

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2017.07

Parkinson Hastalığında Cerrahi İçin Hasta Seçimi

Patient Selection for Surgery in Parkinson's Disease

Seyda ERDOĞAN, M. Cenk AKBOSTANCI

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye***ÖZ**

Parkinson hastalığında medikal tedaviye yanıt yetersiz olabilir ya da uzun süreli medikal tedavi motor dalgalanmalar ve diskinezilere neden olabilir. Bu hastalarda ablatif cerrahi ya da derin beyin uyarımını içeren cerrahi tedaviler fayda sağlayabilir. Ablatif yöntemler içinde talamotomi, pallidotomi ve subtalamoto mi sayılabilir. Derin beyin uyarımı ise talamik ventral intermediyer çekirdek, subtalamik çekirdek, globus pallidus internus ve pedinkülopontin çekirdeğe uygulanabilir. Son yıllarda cerrahi riski daha yüksek olan hastalarda gamma knife talamotomi ve transkraniyal manyetik rezonans rehberli odaklanmış ultrason gibi invazif olmayan yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Bu derleme yazısında, Parkinson hastalarında hangi durumlarda hangi cerrahi yöntemlerin seçilebileceği incelendi.

Anahtar Sözcükler: Derin beyin uyarımı; Parkinson hastalığı; cerrahi tedavi.

ABSTRACT

Response to medical treatment may be insufficient in Parkinson's disease or long-term medical treatment may result in motor fluctuations and dyskinesias. Ablative surgery or surgical treatments including deep brain stimulation may be beneficial in these patients. Ablative methods include thalamotomy, pallidotomy and subthalamotomy. Deep brain stimulation may be administered in thalamic ventral intermediate nucleus, subthalamic nucleus, globus pallidus interna and pedunculo pontine nucleus. In recent years, noninvasive approaches such as gamma knife thalamotomy and transcranial magnetic resonance guided focused ultrasound have acquired currency in patients with higher surgical risk. In this review article, we examined which surgical methods may be selected in several conditions in Parkinson's patients.

Key Words: Deep brain stimulation; Parkinson's disease; surgical treatment.

Parkinson hastalığı (PH), progresif tremor, rijidite, bradikinezi ve yürüyüş bozuklukları ile karakterize bir klinik tablodur. Günümüzde PH'nin medikal tedavisindeki temel yaklaşım dopaminerjik etkinliği artırmaya yönelik dopamin replasman tedavisidir. Dopamin replasman tedavisi çoğu hastada faydalı olmakla

birlikte bir grup hastada tremor medikal tedaviye yanıt vermeyebilir. Uzun süreli tedavide ise motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlar sıktır. Medikal tedaviye dirençli tremoru olan Parkinson hastalarında ve tedaviye yeterince yanıt vermeyen motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalarda

cerrahi tedaviden yarar sağlanabilir. Cerrahi tedavide başlıca iki yöntem uygulanmaktadır: (i) ablatif cerrahi ve (ii) derin beyin uyarımı (DBS-Deep Brain stimulation). Bu şekilde ilgili beyin bölgelerinde nöronal aktivite inhibe edilir. Ablatif yöntemler içinde talamotomi, pallidotomi ve subtalamotomi yer alır. Derin beyin uyarımı ise talamik ventral intermediyer çekirdek (VİM), subtalamik çekirdek (STN), globus pallidus internus (Gpi) ve pedinkülopontin çekirdeğe uygulanabilir. Yüksek yan etki insidansı nedeni ile ablatif yöntemlerin iki taraflı uygulanamaması bu yöntemlerin en önemli kısıtlılığıdır. Derin beyin uyarımı ise iki taraflı uygulanabilir olmakla birlikte ameliyat sonrası pil ayarlarının düzenlenmesi için daha yakın takip gerektirir.

