



Türk Nöroşirürji Derneği

Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu

Grup Bülteni





**Türk Nöroşirürji Derneği
Yönetim Kurulu**

Başkan
Savaş CEYLAN

2. Başkan
Hüseyin Hayri KERTMEN

Sekreter
Ali İhsan ÖKTEN

Muhasip
İlker SOLMAZ

Veznedar
Hakan KARABAĞLI

Üye
Cengiz ÇOKLUK



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

Başkan
Ersoy KOCABIÇAK

2. Başkan
Bekir TUĞCU

Sekreter
Sait ÖZTÜRK

Üyeler
Cihan İŞLER
Emre DURDAĞ

Editörler Grubu

1. Ersoy KOCABIÇAK
2. Bekir TUĞCU
3. Sait ÖZTÜRK
4. Cihan İŞLER
5. Emre DURDAĞ

Kapak Fotoğrafı: Dr. Bekir TUĞCU
Nisan 2020 / İstanbul

Sekreteryas

Mukadder Çerçi
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	3
Nasıl Yapıyorum? Temporal Lobektomi ve Amigdalohipokampektomi.....	4
<i>Dr. Efdal Erdoğan, Dr. Ersin Erdoğan</i>	
Usta Çırak Söyleşisi: Radyocerrahi Deneyimi	7
<i>Dr. Şükrü Aykol, Dr. Ümit Akın Dere</i>	
Tremor Cerrahisinde Uygun Hasta Seçimi	9
<i>Dr. Okan Doğu</i>	
Parkinson Hastalığında Adaptif Derin Beyin Stimülasyonu Üzerine Bir Güncelleme	13
<i>Jeroen G. V. Habets ve ark. (Çeviren: Dr. Vural Hamzaoglu)</i>	
Radyoculuk Üzerine Söyleşi: Kim Yapsın?	22
<i>Dr. Murat Vural</i>	



Sayın meslektaşlarım,

2020 yılı içindeki ikinci bültenimizle sizlerle birlikteyiz. Bu sayımızda kıymetli hocalarımızın mesleki ve sosyal tecrübelerini paylaştığı bölümleri, ayrıca güncel bir makalenin çevirisini sunuyoruz. Sayın Prof. Dr. Şükrü Aykol, Prof. Dr. Ersin Erdoğan, Prof. Dr. Murat Vural, Dr. Efdal Erdoğan, Dr. Ümit Akın Dere, Dr. Vural Hamzaoğlu'na ve misafir yazarımız Nöroloji profesörü Sayın Okan Doğu'ya bültenimize sundukları katkı için yönetim kurulumuz adına içten teşekkürlerimi iletiyorum.

Covid 19 pandemisi maalesef giderek artan bir hızla devam ediyor. Bu zor dönemin akıl ve bilimin yol göstericiliğinde bir an evvel son bulmasını diliyor, hepinizi sevgiyle saygıyla selamlıyorum.

Doç. Dr. Ersoy Kocabıçak

SFAEC Grubu YK Başkanı

Nasıl Yapıyorum?

Temporal Lobektomi ve Amigdalohipokampektomi

Dr. Efdal Erdoğan, Dr. Ersin Erdoğan

Ankara Beyin, Omurga ve Epilepsi Cerrahi Merkezi

Epilepsi cerrahisi, ilaçlarla kontrol altına alınamayan epilepsisi olan hastaların bazılarında uygulanan alternatif bir yöntemdir. Yüzyıldan daha uzun süredir bilinmesine rağmen asıl kullanılması 1980 ve 1990'lardan sonra dramatik olarak artmıştır. Epilepsi cerrahisi, yapılmasından önce karar verilmesi çok önem arz eden bir süreçtir. Kar-zarar oranı ameliyat öncesinde çok iyi olarak tartışılmalıdır.

Parsiyel tipte ve ilaçlarla kontrol altına alınamayan nöbetleri olan hastalar, epilepsi cerrahisi için aday olabilirler. Geçmişte hastalar cerrahi tedavi için düşünülmeden önce yıllarca ilaç tedavisi ile tedavi edilmeye çalışılırlardı. Bazı hastalar onlarca yıl bu şekilde tedavi edilmeye çalışılıp, başarısız olunursa cerrahiye aday gösterilirdi. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmaların "erken cerrahinin daha iyi sonuç verdiğini" göstermesi nedeniyle erken cerrahi daha tercih edilir hale gelmektedir. Eğer hastanın nöbetleri birkaç antiepileptik ilaç ile 1-2 yıl süreyle kontrol altına alınamazsa cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahiden önce genellikle en azından 2 tekli ilaç ve ikili ve üçlü ilaç kombinasyon denemeleri yapılmaktadır.

Beyin tümörü, beyin damar malformasyonu (arteriovenöz malformasyonlar, venöz anjiom, kavernöz anjiyom gibi) ve inme gibi beyin lezyonları ile nöbeti beraber olan hastalarda epilepsi cerrahisinin başarıları daha yüksektir.

Epilepsinin tedavisinde sadece nöbet sıklığı değil aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini nasıl etkilediği de göz önüne alınmalıdır. Hastada devam eden nöbetler ve yüksek dozda ilaç kullanımı durumu, hem ekonomik hem de entelektüel, psikolojik, sosyal, eğitimsel ve iş yaşamı açısından hastanın yaşamını sıkıntıya sokmaktadır.

Son 10 yıl içerisinde epilepsinin cerrahi tedavisindeki gelişmelere rağmen, bu hastaların cerrahi öncesi incelemesinde standart bir yöntem bulunmamaktadır. Her epilepsi merkezi doktorlarının bireysel tecrübeleri ve hastanelerinin olanaklarına dayanan programlar dahilinde farklı seçme kriterleri, inceleme teknikleri ve cerrahi yaklaşımlar uygulamaktadır. Cerrahi öncesi hastaların incelenmesi bir ekip işidir. İncelemenin amacı her hasta için en uygun cerrahi yöntemini belirleme veya kontrendikasyon varsa ortaya çıkarmaktır. İncelemeler giderek daha invaziv yöntemleri içeren 4 evreden oluşur:

Evre I: Noninvaziv testler ve skalp elektrotlarla video/EEG monitorizasyonu

Evre II: Bilateral karotis anjiyografisi ve intrakarotis sodyum amobarbital testi

Evre III: İntrakranyal elektrotlarla video/EEG monitorizasyonu

Evre IV: Cerrahi

Son dönemlerde radyolojik tetkiklerin gelişmesi ve EEG-Video Monitorizasyonun uygulanabilmesi hastalara ameliyat kararının daha kesin bir şekilde verilmesini sağlamıştır.

Epilepsi cerrahisinde en sık olarak uygulanan cerrahi yöntem Temporal Lobektomi ve Amigdalohipokampektomi ameliyatıdır. Başarı şansı tüm dünyada %60 ila 85 arasında değişmektedir. Bizim epilepsi cerrahisi grubumuzun başarı oranı %82.5 olup 2001 yılından bu yana bu ameliyatlar ekibimiz tarafından yapılabilmektedir.

TEMPORAL LOB ANATOMİSİ

Birçok özellik temporal lobun eşsiz bir bölge olmasını sağlar.

Histolojik; korteksdeki hücre katlarına göre histolojik olarak sınıflandırılır.

1. Allokorteks (üç katlı): prepriform alan, unkusun semilunar girusu ve hipokampus.
2. Mezokorteks (paleokorteks) (altı katlı) Parahipokampal girus, istmus ve sigulat girus.
3. İzokorteks (altı katlı) Superior, orta, inferior ve transvers temporal giruslar ve fusiform girus

Bu da primitif allokorteksten (mesial temporal alandaki) daha sonra oluşan lateral temporal kortekse geçiş sağlar. Allokorteks ile mezokorteks arasındaki sulkus (en primitif sulkustur) hipokampal sulkustur. İkinci en eski sulkus ise parahipokampal girus (entorhinal alan) ile neokorteks arasındaki rhinal sulkustur.

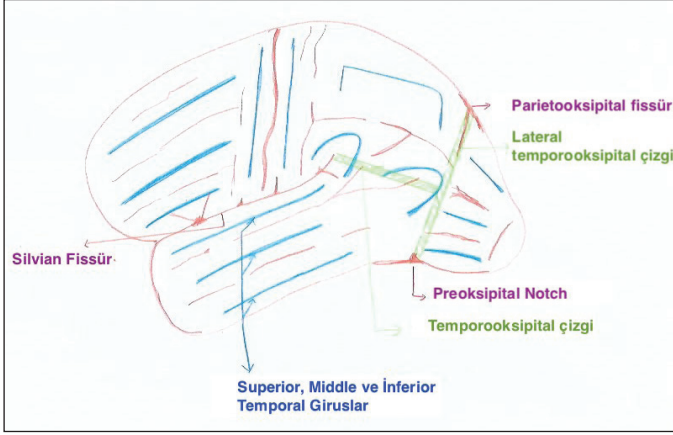
Kortikal organizasyondaki bu diferansiyasyon, bazı tümörlerin ve epilepsinin burayı tercih etmesinde önemli rol oynar.

GENEL KURALLAR

Nöral İlişkileri

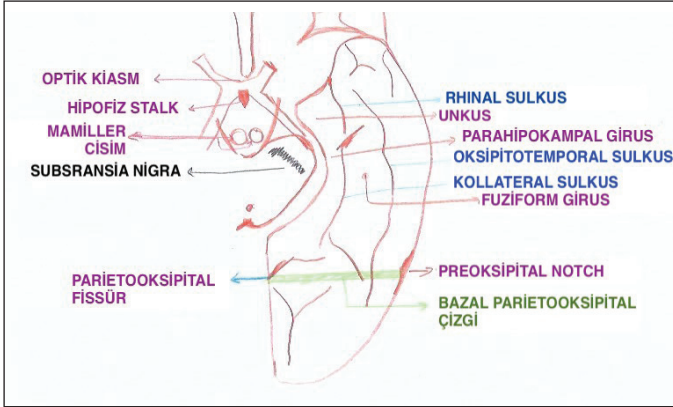
Temporal lobun sınırları tartışmalıdır. Frontal ve parietal lobtan sylvian fissürün posterior ramusu tarafından ve oksipital lobtan ise lateral parieto temporal çizgi ile ayrılır (Şekil 1). Bu çizgi, lateral düzeydeki parietookspital fissürün girintisinden başlayıp pre-okspital notch'a uzanır. Bu çizginin posterior bölümü, temporel oksipital lobdan ayrılır. Temporo-okspital çizgi ile temporal lob parietal lobdan ayrılır. Bu çizgi, sylvian fissürün posterior ramu-

sun posterior ucundan başlar, lateral parietotemporal çizginin ortasına kadar uzanır.



Şekil 1: Beyin yüzeyin lateralden görülen çizimi.

Bazal yüzeyde oksipital lobdan bazal parieto oksipital çizgi ile ayrılır (Şekil 2). Bu çizgi preoksipital notch ile parietookspital fissürün inferior son noktası arasında yer alır.



Şekil 2: Beyin yüzeyin bazaldan görülen çizimi.

Anatomik olarak, temporal lob posteriora doğru inferior oksipital girus olarak, oksipital loba devam eder. Fonksiyonel olarak bazal yüzeydeki parahipokampal girus, lingual girus ve singulat girus olarak devam eder.

Temporal lob insula ile temporal stem sayesinde birleşir. Anterior ve medialde amigdala ile globus pallidus ile birleşir. Anterior ve lateralde limen insula ile bazal frontal loba birleşir. Unkusun arkasında kalan temporal lobun medial kısmı talamustan koroidal fissür yolu ile ayrılır.

Temporal lobun 4 yüzeyi vardır:

- Bazal yüzeyi
- Lateral yüzeyi
- Superior veya operküler yüzeyi
- Mezial yüzeyi

Bazal yüzeyinde lateralden mediale,

- Inferior temporal girus
- Oksipito-temporal sulkus
- Fuziform girus
- Kollateral sulkus
- Parahipokampal girus

Lateral yüzeyi

Superior, middle, inferior girus; superior ve inferior sulkus ile ayrılır.

Superior yüzeyi aynı zamanda operküler yüzey olarak da adlandırılır. Sylvian fissürün temporal operkulumunu oluşturur.

3 morfolojik bölümü vardır

- Planum polare
- Heschl's girus
- Planum temporale

Kemik ilişkileri:

Anteriorda temporal lob ana olarak sfenoid kemiğin büyük kanadına komşudur. Tabanda orta fossa tabanı ve petroz kemik ile ilişkilidir. Lateralde, posteriorunda parietal kemik ile ilişkili olmasına rağmen temporal kemiğin skuamoz parçası ile ilişkilidir. Mezial temporal lob bölümü tentorial oluğun üzerine lokalizedir ve normal olarak (fizyolojik olarak) tentoriumun serbest kenarından doğru herniyedir ve burada karotid, kural, interpedinküler ve ambien sisternlerle komşudur.

MEZIAL TEMPORAL LOB ANATOMİ

Bu lokalizasyona yerleşen patolojilerin çokluğu ve yaygınlığına rağmen buranın anatomisi hâlihazırda beyin cerrahları için zorluk göstermektedir.

Nöroşirürjikal açıdan bakıldığında mezial temporal lob anatomisi bazı önemli kavramları bilmeyi gerektirmektedir.

- Unkusun bölümleri ve cerrahi limiti.
- Unkus ile hipokampusun ilişkileri.
- Unkus ile temporal boynuz kavitesinin ilişkileri.
- Unkus, temporal amigdala ve hipokampusun ilişkileri.
- Unkus ile internal karotid, posterior kominikan, anterior koroidal posterior serebral ve orta serebral arter ve Rosenthal'in bazal veni ilişkisi.
- Unkusun anjiyografik karakterizasyonu.
- Temporal boynuzun koroidal fissürünün temporal lob cerrahisindeki rolü.
- Temporal amigdalının cerrahi limiti.

Nöral Komşuluklar

Mezial temporal lobu oluşturan nöral yapılar;

- Parahipokampal girus

- Unkus
- Hipokampus
- Fimbria
- Dentat girus
- Amigdala tarafından yapılır.

Vasküler İlişkiler: Arteriyel

Unkus ve medial temporal bölge ile komşuluk gösteren arterler:

- İnternal karotid
- Anterior koroidal
- Posterior serebral
- Orta serebraldir.

Vasküler İlişkiler: Venöz

Esas olarak mezial temporal bölgenin baskın olan veni Rosenthal'ın Bazal venidir. Beynin derin venöz sistemi ventriküler ve sisternal grup olarak ikiye ayrılır.

Temporal Lobektomi ve Amigdalohipokampektomi Cerrahi Teknik

Neokortikal rezeksiyon

Temporal lobektomi yaparken Spencer'ın uyguladığı temporal polden 3,5 cm geriye ölçüm yapıp süperior temporal girusun alt yarısını da içerecek şekilde, ventrikülün temporal boynuzu görüldükten sonra kollateral sulkusa kadar olan bölümü içeren beyin kısmı çıkarılır.

