ler) tarafından temsil edilir (16). NSC'lerin küçük bir alt kümesinin çocukluktan sonra beynin subventriküler bölgesinde varlığını sürdürdüğü ve yetişkin yaşam boyunca minimal rejeneratif yeteneğini koruduğu gösterilmiştir (3,7,17). Kök hücre alanındaki son gelişmeler sayesinde, NSC'ler, merkezi sinir sistemi gelişim süreçlerinde yer alan hücre sinyalleri ve morfogenler kullanılarak, insan embriyonik kök hücreleri (hESC'ler) ve uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPSC'ler) gibi pluripotent kök hücrelerden doğrudan farklılaştırılabilmektedir (21). Farklı nörodejeneratif hastalıkların çeşitli hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar, NSC transplantasyonundan sonra işlevsel bir faydaya dair cesaret verici kanıtlar bildirilmiştir (6,19); bu stratejinin gelecekteki klinik çalışmalar için ön adımları temsil etmektedir.

Nöroonkoloji ve Gen Terapisi

Birincil beyin tümörlerinin çoğunluğu gliomalardır ve bunlar arasında glioblastoma multiforme (GBM), yetişkinlerde en sık görülen kötü huylu beyin tümörüdür. GBM'nin ortalama sağ kalım süresi 18-24 aydır ve kapsamlı araştırmalara rağmen hâlâ küratif tedavi edilemez durumdadır; bu nedenle acilen yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Mevcut bakım standardı, cerrahi, radyasyon ve kemoterapinin bir kombinasyonudur, ancak gliomaların invaziv doğası ve yüksek tekrarlama oranı nedeniyle bu yöntemler hâlâ etkisiz kalmaktadır. Gen terapisi, GBM de dahil olmak üzere birden fazla tümör tipi için araştırılan çok yönlü bir tedavi stratejisidir. Gen terapisinde, farklı antitümör etkileri için tasarlanmış genleri iletmek amacıyla çeşitli vektörler kullanılır. Ayrıca, son on yılda kök hücre biyolojisi ve kanser terapilerine yeni bir yaklaşım sağlamıştır. Kök hücreler, rejeneratif tıp, terapötik taşıyıcılar, ilaç hedefleme ve bağışıklık hücrelerinin üretimi gibi alanlarda kullanılabilir. Kök hücre temelli terapi, sağlıklı beyin dokusunu koruyarak ve bağışıklık sistemini uyararak, prodrug, metabolize eden genler veya hatta onkolitik virüsler ileterek uzun vadeli bir antitümör tepkisi oluşturan hedefli terapiye olanak tanıyabileceğine dair çalışmalar devam etmektedir(22).

Kaynaklar

1. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O, Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke, Nat. Med. 8 (9) (2002) 963–970.
2. Calzolari F, Michel J, Baumgart EV, Theis F, Gotz M, Ninkovic J, Fast clonal expansion and limited neural stem cell self-renewal in the adult subependymal zone, Nat. Neurosci. 18 (4) (2015) 490–492.
3. Carpentier PA, Palmer TD. Immune influence on adult neural stem cell regulation and function. Neuron. 2009 Oct 15;64(1):79-92. doi: 10.1016/j.neuron.2009.08.038. PMID: 19840551; PMCID: PMC2789107.
4. Chrostek, Matthew R et al. "Efficacy of Cell-Based Therapies for Traumatic Brain Injuries." Brain sciences vol. 9,10 270. 10 Oct. 2019, doi:10.3390/brainsci9100270
5. Chrostek, Matthew R et al. "Efficacy of stem cell-based therapies for stroke." Brain research vol. 1722 (2019): 146362. doi:10.1016/j.brainres.2019.146362
6. Forotti G, Nizzardo M, Bucchia M, Ramirez A, Trombetta E, Gatti S, Bresolin N, Comi GP, Corti S. CSF transplantation of a specific iPSC-derived neural stem cell subpopulation ameliorates the disease phenotype in a mouse model of spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. Exp Neurol. 2019 Nov;321:113041. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113041. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31445043.
7. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. Nat Rev Neurosci. 2008 Nov;9(11):839-55. doi: 10.1038/nrn2480. PMID: 18931697.
8. Gao, Liansheng et al. "Progress in Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury." Stem cells international vol. 2020 2853650. 5 Nov. 2020, doi:10.1155/2020/2853650
9. Harting M.T., Sloan L.E., Jimenez F., Baumgartner J., Cox C.S., Jr. Subacuteneuralstemcelltherapyfortraumaticbraininjury. J. Surg. Res. 2009;153:188– 194. doi: 10.1016/j.jss.2008.03.037.
10. Heemels MT. Neurodegenerative diseases. Nature. 2016 Nov 10;539(7628):179. doi: 10.1038/539179a. PMID: 27830810.
11. Ihrie RA, Alvarez-Buylla A, Lake-front property: a unique germinal niche by the lateral ventricles of the adult brain, Neuron 70 (4) (2011) 674–686.
12. Kokoeva MV, Yin H, Flier JS, Evidence for constitutive neural cell proliferation in the adult murine hypothalamus, J. Comp. Neurol. 505 (2) (2007) 209–220.
13. Li L, Clevers H, Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals, Science 327 (5965) (2010) 542–545
14. Lin R, Iacovitti L, Classic and novel stem cell niches in brain homeostasis and repair, Brain Res. 1628 (Pt B) (2015) 327–342.
15. McNay DE, Briancon N, Kokoeva MV, Maratos-Flier E, Flier JS, Remodeling of the arcuate nucleus energy-balance circuit is inhibited in obese mice, J. Clin. Invest. 122 (1) (2012) 142–152.
16. Merkle FT, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells in mammalian development. Curr Opin Cell Biol. 2006 Dec;18(6):704-9. doi: 10.1016/j.ceb.2006.09.008. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17046226.
17. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. Annu Rev Neurosci. 2005;28:223-50. doi: 10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459. PMID: 16022595.
18. Naik PP, Birbrair A, Bhutia SK, Mitophagy-driven metabolic switch reprograms stem cell fate, Cell. Mol. Life Sci.: CMLS (2018).
19. Nizzardo M, Bucchia M, Ramirez A, Trombetta E, Bresolin N, Comi GP, Corti S. iPSC-derived LewisX+CXCR4+β1-integrin+ neural stem cells improve the amyotrophic lateral sclerosis phenotype by preserving motor neurons and muscle innervation in human and rodent models. Hum Mol Genet. 2016 Aug 1;25(15):3152-3163. doi: 10.1093/hmg/ddw163. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27270413.
20. Pierce AA, Xu AW, De novo neurogenesis in adult hypothalamus as a com¬pensatory mechanism to regulate energy balance, J. Nurosci. 30 (2) (2010) 723–730.
21. Tuazon JP, Castelli V, Lee JY, Desideri GB, Stuppia L, Cimini AM, Borlongan CV. Neural Stem Cells. Adv Exp Med Biol. 2019;1201:79-91. doi: 10.1007/978-3-030-31206-0_4. PMID: 31898782.
22. Varela ML, Comba A, Faisal SM, Argento A, Peña Aguelo JA, Candolfi M, Castro MG, Lowenstein PR. Cell and gene therapy in neuro-oncology. Handb Clin Neurol. 2024;205:297-315. doi: 10.1016/B978-0-323-90120-8.00009-5. PMID: 39341660; PMCID: PMC11441620.
23. Xiong L.-L., Hu Y., Zhang P., Zhang Z., Li L.-H., Gao G.-D., Zhou X.-F., Wang T.-H. NeuralStem Cell TransplantationPromotesFunctionalRecoveryfromTraumatic Brain Injuryvia Brain DerivedNeurotrophicFactor-MediatedNeuroplasticity. Mol. Neurobiol. 2018;55:2696–2711. doi: 10.1007/s12035-017-0551-1.