Talamotominin, medikal tedaviye dirençli tremor üzerindeki etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^[1-3] Bu tedavi ile sağlanan düzelme genellikle kalıcıdır.^[4-6] Çok merkezli bir çalışma ile 1999'da talamik VİM DBS'nin PH tremoru üzerindeki etkinliği gösterilmiştir.^[7] Bu çalışmada aksiyel semptomlar, konuşma, postural instabilite ve yürüyüşte, ayrıca medikal tedaviye bağlı diskinezilerde tedavi ile düzelme olmadığı bildirilmiştir. Talamotomi ile talamik uyarımın karşılaştırıldığı beş yıllık bir izlem çalışmasında tremor üzerinde her iki tedavinin benzer etkinliği olduğu, ancak fonksiyonel iyileşmenin talamik uyarım yapılan hastalarda daha iyi olduğu ayrıca bu hasta grubunda parestezi, dizatri gibi nörolojik yan etkilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir.^[6] Talamotomi rijidite üzerinde de kısmi bir düzelme sağlayabilir ancak yıllar içinde bradikinezi ve postural instabilitede bir kötüleşme görülür.^[5] Benzer şekilde talamik uyarımın PH'nin tremor dışındaki belirtilerinde belirgin düzelme sağlamadığı bildirilmiştir.^[8] Günümüzde talamotomi ve talamik uyarımın sadece tremor üzerinde belirgin ve kalıcı etkisi olduğu kabul edilmektedir.^[9] Eşlik eden komorbid hastalıkları nedeni ile cerrahi riski daha yüksek olan yaşlı hasta nüfusunda ise noninvazif yaklaşımlar önem kazanmaktadır. Burr hole açılması ya da intrakraniyal elektrot yerleştirilmesine gerek olmayan gamma knife (GK) talamotomi rölaf olarak daha az invazif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. İki prospektif çalışma ile tıbbi tedaviye dirençli

tremorda tek taraflı GK talamotominin etkinliği gösterilmiştir.^[10,11] Bu çalışmalardan ilkinde 59'u PH, 13'ü esansiyel tremor (ET) olmak üzere toplam 72 hasta değerlendirilmiş ve GK talamotomi ile tremorda %81 azalma olduğu saptanmıştır.^[10] Diğerinde ise 14'ü PH ve 36'sı ET olan toplam 50 hasta değerlendirilmiş ve tedavi ile tremor skorlarında %54.2, günlük yaşam aktivitelerinde ise %72.2 iyileşme olduğu bildirilmiştir.^[11] Bu çalışmalarda tedaviden sonra tremorda görülen azalmanın gecikme gösterebileceği, klinik yanıtın tedaviden 3-6 ay kadar sonra görülebileceği belirtilmiştir.^[10,11] Tremor dışında diğer parkinsonizm bulgularından ise sadece rijiditede anlamlı bir düzelme olduğu saptanmıştır. Gamma knife dışında invazif olmayan bir başka yöntem ise transkraniyal manyetik rezonans (MR) rehberli odaklanmış ultrasondur (MRrOUS). Son yıllarda ET'nin tedavisinde kullanılan MRrOUS ile talamotomi yöntemi; yakın zamanda çift kör, randomize kontrollü iki merkezli bir çalışmada tremoru baskın olan PH olgularında çalışılmıştır.^[12] Araştırmacılar MRrOUS ile talamotomi tremor skorlarında %40.6, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme ölçeğinde (BPHDÖ) ise %32 azalma olduğunu bildirmişlerdir.^[12] Gamma knife talamotomiden farklı olarak tedaviden sonra klinik yanıtın ortaya çıkmasında bir gecikme izlenmediğinden MRrOUS talamotominin GK talamotomiden üstün olabileceği şeklinde yorumlar yapılmıştır.^[13]

Pallidotomi, tremor ve PH'nin diğer motor semptomlarında ayrıca levodopa tedavisine bağlı diskinezilerde etkili olmaktadır.^[14] Beş yıllık bir izlem çalışmasında tremorda ortalama %65, rijiditede %43, bradikinezide %18, diskinezilerde ise %70 düzelme saptanmıştır.^[15] Diğer uzun süreli takip çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.^[16,17] Pallidotominin tremor, diskineziler ve rijidite üzerindeki olumlu etkisinin yıllar içinde devam ettiği, bradikinezi üzerinde sadece erken dönemde olumlu etkisinin olduğu ve bunun zaman içinde kaybolduğu, aksiyel semptomlar üzerinde ise etkisiz olduğu bildirilmiştir.^[16,17] Palidotomi yapılan hastalarda zaman içinde semptomların kötüleşerek DBS gerekebildiği ancak diskineziler üzerindeki etkinliğin uzun yıllar devam ettiği

saptanmıştır.^[18] Tedaviye iyi yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, genç yaş (<60 yaş), tremor, hastalığın tek tarafta baskın olması, levodopa yanıtı ve diskinezilerin varlığının iyi yanıtı öngördüğü bildirilmiştir.^[19]