Standart subpial anterior temporal lobektomi 3 bölüme ayrılır:

- Neokortikal rezeksiyon,
- Hipokampektomi,
- Amigdalektomi

Hipokampektomi

En blok hipokampektomi 4 basamaklı anatomik nirengi noktalarına bağlıdır:

- koroidal fissürün açılması,
- anterior diseksiyon (hipokampusun başının serbestleştirilmesi)

- medial diskonneksiyon,
- posterior diskonneksiyon,

Amigdalektomi

Unkusun anterior ½ bölümünü amigdala yaparken posterior ½ bölümünü hipokampusun başı yapar. Unkus çıktığında amigdalanın büyük bir kısmı çıkmıştır; temporal stem ile ilişkisi kesilerek amigdalektomi tamamlanır.

MTS'ler için sonuç olarak, temporal lob hipokampus ve amigdala tamamen çıkarıldıktan sonra cerrah:

- ICA
- MCA
- PcoA
- AchA
- PCA
- III. Sinir
- Basal ven
- Kurus serebri
- Lateral mezensefalik sulkus ve ven
- Mezensefalonun tegmentumu
- Bazen 4 sinir ve superior serebraller arteri

görmelidir.

Postoperatif bakım:

Hastalara postoperatif erken dönemde mutlaka beyin BT'si yapılmalıdır. BT temiz ise, hastaların tıbbi olarak ihtiyacı yoksa rutin olarak yoğun bakımda tutulmasına gerek yoktur. Hastalar post operatif iki ila dördüncü günde taburcu edilir.

Postoperatif 3. ayda kontrol MRG yapılır. Bu dönemden sonra hastalar takip eden nöroloji uzmanınca kontrol edilir. Bizim epilepsi cerrahisi grubumuzun uygulamasında ilk bir yıl herhangi bir ilaç protokol değişikliği yapılmamaktadır. Nöbeti olmayan hastalarda (Engel klas-I) ilaç kesilmesi hastanın kullandığı ilaç miktarına göre 1-2 yıl kadar sürmektedir.

Usta Çırak Söyleşisi: Radyocerrahi Deneyimi

Dr. Şükrü AYKOL¹, Dr. Ümit Akın DERE²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli

Radyocerrahinin tarihçesine baktığımız zaman ilk kez 1951 yılında İsveçli bir beyin ve sinir cerrahisi olan Lars Leksell tarafından Karolinska Enstitüsünde tanımlanmış olan bu yöntem 20 yılı aşkın süredir de ülkemizde aktif olarak uygulanmaktadır. Uygulamanın temelinde stereotaktik nöroşirürjikal teknik olması sebebi ile ‘Stereotaktik Radyocerrahi’ adıyla da anılmakta olan bu tedavi yöntemi daha sık bilinen adıyla ‘Gamma -Knife’ ile ilk hasta tedavisi 1968 yılında yapılmıştır.

Artmakta olan teknolojik ve yazılım programlarındaki gelişmelere paralel olarak Gamma-Knife tedavisinin de uygulanabilirliği ve etkinliği özellikle 2000’li yılların başından itibaren gün geçtikçe artmaya devam etmektedir.

Ülkemizde de ilk olarak 1997 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı bünyesinde Prof. Dr. Necmettin Pamir tarafından kurulan ve ardından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında 2004 yılında Prof. Dr. Aydın Paşaoğlu tarafından ikinci merkez olarak faaliyete geçen Gamma-Knife ünitelerinde binlerce hastaya tedavi imkânı sunulmuştur.

Radyocerrahi uygulamalarına öncülük eden bu iki merkezden sonra sırasıyla 2005 yılında Gebze Anadolu Sağlık Merkezinde Cyberknife ünitesi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı bünyesinde 2007 yılında yine Cyberknife ünitesi; Acıbadem Kozyatağı Hastanesinde 2005 yılında Gamma-Knife (Model 4C) ünitesi; Başkent Üniversitesi Adana Hastanesinde 2011 yılında Gamma-Knife (Model B) ünitesi; Ankara Medica Hastanesinde 2013 yılında Cyberknife ünitesi; Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı bünyesinde 2016 yılında Prof. Dr. Feridun Acar tarafından Gamma-Knife ünitesi kurulmuş olup bu merkezlerle eş zamanlı ve takip eden süreçlerde yine birçok kamu ve özel sağlık kuruluşları bünyesinde radyocerrahi merkezleri binlerce hastaya tedavi imkanı sunmaktadır.

Özellikle beyin ve sinir cerrahisi uzmanlarının tedavide ön planda olduğu Gamma-Knife tedavisi hakkında ülkemizin en tecrübeli merkezlerinden biri olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalından Prof. Dr. Şükrü Aykol hocamız ile radyocerrahi tedavi ve tecrübeleri hakkında bir söyleşi yapacağız.

Söyleşimize başlamadan önce Prof. Dr. Aykol hakkında kısa bir giriş yapmak istiyorum.

Doktor Aykol, 1954 yılında Eskişehir’de doğdu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden sonra Gazi Üniversitesi

Tıp Fakültesinden 1983 yılında Nöroşirürji Uzmanı olarak mezun oldu. Çorlu Askeri Hastanesi, SSK Dışkapı ve Samsun Hastanelerinde çalışan Dr. Aykol, 1987 yılında Yrd. Doç. Dr. olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında çalışmaya başladı. 1990 yılında Doçent, 1997 yılında Profesörlük unvanına hak kazanan Dr. Aykol, fonksiyonel nöroşirürji (ağrı, trigeminal nevralji, epilepsi, hareket bozuklukları, spastisite), nöroonkoloji, Gamma-Knife radyocerrahisi konuları ile ilgilenmektedir. Evli ve bir çocuk babası olan Prof. Dr. Aykol hâlen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapmaktadır.

Dr. Dere: Hocam öncelikle yeni başlayan asistan arkadaşlar için sormak istiyorum, Gamma-Knife nedir?

Dr. Aykol: Gamma-Knife, stereotaktik yöntemleri kullanarak gamma ışınlarını hedefe odaklayan radyocerrahi cihazıdır. Kobalt-60 (Co-60) olarak bilinen radyoaktif bir maddeden salınan gamma ışınlarının hedeflenen bölgeye en düşük hata payı ile aktarılmasıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Adını da bu ışınlardan almaktadır. İlk olarak 1951 yılında Lars Leksell tarafından uygulanan bu yöntemin ilk prototipinde X ışın tüpü kullanılmış ve trigeminal nevralji şikayeti olan iki olguda gasser ganglionu hedeflenmiştir. Bin dokuz yüz altmışlı yılların başlarında ise Co-60 kullanılması ile günümüzdeki Gamma-Knife radyocerrahi sistemi kavramı yerleşmeye başlamıştır.

Dr. Dere: Peki Hocam, bu tedavi yöntemini hangi tip hastalıklarda kullanabilmekteyiz?

Dr. Aykol: Gamma-Knife radyocerrahi işlemi genel olarak beyin lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu lezyonlar içerisinde sıklıkla menenjiyomlar, akustik schwannomlar, metastatik tümörler, arteriyovenöz malformasyonlar (AVM), kavernoöz hemanjiyomlar, hipofiz adenomları gibi tümörler yer almaktadır.

Dr. Dere: Gamma-Knife ile beyin lezyonlarının tedavi edildiğini belirttiniz. Peki bu lezyonlar için belirli sınırlamalar mevcut mudur?

Dr. Aykol: Elbette belli boyutları ve lokalizasyonları ön planda değerlendirmemiz gerekirken. Özellikle üç santimetreden büyük ve önemli lokalizasyonlara komşuluk gösteren lezyonlarda (optik sinir, beyin sapı vb.), lezyonun yarattığı kliniğe ve de hastanın genel durumuna göre Gamma-Knife yerine açık cerrahi ya da Cyberknife gibi diğer radyocerrahi tedavi yöntemleri düşünülebilir. Bunun dışında arteriyovenöz malformasyonlarda nidusun manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) görülebilir olması ve diffüz bir şekilde olmaması gerekmektedir. Az önce



Soldan sağa: Dr. Sait ÖZTÜRK, Dr. Şükrü AYKOL, Dr. Ümit Akın DERE (Haziran 2019, Nöromodülasyon Sempozyumu, HATAY)

de belirttiğim gibi, mesela hipofiz adenomlarında ya da sellar-parasellar bölge tümörlerinde lezyonun optik sinire olan mesafesi önem teşkil etmektedir. Optik sinire bası oluşturan ya da 3 mm'den yakın olan tümörlerde hasta ile konuşulup mümkünse öncelikle cerrahi ile lezyonun optik sinirden uzaklaşması sağlanmalıdır. Tabii bu durumların dışında nadiren de olsa farklı yaklaşımlar ya da fraksiyone tedaviler uygulanan vaka örnekleri literatürde ve kliniğimizde olmuştur.

Dr. Dere: Sayın Hocam, anladığım kadarıyla sadece beyin lezyonlarına uygulanan bu tedavi yönteminin farklı hastalıklarda da uygulanma imkânı var mıdır acaba? Mesela yine sizin ilgi alanınıza giren fonksiyonel nöroşirürji alanında kullanımı mevcut mudur?

Dr. Aykol: Fonksiyonel nöroşirürji alanında Gamma-Knife ile tedavi ettiğimiz olgularımız diğer klinik durumlara nazaran az da olsa olmakta. Mesela trigeminal nevralji olgularında tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir. Bunun dışında tremor olgularında yine tek taraflı talamotomi amacıyla uygulanabilir. Ayrıca kliniğimizde de Gamma-Knife uyguladığımız başka bir hasta grubu da Obsesif-Kompulsif Bozukluğu (OKB) olan hastalardır. Psikiyatrik tedavilerden fayda görmeyen sayılı olguda internal

kapsülün ön bacağını hedefleyerek lezyon oluşturmak sureti ile Gamma-Knife radyocerrahi tedavisi uyguladığımız hastalarımız olmuştur.

Dr. Dere: Hocam benim asistanlık dönemimde Gazi Üniversitesinde Gamma-Knife 4C modeli mevcuttu. Şu an kliniğinizde hangi sistem mevcut acaba ve bu sistemlerin genel yapıları hakkında bize kısaca bilgi vermeniz mümkün müdür?

Dr. Aykol: Evet kliniğimize Gamma-Knife ünitesi ilk kurulduğu zaman 4C modeli mevcuttu. Ancak birkaç yıl önce bu sistemi Perfexion modeli ile değiştirdik. Günümüzde kullandığımız cihazlara kadar birçok farklı model bu gelişim sürecinde kullanılmıştır. Bunlardan ilk model olan Model-U'da 179 Co-60 kaynağı kullanılırken sonraki model olan Model-B (adını, ilk olarak Bergen'e kurulmasından almakta), Model-C, Model-4C (bu modelde 201 adet Co-60 kaynağı mevcut), Perfexion (192 kaynak) ve Icon (192 kaynak) olarak günümüzde kullanılmaya devam etmektedirler. Ayrıca Model-B, Model-C ve Model-4C sistemlerinde 4, 8, 14 ve 18 milimetre boyutlarında kolimatörler bulunurken son iki model olan Perfexion ve Icon modellerinde kolimatörler sektör raylar üzerinde yer almakta ve 4, 8, 16 milimetrelik boyutlarda yer almaktadır.

Dr. Dere: Hocam öncelikle bu güzel söyleşi için teşekkür etmek istiyorum. Bizlerle bilgi ve tecrübelerinizi paylaşmanız hem bizler hem de radyocerrahi ile uğraşmak isteyen meslektaşlarımız açısından eminim ki çok faydalı olacaktır. Son olarak sormak istediğim soru ise ileride radyocerrahinin, beyin ve sinir cerrahisi pratiğindeki yeri hakkında ne düşünüyorsunuz? Hangi alanlarda kullanılması artacak ve yeni tedavi yöntemleri neler olacaktır?

Dr. Aykol: Sevgili Ümit, öncelikle bu güzel söyleşi için teşekkür ederim. Fonksiyonel radyoloji, radyobiyojoloji ve Gamma-Knife teknolojisindeki gelişmeler sanırım tedavi emniyeti ve çeşitliliğini artıracaktır. Ağrı konusunda trigeminal nevraljide olduğu gibi, malign kanser ağrılarında mediyal talamotomi, hipofiz stalk lezyonları hastalara çok yararlı olabilecektir. Obsesif-Kompulsif Bozukluk dışında depresyon ve obezite gibi hastalıklarda da Gamma-Knife uygulanabilir diye düşünüyorum.

Tekrardan sizlerin huzurunda da saygıdeğer hocamıza bize vakit ayırdığı için ve bunun da ötesinde, ben ve benim gibi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında asistanlığını geçirmiş birçok arkadaşımıza fonksiyonel nöroşirürji aşkını aşılamış olmasından ötürü saygı ve minnetlerimi sunarım.

Tremor Cerrahisinde Uygun Hasta Seçimi

Prof. Dr. Okan DOĞU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Tremor, sabit bir nokta veya yörünge etrafında ritmik osilasyonla karakterize istemsiz bir harekettir. Klinik özelliklerine veya altta yatan nedene göre sınıflandırılabilir (7). Tedavisi semptomatiktir ve aslında DBS için ilk onaylanmış endikasyondur.

Bu makalede sık görülen ve cerrahi tedavi ile iyi sonuç alınan tremor sendromlarından ve cerrahi başarıyı yordayan doğru hasta seçimindeki önemli noktalardan bahsedilecektir.

Esansiyel Tremor (ET) ve DBS için uygun hasta seçimi:

ET sık görülen bir hareket bozukluğudur (13). Parkinson hastalığından daha sık görülmesine rağmen hastalar daha az oranda tedavi arayışına girmektedirler. Bunun önemli bir nedeni hastalığın ilk yıllarında oldukça hafif seyretmesidir. Progresif bir hastalıktır ve progresyon oldukça yavaştır. İleri yaşta başlayan ET hastaları ise tremorlarını yaşlılığa bağlayabilmekte ve bu nedenle tedaviye başvurmamaktadır.

ET bilateral, ellerin ve ön kolların oldukça simetrik postüral ve kinetik tremordur (11). Yıllar içinde tremorun ellerden baş boyun bölgesine doğru progresyon gösterebilir.

ET medikal tedavisinde sık kullanılan ilaçlar olan betabloker propranolol ve primidon şiddetli olgularda yetersiz kalabilmektedir. Esasında ET hastaları için DBS gündeme geldiğinde ilk sorulan soru bu tremor medikal tedaviye dirençli midir? Ne yazık ki preoperatif dönemde hangi ilaç ile test yapılması gerektiğine dair bir konsensüs yoktur. Ancak klinik pratikte genellikle ET hastaları yukarıda bahsedilen iki ilacı da kullanmış olarak karşımıza çıkmakta ve buna rağmen tremor nedeniyle ciddi engellilik yaşamaktadırlar. Dolayısıyla medikal tedaviye dirençli olarak kabul edilebilir. DBS için seçilen ET hastaları sıklıkla anti-tremor tedaviye rağmen belirgin olarak günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşayan hastalardır (Tablo 1). Ayrıca ses tremoru iletişime olumsuz etkileyebileceğinden bir ek endikasyon olarak kabul edilmelidir.