İntratekal Baklofen Pompası

Mürteza Çakır
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

İntratekal Baklofen Pompası, serebral ya da spinal patolojilerin neden olduğu, geleneksel antispazmotik tedavilere dirençli ya da iyi yanıt vermeyen spastisite ve distoninin azaltılmasını sağlamak, hastaların fonksiyonel kapasitelerini iyileştirmek için kullanılan bir cerrahi uygulamadır. Lateral abdominal bölgede cilt ya da fasiya altına yerleştirilen bir pompadan intratekal bölgeye gönderilen kateter aracılığı ile GABA B agonisti olan Baklofen'in direkt infüzyonunun sağlanması esasına dayanır. Oral baklofen tedavisine göre çok sayıda avantajı bulunmakla beraber cerrahi bir yöntem olmasının ve hasta vücuduna implante edilen mekanik bir yabancı cisim içermesinin dezavantajlarını taşır. Buna rağmen spastisite ve distoni semptomlarına sahip birçok hasta grubunda fonksiyonel kapasite artışı ve düşük ilaç yan etkisi profili nedeniyle yaşam kalitesini artırarak son yıllarda nöroşirürji klinik pratiğinde önemli bir yer bulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Spastisite, distoni, baklofen, intratekal baklofen pompası

Giriş

Baklofen, GABA (ɣ-aminobütirik asit) B reseptörlerinin agonisti olup serebral palsi, travmatik spinal kord hasarı, multiple skleroz, dejeneratif hastalıklar, hipoksik beyin gibi birçok santral sinir sistemi patolojisinin neden olabildiği spastitisite üzerine etkinliği uzun yıllardır bilinmektedir. Baklofen bu etkinliğini öncelikle spinal kord üzerinde olmak üzere mono ve polisnaptik refleks yolaklarının inhibisyonu ile gerçekleştirir. Böylelikle eksitatör afferent yolların aktivasyonu azaltılmış olur (6,7,21,23). Oral baklofene cevabı yetersiz ya da dirençli olgularda baklofenin intratekal olarak infüzyon şeklinde verilmesi fikri ilk kez Penn ve Kroin tarafından 1984'te yayınlanan bir çalışma ile ortaya atılmıştır (15). Dralle ve arkadaşları da 1985'te bu yöntemin serebral palsiye sekonder spastisitedeki etkinliğini gösteren bir çalışma yayınlamışlardır (9). Kan beyin bariyerini sınırlı olarak geçen oral baklofenin yüksek sistemik dozlarının yan etki profili oldukça yüksektir. Dolayısıyla likit baklofenin intratekal bir pompadan infüze olmasına dayalı İntratekal Baklofen Pompası (İTB) yöntemi, hem oral baklofen ile elde edilebilen maksimum 12-96 µg/ml'lik terapötik doza karşılık serebrospinal sıvıda 400 µg/ml'lık terapötik doz oluşumuna neden olur hem de GABA B agonizmasının direkt ve selektif olarak medulla spinalis üzerine olmasını sağlar. Ek olarak intratekal baklofenin yarılanma ömrü (4-5 saat) oral baklofenden (3-4 saat) uzundur (4). Yüksek kanıt düzeyine sahip çok sayıda çalışma ile İTB'nin, yüksek spastisite derecelerine sahip serebral palsili hastalarda bile en etkin tedavi olduğu gösterilmiştir (5,10). Bunun yanı sıra spinal kord orijinli spastisite ve multiple sklerozda da yüksek etkinlik düzeylerine sahip olduğu bilinir (11).

Endikasyonlar

İTB, aşağıda yer alan beyin, beyin sapı ve omurilik patolojilerine bağlı, diğer tedavilere sınırlı yanıt veren ya da dirençli ağır spastisite ve distoni durumlarında endikedir. Tüm bu etiyolojilerin neden olduğu spastisite varlığında, İTB infüzyonu uygulamasının ana amacı spastisiteyi tamamen ortadan kaldıramasa bile hastanın yaşam kalitesini belirli bir seviyeye getirecek kadar azaltmaktır. Bu yüzden İTB pompası ile tedavide, hareket açıklığını artırmak, hareketi hızlandırmak, kontraktür gelişim riskini azaltmak ve minimum yan etkiyle maksimum fonksiyonel kapasite oluşturmak temel hedefler olmalıdır (6,21).

Beyin ve Beyin Sapı Patolojileri:

Serebral Palsi
Stroke
Dejeneratif serebral hasar
Demiyelinizan hastalıklar
Travmatik beyin hasarı
Kitleler
Enfeksiyonlar

Spinal Patolojiler:

Spinal travmatik hasarlar
Spinal kanal kitleleri
Medulla spinalisin demiyelinizan hastalıkları
Spinal dejeneratif hastalıklar
Servikal kanal darlığı
Doğumsal anomaliler
Enfeksiyonlar

Hasta Seçimi

İTB pompası yerleştirme işlemi için en önemli hususlardan biri doğru hastanın seçilmiş olmasıdır. Literatürde konservatif yöntemlerle en az altı aylık tedaviye rağmen spastisitenin etkin bir

Tablo 1: Modifiye Ashwort Skalası (MAS) (12)

Derece	Spastisite Durumu
0	Kas tonusunda artış yok
1	Kaslarda hafif tonus artışı (etkilenen kısımlarda eklemlerde hareket açıklığı sonunda yakalama ve gevşeme veya minimal bir direnç ile karakterize)
1+	Kaslarda hafif tonus artışı (etkilenen kısımlarda eklemlerde hareket açıklığının yarısından azı boyunca minimal direnç ile karakterize)
2	Kas tonusu eklemlerin hareketine engel olmaksızın tüm eklem hareket açıklığı boyunca ve daha fazla artmış
3	Kaslarda pasif hareketi güçleştiren belirgin tonus artışı
4	Etkilenen kısımlarda fleksiyon ve ekstansiyon rijit, mümkün değil

Tablo 2: Penn Spazm Frekans Skalası (PSFS) (11)

Derece	Spazm frekansı
0	Spazm yok
1	Stimülasyonla indüklenen ılımlı spazm
2	Saatte bir kereden az seyrek tam spazm
3	Saatte bir kereden fazla spazm
4	Saatte on kereden fazla spazm

şekilde düzeltilemediği olgularda, tedavi başarısını artırmak için İTB pompası yerleştirilmesi önerisi yer almaktadır (4,16,19). Baklofenin intratekal uygulamasını geciktirmemek, kontraktür gibi komplikasyonların gelişmesini önler. Tüm bu nedenlerle kabul edilen güncel yaklaşım da oral antispazmotiklerle etkin cevap alınamayan hastalarda, mümkün olduğunda, kontraktür gelişmeden önce İTB pompasının yerleştirilmesi yönündedir (8,22).