Pallidotomi ve subtalamotoininin karşılaştırıldığı, randomize çift kör prospektif bir çalışmada her iki yöntemin eşit derecede etkili olduğu bildirilmiştir.^[20] Subtalamik çekirdek, PH cerrahisinde genel olarak en fazla çalışılmış cerrahi hedeftir. 2001-2009 yılları arasındaki literatürün değerlendirildiği bir derlemede, STN'ye yönelik cerrahi tedavilerin PH'nin bradikinezi, rijidite ve tremoru içeren kardinal motor bulguları ve diskineziler üzerinde iyi derecede (%50-80) düzelme sağladığı bildirilmiştir.^[21]

İki taraflı STN DBS Parkinson hastalığı tremorunda talamik VİM DBS kadar etkili olmakta,^[22] bu olumlu etki uzun yıllar devam etmektedir.^[23,24] Subtalamik çekirdek DBS'nin ileri evre PH tedavisinde hastalığın tremor ve diğer kardinal bulguları üzerindeki etkinliği olgu serileri^[21,22] ve dört büyük randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.^[25-30] Daha erken evre Parkinson hastalarında yapılmış bir pilot çalışmada STN DBS ile motor bulgularda ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu gösterilmiştir.^[31] Aynı amaçla planlanan EARLYSTİM çalışmasında diskinezi veya motor dalgalanmaları üç yıldan kısa süreli olan ortalama 52 yaşındaki hastalarda STN DBS ile anlamlı fayda sağlandığı saptanmıştır.^[32]

Subtalamik çekirdek DBS'nin off dönemlerini %35-83 oranında azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir.^[33-35] Bununla birlikte STN DBS'nin semptomatik etkisinin yıllar içinde azaldığını destekleyen veriler vardır. Sekiz yıllık bir izlem çalışmasında rijidite üzerindeki olumlu etki, benzer düzeyde devam ederken, ameliyat öncesi off dönemi bradikinezi değerlerinin sadece %25.1 iyileşme gösterdiği, on dönemi değerlerinin ise %21.6 kötüleştiği bildirilmiştir.^[24] Benzer bulgu 10 yıllık bir izlem çalışmasında da bulunmuştur.^[36] Bu bulgu muhtemelen PH'nin progresyonuna bağlıdır.

Yürüyüş ve postür bozuklukları genellikle ileri evrelerde ortaya çıkar ve hem dopamin replasman tedavisine hem de DBS'ye dirençli olabilir. Bir meta-analizde STN DBS ile postural instabilite ve yürüyüş bozukluğunun ilk bir yıl boyunca düzelme gösterdiği bildirilmiştir.^[37] Diğer bir çalışmada beş ila sekizinci yıllar arasında hastaların yaklaşık %35 kadarında, postural instabilitede klinik olarak anlamlı bir kötüleşme olduğu bildirilmiştir.^[24] On yıllık bir izlem çalışmasında BPHDÖ postural instabilite skorlarında ameliyat öncesi ve sonrası off dönemleri arasında belirgin fark bulunmazken, on dönemi skorlarının ameliyattan sonraki 10. yılda daha kötü olduğu saptanmıştır.^[36] Benzer şekilde subtalamik uyarımın donma üzerine etkisi levodopa tedavisinden daha etkili bulunmamıştır.^[38,39] Subtalamik çekirdek DBS'nin konuşma üzerindeki etkisi sınırlıdır. Prospektif bir kontrollü çalışmada ameliyattan bir yıl sonra ses yüksekliğinde düzelme, konuşmanın anlaşılabilirliğinde ise bozulma olduğu saptanmıştır.^[40] Uyarım sonrası diskinezi ve motor fluktuasyonlarda %90'lara varan iyileşme gözlenmiştir.^[41-43] Diskinezilerdeki düzelmede levodopa gereksinimindeki azalmanın yanında, STN DBS ile bazal gangliyonlardaki devrelerin stabilizasyonunun da katkısı olabilir.^[44] Birçok çalışmada, STN DBS'nin kognitif kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir.^[45-50] Hastalarda ameliyat sonrası yürütücü işlevler, bellek ve sözel akıcılıkta kötüleşme olduğunu destekleyen bulgular vardır.^[51] Otonomik işlev bozukluğu ve uyku bozukluklarında iyileşme görülebilir. İşlem sonrasında taşkınlık (mani), depresyon, apati, ağlamalar, korku, anksiyete ve intihar düşüncesi görülebilmektedir.^[52] Hastalar ameliyat öncesi ve sonrası dönemde intihar düşüncesi ve impulsivite açısından takip edilmelidir.^[53]