Tremor cerrahisinin ne zaman uygulanacağına dair elimizde net bilgiler yoktur. Genellikle hastalara tremoru tolere edemez hâle gelince cerrahi için refere edilirler. Cerrahi riskin daha yüksek olması nedeniyle 75 yaş üstündeki hastaların opere edilmesi pek önerilmez. Ancak yine de ileri yaşta bazı olgularda cerrahinin uygulandığı ve uygulanabileceği unutulmamalıdır.

Çoğu DBS merkezinde hastaların ameliyat öncesi ve sonrası takiplerinde tremor ölçekleri ile birlikte video kayıtlamalar kullanılmaktadır. Biz de kendi pratiğimizde Fahn-Tolosa-Marin

Tablo 1: ET’de Talamik Vim DBS İçin Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri (22)

Dahil edilme kriterleri

El işlevlerinde ağır bozukluk
Farmakoterapiye direnç
Olası iletişim bozukluğu (ses tremoru nedeniyle)

Dışlama kriterleri

Yaşın 75 yaş üstü olması
Genel nöroşirürjikal kontrendikasyonlar

tremor ölçeğini kullanmaktayız. Ayrıca mutlaka ameliyat öncesi, ameliyat esnasında ve sonrasında video kayıtlama yapmaktayız.

Hastaların ameliyat öncesi beklentilerini iyi yönetmek gereklidir. Toplumda yerleşik yanlış algılar nedeniyle bazı hastalar ameliyat sonrası tremorun tamamen ortadan kalkacağını düşünebilmektedirler. ET’nin ilerleyici bir hastalık olduğu hastalara mutlaka hatırlatılmalıdır. Ayrıca Vim DBS cerrahisinin komplikasyonları olan dizatri ve yürüme-denge bozuklukları konusunda bilgi sahibi olmaları son derece önemlidir. Hastaların DBS tedavisinden ne oranda etkili olacağı sorusuna %90 civarında bir azalmanın beklenebileceği şeklinde bir yanıt en uygundur. Bu iletişim sağlanırken ilaçlarla elde edilen maksimum faydanın ise tremorda %40-60 arasında olduğu bilgisi de verilmelidir (12).

Her ne kadar son yıllarda ET cerrahisi için yeni hedefler konuşuluyor olsa da yerleşik hedef talamus Vim nükleusudur. Posterior subtalamik alanın stimülasyonunun tremoru daha etkili bir şekilde baskılayacağına dair veriler vardır (17).

ET ve diğer tremor tiplerinde DBS dışı cerrahi yöntemler olan Unilateral talamotomi MRG odaklı ultrasonografik talamotomi, Gamma-knife tekniği tek taraflı uygulanıyor olmaları, yan etkilerin daha sık görülmesi nedenleri ile daha az tercih edilmektedir. MRG odaklı ultrasonografik cerrahi noninvaziv olması nedeniyle tercih edilebilmektedir. Ancak çok pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır.

Kompleks tremorlar ve DBS

Her ne kadar kompleks tremor terimi esasında literatürde yaygın kullanılan bir tanımlama olmasa da esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı tremoru dışında kalan ve genellikle medikal tedaviye dirençli tremorları tanılamak için kullanılmaktadır.

Kompleks tremorların çoğu iskemik lezyon, demyelinizan plak, travmatik doku hasarı gibi bir merkezi sinir sistemi patolojisi ile ilişkilendirilebilir. Bu kategoride yer alan tremorlar Holmes tremoru (HT), distonik tremor, ortostatik tremor, postravmatik tremorlar, serebellar tremorlar ve multipl skleroz tremoru olarak sıralanabilir. Esansiyel tremor ve Parkinson tremorundan farklı olarak bu grupta yer alan tremorların frekansı, tremora eşlik eden diğer hareket bozukluklarının varlığı (distoni gibi), lokalizasyon nedeniyle oldukça farklı fenomenolojiye sahip olabilirler. Bazı tremor tiplerinde ise birden çok tremor jeneratörü bulunabilir. Böyle durumlarda daha önce kısmen bahsedildiği gibi dual elektrod uygulaması yönünde bir terapötik yaklaşım düşünülebilir.

Holmes tremoru

HT sıklıkla orta beyin yerleşik lezyonlar aracılığı ile belirse de merkezi sinir sisteminin birçok yerindeki lezyonlara bağlı oluşabilir. HT sıklıkla tek taraflı, düşük frekanslı (<3-4 Hertz), düzensiz amplitüdü, istirahat, aksiyon ve postüral bileşenleri olan ve belirgin bir şekilde ekstremitte proksimalini tutan özürleyici bir tremordur. HT'nin medikal tedavisi genellikle başarısızdır. Medikal tedavide sıklıkla dopaminerjik ve serebello-talamik devreleri modüle etmek üzere dopaminerjik ilaçlar, anti epileptik ilaçlar ve antikolinergikler kullanılmaktadır. Talamik ViM DBS'in HT tedavisindeki etkinliğine ilişkin birçok bildiri mevcuttur. Bir veya birkaç olgudan oluşan bu bildirilerde oldukça farklı etyolojilere sahip (kavernöz anjiom, hemoraji, iskemik inme, travma, abse ve subaraknoid kanama) HT olgularında ağırlıklı olarak ViM DBS uygulanmıştır. Değişken takip süreleri (3 ay-yıllar) içinde tremorun belirgin bir derecede azalma gösterdiği bildirilmiştir. Talamik ViM dışında diğer hedefler ventrolateral (VL) /ventralis anterior (Voa/Vop) nükleuslardır. Tremor şiddetinde başarılı azalmaya rağmen zaman içinde tremorun nüksettiği ve proksimal veya intansiyonel tremora etkisinin sınırlı olduğu gözlenmiştir. Bu gözlemler farklı hedeflerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Bilindiği gibi HT'de tremor hem distal hem proksimal kas gruplarına dağılmış haldedir ve bu tremoru kontrol altına almak için daha büyük bir alanın stimüle edilmesi gerekli olabilir. Dual stimülasyonun gündeme gelmesinin temeli bu gereksinimdedir. Pallidotalamik ve serebello-talamik devrelerini birlikte baskılamak üzere tek taraflı VL/VA (ViM artı Voa/Vop) talamik DBS implantasyonu önerilmiştir (15). Dual talamik stimülasyon 6 aylık izlem süresince nüks göstermeden belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Ülkemizden bildirilen iki farklı olguda uygulanan unilateral dual GPi ve ViM stimülasyonunun oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (3, 4, 14).

Distonik tremor

Klinik pratikte tanısal zorlukların sık yaşandığı bir durum olan distonik tremorlar için yine MDS şu üç özelliği tanımlamıştır: 1. Eşlik eden bir distonik postür 2. Düzensiz frekans (<7 Hz) ve amplitüd, 3. İstirahatten çok postüral ve intansiyon tremoru (11). Bunların yanı sıra tremorun belli bir yönü olabilir yani tremor belli bir hareket planında daha hızlı ve güçlü olarak ortaya çıkabilir. Aynı zamanda da tremorun ortadan kalktığı bir nokta olabilir. Bu durumda dikkatli olunmalıdır çünkü özellikle ET'nin aksiyon tremoru ve PH'nin istirahat tremoru ekstremitte pozisyonuna oldukça bağlıdır ve hastalar hafif postür değişikliği ya da ekstremitte pozisyonu ile tremoru bastırabilir ya da ortaya çıkarabilirler. Distonik hastalar duysal hile olarak bilinen bir manevra

ile tremor şiddetini azaltabilirler. Distonik tremor daha az bilinen ve sıklıkla ET veya PH ile karıştırılabilen bir klinik antitedir. Bu nedenle tanısında fenomenolojik özellikleri dikkatle incelenmelidir. DT tedavisini spesifik olarak inceleyen çalışma sayısı son derece sınırlıdır. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar antikolinergikler, tetraabenazin, klonazepam, beta-blokerler ve primidon çok değişken sonuçlarla birlikte orta derecede bir etki sağlar. Botulinum toksin uygulamaları ise oldukça etkili bir tedavi stratejisi olabilmektedir. Dirençli olgularda uygulanmış olan DBS tedavisi genellikle pozitif olmakla birlikte farklı sonuçlar göstermiştir. Literatürde jeneralize, multifokal, segmental ve sekonder distoni hastalarında bugüne kadar bildirilmiş olguların çoğu retrospektif değerlendirmeler şeklindedir. Cerrahi öncesi tremor skorları özellikle belirtilmemişse bu olgularda DBS'in tremora etkisini anlayabilmek kolay olmayacaktır. Çoğu çalışmada objektif tremor değerlendirmesi bulunmamaktadır. Distoni için yapılmış büyük DBS çalışmalarının hiçbirinde tremora etki spesifik olarak irdelenmemiştir. Distoni ölçekleri (Burke-Fahn-Marsden Distoni Skalası ve Unified Distoni Rating skalası) tremoru ölçme konusunda duyarlı değildir. Jeneralize ve segmental distoni tedavisinde GPi stimülasyonunun etkinliğine ilişkin artan kanıtlar pallidal DBS'in DT olgularında potansiyel etkisine ilgiyi artırmaktadır.

Multipl skleroz tremoru

MS tremoru genellikle postüral ve/veya intansiyonel tremor şeklinde kendisini gösterir. MS tremor tipik olarak üst ekstremiteleri tutar ama baş, vokal kordlar ve gövde de tutulabilir (1). MS'de görülen proksimal tremorlar oldukça yüksek amplitüdü olabilir. MS hastalarında istirahat tremoru, görev-özümlü tremor veya HT nadir görülür. MS'te tremor görülme sıklığı farklı çalışmalarda %25 ile %58 oranlarında bildirilmiştir (21). MS tremorunun patogenezinde serebellar disfonksiyon önemli bir rol oynar. MS tremorunun şiddeti dizartri, dismetri ve disdiadokokinezi ile korelasyon gösterir (2).

Bugüne kadar 100'den fazla MS tremor olgusunda talamik DBS tedavisinin sonuçları retrospektif olgu serileri olarak bildirilmiştir (21). Birçok çalışmada hasta sayısının az olması, kısa takip süresi, standardize ölçüm kullanılmaması gibi sorunlar göze çarpmaktadır. Çoğu çalışma tremor ölçeklerinde iyileşme bildirmekle birlikte uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgi sunulmamıştır. Unilateral veya bilateral DBS uygulanan 10 hastalık bir seride, bu hastalardan sadece 3'ünün, 36. ayda hâlâ %50 üzerinde bir iyileşme ile stimülasyondan fayda gördüğü gözlenmiştir (24). Üç hastada ilk fayda birinci yılda kaybolmuş, 3 hastada ise bir yıldan kısa süreli bir geçici iyileşme gözlenmiştir. Hassan ve ark. 6 unilateral talamotomi ve 3 ViM DBS uygulanmış 9 hastadan oluşan bir retrospektif çalışmada 12 yıl takip sonuçlarını bildirmişlerdir (18). Bu çalışmanın sonuçlarına göre genel olarak fayda kısa süreli ve uzun dönem prognoz parlak görünmemektedir. On iki yıl takip ile, kullandıkları özürölülük ölçeği skorları hastaların tamamında artmış ve 5 hasta hayatını kaybetmiştir. MS tremoru olan ve ViM DBS uygulanmış 16 (9 kadın, 7 erkek) hastada tremor ile birlikte hayat kalitesine bakılmışlardır (26). Tremorda ortalama azalma %39 olmakla birlikte birinci yıl sonunda tremor ölçeğindeki değişim sıfır ile %87 arasında değişim göstermiştir. Hastaların üçte birinde tremorda %50 azalma gözlenmiştir. Bunun yanı sıra yanıt veren olgularda günlük yaşam aktivitelerinde ve hayat

kalitesinde bir istatistiksel iyileşme trendi saptanmıştır. On bir dirençli MS tremorlu hastada yapılan kinematik analizde AC-PC hattının (zona inserta veya subtalamik alan) altındaki elektrod kontaktları standart ViM'e göre daha iyi bir etki göstermiştir (19). MS tremorunda DBS tedavisinde birçok preoperatif sorun mevcuttur: nöbet riski, denge bozukluğu, atak, hastalık şiddeti, ciddi atrofi varlığı ve talamik demyelinizan lezyonların varlığı.

Posttravmatik tremorlar

Posttravmatik tremor (PT) travmatik beyin hasarına sekonder ortaya çıkan atipik tremorları tanımlar. PT spesifik bir tremor sendromu değildir ve birçok farklı tremor paternleri gösterebilir. Tipik olarak PT düzensiz, yüksek amplitüdlü, düşük frekanslı istirahat, postüral ve intansiyonel bir niteliğe sahiptir. Tremor sıklıkla tek taraflıdır ve özellikle üst ekstremitelerin proksimal bölümlerini tutar. Hedefe yönelik eylem esnasında belirgin olarak kötüleşme gösterir. PT kafa travması sonrası en sık karşılaşılan hareket bozukluğudur.

PT tedavisi oldukça zordur. Medikal tedavi genellikle başarısız olmakta ve cerrahi tedavi de bazı hastalarda eşlik eden nörolojik sorunlar nedeniyle komplike hâle gelmektedir. Birçok olgu serisinde talamik ViM DBS uygulanmış ve %50-70 iyileşme sağlanmıştır (9, 20, 25). Diğer hedefler dual-lead ViM ve Voa/Vop, Zi ve Vop, Zi ve Voa,Vop ve ViM+STN olmuştur. Mevcut çalışmalara göre sonuçlar oldukça başarılı görünmektedir.

Ortostatik tremor (OT)

Ortostatik tremor ayakta durma esnasında bacakların yüksek-frekanslı (14-18 Hz) izometrik tremorudur. Hastalar tremorlarının farkında olmayabilirler ancak dengesizlikten veya bacaklarda sabit bir obje üzerine yaslanmak veya yürümekle geçen duysal yakınmalardan yakınrlar ve genellikle ayakta dururken yaşadıkları dengesizlik hissi nedeniyle hekime başvururlar. Bazı olgularda bacaklardaki tremorun kollarda da olabildiği ve ET ile karıştığı dikkati çekmektedir. OT otururken veya yürürken ortadan kaybolur. OT tedavisinde kullanılan ilaçların faydası sınırlı kalmaktadır. En sık kullanılan ilaç klonazepamdır ve hastaların bir kısmında oldukça etkili olabilmektedir. Literatürde 11 hastalık bir dirençli OT hastasında talamik ViM stimülasyonu uygulanmış ve belirgin bir fayda sağladığı gösterilmiştir (16). Bazı hastalar 4 veya 5 yıl kadar izlenmiştir. Tek taraflı stimülasyon uygulanan bir hastada ilginç bir şekilde 3 ay sonra tremor rekürrensi olmuştur ve bu nedenle bilateral stimülasyonun daha uygun olduğunu düşündürmüştür. Bazı çalışmalarda DBS sonrası yapılan kayıtlamalarda klinik olarak faydaya rağmen yüksek frekanslı osilatuar aktivitenin devam ettiği gözlenmiştir. Bu çalışmalar kronik stimülasyonun tremor jeneratörünü ortadan kaldırmadığını ama şiddetini modüle edebildiğini göstermektedir. Son yıllarda ilgi spinal kord stimülasyonun yönelmiştir. Medikal tedaviye dirençli 4 OT olgusunun spinal kord stimülasyonu sonrası uzun dönem takibinde klinik ve elektrofizyolojik olarak belirgin bir düzelleme sağlandığını göstermiştir (8).