İTB Uygulanabilmesi İçin Hastanın Sahip Olması Gereken Kriterler:

1. Modifiye Ashwort Skalasına (MAS) göre en az 3-4 şiddetinde spastisitesi ve Penn Spazm Frekans Skalasına (PSFS) göre skorunun 2'den yüksek olması (Tablo 1,2)
2. Oral antispazmotiklerle tedaviye yetersiz yanıtlı ve/veya dirençli olması
3. Oral antispazmotiklerle ciddi yan etki ortaya çıkmış olması
4. Dört yaşından büyük ve yeterli vücut kitlesine sahip olması
5. Hastayla ilgili tüm hekimlerin (nörolog, pediatrik nörolog, nöroşirürjiyen, fiziksel tıp ve rehabilitasyon) görüş birliği olması
6. Pozitif test cevabı

İTB Uygulaması

İTB pompası yerleştirme uygulaması beş aşamada gerçekleşir (8):

1. Hastanın İTB pompası için endikasyonları ve hasta için en gerçekçi tedavi hedefleri belirlenir,
2. Uygun bir sonuç beklentisi oluşturulur,
3. "Pre-implantasyon testi" yapılarak pompa etkinliği için ön değerlendirilme yapılır,
4. İTB pompası implante edilir,
5. Hasta postoperatif olarak izlenir.

Hastaya pompa uygulanması için endikasyonlar ve hedefler multidisipliner olarak tespit edilmelidir. İTB pompası yerleştirilmesi kararı verildi ise, tedavi ile oluşturulabilecek potansiyel etkinlik "pre-implantasyon testi" ile değerlendirilmiş olmalıdır.

Pre-İmplantasyon Testi

Söz konusu test gerek saf spastik gerekse miks distonik/spastik olgular için, bu uygulamadan beklenen çıktılarla ilgili bir ön tahminde bulunmamızı sağlar (1,5) Aynı zamanda, hastanın yakınlarını tedavi ile ilgili karar sürecine ortak eder. ITB pompasına aday olan hastalara öncelikle ITB denemesi uygulanır. ITB testi; hastaya lomber ponksiyon yöntemi ile tek ve uygun dozda (tercihen 50 ug/ml olarak seyreltilmiş) Baklofenin intratekal olarak L3 L4 seviyesinden bolus olarak verilmesi şeklinde gerçekleştirilir. Gereklilik hâlinde progresif doz artırımı ile (75 µg'a ve daha sonra 100 µg'a) test tekrarına gidilebilir. Tek dozluk intratekal baklofen uygulaması ile İTB pompası için kararsız kalınan vakalarda lomber bölgeden eksternal drenaj kateteri aracılığı ile doz titre edilerek uzun süreli, infüze edilerek uygulanması da düşünülebilir (1,5,17). Test ya da infüzyon dozu ile 24 saatlik yanıt gözlemlenir yanıt pozitif olursa, İTB sürekli infüzyon pompasının hastaya yerleştirilmesinin uygun olduğu yönünde karar alınabilir.

Pre-implantasyon testiyle yanıtın pozitif olduğuna, test dozundan 2,4,6,12 ve 24 saat sonra en az iki etkilenen uzuv bölgesinde (kalça fleksörleri ve addüktörleri, diz fleksör ve ekstansörleri, ayak bileği plantar fleksörleri) MAS skorunda >1 veya PSFS skorunda >1 objektif azalma gözlemlenmesi üzerine verilir (11).

Cerrahi Prosedür

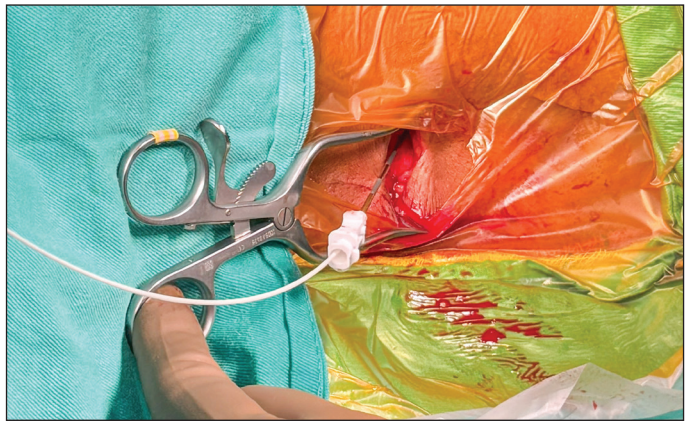
İTB pompa yerleştirme işlemi genel anestezi altında gerçekleştirilmelidir. Hasta lateral dekübit pozisyonuna (herhangi bir engel olmadığı takdirde sağ yan) alınır (Şekil 1). Floroskopi cihazı steril koşullarda cerrahi odasına alınır. Floroskopi ile öncelikle giriş seviyesini doğrulamak ve intratekal mesafeye verilen kateterin seviyesini belirlemek amaçlanır. Lomber bölgede ciltte ortalama iki santimetre civarında bir insizyon oluşturularak cilt altı dokuların diseke edilmesinin ardından spinal kateter, perkütan olarak, subaraknoid aralığa iletilir (Şekil 2). Bu noktada gerek

komplikasyon riskinin azaltılması (BOS kaçağı veya kateterin spinöz proçesler arasında sıkışması gibi) gerek kateterin ilerlemesinin kolaylaşması için interspinöz yaklaşımın yerine interlaminer yaklaşım önerilmektedir. Alt ekstremitelerdeki spastisite daha baskın ise spinal kateter uç bölgesinin 10-11. torakal vertebra seviyesinde sonlanıyor olması planlanmış ve bu planlanan seviyedeki sonlanım floroskopi ile doğrulanmış olmalıdır (Şekil 3). Sakral alan malpozisyonu gibi yanlış yerleştirmeler sıklıkla görülebildiğinden tüm işlemin floroskopi kontrolünde yapılması en uygunudur. Spastisitenin üst ekstremitelerde daha baskın gözlendiği hastalarda kateterin uç kısmı servikal 7. vertebra ile torakal 1. vertebra seviyelerine ulaşmalıdır (4,11,21). Ardından kateter içindeki kılavuz tel çekilerek BOS gelişinden emin olunmalı ve kateter bir sabitleyici ile fasyaya sabitlenmelidir. Çoğunlukla abdomende sağ alt kadranda cilt ya da fasiya altına bir cep oluşturularak pompa bu cebe implante edilir. Batın kısmında yaklaşık göbek seviyesinde yapılan insizyondan batın kısmı kateteri spinal bölgedeki insizyona bir tünelizatör yardımıyla ilerletilir ve spinal kateter ile batın bölgesi kateteri bir konnektör ile birbirine bağlanır (Şekil 4). Kurulan sistemin çalışıp çalışmadığı batın bölgesindeki kateterin ucundan BOS gelip gelmediğiyle kontrol edilmelidir (Şekil 5). Daha sonra cerrahi insizyonlar kapatılır. Pompa doldurulur ve planlanmış doz ile infüzyona başlanır. Hastaların tamamında başlangıç infüzyon hızı 50 µg/gündür. Klinik düzelme monitörize edilerek kademeli doz artırılmasına gidilir. Ayrıca yan etkilerde de izlenmelidir. Aynı süreçte oral baklofen dozu da kademeli olarak azaltılmış olmalı ve gelişebilecek akut yoksunluk sendromu akılda bulundurulmalıdır. Postoperatif erken dönemde fizik tedavi minimal olarak uygulanabilir (11,14).