Subtalamik çekirdek DBS'nin, yaş arttıkça cerrahinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin azaldığı ve yaşlı (65 yaş ve üstü) hastalarda cerrahiye bağlı morbiditelerin daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Subtalamik çekirdek DBS, 70 yaş üstü hastalarda önerilmemektedir.^[29,54]

Yakın zamanda odaklanmış ultrasonun ile tek taraflı subtalamotoji yapılan 10 Parkinson hastasının BPHDÖ III skorlarında off dönemi için %55, on dönemi için %51 azalma olduğu, en fazla düzelme gösteren motor belirtinin rijidite, en az düzelme gösterenin ise akinezi olduğu belirtilmiştir.^[55]

Globus pallidus internus DBS'nin motor belirtiler üzerinde STN DBS ile benzer etkinliği olduğu saptanmış,^[29,56,57] Gpi DBS'nin bu olumlu etkisinin üç yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir.^[58-60] Bununla birlikte her iki hasta grubunda kognitif kötüleşme olabileceği ancak bunun STN DBS yapılan hastalarda daha hızlı ortaya çıktığı saptanmıştır.^[61] Ameliyat sonrası dönemde levodopa eşdeğer dozunda STN DBS ile daha fazla azalma olduğu gösterilmiş^[29] ancak bazı araştırmacılar tarafından bu konunun cerrahi hedef tercihindeki etkisi tartışılabilir bulunmuştur.^[62] Globus pallidus internus DBS'nin yürüyüş ve konuşma bozukluğu üzerinde STN DBS'ye göre daha etkili olabileceği bildirilmiştir.^[63] Bu sonuçlara dayanarak yürüyüş ve denge sorunu ön planda olan ya da kognitif kötüleşme gelişebilecek olan hastalarda Gpi DBS düşünülebilir.

Derin beyin uyarımı yapılan ve optimal fayda sağlanamayan hastaların incelendiği bir çalışmada tedavi başarısızlığının nedenleri olarak, hasta seçiminin iyi yapılamamış olması, elektrot yerleşiminin uygun olmaması, ameliyat sonrası pil ayarının optimal yapılamaması ve ilaç tedavisinin etkili verilmemesi görülmüştür.^[64] Dolayısıyla klinik uygulamada cerrahi tedavi için olası adayların iyi belirlenip değerlendirilmesi gerekmektedir. Uygun ilaç tedavisine rağmen doz sonu kötüleşmesi gibi motor dalgalanmaları olan veya tepe dozu diskinezisi gibi motor komplikasyonların sorun oluşturduğu hastalar cerrahi tedavi için değerlendirilirler. Cerrahi için aday olan hastanın değerlendirilmesi nörolog, beyin cerrahı ve nöropsikoloğun bulunduğu bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu multidisipliner yaklaşım ile hasta için risk-yarar analizi yapılabilir ve uygun tedavi yöntemi seçilebilir.^[65-67] Levodopa yanıtı, STN DBS için bilinen en iyi yordayıcıdır.^[26,30,68] Parkinson hastalarında cerrahi tedavi için

uygun adayının belirlenmesine yönelik 1992'de Avrupa Birliği Biomed 2 programı tarafından "Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in PD" (CAPSIT-PD) formu oluşturulmuştur.^[68-70] Bu formda hastaların levodopaya yanıtı olmaları, hastalık süresinin beş yıldan uzun olması, yaşın 70 altında olması, demans belirtilerinin olmaması, serebrovasküler hastalık geçirmemiş olması, kalp pilinin ve son dönem hastalığının olmaması kriterleri yer almaktadır.