Nöropatik tremor

Nöropatik tremor (NT) başka bir nörolojik durum ile ilişkili olmayan ve periferik nöropati ile birliktelik gösteren kinetik tremor olarak tanımlanır (10). Tremor fenomenolojisi üst ekstremitelerin tipik olarak postüral ve kinetik tremorudur (6). Tremor frekansı 3 il-

6 Hz arasındadır. Güçsüzlük, arefleks, duysal değişiklikler ve proprioseptif ataksi sık karşılaşılan bulgulardır. NT sıklıkla kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati, hereditör sensori motor nöropati ve IgM demyelinizan paraprotein ile ilişkili nöropati ve kappa hafif zincir hastalığında görülür (5). Propranolol, primidon veya klonazepam sık kullanılan ilaçlardır. NT'nin mekanizması belirsizdir. Periferik duysal girdilerin sağlam santral networkü yanlış yönlendirmesi NT üretebilir. Anormal aferent enformasyonun geri bildirimi serebellumun uzuv pozisyonunu ve velositesini düzeltmedeki çabasını bozar ve tremor ortaya çıkar (5). Son yıllarda dirençli NT olgularında talamik ViM DBS uygulamasına ilişkin bildirimler gözlenmektedir. Bu bildirimler olgu bildirimi şeklindedir. Örneğin bir IgM paraproteinemik nöropatili bir NT olgusunda tek taraflı ViM DBS tremor skorlarında ve özürüllükte %50 iyileşme sağlanmış ve etki 12 aylık takip süresince devam etmiştir (23). Her ne kadar olgu bildirimlerinde iyi bir etki görülmüşse de şu an için DBS, NT tedavisinde yeterli kanıtı sahip değildir ve araştırma safhasındadır.

SONUÇ

Tremor DBS tedavisine oldukça iyi yanıt veren bir semptomdur. Farklı tremor sendromlarında DBS etkinliği farklılıklar göstermektedir. Esansiyel tremor DBS tedavisine en iyi yanıt veren izole tremor sendromudur. Medikal tedavisi oldukça zor olan kompleks tremorların tedavisinde DBS sıklıkla gündeme gelmektedir ancak hedefler konusunda henüz tam bir konsensüs oluşmamıştır. Tremorda DBS tedavisinin başarısı doğru endikasyon, doğru hedefleme ve gerçekçi beklentilerin oluşturulmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Alusi SH, Glickman S, Aziz TZ, et al: Tremor in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66(2):131-134, 1999
2. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, et al: A study of tremor in multiple sclerosis. Brain 124(Pt 4):720-730, 2001
3. Aydin S, Abuzayed B, Kiziltan G, et al: Unilateral Thalamic Vim and GPi Stimulation for the Treatment of Holmes' Tremor Caused by Midbrain Cavernoma: Case Report and Review of the Literature. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 74(04): 271-276, 2013
4. Aydin S, Canaz H, Erdogan ET, et al: Holmes' Tremor with Shoulder Pain Treated by Deep Brain Stimulation of Unilateral Ventral Intermediate Thalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus. J Mov Disord 10(2):92-95, 2017
5. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, et al: Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. Brain 119(Pt 3):789-799, 1996
6. Bain PG: The management of tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72(Suppl 1):I3-I9, 2002
7. Bhatia KP, Bain P, Bajaj B, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen R, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G: Consensus Statement on the Classification of Tremors. From the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord 33(1):75-87, 2018
8. Blahak C, Sauer T, Baezner H, et al: Long-term follow-up of chronic spinal cord stimulation for medically intractable orthostatic tremor. J Neurol 263(11):2224-2228, 2016

9. Broggi G, Brock S, Franzini A, et al: A case of posttraumatic tremor treated by chronic stimulation of the thalamus. *Mov Disord* 8(2):206–208, 1993
10. Deuschl G, Bergman H: Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 17(Suppl 3): S41–48, 2002
11. Deuschl G, et al: Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 13(suppl 3):2–23, 1998
12. Deuschl G, et al: Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 10:148–161, 2011
13. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz t; Bugdayci R, Aral M, Kaleagasi H, Un S, Louis ED: *Neurology* 61(12):1804-1806, 2003
14. Dogu O, Hamzaoglu V, Ozalp H: Unilateral thalamic Vim and GPi stimulation for the treatment of Holmes' tremor caused by trauma [abstract]. *Mov Disord* 35(suppl 1), 2020
15. Foote KD, Seignourel P, Fernandez HH, et al: Dual electrode thalamic deep brain stimulation for the treatment of posttraumatic and multiple sclerosis tremor. *Neurosurgery* 58(4 Suppl 2): ONS-280–285, 2006
16. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Arbizu J, et al: Successful thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor. *Mov Disord* 23(13):1808–1811, 2008
17. Hamel W, et al: Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 149:749–758, 2007
18. Hassan A, Ahlskog JE, Rodriguez M, et al: Surgical therapy for multiple sclerosis tremor: A 12-year follow-up study. *Eur J Neurol* 19(5):764–768, 2012
19. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, et al: Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain* 130(Pt 6):1608–1625, 2007
20. Hooper J, Simpson P, Whittle IR: Chronic posttraumatic movement disorder alleviated by insertion of meso-diencephalic deep brain stimulating electrode. *Br J Neurosurg* 15(5):435–438, 2001
21. Koch M, Mostert J, Heersema D, et al: Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol* 254(2):133–145, 2007
22. Paschen S, Deuschl G: Patient evaluation and selection for movement disorders surgery: The changing spectrum of indications. In: Niranjana A, Lunsford LD, Richardson RM (eds). *Current Concepts in Movement Disorder Management*. Basel, Karger, 2018:80–93
23. Růžicka E, Jech R, Zárubová K, et al: VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy. *Mov Disord* 18(10):1192–1195, 2003
24. Torres CV, Moro E, Lopez-Rios AL, et al: Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery* 67(3):646–651, 2010
25. Umemura A, Samadani U, Jaggi JL, et al: Thalamic deep brain stimulation for posttraumatic action tremor. *Clin Neurol Neurosurg* 106(4):280–283, 2004
26. Zakaria R, Vajramani G, Westmoreland L, et al: Tremor reduction and quality of life after deep brain stimulation for multiple sclerosis- associated tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 155(12):2359–2364, 2013

Parkinson Hastalığında Adaptif Derin Beyin Stimülasyonu Üzerine Bir Güncelleme

Yazarlar: Jeroen G. V. Habets, Margot Heijmans, Mark L. Kuijf, Marcus L.F. Janssen, Yasin Temel, and Pieter L. Kubben

Çeviri: Doç.Dr. Vural HAMZAOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroşirürji ABD

ÖZET

PH'nin tedavisi için konvensiyonel DBS'yi geliştirmek, faydalı ve yan etkiler arasındaki hassas dengenin korunması için ve tedaviyle ilişkili olan sınırlı pil ömrü gibi önemli sorunların üstesinden gelinmesi için çok önemlidir. Adaptif DBS, hastanın klinik durumunu temsil eden sürekli geribildirim giriş sinyallerine dayalı olarak stimülasyon parametrelerinin gerçek zamanlı ayarlanmasıyla bu sınırlamaların üstesinden gelmeyi amaçlamaktadır. Bu güncellenmenin odak noktası, PH'de adaptif DBS için potansiyel giriş sinyalleri ve olası uyarım parametresi modülasyonu ile ilgili en son gelişmeleri tartışmaktır. Adaptif DBS için potansiyel giriş sinyalleri arasında bazal ganglionların potansiyelleri, kortikal kayıtlar (elektrokortikografi), sensörler, eHealth ve mHealth cihazları bulunur. Ayrıca, adaptif DBS, uygulanabilirliği spesifik PH fenotiplerine bağlı olarak uyarlanabilen farklı stimülasyon parametre modülasyonu yaklaşımları ile uygulanabilir. Teknolojik gelişmelerin uygulanması, bu tür yaklaşımların tasarımında potansiyel göstermektedir; ancak enerji tüketimi daha fazla dikkat çekmektedir. Ayrıca, PH'de adaptif DBS'nin klinik uygulamasıyla ilgili gelecekteki düşünceler tartışılmıştır.

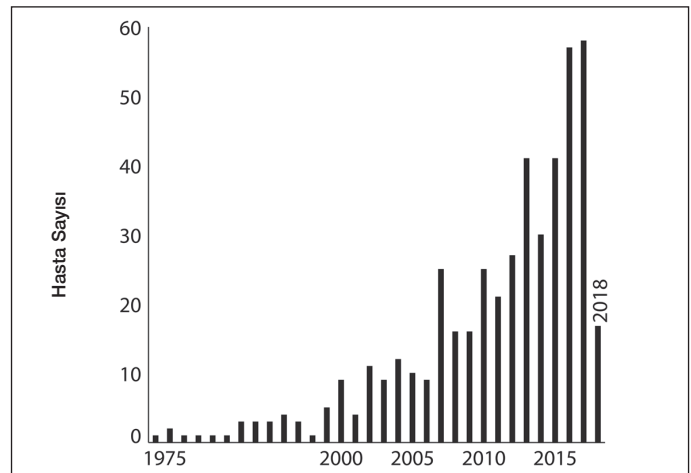
Anahtar Kelimeler: Adaptif, Kapalı döngü, Derin beyin stimülasyonu, Parkinson hastalığı, Stimülasyon paradigmaları

GİRİŞ

Subtalamik nükleusun (STN) veya globus pallidus internus'un (GPI) konvensiyonel derin beyin stimülasyonu (kDBS), ileri evre Parkinson hastalığı (PH) için kanıtlanmış bir tedavidir. kDBS, PH'nin motor semptomlarını hem kısa hem de uzun vadede iyileştirmesine rağmen, mükemmel değildir (1,2) Dizatri (3), dengesizlik ve diskinezi gibi stimülasyona bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir ve genellikle stimülasyonda özellikle ameliyattan sonraki ilk aşamada düzenli ayarlamalar gerektirir (4). Ayrıca, kDBS sınırlı jeneratör ömrüne sahiptir. Bu sınırlamalar, kapalı döngü, duyarlı veya adaptif DBS (aDBS; Şekil 1) için genişleyen bilimsel ilgiye yol açmıştır. Geçerli nedenlerden dolayı yalnızca aDBS terimi kullanılacaktır.

kDBS'de, stimülasyon parametreleri geleneksel olarak programlanır ve poliklinik şartlarında bir klinisyen tarafından değerlendirilir. Gerekirse, stimülasyon parametreleri ayarlanır ve hastalar daha sonra önceden ayarlanmış aralıklarda küçük değişiklikler yapabilir. aDBS'nin amacı, bu süreci daha da optimize etmek ve stimülasyon parametrelerini otomatik olarak hastanın dalgalanan klinik durumuna uyarlamaktır, burada teorik olarak stimülasyon sadece gerektiğinde verilir. Bu nedenle, aDBS verilen enerjide olası azalmaya atfedilen daha az yan etki oluşturabilir. Ek olarak, veri işleme için daha fazla güce ihtiyaç duyulsa da, stimülasyon için gerekli jeneratör tüketimi potansiyel olarak azalır ve jeneratör ömrünün artmasına neden olabilir. Klinik kavram

kanıtı çalışmaları, PH'de aDBS için geri bildirim sinyalleri olarak elektrofizyolojik ve / veya sensör kayıtlarını kullanarak faydalı sonuçlar göstermiştir (5,6). Bir sonraki adım, böyle bir yaklaşımın uzun vadede etkinliğini sürdürüp sürdürmediğini doğrulamak ve aDBS'nin tasarımına ilişkin yeni konuları tartışmaktır.



Şekil 1: PH'de aDBS'deki yıllık yayın sayısı, 5-3-2018'de PubMed'de arama komutu kullanılarak arandı: [(parkinson *) VE (adaptif OR (kapalı döngü) VEYA (kapalı döngü) VEYA duyarlı) VE (dbs OR stimülasyonu)].

PH'de geçerli bir aDBS sisteminin geliştirilmesi, uygun giriş oluşturulması ve giriş sinyallerinin faydalı çıkışa dönüştürmesi zordur. Aşağıdaki bölümlerde, PH'de aDBS'in giriş sinyalleri için bir güncelleme, gelecekteki ihtiyaçlar ve olasılıklar ve stimülasyon parametreleri sunulmuştur. Burada tartışılan teknolojik ve klinik bilgi ve deneyimin çoğu, aDBS'nin esansiyel tremor (ET), distoni, epilepsi, Tourette sendromu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi diğer dalgalanan nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanım ile ilgilidir.

aDBS için Potansiyel Giriş Sinyalleri

Geçerli bir aDBS sistemi geliştirmek için, ana PH semptomlarını temsil eden sağlam giriş sinyallerine ihtiyaç vardır (Şekil 2). Semptomlar hastadan hastaya değişir ve bu nedenle giriş sinyallerinin uygunluğu bireysel hastalar için farklılık gösterir (Şekil 3). Ayrıca, giriş sinyalleri karşılaştırılırken ek (non-invaziv) implantların veya cihazların gerekliliği, ek işleme ve hesaplama talepleri de dikkate alınmalıdır. Potansiyel giriş sinyalleri ile ilgili gerekçelerin ve temel ilkelerin kapsamlı ve kısa bir özeti yakın zamanda başka bir yerde gözden geçirilmiştir (7). Güncel ilerlemeyi ve PH'de aDBS için potansiyel giriş sinyalleri ile ilgili zorlukları tartışarak önceki çalışmayı daha ayrıntılı olarak ele alacağız.