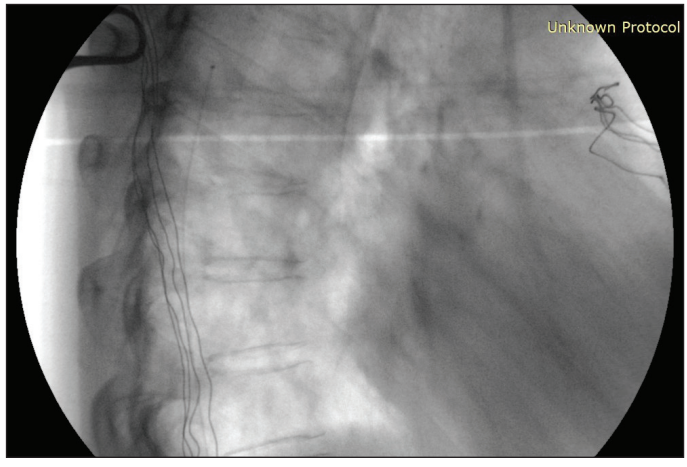
Yan Etki ve Komplikasyonlar

İTB pompası spastisite ve distoni için etkin bir tedavi sağlamakla beraber özellikle cerrahi girişime ve mekanik bir cihazın uzun dönem vücut içerisinde kalıyor olmasına bağlı bazı yan etki ve komplikasyonların gelişimine açıktır. Hastanın sahip olduğu fiziksel ve hastalığına bağlı özelliklere ve tedavi süresine göre değişebilen bu istenmeyen etkilerin genel oranının %4-30 aralığında olduğu bildirilmiştir (3,13). İTB pompa uygulamasının başlıca komplikasyonlarını, ilaçla bağlantılı komplikasyonlar, postoperatif erken dönem komplikasyonları ve geç dönem komplikasyonları şeklinde gruplandırabiliriz. İlaçla bağlantılı komplikasyonlar ilacın tedavi dozundaki yan etkileri, yüksek dozla bağlantılı yan etkileri ve ilaç çekilme reaksiyonları şeklinde olabilir. Baklofenin intratekal sürekli infüzyon dozu oral dozuna göre çok düşük olduğu için genel olarak ilaca bağlı yan etkiler pompa uygulamasında oral uygulamadan çok daha düşüktür. Pompa disfonksiyonlarına ya da uygulayıcı hatalarına bağlı yanlış yüksek dozlara rastlanabilir. Post operatif erken dönem komplikasyonlar arasında beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçağı olması ve BOS'un subkutan bölgede birikmesi, postüre bağlı spinal baş ağrısı, yara yerinde problemler, pompa çevresinde ya da kateter bölgesinde enfeksiyon başlıcalarıdır. Geç dönem komplikasyonlar ise pompadan ve kateterden kaynaklanan mekanik problemler, özellikle de çok zayıf hastalarda pompanın neden olduğu devamlı basıya bağlı cilt yaraları, kateterin yer değiştirmesi, yerinden ayrılması, kıvrılması, oklüzyonu, pompa malpozisyonları, çalışmaması gibi durumlardır. Kateter ve pompadan kaynaklanan komplikasyonlar acil ikincil cerrahi gereksinimleri ile sonuçlanabilir. Bu komplikasyonların hiçbiri görülmese bile pompa bataryası beş, altı yıl

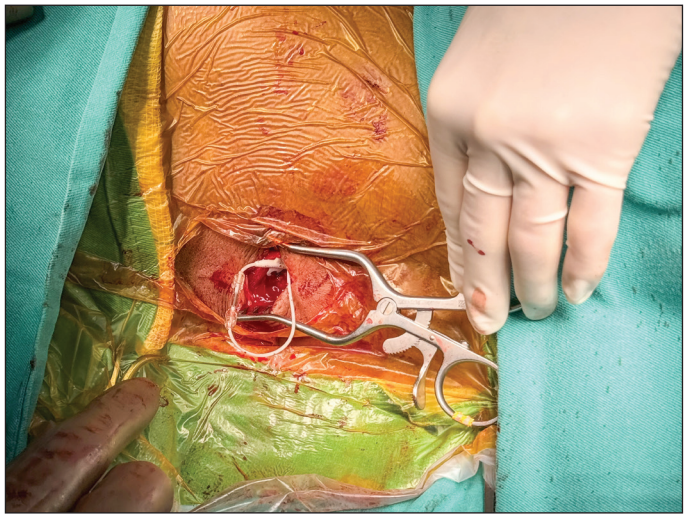
Şekil 1:



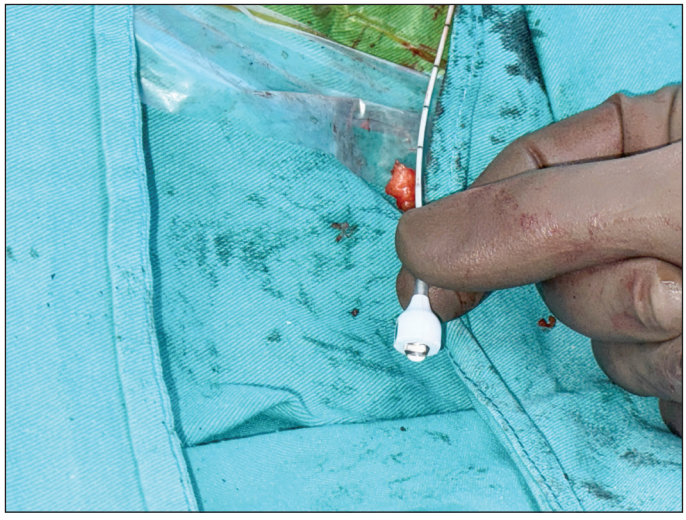
Şekil 2:



Şekil 3:



Şekil 4:



Şekil 5:

içinde ömrünü tamamlar ve yeniden cerrahi gereksinimi oluşur (2,20).

Kaydedilen tüm ilerlemelere rağmen, postoperatif erken (ilk 90 gün) ve geç dönem (90 günden sonra) enfeksiyonları, ciddi bir komplikasyon riski olarak yerini korumaktadır. Literatür bu hastalarda görülen enfeksiyon oranlarını %9-15 olarak bildirmektedir. Pompa veya kateterin neden olduğu sorunlar nedeniyle tekrarlanan cerrahi girişimler enfeksiyon ihtimalini artıran etmenler arasındadır. Metisiline sensitif stafilokoklar en sık karşılaşılan etkendir. Çok sayıda çalışma, fasiya altına yerleştirilen pompanın enfeksiyon riskinin cilt altına yerleştirilmiş pompadan daha az olduğunu ileri sürmektedir (2,18,24). Enfeksiyon meydana gelmişse uygun antibiyotiğe ek olarak yara yerini drene ve irrige etmek suretiyle pompanın korunması denenebilir. Ancak dirençli ya da tekrarlayan durumlarda pompa çıkarılarak, antibiyoterapiden sonra pompanın aynı ya da karşı tarafa yeniden takılması gerekebilir (3,13,20).