Bir çalışmada daha genç hastalarda cerrahi başarı oranı daha yüksek ve 69 yaşın üstündeki hastalarda kognitif sorun gelişme riski bildirilmiş ve yaş sınırlaması önerilmiştir.^[71] Bazı çalışmalarda ileri yaşın STN DBS sonrası kognitif kötüleşme için yordayıcı bir faktör olabileceği belirtilmiştir.^[72] Bir randomize kontrollü çalışmada ise 70 yaş ve üstündeki hastalar ile 70 yaşın altındaki hastalar karşılaştırıldığında iki grubun tedavi ile benzer düzeylerde düzelme gösterdiği ancak intrakraniyal kanama gibi yan etkilerin 70 yaş ve üstü hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.^[54] Sonuçta 70 yaş STN DBS için sınır değer olarak önerilmekle birlikte kesin olarak yaş kriteri yoktur. Yaşın rölatif risk oluşturduğu kabul edilmektedir. Her hasta için kişisel temelde yarar ve zarar dengesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.^[73]

Kısa hastalık süresinin (16 yıldan daha kısa) belirtilerin daha fazla düzelmesi ile ilişkili olduğuna dair veriler olduğu bildirilmiştir.^[74] Bir çalışmada daha kısa hastalık süresi ile daha iyi motor düzelme ilişkili olarak bildirilmiştir.^[75] Parkinson hastalığında STN DBS için yordayıcı faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada yaş ve hastalık süresinin yordayıcı etkisi bulunmamıştır.^[64] Sonuçta hastalık süresi için kesin sınırlar belirlenmemiştir. Derin beyin uyarımı semptomatik etkilidir ve düşünülmesi için hastalarda yeterli doz ve sürede ilaç kullanımı gereklidir. Bunun için yeterli süre beş yıl olarak kabul edilmektedir.^[76] Bu süre parkinsonizm artı sendromlarında da başlangıçta levodopa yanıtı olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, tanının doğrulanabilmesi için de yeterli olan süredir.

Tablo 1. Parkinson hastalığında esas soruna yönelik seçilmesi önerilen cerrahi tedavi yöntemi

Sorun	Yöntem
Tek taraflı ilaca dirençli tremor	VİM talamotomi
İki taraflı ilaca dirençli tremor	VİM talamik DBS
Dirençli doz sonu kötüleşmesi ve tepe dozu diskinezisi, kognitif ve psikiyatrik sorun yok.	STN, DBS
Dirençli doz sonu kötüleşmesi ve tepe dozu diskinezisi, hafif kognitif ve psikiyatrik sorun var.	Gpi, DBS
Tremor, sistemik sorunlar nedeniyle cerrahi uygun değil	Gamma knife ya da odaklı ultrason VİM talamotomi

VİM: Ventral intermediyer çekirdek; DBS: Derin beyin uyarımı; STN: Subtalamik çekirdek; Gpi: Globus pallidus internus.

Kesin veriler olmamakla birlikte çeşitli çalışmalarda, beyin görüntülemesinde küçük damar hastalığına işaret eden ya da ileri kortikal atrofi gibi bulguların bulunduğu hastaların cerrahi için uygun aday olamayacağı düşünülmüştür.^[11,26]

Daha önce yapılmış çalışmalarda levodopaya yanıtı da zayıf olabilen postural instabilite ve yürüyüş bozukluğunun STN DBS için olumsuz yordayıcılar olabileceği bildirilmiştir.^[68,77]

Son zamanlarda pedinkülopontin çekirdek DBS'nin aksiyel semptomlar, özellikle yürüme ve denge üzerine etkili olduğuna dair yayınlar yapılmaktadır.^[78] Ancak, bu çekirdeğin küçük olması, uyarım yapılacak bölgesi üzerinde fikir birliği olmaması gibi nedenlerle henüz rutin uygulamaya girmemiştir.

Parkinson hastalığı tedavisinde bir diğer öne sürülen hedef ise prelemniskal radyasyondur (Raprl). Yakın zamanda tek taraflı Raprl DBS yapılan 19 Parkinson hastasının uzun dönem sonuçları yayınlanmıştır.^[79] Bu çalışmada hastaların yaklaşık %74'ünde kontralateral semptomlar için BPHDÖ puanının %80'den fazla azalma gösterdiği, bu faydanın 48 ay boyunca devam ettiği bildirilmiş, Raprl DBS'nin, PH'de görülen tremor, rijidite ve bradikinezinin tedavisi için iyi bir hedef olduğu öne sürülmüştür.