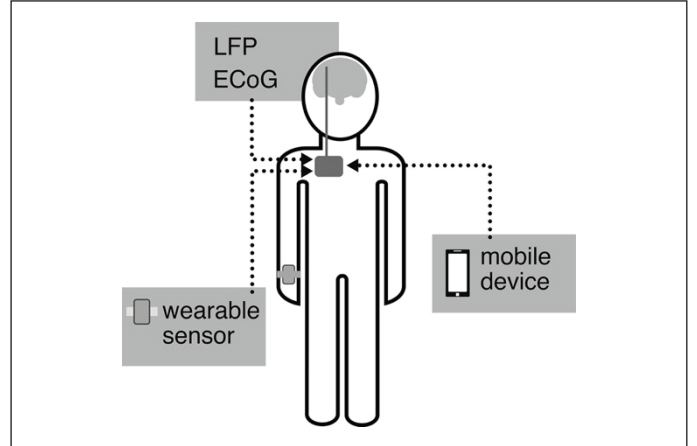
Elektrofizyolojik Kayıtlara Dayalı aDBS

Bazal Gangliyonların Kayıtları

Yeni nesil DBS jeneratörleri, çeşitli çalışmalarda klinik semptomlarla ilişkili olan lokal alan potansiyellerini (LAP'ler) kaydedebilir. Örneğin, dopaminerjik medikasyon ve / veya DBS ile STN'de azalmış beta bant (8-35 Hz) aktivitesi, gelişmiş akinezi, bradikinezi ve rijidite ile uyumludur (8,9) ancak tremor ile değildir (10-12). Ancak, STN-LAP kayıtları ile tremor arasında bir korelasyon bulanlar olmuştur (13,14). Ayrıca, yürüyüşün donma dönemleri (15), konuşma ve hareket aktiviteleri arasındaki farklılaşma (16), STN-LAP'ler kullanılarak tespit edilebildi. Klinik endikasyonların bu şekilde farklılaşması, STN-LAP kayıtlarının kDBS ile karşılaştırıldığında ek implantlar veya ekipman gerektirmemesi faydasıyla birlikte gelecek vaat eden giriş sinyal potansiyellerinin altını çizmektedir (17).

aDBS'yi modifiye etmek için beta-LAP'leri kullanan bir dizi çalışma, kDBS'ye kıyasla motor iyileşme, (6,18) daha az konuşma bozukluğu (19) ve daha az levodopanin neden olduğu diskinezi (20) ve etkili stimülasyon yöntemi göstermiştir. Dahası, yakın tarihli bir çalışma, akinetik-rijit PH'lerde 8 saat boyunca aDBS'nin motor semptomları üzerindeki fizibilitesini ve yararlı etkilerini göstermiştir (21). Önceki çalışmalar, aDBS'nin serbestçe hareket eden (22) ve kronik olarak implante edilmiş bir PH'de (23) uygulanabilir ve etkili olduğunu zaten göstermiştir.

Bununla birlikte, STN'deki beta-LAP'ler tüm hastalarda kolayca saptanamayabilir, ancak bu uzun süredir devam eden varsayım son zamanlarda çelmiştir (24). İkincisi, beta-LAP'lerdeki değişiklikler, PH'nin tüm ana semptomlarını açıkça yakalayamamaktadır. Örneğin tremor ile ilişki tartışılır. Teta bandı (3-8 Hz) aktivitesi gibi diğer STN-LAP sinyalleri tremor ile ilişkili olarak umut vaat etse de, tremoru (14) izlemek için ek giriş sinyali gerekebilir (24,25). Üçüncü olarak, yüksek ve düşük beta bantlarının klinik önemi veya semptomatik katkısı bir tartışma konusudur



Şekil 2: PH'de aDBS için en çok kullanılan olası giriş sinyali yönlerinin şematik genel görünümü. Sensörler ayrıca göğüs, bacaklar veya parmaklar gibi farklı konumlara da takılabilir.

Input signal vs. Parkinsonian symptoms	Correlation w/ tremor	Correlation w/ bradykinesia/rigidity
Subcortical recordings (STN LFP)	repeated reports small evidence on debate ● ● ○	repeated reports reproduced evidence starting consensus ● ● ●
Cortical recordings (ECoG)	first reports no evidence no consensus ● ○ ○	repeated reports reproduced evidence starting consensus ● ● ●
Wearable sensors (accelerometer, gyroscope)	repeated reports reproduced evidence starting consensus ● ● ●	first reports small evidence no consensus ● ○ ○
Mobile application	first reports no evidence no consensus ● ○ ○	repeated reports no evidence no consensus ● ○ ○

Şekil 3: PD'de aDBS için farklı parkinson semptomlarıyla ilgili farklı giriş sinyallerinin uygulanabilirliğine ilişkin yayınlanmış kanıtlara genel bakış. Tüm giriş sinyalleri, semptom başına üç kategoride puanlanır. Her kategori için 0, 0.5 veya 1 madde işareti verilir ve bunların toplamı görselleştirilir. İlk satır yayınların miktarını gösterir: henüz mümkün değil (0), ilk raporlar (0.5) ve tekrarlanan raporlar (1). İkinci satır, rapor edilen kanıtın kalitesini gösterir: kanıt yok (0), küçük kanıt (0.5) ve çoğaltılmış kanıt (1). Üçüncü satır, bir belirti için bir giriş sinyalinin kullanımına ilişkin fikir birliği miktarını gösterir: fikir birliği yok (0), tartışma (0.5) ve başlangıç fikir birliği (1).

(26,27). Son olarak, alfa / beta bant aktivitesi, istirahat tremoru, (24) istemli hareket, yürüyüş sırasında (28,29) hareket artefaktları, (30) farklı uyanıklık durumu, uyku (31) ve aDBS'nin kendisi, (32) gibi parametreler günlük yaşam olaylarından etkilenir. Bu da hastalıkla ilgili sinyallerin izolasyonunu zorlaştırır.

Bu zorluklara rağmen, bazal gangliyon LAP'lerinin aDBS için uygun bir giriş sinyali olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. LAP'lerin klinik kullanımını sağlamak için ana zorluk, giriş sinyallerinin otomatik standardize tekniklerin geliştirilmesidir. Bu nedenle, çeşitli frekans bantlarını veya ek giriş sinyallerini elde etmek için aDBS sistemlerinin donanım ve yazılımının daha fazla geliştirilmesi gerekmektedir. Sonunda, bu sofistike aDBS sistemleri, akineetik-rijit ve tremor baskın PH hastaları arasındaki klinik ihtiyaçlardaki farklılığa daha iyi uyum sağlamalıdır.

Kortikal Kayıtlar

PH'nin ayırt edici özelliği, striatum ve substantia nigranın dopamin denervasyonuna atfedilen kortikobazal yolların patolojik hiperaktivitesidir (33). Bu hiperaktivite, elektrokortikografi (EKG) ile subdural gridle invazif olarak ölçülerek sonuçlanan kortikal osilasyonlarla tanımlanabilir. Örneğin, bir çalışma, motor korteks (M1) beta aktivitesine dayanan insan dışı primatlarda GPI-aDBS'nin akinezi üzerinde yararlı etkilere yol açtığını göstermiştir (34). Kortikal beta hipersenkronunun lokalize zayıflaması, daha sonra STN-DBS mütakibinde insanlarda da gösterildi (35). Son çalışmalar, özel bant genişliği salınımlarının amplitüdünün belirli salınım aşamalarına bağlandığı faz-amplitüd çiftini (FAÇ) kullanır. Akineetik-rijit Parkinson hastalarında, klinik olarak değerlendirilen bradikinezideki azalmaya paralel olarak STN-DBS sırasında aşırı M1-beta-gama-(FAÇ) azalmıştır (36,37). Bunun tersine, tremor baskın PH'larda aşırı M1- beta-FAÇ'nin istirahat tremoru sırasında azaldığı gösterilmiştir (38). Ayrıca, EKG kayıtları, yürüme süresi ve hızını (39) etkileyen diskineziler meydana gelmiştir (41). Kortikal FAÇ değerlerinin yorumlanması bu nedenle farklılaşma gerektiren fenotipik belirtiler arasındadır. Bu çalışma, optimize STN-DBS tedavisine rağmen orta derecede diskinezi yaşayan PH'lerde tamamen implante edilmiş bir EKG tabanlı aDBS cihazının kullanılmasına yol açtı. Araştırmacılar, diskinezi ile ilgili olan gama bandı (60-90 Hz) aktivitesine göre stimülasyon voltajını ayarladılar. Bradikinezi ve diskinezi üzerindeki klinik etki korunurken, enerji tasarrufu % 40 idi. Geriye kalan bir endişe, hareketin hazırlanması ve yürütülmesine atfedilen PH semptomları ve FAÇ zayıflaması ile sınırlı korelasyondur (37). STN'deki beta-LAP'ye eşit olan kortikal beta-FAÇ, analitik süreç için etkileri olan DBS tarafından değiştirilir (43). Ayrıca, FAÇ analizinde en sık kullanılan zaman-frekans yöntemi, PH'de hem harmonik hem de sinüzoidal olmayan nöral dinamiklerin varlığının bilgisizliğine atfedilen artefaktlara neden olabilir (44). Diğer bir endişe, subdural gridlerin implante edilmesindeki artmış kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyon riskidir. Yakın zamanda gösterildiği gibi, kortikal FAÇ kullanımı, hareket ve davranışı çözme potansiyeli nedeniyle umut vericidir. Bu nedenle, FAÇ'den analiz edilen bilgileri entegre etmek ve tüm PH spektrumundaki kortikal kayıtlara dayalı aDBS gerçekleştirilmesi için farklı PH semptomları için analitik algoritmalar geliştirmek daha garantilidir.

Yüzey Elektromiyografisi

Birkaç dekattır, yüzey elektromiyografisi (yEMG) sinyalleri tremor tespitinde ve daha yakın zamanda tremor tahmininde kullanılmaktadır (45-48). Bu nedenle, yEMG, ET ve tremor-dominant PH için aDBS potansiyel bir giriş sinyali olarak kabul edilmektedir. yEMG temelli aDBS, ET hastalarında uygulanabilir ve etkilidir (49-51). yEMG tabanlı beyin kinezi ve

rijidite saptama yöntemlerinin kanıtlarının sınırlı olduğu göz önüne alındığında, (52,53) yEMG, akineetik-rijidite için diğer giriş sinyalleri ile birleştirilmelidir. yEMG tabanlı aDBS'nin diğer bir önemli sorunu, hastalar tarafından yEMG sensörlerinin gerekli kendi kendine yönetimine atfedilen potansiyel veri kalitesi kaybidir. Ayrıca, sinyaller işlenmeli ve sinyal jeneratörüne kablosuz olarak iletilmelidir, bu da batarya ömrünü sınırlayabilir. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için, kablosuz yEMG sensörleri, deriye veya deri altına implante edilebilir. EMG elektrotlarına takmak için örneğin değiştirilebilir implant kullanılarak yüksek temas empedanslarına dayanacak şekilde geliştirilmelidir. Bununla birlikte, yEMG'nin bir giriş sinyali olarak sınırlı potansiyeli ve sensör geliştirmedeki mevcut ilerleme, PH'deki aDBS için yEMG'yi pratik hâle getirmemektedir.

aDBS'de Stimülasyon Parametresi Modülasyonu

PH için motor semptomları olmayan sürekli veri toplama süreci, bir aDBS sistemi geliştirmenin ilk büyük sorunudur. İkinci büyük zorluk, şu anda mevcut olan daha gelişmiş ve ayırt edici sinyal işleme gerektirecek olan, klinisyenler tarafından halihazırda elde edilen karmaşık muhakeme ve karar verme sürecini otomatikleştiren bir sistemin tasarımıdır. Bu zorluk, stimülasyon parametre ayarlamalarının sıklığı, stimülasyon parametre ayarlamalarının doğası, veri aktarımı, veri hesaplama ve jeneratör tüketimi gibi çeşitli konuları içerir.

Çoğu aDBS araştırması şimdiye kadar potansiyel giriş sinyallerine odaklanmıştır ve bu nedenle stimülasyon parametre modülasyonunun tasarımıyla ilgili birkaç konu daha az çalışılmıştır. Aşağıdaki bölümlerde, aDBS'deki stimülasyon parametre modülasyonu ile ilgili mevcut ilerlemeyi ve kalan zorlukları tartışacağız.

Amplitüd Modülasyon Yaklaşımları

Şimdiye kadar PH'de bildirilen tüm aDBS sistemleri otomatik amplitüd modülasyonuna (AM) dayanmaktadır. AM farklı tasarımlarda uygulanabilir. ON/OFF AM, stimülasyonun önceden tanımlanmış bir amplitüd ve ayarlanmış bir frekans ve darbe genişliği ile verildiği periyotlar ile stimülasyonun kapatıldığı periyotlar arasında değişen bir aDBS paradigmasıdır (Şekil 4A). Akineetik-rijit PH hastalarında çalışılan ON / OFF AM sistemleri, STN'de kaydedilen beta-LAP belirli bir eşiği aştığı sürece stimülasyon uygulandı (6,28). Buna karşılık, tremor dominant PH'de çalışılan ON / OFF AM sistemleri tasarlandı. Bir stimülasyon periyodunu başlatmak için tremor yeniden oluşmadan birkaç saniye önce tremor tahminine dayalı olarak algoritmalar kullanıldı (46,48). Tremor stimülasyon sırasında tekrar oluşmaması gerektiğinden, stimülasyon periyodunun sonunu belirleyen hiçbir geribildirim sinyali olmadı. Son araştırmalar, 30 saniyelik bir stimülasyon süresinin, hastaların üçte birinde % 50'nin üzerinde bir stimülasyon süresi ile titremsiz stimülasyon kapalı zamanı oranına yol açtığını göstermiştir (62). Gelecekteki araştırmaların, farklı PH fenotipleri ve farklı giriş sinyalleri için AÇIK / KAPALI AM'nin en iyi şekilde nasıl uygulanabileceğini açıklığa kavuşturması gerekecektir.

ON / OFF AM kullanılırken, diğer ayrıntılar dikkate alınmalıdır. İlk olarak, stimülasyon voltajını sıfırdan önceden tanımlanmış bir amplitüd başlangıcı, parestezinin üstesinden gelmek için kullanılabilir (6,32). Ayrıca, AÇIK / KAPALI AM, bir uyarıcının

bir giriş sinyaline sabit bir gecikme ile uygulandığı faza bağlı bir şekilde uygulanabilir (25). Faz bağımlı aDBS'nin standart aDBS'ye göre avantajlara sahip olduğu varsayılmaktadır. PH'de spesifik patolojik nörofizyolojik fazları hedefleyerek artan klinik fayda önerilmektedir (6,32,34). Ayrıca, faza bağlı aDBS, STN'de olası uzun vadeli potansiyelizasyon/depotansiyalizasyon ile uzun süreli ve faydalı etkilere neden olabilir (81). Ayrıca, faza bağlı aDBS, cDBS'ye kıyasla daha az enerji tüketirken titreme şiddetini azalttı ve ani tremoru önledi (82). Çalışmalar, aDBS'de faz bağımlılığının bu önerilen avantajlarını değerlendirmeye ihtiyaç duymaktadır.