Sonuç

İTB pompası ile baklofenin direkt infüzyon şeklinde verilmesi uygulaması, spastisite ve distonide doğru endikasyonda, uygun hastalarda, kontraktür gelişmeden erken dönemde gerçekleştirildiğinde gerek serebral gerekse spinal orijinli spastisiteyi azaltarak yaşam kalitesine ve fonksiyonel bağımsız hareket yeteneğine katkı sağlar. Ancak ciddi bir ekip çalışması olduğu ve medikal ve cerrahi komplikasyonlar açısından yakın takip gerektireceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Armstrong RW, Steenbok P, Cochrane DD, Kube SD, Fife SE, Farrell K: Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. J Neurosurg 87:409-14, 1997, https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.3.0409
2. Awaad Y, Rizk T, Siddiqui I, Roosen N, McIntosh K, Waines GM: Complications of intrathecal baclofen pump: prevention and cure. ISRN Neurol 2012:575168, 2012, https://doi.org/10.5402/2012/575168
3. Bayhan IA, Sees JP, Nishnianidze T, Rogers KJ, Miller F: Infection as a Complication of Intrathecal Baclofen Treatment in Children With Cerebral Palsy. J Pediatr Orthop 36(3):305-309, 2016, https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000443
4. Bolat E: Serebral palsi tedavisinde baklofen pompası uygulamasında güncel durum. TOTBİD Dergisi 20:337-340, 2021, https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2021.55
5. Bonouvrie L, Becher J, Vles J, Vermeulen RJ, Buizer AI: IDYS Study Group, The Effect of Intrathecal Baclofen in Dyskinetic Cerebral Palsy: The IDYS Trial. Ann Neurol 86:79-90,2019, https://doi.org/10.1002/ana.25498
6. Civelek GM, Atalay A: Serebral palside spastisite tedavisi. J Curr Pediatr 14:136-41, 2016, https://doi.org/10.4274/jcp.74755
7. Çevikol A, Ecerkale Ö, Sancıoğlu H, Sorar M, Çakcı A: İntratekal Baklofen Tedavisi Uygulamalarımız: 2004-2012 Yılları Arası Olgularımızın Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi *60*(4), 2014, https://doi.org/10.5152/tftrd.2014.66933
8. Dan B, Motta F, Vles JSH, Vloeberghs M, Becher JG, Eunson P, Gautheron V, Lütjen S, Mall V, Pascual-Pascual SI, Pauwels P, Røste GK: Consensus on the appropriate use of intrathecal baclofen therapy in paediatric spasticity. Eur J Paediatr Neurol 14:19-28, 2010, https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.05.002Get rights and content
9. Dralle D, Müller H, Zierski J, Klug N: Intrathecal baclofen for spasticity. Lancet 2:1003,1985, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90541-0
10. Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin JP, Macintosh A, Mink JW, Monbaliu E, Rice J, Silver J, Switzer L, Walters I: Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol 60(4):356-366, 2018, https://doi.org/10.1111/dmcn.13652
11. Gündüz HB: Results of Intrathecal Baclofen Treatment in Sixteen Spasticity Patients According to Four Different Measurement Scales: A Retrospective Analysis. Cureus 18;14(7): e26980, 2022, https://doi.org/10.7759/cureus.26980
12. Harb A, Kishner S: Modified Ashworth Scale. 2023 May 1. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024

13. Imerci A, Rogers KJ, Pargas C, Sees JP, Miller F: Identification of complications in paediatric cerebral palsy treated with intrathecal baclofen pump: A descriptive analysis of 15 years at one institution. Journal of Children's Orthopaedics 13(5):529-535, 2019, https://doi.org/10.1302/1863-2548.13.190112
14. İşler C: Intrathecal Baclofen Therapy For Spastıcıty: Experıence Of 48 Cases Spastisitede İntratekal Baklofen Tedavisi 48 Vakalık Tecrübe. Journal of Clinical and Analytical Medicine *1*, 129, 2017, https://doi.org/10.4328/JCAM.4965
15. Penn RD, Kroin JS: Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. Lancet 12:1078, 1984, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91487-9
16. Rekand T: Clinical assessment and management of spasticity: a review. Acta Neurol Scand 122, 2010, https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01378.x
17. Samson-Fang L, Gooch J, Norlin C: Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroleptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 42:561- 5, 2000, https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00713.x
18. Stetkarova I, Yablon SA, Kofler M, Stokic DS: Procedure- and Device-Related Complications of Intrathecal Baclofen Administration for Management of Adult Muscle Hypertonia: A Review. Neurorehabil Neural Repair 24(7):609-619, 2010, https://doi.org/10.1177/1545968310363585
19. Swiman KF, Wu YW: Cerebral Palsy. In: Swainman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, eds. Swainman's Textbook of Neurology. Swainman's Textbook of Neurology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 999-1008
20. Taira T, Ueta T, Katayama Y, Kimizuka M, Nemoto A, Mizusawa H, Liu M, Koito M, Hiro Y, Tanabe H: Rate of complications among the recipients of intrathecal baclofen pump in Japan: a multicenter study. Neuromodulation 216(3):266-72, 2012, https://doi.org/10.1111/ner.12010
21. Uçar T, Kazan S, Turgut U, Samancı NK: Spastisitede intratekal baclofen tedavisi sonuçları (Outcomes of intrathecal baclofen (ITB) therapy in spacticity). Turk Neurosurg 21:59-65, 2011, http://www.turkishneurosurgery.org.tr/ pdf/pdf_JTN_818.pdf
22. Yakut A: Serebral palside yeni gelişmeler. Turkiye Klinkleri j Pediatr Sci 4(4):127-138, 2008.
23. Young RR, Delwaide PJ: Drug Therapy: spasticity (second of two parts). N Engl J Med 304:96-9, 1981
24. Zdolsek HA, Olesch C, Antolovich G, Reddihough D: Intrathecal baclofen therapy: benefits and complications. J Intellect Dev Disabil 36:207-13, 2011, https://doi.org/10.3109/13668250.2011.595707

Usta-Çırak Söyleşisi

Prof. Dr. Cihan İşler, Prof. Dr. Mustafa Uzan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

C.İ.: Merhaba Mustafa hocam. TNDer SFAEC grubumuzun bülteni için sizinle söyleşi yapmak benim için büyük mutluluk.

M.U.: Benim için de öyle, ben teşekkür ediyorum bu söyleşi için.

Nöroşirurjiye ilginiz ne zaman ve nasıl başladı?

M.U.: Aslında öğrenciyken benim ilk ilgi duyduğum branş nöroşirurji değildi. Çapa'da okurken ilk yıllarımda genetik ya da biyofizik falan olabilir diye düşünüyordum. Araştırma yapma fikri ilgimi çekiyordu. Fakat tabii ki o devrede yakın arkadaşlarımın tepkileri başka branşları düşünmeye sevk etti. Ben de gelişmeye açık ve araştırma/çalışmaların da yapılabileceği ne olabilir, hangi branş olabilir diye düşünerek son sınıftayken beyin cerrahisinde karar kıldım. Öylece bu yolculuk başlamış oldu.