Sonuç olarak daha pahalı bir yöntem olmakla birlikte iki taraflı uygulanabilmesi ve yan etkilerine puls jeneratörü programlanarak müdahale edilebilmesi nedeni ile günümüzde ablatif yöntemlerden ziyade DBS tercih edilmektedir. Özürleyici semptomun tremor olduğu ve tremorun medikal tedaviye yanıt vermediği hastalarda talamotomi ya da talamik

uyarım uygulanabilir. Özürleyici semptomun ilaç diskinezileri olduğu ve diskinezilerin medikal tedaviye yanıt vermediği hastalarda pallidotomi ya da pallidal uyarım uygulanabilir. Gpi DBS ile STN DBS'nin hastalığın motor belirtileri üzerinde benzer etkinliği olmakla birlikte bir grup hastada Gpi DBS ile sağlanan yarar 3-5 yıl içinde azalabilir. Bu hasta grubu STN DBS ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.^[80] Ayrıca STN DBS'de antiparkinsoniyen ilaçların dozunun düşürülebilme olasılığı daha fazladır. Günümüzde en çok tercih edilen cerrahi tedavi yöntemi, STN DBS'dir. Literatürden sağlanan bilgilere dayanarak, levodopa yanıtı belirtiler, tremor, motor dalgalanmalar, yaşam kalitesini bozan diskinezileri olan hastalar STN DBS için uygun aday olarak kabul edilir. Son yıllarda üzerinde çalışılan ve daha az invazif yöntemler olarak sunulan MRoUS talamotomi ve GK talamotomi, özellikle tremoru baskın olan hastalarda tercih edilebilir. Parkinson hastalarında hangi durumlarda hangi cerrahi yöntemin seçilebileceği Tablo 1'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995;37:680-7.
2. Fox MW, Ahlskog JE, Kelly PJ. Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post-levodopa era Parkinson's disease patients. *J Neurosurg* 1991;75:723-30.
3. Lenz FA, Normand SL, Kwan HC, Andrews D, Rowland LH, Jones MW, et al. Statistical prediction of the optimal site for thalamotomy in parkinsonian tremor. *Mov Disord* 1995;10:318-28.
4. Goldman MS, Kelly PJ. Symptomatic and functional outcome of stereotactic ventralis lateralis thalamotomy for intention tremor.

- J Neurosurg 1992;77:223-9.
5. Speelman JD, Bosch DA. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. *Mov Disord* 1998;13:582-8.
 6. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008;23:1146-53.
 7. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-96.
 8. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:6-17.
 9. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2-41.
 10. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2012;70:526-35.
 11. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 2015;85:1562-8.
 12. Bond AE, Dallapiazza R, Huss D, Warren AL, Sperling S, Gwinn R, et al. 132 A Randomized, Sham-Controlled Trial of Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy Trial for the Treatment of Tremor-Dominant, Idiopathic Parkinson Disease. *Neurosurgery* 2016;63:154.
 13. Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations. *Mov Disord* 2017;32:28-35.
 14. Valldeoriola F, Martínez-Rodríguez J, Tolosa E, Rumià J, Alegret M, Pilleri M, et al. Four year follow-up study after unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:1671-7.
 15. Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, Hutchison W, Lozano AM, et al. Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1708-14.
 16. Hariz MI, Bergenheim AT. A 10-year follow-up review of patients who underwent Leksell's posteroventral pallidotomy for Parkinson disease. *J Neurosurg* 2001;94:552-8.
 17. Strutt AM, Lai EC, Jankovic J, Atassi F, Soety EM, Levin HS, et al. Five-year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Surg Neurol* 2009;71:551-8.
 18. Kleiner-Fisman G, Lozano A, Moro E, Poon YY, Lang AE. Long-term effect of unilateral pallidotomy on levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2010;25:1496-8.
 19. Van Horn G, Hassenbusch SJ, Zouridakis G, Mullani NA, Wilde MC, Papanicolaou AC. Pallidotomy: a comparison of responders and nonresponders. *Neurosurgery* 2001;48:263-71.
 20. Coban A, Hanagasi HA, Karamursel S, Barlas O. Comparison of unilateral pallidotomy and subthalamotomy findings in advanced idiopathic Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 2009;23:23-9.
 21. Yılmaz R, Akbostancı MC, Savas A. Parkinson Hastalığı'nın cerrahi tedavisi. In: Emre M, editör. *Parkinson Hastalığı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. s. 345-56.
 22. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:504-13.
 23. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1925-34.
 24. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010;133:2664-76.
 25. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.
 26. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21:290-304.
 27. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.
 28. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581-91.
 29. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-91.
 30. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised

- controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:140-9.
31. Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007;68:267-71.
 32. Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinski MO, Cornu P, Rau J, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:56-61.
 33. Østergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Movement Disorders* 2002;17:693-700.
 34. Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T, Brock M. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surg Neurol* 2002;57:306-11.
 35. Liang GS, Chou KL, Baltuch GH, Jaggi JL, Loveland-Jones C, Leng L, et al. Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84:221-7.
 36. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011;68:1550-6.
 37. Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2004;19:1092-9.
 38. Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:461-4.
 39. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardès S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:1431-7.
 40. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology* 2011;76:80-6.
 41. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002;58:396-401.
 42. Ford B, Winfield L, Pullman SL, Frucht SJ, Du Y, Greene P, et al. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1255-9.
 43. Portman AT, van Laar T, Staal MJ, Rutgers AW, Journee HL, Leenders KL. Chronic stimulation of the subthalamic nucleus increases daily on-time without dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:143-8.
 44. Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, et al. Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of Neurology* 2009;256:1736-41.
 45. Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, Castelli L, Lanotte M, Tavella A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *J Neurol Sci* 2001;192:9-15.
 46. Daniele A, Albanese A, Contarino MF, Zinzi P, Barbier A, Gasparini F, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:175-82.
 47. Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1640-4.
 48. Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Chiuvé SC, Villemure JG, Burkhard PR, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:974-81.
 49. Contarino MF, Daniele A, Sibilio AH, Romito LM, Bentivoglio AR, Gainotti G, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:248-52.
 50. Halpern CH, Rick JH, Danish SF, Grossman M, Baltuch GH. Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:443-51.
 51. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology* 2006;5:578-88.
 52. Temel Y. Limbic effects of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Vitam Horm* 2010;82:47-63.
 53. Moum SJ, Price CC, Limotai N, Oyama G, Ward H, Jacobson C, et al. Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One* 2012;7:29768.
 54. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced

- Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63-73.
55. Pineda-Pardo JA, di Leone M, Alonso F, Obeso I, Gasca-Salas C, de Luis E, et al. Focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease: A pilot study. *Mov Disord* 2017;32(Suppl 2). [Abstract]
 56. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:554-60.
 57. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 2005;103:956-67.
 58. Durif F, Lemaire JJ, Debilly B, Dordain G. Long-term follow-up of globus pallidus chronic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:803-7.
 59. Lyons KE, Wilkinson SB, Tröster AI, Pahwa R. Long-term efficacy of globus pallidus stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;79:214-20.
 60. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240-9.
 61. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012;79:55-65.
 62. Tagliati M. Turning tables: should GPi become the preferred DBS target for Parkinson disease? *Neurology* 2012;79:19-20.
 63. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2013;116:107-28.
 64. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005;62:1250-5.
 65. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005;62:1250-5.
 66. Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Foote KD. Identifying candidates for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the role of the primary care physician. *Geriatrics* 2007;62:18-24.
 67. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1847-57.
 68. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:575-83.
 69. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2-13.
 70. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-84.
 71. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:2091-108.
 72. Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:754-60.
 73. Rodriguez RL, Fernandez HH, Haq I, Okun MS. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *Neurologist* 2007;13:253-60.
 74. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-95.
 75. Soulas T, Sultan S, Gurruchaga JM, Palfi S, Fénelon G. Depression and coping as predictors of change after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *World Neurosurg* 2011;75:525-32.
 76. Siddiqui MS, Ellis TL, Tatter SB, Okun MS. Deep brain stimulation: treating neurological and psychiatric disorders by modulating brain activity. *NeuroRehabilitation* 2008;23:105-13.
 77. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
 78. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1596-607.
 79. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Salcido V, Castro G, Soto J, Velasco AL. Unilateral Stimulation of Prelemniscal Radiations for the Treatment of Acral Symptoms of Parkinson's Disease: Long-Term Results. *Neuromodulation* 2016;19:357-64.
 80. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1718-28.