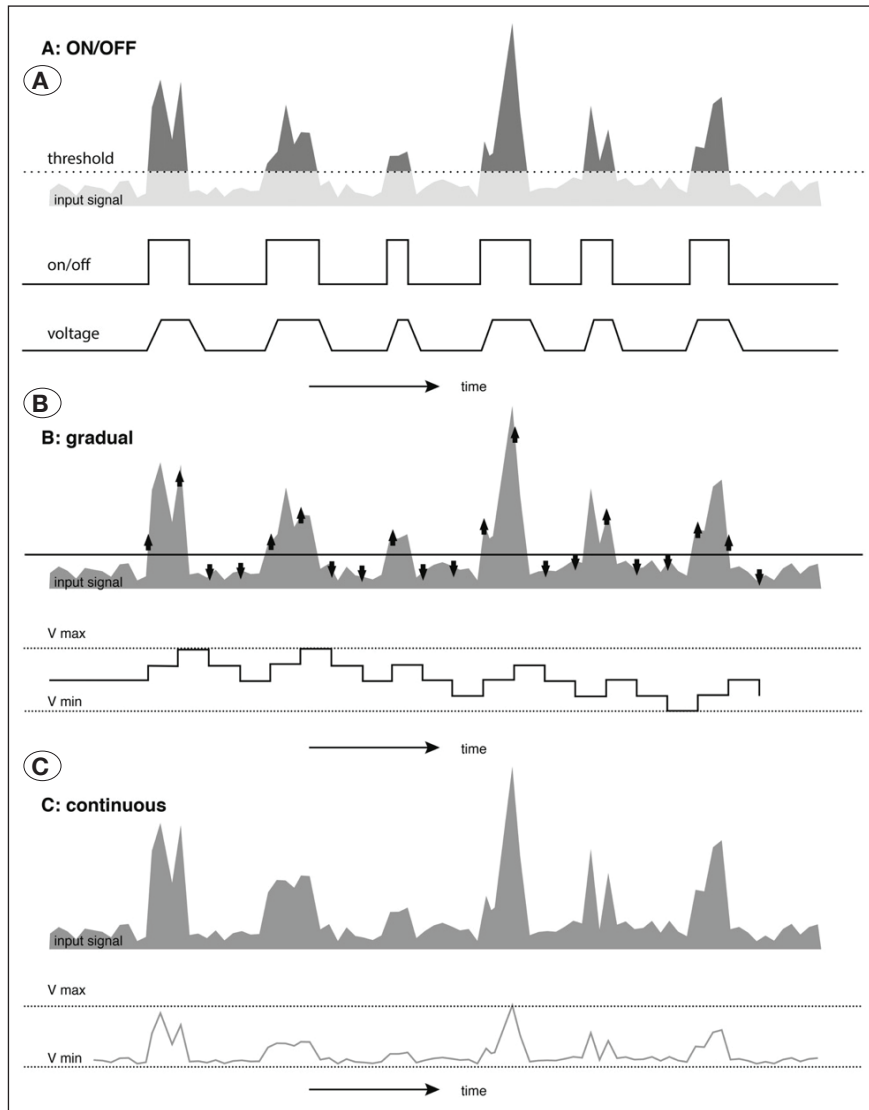
Diğer AM aDBS paradigmaları aşamalı veya sürekli bir AM yaklaşımı kullanır. Kademeli AM, giriş sinyali belirli eşiklerden sırasıyla daha yüksek veya daha düşük olduğunda genliği adım adım artırır veya azaltır (Şekil 4B) (5,42). Minimum ve maksimum stimülasyon amplitüdü ve adım başına voltaj değişikliği henüz tanımlanmamıştır. Son zamanlarda, titreme gücüne dayalı kademeli bir AM yaklaşımı, iki geri bildirim döngüsü hesaplaması tanıtıldı. Yavaş bir döngü, azalan titremenin yeniden ortaya

çıkmasını önlemek için amplitüdü kademeli olarak ayarladı ve hızlı bir döngü de, meydana gelen titremeyi azaltmak için gerçek amplitüdü hızla ayarlandığı gösterildi (83). Bu tasarımın yeniden üretilmesi ve eklenen faydanın değerlendirilmesi gerekir. Sürekli AM, olası her giriş sinyaline karşılık gelen önceden ayarlanmış bir çıkış amplitüdüne bağlar (Şekil 4C). Böylece, çıkış amplitüdü, giriş sinyalinin paralel bir hattına doğru eğimlidir (21,22).

aDBS'de stimülasyon parametre modülasyonunun birkaç yolla uygulanabileceği açıktır. Bu işte şu anda, genel olarak farklı yaklaşımlar yoktur ve de özel fenotiplerin giriş sinyallerini karşılaştırmak için hiçbir araştırma yapılmamıştır. Bir sonraki paragrafta, fenotip başına aDBS'de stimülasyon parametresi modülasyonuna yönelik klinik talepleri ayrıntılı olarak ele alacağız.

Fenotip Başına Stimülasyon Parametresi Modülasyon Talepleri

En uygun şekilde çalışan bir aDBS sistemi, daha az semptomun olduğu dönemlerde aşırı uyarımı önlemeli ve semptomatik



Şekil 4: PH'de aDBS'de kullanılan farklı genlik modülasyon paradigmlarına şematik genel bakış. (A) AÇIK / KAPALI paradigması, giriş sinyalleri belirli bir eşiği aştığında ivmelenen parabol başlangıcıyla uyarır. (B) Giriş sinyali sırasıyla belirli bir eşiği aştığında veya aşmadığında stimülasyon amplitüdünü adım adım artıran veya azaltan aşamalı paradigma. (C) Stimülasyon genliğini giriş sinyalinin gücüne göre değiştiren sürekli paradigma.

dönemlerin süresini ve şiddetini en aza indirmek için zamanında voltajı artırmalıdır. Bu nedenle, giriş sinyali değerlendirme sıklığı fenotipe göre stimülasyon parametre modülasyonunda önemli bir fark olabilir. Bu, izlenen semptomun stimülasyonu durdurduktan veya azalttıktan sonra dalgalanması veya yeniden oluşması beklenen frekansa dayanmalıdır.

Tremor-dominant PD'de, bir aDBS sistemi, titreme gerçekten oluşmadan önce ideal olarak "titreme kontrolü" düzeyinde uyarılmalıdır. Tremorun hızlı bir şekilde dalgalandığı göz önüne alındığında, AM yaklaşımı titreme süresini en aza indirmek için titreme tekrar oluşumuna hızla yanıt vermelidir.

AÇIK / KAPALI AM ile karşılaştırıldığında, kademeli veya sürekli bir AM yaklaşımının, stimülasyon titreme kontrol seviyesine ulaşmadan önce daha fazla değerlendirmeye ihtiyacı vardır. Bununla birlikte, AÇIK / KAPALI AM her zaman önceden ayarlanmış voltajla uyarı verir ve bu da aşırı uyarılmaya neden olabilir.

Optimal bir AM yaklaşımı geliştirirken, titreme tahmini makine öğrenimi modellerinin geliştirilmesi önemlidir (48). Şu anda, bu modellerin çoğu, tekrar oluşumunu tahmin etmekten çok titreme şiddetini ölçeklendirmede çok doğrudur (84). Gelecekteki çalışmalar farklı değerlendirme sıklıklarını analiz etmelidir.

Akinetik-rijit PH'de motor semptom dalgalanmaları daha az sıklıkta ve daha az akut olacaktır. Akinetik-rijit hastalar için aDBS'de farklı giriş sinyali değerlendirme frekansları henüz karşılaştırılmamıştır. Bu grupta kademeli veya sürekli AM'nin AÇIK / KAPALI AM'den daha üstün olup olmadığı, sıfır ile maksimum genlik arasında uyarı yapılırken iyileştirilmiş semptom azalmasına ve aşırı uyarmanın önlenmesine bağlıdır.

aDBS'nin beta-LFP üzerindeki düzenleyici etkisi üzerine yapılan son çalışma, AÇIK / KAPALI AM'nin, akinetik-sert hastalar için kademeli AM'den daha uygun olduğunu ileri sürmektedir (32). Daha uzun beta patlamaları (>0.6 saniye) ile klinik bozukluk arasında bir korelasyon bulmuşlardır. Sonuç olarak, bu, bu daha uzun beta patlamalarının stimülasyonu tetiklemesi gerektiği anlamına gelir ve bu nedenle beta gücünün hızlı öngörülmesine ve sık sık değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu hızlı öngörü gerektirdiğinden, AÇMA / KAPATMA AM'yi tercih ederler.

Bununla birlikte, giriş sinyali akinezi ritmini ve sertlik dalgalanmalarını takip ederse, giriş sinyali değerlendirme frekansı düşebilir ve kademeli bir AM yaklaşımı da uygun ve verimli olabilir. Bu daha az sıklıkta yapılan değerlendirmenin STN-LFP kayıtları ile mümkün olup olmadığı araştırılmamıştır. Şu andaki sensörler, STN-LFP kayıtlarına kıyasla bunu başarmak için daha fazla potansiyele sahip olabilir.

Orta derecede diskineziyen muzdarip PH hastalarına yönelik aDBS'de, bu hususlar da ele alınmıştır (42). Araştırmacılar, klinik semptomatolojiye dayalı olarak aDBS geçişlerini beklenenden daha sık gözlemlemişlerdir. Çok sık stimülasyon parametresi ayarlamalarını önlemek için, stimülasyon voltaj ayarlamalarının yavaş artış başlangıcını veya tetikleme eşiğinin alternatif kullanımını, örneğin daha yüksek bir eşik veya iki aşamalı bir eşik önermişlerdir.

Gelecekteki Hususlar

Klinik Uygulama Sorunları

Yukarıda tartışıldığı gibi, PH'de aDBS üzerine araştırma alanı hızla gelişmektedir (Şekil 1). Bu bölümde, kronik tedavi için uygulanabilir bir aDBS sistemi gerçekleştirmek için çözülmesi gereken ilave ileriye dönük sorunları vurgulayacağız.

Bir aDBS sistemine ilişkin bireysel beklentiler ve arzular, PH hastalarında klinik seyirdeki bireyler arası farklılıklar ve kişisel başa çıkma stratejileri nedeniyle farklılık gösterebilir. Bireysel olarak uyarlanmış aDBS paradigmaları, bu faktörlere, özellikle uyarım parametre modülasyonunda kişisel nüansları etkinleştiren aDBS sistemlerine yanıt vermelidir. Bununla birlikte, PD'deki aDBS, bireyselleştirilmiş ince ayarın gerçekleştirilmesi için öncelikle uygun bir standart sisteme ve stimülasyon parametre modülasyonuna veya her fenotip başına bir aDBS sistemine ihtiyaç duyar.

Her bir bireyin kDBS tedavisine benzer bir kalibrasyon periyodu ile aDBS tedavisine başlayacağı akla yatkındır. Farklı amplitüdlere, frekansları veya elektrot kontaklarını deneyen bir deneme yanılma süresi yerine, aDBS kalibrasyon periyodu, farklı stimülasyon parametre modülasyonu frekanslarını, farklı eşik seviyelerini veya modülasyon başına farklı voltaj adımlarını deneyebilir. İdeal olarak, bu süreç kendi kendini düzenleyen bir algoritma tarafından otomatikleştirilir.

Uyku Sırasında aDBS

Henüz tartışılmamış olsa da, uygulanabilir bir aDBS sistemi uyku sırasında hasta tercihi ve giriş sinyalindeki farklılıkları dikkate almalıdır. Akinetik-rijit hastalar, geceleri ve sabahları katılıktan muzdarip oldukları için, gece stimülasyonu önem kazanır. Tremor baskın hastalar daha düşük hastalık yükü nedeniyle geceleri daha az uyarıya ihtiyaç duyabilir.

Giriş sinyalleri ile ilgili olarak, elektrofizyolojik sinyaller, uyanıklık durumundan etkilenir ve bu nedenle uyku dönemlerinde uyanıklık dönemlerinden farklı yorumlanması gerekir (31). Ayrıca, sensörler, belirli bir "uyku" veya "dinlenme" algılama algoritmaları ile programlanabilir.

Motor Dışı Semptomların ve Yan Etkilerin İzlenmesi

Genel olarak, mevcut aDBS giriş sinyalleri, terapötik etkiyi değerlendirmek için motor semptom saptamaya odaklanır. Daha önce tartışıldığı gibi, kişiselleştirilmiş terapiye doğru ilk adım, fenotip başına farklı ana motor semptomlar için farklı aDBS yaklaşımları geliştirmek olabilir. Gelecekteki tasarımlar, motor olmayan semptomları (85) ve oto- nomik işlevleri, diskinezi veya konuşma bozulması gibi aDBS'nin neden olduğu potansiyel yan etkileri dikkate alarak fenotip başına özgülüğünü artırabilir. Bu özelliklerin dahil edilmesi, veri analizini daha da karmaşık hâle getirecektir. Bu gelecekteki zorluk, şu anda aDBS için ulaşılamayan karmaşık nüansları gerektirir.

Amplitüd Modülasyonu Dışındaki aDBS Modülasyonu

Daha sonra aDBS sistemleri, belirli klinik durumlar için farklı stimülasyon parametre modülasyonlarının kullanımını araştırabilir, örneğin, frekans modülasyonu (FM). Muhtemelen, bilateral

aDBS'deki stimülasyon parametreleri her taraf için aDBS değerlendirilerek ayrı ayrı değerlendirilebilir ve ayarlanabilir.

FM uygulamasının, uyarlanmış DBS paradigmalarına katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (86). Düşük frekanslı STN-DBS üzerine yapılan son üç inceleme yürüyüşün, konuşmanın ve yutmanın donması üzerinde yüksek frekanslı DBS'ye yanıt vermeyen faydalı etkileri tanımlamıştır. Bununla birlikte, yararlı etkiler her zaman yeniden üretilmedi ve düşük frekanslı stimülasyon bazen kardinal PH semptomlarının kötüleşmesine neden oldu (87-89). Yüksek ve düşük frekanslı DBS'yi ekleyerek bir paradigma olan değişken frekanslı stimülasyonun etkisi, (90) yakında keşfedilecektir (91).

Ayrıca, atım genişliği modülasyonu bazı durumlarda klinik fayda sağlayabilir. Direkt kortiko-subtalamik yola ait ince akson demetlerini daha seçici bir şekilde uyararak, (92) terapötik pencere daha kısa atım genişliği kullanarak daha az enerji kullanırken artabilir (93,94).

Batarya Güç Dengesi

aDBS, kDBS'ye kıyasla stimülasyon için daha az jeneratör gücü gerektirebilir. Bunun aksine, veri işleme ve aktarım için örneğin Bluetooth ile daha fazla jeneratör gücüne ihtiyaç duyulabilir. Atım üreticinin ihtiyaç duyduğu ek gücü en aza indirmek ve sonunda jeneratör değişimini daha az sıklıkta yapmak için çeşitli seçenekler vardır. İlk olarak, çeşitli sinyal işleme ve cihaz öğrenimi yaklaşımlarının hesaplama taleplerinin karşılaştırılması, gerekli gücü en aza indirmelidir (16). İkinci olarak, eksternal cihazlarda analiz gerçekleştirme olasılığı değerlendirilmelidir. Bu hesaplamalar için dış kaynak kullanımı ile tasarruf edilen enerji, kablolu veri aktarımı için gerekli olan enerji ile karşılaştırılmalıdır. Üçüncüsü, şarj edilebilir akım üreticileri klinik uygulanabilirlik açısından daha da geliştirilmelidir (95).