Peki beyin cerrahisi ihtisasındayken spesifik alanda çalışmak gibi bir kararınız var mıydı sonradan mı oluştu?

M.U.: İhtisasa başlamadan önce de dediğim gibi temelde böyle araştırma yapma niyetim ve temel bilim ağırlıklı kafa yapım olduğu için beyin cerrahisine başladıktan bir-bir buçuk yıl sonra Murat Hancı ile birlikte nasıl bir şeyler yaparız gibi düşünürken kafa travması aklımıza geldi. Hakikaten de o dönem araştırma yapmak için kafa travmasının önü çok açık olduğu için asistanlığımın yaklaşık ikinci yılından itibaren genel nöroşirurjiyle birlikte kafa travması çalışmalarına başladım. Hemen hemen 10 yıllık bir periyotta yani beyin cerrahi uzmanı olduğum süre içerisinde de, o devrelerde hep kafa travması üzerine epey ciddi çalıştık. Yayınlarımdan da görülür, neredeyse kafa travması ile ilgili o günkü şartlar içerisinde Türkiye'de yapılabilecek birçok çalışmayı yaptık. Aynı zamanda kafa travması ile ilgili yurt dışında da çalışma yapmak için Virginia Commonwealth Üniversitesi'nde Anthony Marmarou'un yanına gittim üç aylığına. Orada kafa travması çalışmalarının daha üst düzeyde nasıl yapılabilir olduğunu öğrendim. Dönünce onları burada da uyguladık. Daha sonra uzmanlık yıllarımın sonlarına doğru kafa travması ile ilgili araştırma tarafının tıkandığını hissettim. Yani bana göre kafa travmasında artık yapılabilecek şeyler yapıldı, hep yerinde sayıyor gibi gelmeye başladı. Bir de kafa travmasının özellikli bir cerrahi yönü de olmadığı için bir yandan da ben tabii beyin cerrahı olduğumu da göz önüne aldığım zaman nasıl başka bir ilgi alanım olabilir diye düşünürken epilepsi cerrahisi ilgimi çekmeye başladı. Yanılmıyorsam 1999 ya da 2000 başları falandı, tam tarihi hatırlamıyorum; doçent olmaya yakın olduğum yıllardı. Ondan sonra da epilepsi cerrahisi hep olmaya devam etti. Çünkü epilepsi cerrahisinin hem fonksiyonel yönü var hem araştırma tarafı var hem cerrahisi var. Yani hepsini kapsayan bir alan olarak gördüm ve epilepsi cerrahisinde karar kıldım. Hakikaten de benim her anlamda gelişmemde çok yararlı oldu yıllar içerisinde. Benim de o alana herhalde oldukça bir hizmet verdiğimi düşünüyorum.

Epilepsi cerrahisinde bir ekip organizasyonun gerekliliği zaman içerisinde daha da ortaya çıktı herhalde. Siz ilk başladığınızda halihazırda zaten klinikte daha önce yapılmaya başlanmıştı epilepsi cerrahisi. Sonrasında ekip nasıl genişledi?

M.U.: Şöyle oldu aslında. Emin Bey başlamıştı ilk önce epilepsi cerrahisine. Her ne kadar ilk selektif amigdalohippokampektomiyi Ali Çetin hoca daha önceleri yapmış olsa da epilepsi cerrahisi bağlamında baktığımız zaman Cerrahpaşa'da doksanlı yılların ortalarından itibaren aslında Emin bey başlamıştı, onun hakkını vermek lazım. Çiğdem hanım Cerrahpaşa orijinli olmamakla birlikte epilepsi ile ilgili yurt dışında eğitimini almıştı ve Nörolojik Bilimler Enstitüsü'ne gelmişti. Çiğdem hanımın özverili çabaları ile birlikte Beyin Cerrahisi kliniğinde epilepsi cerrahisi organize olmaya başladı. Ayrıca Nöroloji kürsüsünden Ayşin Hanım, Atilla Bey, Erbil Bey, Naci Bey ve Naz Hanım vardı. Nörolojide EEG temelli geçmişten gelenek hâline gelmiş bir ekol oturmuş olması epilepsi cerrahisinde ekip olarak organizasyonun oluşmasına büyük katkı sağladı aslında. Yavaş yavaş başlamıştı epilepsi cerrahisi ve daha çok selektif amigdalohippokampektomi ile sınırlı giden bir tarz vardı ama yapılmaya başlanmıştı. Ben de eklendikten sonra ekip tabii ki daha genişledi. Emin Bey'le hem anlaştığımız hem de anlaşamadığımız noktalar oldu. Benim bir yurt dışı deneyimim oldu; Amerika'ya gittim 3-4 aylığına Florida Üniversitesi'ne. Tabii invaziv monitörizasyon hiç yapılmamıştı klinikte o tarihe kadar. İnvaziv monitörizasyon nasıl yaparız diye Amerika'ya gittiğimde yanlış hatırlamıyorsam 2003 yılıydı. Orada kaldığım 3-4 ay süre zarfında çok derin okumalarım oldu. Yani beyinin gelişimi, organizasyonu, korteksin gelişimi, temel bilim kaynakları, EEG, invaziv monitörizasyon hakkında saatlerce ve günlerce hem okuyordum hem de ameliyat izliyordum. Ameliyatlarda çok büyük bir özellik yoktu, çok büyük bir merkez değildi ama en azından gittiğim merkezde rahmetli Rhoton'un laboratuvarı da olduğu için orada da anatomik olarak piyeslere bakma şansım oluyordu. Daha sonra işte geldim o tarihte; geldikten sonra burada subdural elektrotlar uygulamaya başladık. Böylece invaziv monitörizasyon başladı. O arada zaten Emin Bey'le ufak ufak yollarımız da ayrılmaya başlamıştı. Yani Emin Bey de yapıyordu, ben de yapıyordum burada epilepsi cerrahisi ama yani farklı farklı ekollerden gidiyorduk. Daha sonra benim esas bütün yönümü değiştiren 2004 yılında İtalya'da Cladio Munari Epilepsi Cerrahisi Merkezi'ne gitmem oldu. 2004 yılının sonbaharında oraya gittiğim zaman orası benim epilepsiye, epilepsi cerrahisine hatta hayata bakışımı hani her şeyi değiştirdi. Çok ilginç bir üç aydır benim yaşamımda, çok meşakkatlidir. Elektrofizyoloji öğrenmeye çalıştım kendi başıma, yani öğrenebildiğim kadarıyla. Tabii ki ben bir elektrofizyolog kadar bilemem ama en azından EEG'ye baktığım zaman patolojik dalga nedir falan onları orada öğrendim. Yardımcı oldular bana hep, ameliyatlarını seyrettim. MR'a nasıl bakılır, onu öğrendim. Türkiye'de biz burada bakamıyormuşuz. Nasıl okunur bilmiyorduk, bizim radyologlarımız dahi bilmiyordu yani onu da söyleyeyim orada öğrendim. Orada epilepsi cerrahisi nedir onu öğrendim. Yani bir insan 3 ayda her şeyi nasıl oradan absorbe edip alabilir, onu deneyimledim. Daha sonra fark ettim ki, orada ne gördüysem olduğu gibi kabul ettim. Yani bir insana git orada her gördüğünü al uygula deseniz, uygulayamazsınız yani. Ki benim cerrahim o zamana kadar gelişmişti artık, yani kaç yıllık beyin cerrahıydım. Orada öğrendiklerimi tamamen birebir uygulamaya başladım. Daha önce çok hızlı giden ameliyatlarım oluyordu, gittikçe ameliyatlarımın yavaşladığını hissetmeye başladım. Orada yavaş yapıyorlardı, önceleri eleştirel gözle bakıyordum oradakilere. Sonra buraya gelip ameliyatları onlar gibi uygulamaya başladıkça, dokuya saygı, arterlere zaten, ayrıca venlere de saygı falan. Böyle korkunç bir şey deneyimdi benim için. Epilepsi cerrahisine bütün bakışımı bütün konseptimi orası etkiledi ve burada uygulamaya başladık. Bu uygulamayla birlikte tabii orada stereo EEG yapıyorlardı. Stereo EEG yapmak ayrı bir teknoloji gerektiriyordu. Yani geldiğim zaman Stereo EEG burada yapamadık. Çünkü niye, navigasyonumuz yoktu, onların kullandığı stereotaktik frameleri farklıydı, bizim kullandığımız stereotaktik frame Zamorano framedi yanlış hatırlamıyorsam. O frame her yere elektrot koymaya uygun değildi öyle. Onun için ayrı bir set-up gerekiyordu. Uzun bir süre Stereo EEG yapmaya çalıştık, hibrid elektrot yapmaya çalıştık, bir şeyler yaptık. Tabii ekip genişledi daha sonra.

O yıllar, o dönemler 2002-2007 arası benim asistanlık dönemime denk geliyor. Bir yandan deneysel epilepsi çalışmaları da yapıyorduk.

M.U.: Ben tabi uzun bir araştırma geçmişim olduğu için hatta Amerika'ya gittiğimde o merkezde bana araştırma yapar mısın dediler ben şiddetle reddettim. Çünkü hep araştırma/çalışma yaptığım için artık biraz bu işin cerrahisini ve konseptini öğrenmek istiyordum. Deneysel araştırmaya dalarsam yine araştırmanın içinde kalırım diye düşünüyordum. Tabii epilepsi cerrahisinin araştırma tarafı da var ama ben böyle biraz daha klinik ve cerrahi ağırlıklı gitmeyi düşündüm. Ama tabii ki yine geçmiş insanı çekiyor; burada yine araştırma çalışmalarına da başladık. İşte senin uzmanlık tezin de onlardan biriydi. Orada öğrendiğimiz radyasyonla kortikal migrasyon anomalisi geliştirilmesi modeli ve diğer modeli de uygulayarak çalışmalar yaptık biliyorsun. Böyle bir periyot oldu ama İtalya'dan sonra ayrı bir dünya açıldı benim gelişimimde. O tarihlere denk düşer tabii, psikoloğa da ihtiyaç vardı.

Yani epilepsi cerrahisi ile uğraşan nöroloğlar ve beyin cerrahları olacak evet ama ilerleyen yıllarda aslında bir ekip organizasyonun nasıl olması gerektiği bir ihtiyaca binaen zamanla yavaş yavaş gelişti herhalde değil mi?

M.U.: Evet tabii ki. Psikolog alındı, psikoloğun kendini bir eğitim süresi oluyor. Böyle bir şeyler yapmak için bütün nörokognitif şebekeyi değerlendiren testleri yapması gerekiyor. Patoloğlarımız yavaş yavaş tecrübe kazanmaya başladı. Ben epilepsi cerrahisine başladığım zamanlar kortikal displazi tek tük konuşulan

bir şeydi ülkede. MR' lar kaliteli değildi, epilepsi protokolüne uygun MR çekilmesi nedir belli değil değildi. Epilepsi protokolünde MR dediğimiz zaman sadece direkt olarak temporal loba yönelik çekilirdi. Kalın kesitli olurdu o da. Onların oturtulması radyologların ikna edilmesi, bunların hepsinde hep Cerrahpaşa içerisinde benim ve Çiğdem'in zorlamalarıyla oldu yani. Hep bu şekilde patolojiyi zorladık, radyolojiyi zorladık arkasından tabii nükleer tıpı zorladık. Nükleer tıpa daha sonra PET/MR alınma şansı oldu. Biliyorsun hâlâ da zorluyoruz. Tabii bunun avantajı ne oldu benim epilepsi konusundaki bütün şeylerdeki bilgim arttı; MR değerlendirmesi, PET değerlendirmesi, patoloji hakkında bilgi sahibi olmak, elektrofizyoloji, semiyoloji, outcome, cerrahi teknik. Hepsini okuyorsunuz ve epilepsi cerrahisi grubunu oluşturmak için ve gruptaki diğer branşları da stimülasyon yapıyorsunuz. Devamlı onu yapalım, şöyle yapalım, böyle yapalım diyerek epilepsi cerrahisi toplantıları daha aktif hâle geldi. Yaklaşık 25 yıldan beri süren şu anda epilepsi cerrahisi toplantılarını hemen hemen her hafta biliyorsun salı günleri yapıyoruz. Yaklaşık 2 buçuk 3 saat sürüyor, artık yoruluyoruz yani toplantıda, ortalama 10-15 vakadan aşağı tartışılmıyor. İşte böyle bir ekip kurduk. Tabii yıllar içerisinde ekip genişlemeye devam etti. Taner Kanada'ya gidip eğitim alıp geldikten sonra ekibe dahil oldu. O da ayrı bir grup olarak çalışmaya devam ediyor. Daha sonra sen dahil oldun. Zamanla Stereo EEG de tam olarak oturdu. O yönde ameliyathanede de donanımımız yavaş yavaş arttı zamanla. Yani şu anda da iyi gidiyor.

Evet, epey zaman alan bir süreç oluyor hem tecrübelenmek hem ekibin organizasyonu. Ülkemizde de böyle epilepsi cerrahisinin bu bağlamda bu kadar geniş bir ekip organizasyonuyla yapıldığı merkez sayısı kaçtır bilmiyorum ama az olduğunu biliyoruz. Bu noktada epilepsi cerrahisine yeni nesilden de hevesli arkadaşlarımız var hem beyin cerrahisinden hem nörolojiden. Yeni bir merkez kurmak isteyen meslektaşlarımıza önerileriniz nelerdir?

?

M.U.: Öncelikle epilepsi ile ilgili çok ciddi okumaları lazım. Çünkü bizim beyin cerrahı olarak epilepsi hakkında bilgimiz yok. Epilepsiyi, epileptogenezi, temel bilimi, elektrofizyolojiyi okumaları lazım; kendilerini bu işe vakfetmeleri gerekiyor. Yani ben epilepsi cerrahisi yapıyorum, yanında kafa tabanı tümörü de yapayım, yanında spinal de yapayım, böyle bir şey yok. Epilepsi cerrahisi çünkü adanmışlık istiyor. Hani bir de kişiye özgü tedavi denir ya, böyle söylenir hani. Benim bildiğim epilepsi cerrahisi kurulduğu andan itibaren kişiye özgü tedavinin en güzel örneğidir. Çünkü herkesin nöbeti farklı, şablonu farklı, aynı şey gibi görünüyor fakat farklı. Aynı lezyon aynı anatomik lokalizasyonda olabiliyor ama görüyoruz işte farklı farklı nöbetler oluyor. Epileptik nöbetleri oluyor, non-epileptik nöbetler eklenebiliyor, birden fazla semiyoloji aynı hastada olabiliyor. Bunlar için çok ciddi okumak lazım, kendini bu işe adamak gerekiyor. Tabii tek başına beyin cerrahı olarak yani epilepsi ile uğraşan beyin cerrahı tek başına olmaz. Muhakkak partner olarak iyi bir nörolog lazım; herhangi bir nörologtan bahsetmiyorum. Tabii bütün nörologlar elektrofizyoloji öğreniyorlar eğitimleri sırasında ama epilepsiye kendini vakfetmiş ve hatta epilepsi cerrahisine kendini adamış bir nörolog olması gerekiyor. Bunlar olmazsa olmaz. Yanında psikoloğu, patoloğu, radyoloğu olacak tabii ki ama esas bu ikilinin çok iyi olması gerekiyor. Şöyle de olmamalı yani; işte nörolog söyler sen yaparsın, beyin cerrahı yapar nörolog karışmaz. Böyle bir şey yok, yani bu bir diyalektik süreç. Kategorik olarak birbirinden ayrı değil. Kategorik olarak ne demek, nörolog nörologluğunu yapar, cerrah cerrahlığını yapar ve böylece temas etmezler tarzında bir yaklaşım değil bu. Epilepsi ile uğraşan nörolog beyin cerrahı kadar anatomiyi bilecek, radyolojiyi bilecek. Tabii ki tam olarak onun kadar olamaz cerrahi teknik açıdan ama nasıl bir cerrahi girişim olabileceği hakkında bilgi sahibi olacak. Aynı şekilde beyin cerrahının da bir epileptolog kadar olmasa bile epilepsi hakkında, semiyolojisi hakkında, EEG hakkında bilgi sahibi olacak ve o toplantıda radyolojik değerlendirmeyi de bilecek. Zaten anatomiyi bilecek cerrahi yaptığı için. Bütün bunları ikisi birlikte karar verecekler, birbirlerini ikna edecekler ve ortak bir karar alacaklar. Aksi takdirde biri alacak diğer onun uygulayıcısı olacak olursa birbirine temas etmez. O zaman biri buyurgan olur; sen şurayı çıkar, öbürü de tamam ben burayı çıkaracağım ondan sonra nöbet varsa da bu beni ilgilendirmez diyebilir. O zaman da bir ekip olmaz. Böyle bir eğitimden geçip ikisinin ortada buluşması gerekiyor. Onların tamamlayıcısı olarak ekibin organize olması lazım. Tabii radyoloğunuz olacak, radyologdan yardım alacaksınız, nükleer tıp olacak, psikolog olacak. Kognitif değerlendirmelerin ne kadar önemli olduğunu biliyorsun. Bazen sadece kognitif testlerin sonuçları bile tek başına çok çok önemli oluyor, bizi oraya yönlendirebiliyor, karar verme sürecinde etkili oluyor. Outcome'da zaten zaten etkili oluyor. Söyleyince inandırıcı olmuyor belki ama yaşadıkça görüyoruz.

Kurumsal yatırım da herhalde önemli, değil mi?

?

M.U.: Kurumsal çok büyük bir şey gerekmiyor aslında. Esas olan insana yatırım. Çünkü artık çoğu merkezin navigasyonu var, çoğu merkezin belki de bizim kullandığımız mikroskoplardan daha iyi mikroskopları var. Stereotaksi zaten yaygın olarak kullanılıyor. Video-EEG ünitesi hemen hemen her merkezde var artık. Patolog zaten var. 3 Tesla MR oldukça yaygın. Sadece yazılımı, protokolü ayarlanacak. O kadar basit. Yani ne eksik? Bunları değerlendirecek ve buna vakit ayıracak insan! Burada sıkıntı ne? Epilepsi ekonomik bir şey değil, yani ekonomiye göre epilepsi hasta seçmiyor. Sadece maddi durumu iyi olanlar epilepsi hastası olmuyor, burada çok fakir hastalar da olacak. Masraflı bir tedavi olduğu için de onların düşünülmesi lazım. Ayrıca bu yapılan işin mevcut uygulamalarda hiçbir karşılığı yok. Saatlerce günlerce süren, saatlerce süren tartışmaların olduğu ve bir karar verildikten sonra hastanın hayat kalitesini etkileyecek uzun süren ameliyatların yapıldığı bir uygulamanın karşılığı neredeyse bir beyin tümörü veya herhangi bir ameliyata eşdeğer görülüyor. Oradan performans yaparak doktorun para kazanması mümkün değil. O zaman doktor para kazanamıyor ki bu da önemli nok-

talardan biri. O zaman da bir beyin cerrahı niçin bu işe meraklı değilse girsin. Özel sektör de olmuyor, çünkü ameliyat öncesinde yapılan tetkikler çok pahalı. Elektrot koyuyorsunuz, hem elektrot takması hem de elektrotlar çok pahalı. Özel sektörde olacak bir şey değil, yani sürdürülebilirliği olan bir şey değil özel sektörde bence. Öte yandan bakıyorsunuz özel sigortası olan hastaların ödemesini sigortalar kabul etmeyebiliyor. Zaten bu hastaların çoğunu sigorta da yapmıyorlar. Aslında dediğim gibi bütün mesele öncelikle buna adanmış olacak insanların bulunması gerekiyor. O da zaman içerisinde olacak. Kolay olmuyor ama böyle bir nüve bulduktan sonra başlayacak. Belki bu konuda tecrübeli olan merkezlerle ortak çalışılabilir, ortak vaka toplantıları olabilir, oralardan yardım alınabilir. Bu şekilde yardım almanın da kötü bir tarafı yok. Toplantıda sunarsınız, biri bir fikir verir, o fikri kullanırsınız. Ben bir cerrah olarak bu şekilde kendime gurur meselesi yapmazdım. Yani böyle başlanabilir bir merkezle birlikte. Daha sonra tecrübe kazandıkça da ilerler. Çünkü başkalarının tecrübesi çok iyi biliyorsun kendi tecrüben olmuyor, okuyarak öğrenilmiyor. Yani okuyarak görüyorsunuz ama başınıza gelmeden tecrübe olmuyor. O yüzden böyle kurulabilir; görece basit işlemlerle belki lezyonektomilerle başlayıp daha sonra zaman içerisinde daha kompleks daha problematik vakalara geçilebilir diye düşünüyorum. Bizim kendi geçmişimize de baktığım zaman bu böyle olmuştur. Önceleri yapısal ya da anatomik temelli cerrahilerden başlayarak işin felsefesine daha hâkim olmaya başladıkça fonksiyonel nöroşirurjikal bir düzeye evrildiğimizi düşünüyorum.

Çok teşekkür ederim hocam. Üzerimde emeğiniz büyük. Sizinle birlikte bu söyleşiyi yapmak büyük keyifti.

M.U.: Ben teşekkür ediyorum. Stereotaksi, Fonksiyonel, Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi grubundaki çalışmalarınızda başarılar diliyorum.