Sosyoekonomik İlişki

PH bakımında aDBS sistemlerinin uygulanmasının yararlı sosyoekonomik etkilerle sonuçlanacağını öneriyoruz. En önemlisi, aDBS yararlı ve yan etkiler arasında daha iyi bir oranla sonuçlanırsa, yaşam kalitesi iyileşecek ve hastalar toplumda daha iyi işlev görecektir. Ayrıca, PH göz önüne alındığında ekonomik yük azalacaktır. Hastalar daha uzun süre çalışan nüfusun bir parçası olabilir ve daha az bakıma ihtiyaç duyabilirler.

SONUÇ

PH için aDBS'de son on yılda etkileyici ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, kronik uygulama için büyük zorluklar vardır. Giriş sinyallerinin klinik ilişkilerine yönelik araştırmanın farklı PH fenotiplerine odaklanması gerektiğine inanıyoruz. PH semptomatolojisi ile farklı giriş sinyallerinin korelasyonu değiştiğinden (Şekil 3), PH hastalarında tüm fenotiplerin heterojenliğini halihazırda mevcut olan tek bir giriş sinyalinin kapsamayacağına inanıyoruz. Bu hedefe ulaşmak için giriş sinyallerinin dikkatli bir şekilde birleştirilmesi ve seçilmesi kaçınılmazdır. Nörologlar, beyin cerrahları, mühendisler ve bilgisayar bilimcileri arasındaki bilgiyi birleştirme eğiliminin artması bu alanda çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Janssen ML, Duits AA, Turaihi AH, et al. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation for advanced Parkinson's disease: motor and neuropsychological outcome after 10 years. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014;92:381-387
2. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-95
3. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2011;76:80-86
4. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908
5. Malekmohammadi M, Herron J, Velisar A, et al. Kinematic adaptive deep brain stimulation for resting tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:426-428
6. Little S, Pogossyan A, Neal S, et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013;74:449-457
7. Arlotti M, Rosa M, Marceglia S, Barbieri S, Priori A. The adaptive deep brain stimulation challenge. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 28:12-17
8. Giannicola G, Marceglia S, Rossi L, et al. The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2010;226:120-127
9. Little S, Pogossyan A, Kuhn AA, Brown P. Beta band stability over time correlates with Parkinsonian rigidity and bradykinesia. *Exp Neurol* 2012;236:383-388
10. Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006;23:1956-1960
11. Chen CC, Hsu YT, Chan HL, et al. Complexity of subthalamic 13-35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2010;224: 234-240
12. Beudel M, Oswal A, Jha A, et al. Oscillatory beta power correlates with akinesia-rigidity in the parkinsonian subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2017;32:174-175
13. Hirschmann J, Schoffelen JM, Schnitzler A, van Gerven MAJ. Parkinsonian rest tremor can be detected accurately based on neuronal oscillations recorded from the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol* 2017;128:2029-2036
14. Contarino MF, Bour LJ, Bot M, et al. Tremor-specific neuronal oscillation pattern in dorsal subthalamic nucleus of parkinsonian patients. *Brain Stimul* 2012;5:305-314
15. Syrkin-Nikolau J, Koop MM, Prieto T, et al. Subthalamic neural entropy is a feature of freezing of gait in freely moving people with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2017;108(Suppl C):288-297
16. Golshan HM, Hebb AO, Hanrahan SJ, Nedrud J, Mahoor MH. A hierarchical structure for human behavior classification using STN local field potentials. *J Neurosci Methods* 2018;293:254-263

17. Neumann WJ, Staub F, Horn A, et al. Deep brain recordings using an implanted pulse generator in Parkinson's disease. *Neuromodulation* 2016;19:20-24.
18. Little S, Beudel M, Zrinzo L, et al. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:717-721
19. Little S, Tripoliti E, Beudel M, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1388-1389
20. Rosa M, Arlotti M, Marceglia S, et al. Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2017;32:628-629
21. Arlotti M, Marceglia S, Foffani G, et al. Eight-hours adaptive deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2018;90:e971-e976
22. Rosa M, Arlotti M, Ardolino G, et al. Adaptive deep brain stimulation in a freely moving Parkinsonian patient. *Mov Disord* 2015;30: 1003-1005
23. Pina-Fuentes D, Little S, Oterdoom M, et al. Adaptive DBS in a Parkinson's patient with chronically implanted DBS: a proof of principle. *Mov Disord* 2017;32:1253-1254
24. Shreve LA, Velisar A, Malekmohammadi M, et al. Subthalamic oscillations and phase amplitude coupling are greater in the more affected hemisphere in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2017; 128:128-137
25. Meidahl AC, Tinkhauser G, Herz DM, Cagnan H, Debarros J, Brown P. Adaptive deep brain stimulation for movement disorders: the long road to clinical therapy. *Mov Disord* 2017;32:810-819
26. van Wijk BC, Beudel M, Jha A, et al. Subthalamic nucleus phase-amplitude coupling correlates with motor impairment in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2010-2019
27. Blumenfeld Z, Koop MM, Prieto TE, et al. Sixty-hertz stimulation improves bradykinesia and amplifies subthalamic low-frequency oscillations. *Mov Disord* 2017;32:80-88
28. Johnson LA, Nebeck SD, Muralidharan A, Johnson MD, Baker KB, Vitek JL. Closed-loop deep brain stimulation effects on parkinsonian motor symptoms in a non-human primate-is beta enough? *Brain Stimul* 2016;9:892-896
29. Storz L, Butz M, Hirschmann J, et al. Bicycling suppresses abnormal beta synchrony in the Parkinsonian basal ganglia. *Ann Neurol* 2017;82:592-601
30. Hell F, Taylor PC, Mehrkens JH, Botzel K. Subthalamic stimulation, oscillatory activity and connectivity reveal functional role of STN and network mechanisms during decision making under conflict. *NeuroImage* 2018;171:222-233
31. Escobar D, Johnson LA, Nebeck SD, et al. Parkinsonism and vigilance: alteration in neural oscillatory activity and phase-amplitude coupling in the basal ganglia and motor cortex. *J Neurophysiol* 2017;118:2654-2669
32. Tinkhauser G, Pogossyan A, Little S, et al. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. *Brain* 2017;140:1053-1067
33. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007;30:357-364
34. Rosin B, Slovik M, Mitelman R, et al. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 2011;72: 370-384
35. Whitmer D, de Solages C, Hill B, Yu H, Henderson JM, Bronte-Stewart H. High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2012;6:155
36. de Hemptinne C, Ryapolova-Webb ES, Air EL, et al. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:4780-4785
37. de Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL, et al. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2015;18:779-786
38. Qasim SE, de Hemptinne C, Swann NC, Miocinovic S, Ostrem JL, Starr PA. Electrocorticography reveals beta desynchronization in the basal ganglia-cortical loop during rest tremor in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2016;86:177-186
39. Swann NC, de Hemptinne C, Miocinovic S, et al. Gamma oscillations in the hyperkinetic state detected with chronic human brain recordings in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2016;36:6445-6458
40. McCrimmon CM, Wang PT, Heydari P, et al. Electrocorticographic encoding of human gait in the leg primary motor cortex. *Cereb Cortex* 2018;28:2752-2762
41. Herff C, Schultz T. Automatic speech recognition from neural signals: a focused review. *Front Neurosci* 2016;10:429
42. Swann NC, de Hemptinne C, Thompson MC, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing. *J Neural Eng* 2018;15:046006
43. Cole SR, van der Meij R, Peterson EJ, de Hemptinne C, Starr PA, Voytek B. Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2017;37:4830-4840
44. Pittman-Polletta B, Hsieh WH, Kaur S, Lo MT, Hu K. Detecting phase-amplitude coupling with high frequency resolution using adaptive decompositions. *J Neurosci Methods* 2014;226:15-32
45. Scholz E, Diener HC, Noth J, Friedemann H, Dichgans J, Bacher M. Medium and long latency EMG responses in leg muscles: Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:66-70
46. Basu I, Graupe D, Tuninetti D, et al. Pathological tremor prediction using surface electromyogram and acceleration: potential use in 'ON-OFF' demand driven deep brain stimulator design. *J Neural Eng* 2013;10:036019
47. Camara C, Warwick K, Bruna R, Aziz T, del Pozo F, Maestu F. A fuzzy inference system for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Med Syst* 2015;39:155
48. Khobragade N, Graupe D, Tuninetti D. Towards fully automated closed-loop Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease patients: a LAMSTAR-based tremor predictor. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015;2015:2616-2619

49. Graupe D, Basu I, Tuninetti D, Vannemreddy P, Slavin KV. Adaptively controlling deep brain stimulation in essential tremor patient via surface electromyography. *Neurol Res* 2010;32:899-904
50. Yamamoto T, Katayama Y, Ushiba J, et al. On-demand control system for deep brain stimulation for treatment of intention tremor. *Neuromodulation* 2013;16:230-235; discussion, 235
51. Herron JA, Thompson MC, Brown T, Chizeck HJ, Ojemann JG, Ko AL. Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient. *J Neurosurg* 2017;127:580-587
52. Askari S, Zhang M, Won DS. An EMG-based system for continuous monitoring of clinical efficacy of Parkinson's disease treatments. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;2010:98-101
53. Levin J, Krafczyk S, Valkovic P, Eggert T, Claassen J, Botzel K. Objective measurement of muscle rigidity in Parkinsonian patients treated with subthalamic stimulation. *Mov Disord* 2009;24:57-63
54. Chang SY, Kimble CJ, Kim I, et al. Development of the Mayo Investigational Neuromodulation Control System: toward a closed-loop electrochemical feedback system for deep brain stimulation. *J Neu-rosurg* 2013;119:1556-1565
55. Grahn PJ, Mallory GW, Khurram OU, et al. A neurochemical closed-loop controller for deep brain stimulation: toward individualized smart neuromodulation therapies. *Front Neurosci* 2014;8:169
56. Sanchez-Ferro A, Elshehabi M, Godinho C, et al. New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): a systematic review. *Mov Disord* 2016;31:1283-1292
57. Delrobaei M, Memar S, Pieterman M, Stratton TW, Mclsaac K, Jog M. Towards remote monitoring of Parkinson's disease tremor using wearable motion capture systems. *J Neurol Sci* 2018;384: 38-45
58. Rodriguez-Martin D, Sama A, Perez-Lopez C, et al. Home detection of freezing of gait using support vector machines through a single waist-worn triaxial accelerometer. *PLoS One* 2017;12:e0171764
59. Griffiths RI, Kotschet K, Arfon S, et al. Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2012;2:47-55
60. Delrobaei M, Baktash N, Gilmore G, Mclsaac K, Jog M. Using wearable technology to generate objective Parkinson's disease dyskinesia severity score: possibilities for home monitoring. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2017;25:1853-1863
61. Hasan H, Athauda DS, Foltynie T, Noyce AJ. Technologies assessing limb bradykinesia in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2017;7:65-77
62. Graupe D, Khobragade N, Tuninetti D, Basu I, Slavin KV, Verhagen Metman L. Who may benefit from on-demand control of deep brain stimulation? Noninvasive evaluation of Parkinson patients. *Neuromodulation* 2018 Jan 18. doi: 10.1111/ner.12752. [Epub ahead of print]
63. Kubota KJ, Chen JA, Little MA. Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: concepts, promises, pitfalls, and futures. *Mov Disord* 2016;31:1314-1326
64. van Uem JM, Isaacs T, Lewin A, et al. A viewpoint on wearable technology-enabled measurement of wellbeing and health-related quality of life in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2016;6:279-287
65. Dafsari HS, Weiss L, Silverdale M, et al.; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2018;11:867-874
66. Eberle W, Penders J, Yazicioglu RF. Closing the loop for deep brain stimulation implants enables personalized healthcare for Parkinson's disease patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011;2011: 1556-1558
67. Marceglia S, Rossi E, Rosa M, et al. Web-based telemonitoring and delivery of caregiver support for patients with Parkinson disease after deep brain stimulation: protocol. *JMIR Res Protoc* 2015;4:e30
68. Zhang C, Li D, Zeljc K, Tan H, Ning Y, Sun B. A remote and wireless deep brain stimulation programming system. *Neuromodulation* 2016;19:437-439
69. Angeles P, Tai Y, Pavese N, Wilson S, Vaidyanathan R. Automated assessment of symptom severity changes during deep brain stimulation (DBS) therapy for Parkinson's disease. *IEEE Int Conf Rehabil Robot* 2017;2017:1512-1517
70. Dorsey ER, Vlaanderen FP, Engelen LJ, et al. Moving Parkinson care to the home. *Mov Disord* 2016;31:1258-1262
71. Schneider RB, Biglan KM. The promise of telemedicine for chronic neurological disorders: the example of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2017;16:541-551
72. Li D, Zhang C, Gault J, et al. Remotely programmed deep brain stimulation of the bilateral subthalamic nucleus for the treatment of primary Parkinson disease: a randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of a novel deep brain stimulation system. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:174-182
73. Zhan A, Mohan S, Tarolli C, et al. Using smartphones and machine learning to quantify Parkinson disease severity: the Mobile Parkinson Disease Score. *JAMA Neurol* 2018;75:876-880
74. Bayés À, Samà A, Prats A, et al. A "HOLTER" for Parkinson's disease: validation of the ability to detect on-off states using the REMPARK system. *Gait Posture* 2017;59:1-6
75. Lakshminarayana R, Wang D, Burn D, et al. Smartphone- and internet-assisted self-management and adherence tools to manage Parkinson's disease (SMART-PD): study protocol for a randomised controlled trial (v7; 15 August 2014). *Trials* 2014;15:374
76. Tzallas AT, Tsipouras MG, Rigas G, et al. PERFORM: a system for monitoring, assessment and management of patients with Parkinson's disease. *Sensors (Basel)* 2014;14:21329-21357
77. Ferreira JJ, Godinho C, Santos AT, et al. Quantitative homebased assessment of Parkinson's symptoms: the SENSE-PARK feasibility and usability study. *BMC Neurol* 2015;15:89
78. Cancela J, Villanueva Mascato S, Gatsios D, et al. Monitoring of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease through a mHealth platform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;2016: 663-666

79. Neurotechnologies GL. Kinesia ProViewTM. 2017. <http://glneurotech.com/kinesia/products/proview/>. Accessed October 3, 2018
80. Broen MP, Marsman VA, Kuijf ML, Van Oostenbrugge RJ, van Os J, Leentjens AF. Unraveling the relationship between motor symptoms, affective states and contextual factors in Parkinson's disease: a feasibility study of the experience sampling method. *PLoS One* 2016;11:e0151195
81. Azodi-Avval R, Gharabaghi A. Phase-dependent modulation as a novel approach for therapeutic brain stimulation. *Front Comput Neurosci* 2015;9:26
82. Cagnan H, Pedrosa D, Little S, et al. Stimulating at the right time: phase-specific deep brain stimulation. *Brain* 2017;140:132-145
83. Herron J, Velisar A, Malekmohammadi M, Bronte-Stewart H, Chizeck HJ. A metric for evaluating and comparing closed-loop deep brain stimulation algorithms. *arXiv preprint arXiv:160509312*. 2016
84. Jeon H, Lee W, Park H, et al. High-accuracy automatic classification of Parkinsonian tremor severity using machine learning method. *Physiol Meas* 2017;38:1980-1999
85. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord* 2016;31:1095-1102
86. Fasano A, Lozano AM. The FM/AM world is shaping the future of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2014;29:161-163
87. Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M. Low-frequency deep brain stimulation for movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;31(Suppl C):14-22
88. Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: the effect of varying stimulation parameters. *J Parkinsons Dis* 2017;7:235-245
89. Xie T, Padmanaban M, Bloom L, et al. Effect of low versus high frequency stimulation on freezing of gait and other axial symptoms in Parkinson patients with bilateral STN DBS: a mini-review. *Transl Neurodegener* 2017;6:13
90. Jia F, Guo Y, Wan S, et al. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus for freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1471-1472
91. Jia F, Hu W, Zhang J, et al. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: rationale and hypothesis. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;39(Suppl C):27-30
92. Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, et al. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:427-432
93. Akbar U, Raike RS, Hack N, et al. Randomized, blinded pilot testing of nonconventional stimulation patterns and shapes in Parkinson's disease and essential tremor: evidence for further evaluating narrow and biphasic pulses. *Neuromodulation* 2016;19: 343-356
94. Steigerwald F, Timmermann L, Kuhn A, et al. Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:165-169
95. Rizzi M, Messina G, Penner F, D'Ammando A, Muratorio F, Franzini A. Internal pulse generators in deep brain stimulation: rechargeable or not? *World Neurosurg* 2015;84:1020-1029

Radyoculuk Üzerine Söyleşi: Kim Yapsın?

Dr. Murat VURAL

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir

Radyo. Bir zamanların mucize icadı. 1864 yılında elektromanyetik dalgaların James Clark Maxwell tarafından tanımlanması, Heinrich Hertz tarafından bu teorinin kanıtlanması ve sonrasında 1896 yılında Marconi'nin sesi aktarmasıyla başlayan süreçten günümüze Radyo yayıncılığının oldukça maceralı bir yolculuğu var.

Tarihi boyunca farklı alanlarda farklı amaçlar için kullanılan radyo ve bir anlamda radyo yayıncılığı ilk yıllarında haber verme aracı olmuş, zamanla başta müzik olmak üzere eğlence aracı olarak da kullanılmış.

İtalyan Lee De Forest'ın 1910 yılında New York Metropolitan Operası'nda ünlü tenor Caruzo'nun verdiği bir konseri naklen yayınlaması, radyo tarihinde radyonun eğlence amaçlı kullanılmasının ilk örneğini oluşturur.

Radyo yayıncılığında bir başka önemli isim olarak Pittsburg Üniversitesi'nden Prof. Reginald Fessenden'i görüyoruz. Fessenden'in ilk uzun mesafeli yayını yaparak 'O Holly Night' isimli Noel şarkısını yayınladığı ve bu yayının Massachussetts ve Batı Hint Adaları arasında bulunan gemilerdeki telsizciler tarafından dinlendiği biliniyor.

Ancak radyonun belki de habercilik anlamındaki ilk önemli işlevi bir facia sırasında gerçekleşir. 1912'de meydana gelen Titanic faciası ile ilgili kurtarma çalışmaları radyo operatörü David Sarnoff tarafından duyurulur. Gazeteciler bu bilgileri onun alıcısından takip ederek dünyaya iletirler.

Teknolojinin gelişmesi ile birlikte radyonun da yaygın bir iletişim aracı olarak kullanılmaya başlanması ve yaygınlaşması 1930'lu yıllara denk gelir. Gelişen dünya ve artan nüfus ile birlikte radyo kitlelere hitap etmeye başlar, milyonlarca radyo cihazı satılır ve evlerin vazgeçilmez bir parçası olmayı başarır.

Özellikle radyo ilk yıllarında haber alma aracı olarak kullanılır dinleyicileri tarafından. Gazetelerle birlikte oldukça önemli bir rol üstlenir bu anlamda. Hatta canlı yayınlar sayesinde gazetenin cazibesini de azaltır.

Radyoculuk tarihinin ilginç bir canlı yayın örneğini aktarmak istiyorum şimdi;

Tarih 30 Ekim 1938. Tam Cadılar bayramı öncesi. Mercury Tiyatrosu kurucularından Orson Welles, H.G. Wells'in 'Dünyalar Savaşı' romanını tiyatrolaştırıyor ve radyoda sunmaya karar veriyor. Ancak sunumu kendine göre biraz renklendirmeyi istiyor ve hazırladığı metni sanki bir haber bülteniymiş gibi sunuyor.

O ana kadar CBS kanalından her hafta düzenli olarak yapılan bu yayının reytingi çok da fazla değil. Bahsettiğim tarihte saat

8'de başlayan yayında güya bir rasathaneden yapılan canlı yayın havasıyla başlıyor Orson Welles programına. Uzak ve uzaylılar ile ilgili bir konuyu aktarıyor dinleyicilerine, arada da müzik yayını yapıyor. Müzik yayını kesip özel bülten için araya girdiğini söylüyor ve kısaca özetleyecek olursam dünya dışı varlıkların gezegenimizi istila etmesiyle alakalı kurgu haberleri heyecanla aktarıyor. Her ne kadar program başlarken içeriğin tamamen kurgudan ibaret olduğu belirtilmişse de o sırada muhtemelen pek çok dinleyici daha popüler kanalları dinlemekteler. O kanallardaki programların bitişiyle birlikte başladıkları kanal gezinmeleri sırasında, dinleyiciler duydukları yayına kilitlenirler ve dinlediklerini gerçek zannederler.

O derece gerçek zannederler ki dinleyen dinlemeyene haber verir, herkes sokaklara dökülür, yollar kilitlenir, kargaşa çıkar, yaralananlar olur, ellerine aldıkları silahlarla uzaylı avına çıkarlar. İşte size radyonun gücü. Görüntülü bir iletişim aygıtıyla bunu en azından o dönemde başarabilmek mümkün olmazdı. Tabii Orson Welles'in böyle bir şeyi başarmak gibi bir gayesi yoktu belki, tek derdi daha fazla dinleyici toplayabilmektir.

Günümüze kadar radyo ve radyoculuk, teknolojik gelişmenin tetiklediği yayın kalitesiyle, küçülen cihaz boyutlarıyla yaşamımızın parçası olmaya devam ediyor ve edecek gibi de görünüyor. Radyoya rakip olarak görülen televizyonun bile radyoya başa çıkamadığını ve pek çok televizyon yayın şirketinin radyo yayıncılığına da girdiğini görüyoruz. Uçsuz bucaksız internet mecrası ise ayrı bir konu. İstedığınız her şeyi seyredep dinleyebildiğiniz internet teknolojisinin de radyoyu arka plana atmayı başaramadığı ortada. Tam tersine radyoculuk internet üzerinden yayın yapar hâle gelmiştir zamanla. Düşünsenize araba kullanırken radyo dinlemenin keyfini, ya da ders çalışırken, belki de makale yazarken.

Radyonun eksik yönleri yok mudur hiç peki? Örneğin o an dinlediğiniz kanalda ne dinlediğinizi seçemiyor olmanız, sıradaki parçanın hiç hoşlanmadığınız bir şarkı olması sayılabilir belki. Yine de çok önemli bir eksik olmasa gerek bu, çünkü bazen kendisini müziğin akışına bırakmak ister insan. Bir sonraki parçayı tahmin etmek ister örneğin. Hiç aklına gelmeyen, belki de yıllardır dinlemediği bir şarkıyı radyoda duyuyurince heyecanlanır, mutlu olur.

Diğer iletişim araçlarına kıyasla daha özgür, daha erişilebilir, daha kolay kullanılabilir bir yayın organı olduğu için belki de radyo hâlâ popüler. Hele hele internet ve televizyon gibi çok cazip rakipleri varken hâlen hatırı sayılır bir dinleyici kitlesi var radyonun. En önemli özelliği belki de radyoda dinlediğiniz sesin kim olduğunu bilmememiz ve zihnimizde o sese kendimizce bir şekil vermemiz olabilir.



Radyo A stüdyo – On Air.

Tabii buraya kadar radyonun müzikle ilgili yayınlarından bahsettim kendi tecrübelerim ve hislerim doğrultusunda. Ancak radyonun haber verme, eğitme ve kültürlendirme işlevlerinin belki de müzikten çok daha önemli olduğunu hatırlatmak lazım diye düşünüyorum. Dolayısıyla söyleşinin başlığındaki, 'kim yapmalı' sorusunun karşılığı tabi ki bu işin ehilleri ve eğitimlileri yapmalı hem yeni nesillere örnek olmak hem güzel Türkçe'mizin doğru kullanımını göstermek, hem de radyoculuğu öğretmek için. Düşünsenize İzzet Öz ya da Yavuz Aydar'ın Türkiye Radyoculuğu için ne kadar önemli olduklarını ve onların yetiştirdiği insanların ne kadar şanslı olduğunu. Bu her meslek için geçerli aslında.

Demem o ki; radyoculuğun ilk yıllarından günümüze başta tabii ki bu işin mucitleri olmak üzere, bilim insanlarından telsiz operatörlerine, tiyatrocılardan politikacılar, haber spikerlerinden şarkıcılara, amatörlerden profesyonellere pek çok kişi radyoculuğa ilgi duymuştur ve sesini duyurmak istemiştir.

Yani başlığımızda sorduğumuz soruya istinaden 'Kim Yapsın?'a benim cevabım; isteyen ve fırsat bulabilen herkes yapsın olur.

Kendimden örnek vermek isterim; Anadolu Üniversitesi Radyosu, Radyo A'da 8 yıldır yapmaya gayret ediyorum radyo programcılığını. Radyo A, 1998 yılında kurulmuş bir üniversite radyosu. Eskişehir ili ve çevresine karasal yayın yaptığı gibi, gelişmiş ve teknolojik altyapısıyla da internet üzerinden tüm dünyaya 24 saat yayın yapan bir radyo. Genç, dinamik ve tecrübeli ekibi ile sadece Eskişehir'in değil tüm Türkiye'nin bana göre en kaliteli müzik yayını yapan radyolarının başında gelir Radyo A.

Hazırlamaktan ve sunmaktan büyük keyif aldığım programım 'Cerebrock' ise her pazartesi saat 22'de. 'Beyin kıvrımlarınıza hitap eden program Cerebrock' jingle'ı ile yayına girdiğim programımda, ağırlıklı olarak rock ve metal müziğin seyrini, evrimini ele alıyor ve bu türlerin önemli temsilcilerine yer vermeye gayret ediyorum.

Belki de müziğe olan ilgime borçlu olduğum sıkı radyo dinleyiciliği, zamanla tutkuya dönüştü benim için ve radyoda program yapmaya kadar evrilebildi. Çok heyecanla başladığım



Eskişehir Başarı Ödülleri – En İyi Radyo Ödülü Radyo A'nın.



Radyoların efsane sesi Bay J, Cerebrock'ın konuğu.



Bay J ile stüdyoda yayın sırasında.

bu iş, zaman içinde de en büyük hobim oldu. Tıp dünyasının en gözde ve en meşakkatli dallarından birisinin mensubu olduğum mesleğimizin bazen ağır gelebilen yüklerini hafifletebilmek için her meslektaşımın da mutlaka bir hobi edinmesi gerekir diye düşünüyorum.

Sonuç olarak; hiç eğitimim olmamasına rağmen hasbelkader başladığım bu radyo serüveni iyi ki hayatımda diyebilirim. Ve umarım daha uzun yıllar da hayatımda olmaya devam eder. Radyo A'nın bir parçası olmaktan çok mutluyum ve beni bu

aileyle buluşturan, destek verip cesaretlendiren herkese ve beni dinleyenlere çok teşekkür etmek isterim.

Henüz dinlememiş olanlar için ise Cerebrock'a bir kulak vermelerini öneririm.

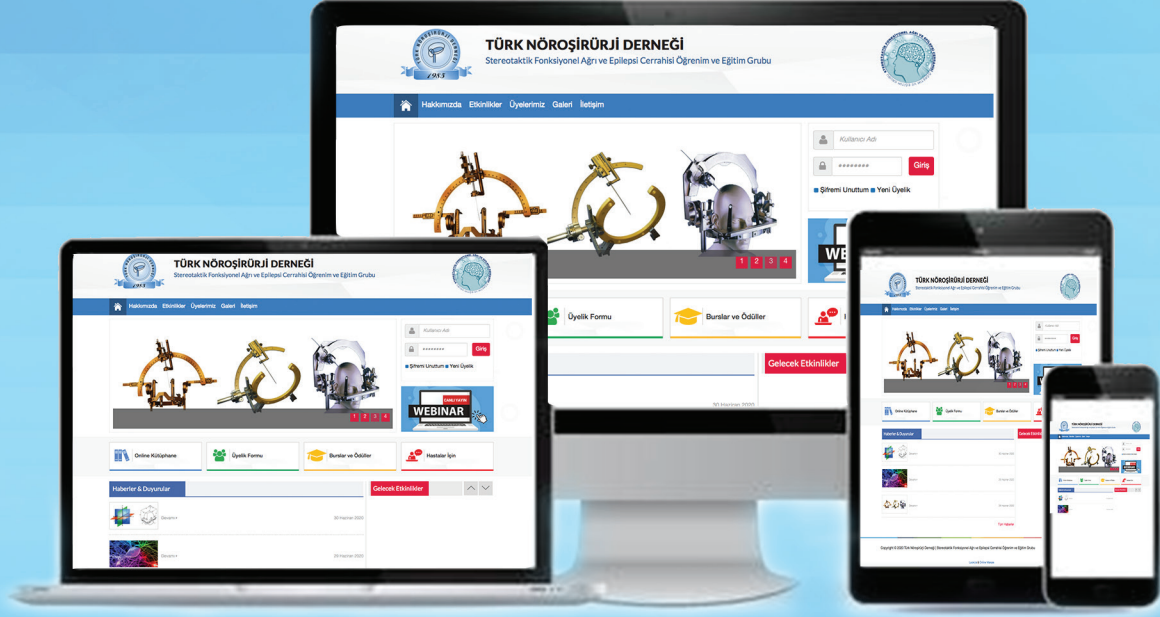
Her pazartesi saat 22'de, 101.7 Radyo A'da.

www.radyoa.anadolu.edu.tr

www.cerebrock.com

Web Sayfamız

Yayında!



<http://stereotaktik.turknorosirurji.org.tr/>



TÜRK NÖROŞİRÜRJİ DERNEĞİ
Stereotaktik Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu