

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2016.01

Parkinson Hastalığı Tedavisinde Derin Beyin Stimülasyonu: Hasta Seçimi

Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Candidate Selection

Dilek İnce GÜNAL

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye***ÖZ**

İleri evre Parkinson hastalığında cihaz destekli tedavilerden biri olan derin beyin stimülasyonu cerrahisi, uygun hastaya uygulandığında yaşam kalitesi ölçütlerinde belirgin düzelmeye yol açar. Subtalamik çekirdek bu ameliyatın ana nöroanatomik yapısı olmakla birlikte thalamus VIM ve globus pallidus internus da diğer cerrahi hedeflerdir. Derin beyin stimülasyonu cerrahisi için adaylar özel bir ekip tarafından seçilir ve değerlendirilir. Derin beyin stimülasyonu ekibi hareket bozukluğu uzmanı bir nörolog, bir beyin cerrahı, bir psikiyatrist, bir nöroradyolog ve bir anestezi uzmanından oluşur. Hastanın levodopa tedavisine verdiği motor semptom yanıtı ve diğer kontraendikasyonları gözden geçirilir ve hasta derin beyin stimülasyonu ameliyatı için hazırlanır. Bu yazıda, ileri evre Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonu tedavisine uygun hastaların hangi kriterlere göre seçildiği ve hangi anatomik hedeflerin uygun olabileceği anlatılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İleri; aday; derin beyin stimülasyonu; Parkinson; tedavi

ABSTRACT

Deep brain stimulation is one of the device-aided therapies and improves the quality of life in advanced Parkinson's disease patients if performed in good candidates. Subthalamic nucleus is the main neuroanatomical structure for this surgery, however thalamus VIM and globus pallidus internus are other surgical targets. A specific team chooses and evaluates the candidates for deep brain stimulation surgery. The deep brain stimulation team consists of a movement disorder neurologist, a neurosurgeon, a psychiatrist, a neuroradiologist and an anesthetist. Patient's response of motor symptoms to levodopa treatment and other contraindications are overviewed and the patient is prepared for deep brain stimulation surgery. In this article, we discuss the criteria to choose suitable patients with advanced Parkinson's disease for deep brain stimulation surgery and which anatomical targets may be appropriate for this.

Key Words: Advanced; candidate; deep brain stimulation; Parkinson; therapy.

İleri evre Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde cihaz destekli tedavi seçenekleri son yıllarda hastalara uygulanmaktadır. İleri evre hasta tanımı son dönemde tartışılarak yeniden

belirlenmiştir. Şiddetli diskinezileri veya şiddetli *off* dönemleri olan, gün içinde *off* süresi en az iki saat olan, *off* döneminde postural instabilitesi olan, ağrılı distonisi olan ve *off* süresince

ağır donma yaşayan hastalar -hastalık süresinden bağımsız olarak- cihaz destekli tedavilere uygundur.^[1] Ancak tanımlanan durumlar dışındaki en önemli değerlendirme ölçęęi kısıtlanmış günlük yaşam aktiviteleridir. Cihaz destekli tedaviler apomorfin pompası-sürekli infüzyon, duodopa intestinal infüzyon ve derin beyin stimülasyonu (DBS)'dur.

- Parkinson hastalığında etkisiz cerrahi sonuçlarının üçte biri için neden '**yalnış hasta seçimi**'dir.^[2]

Hasta seçiminde risk/fayda oranı dikkate alınarak hasta cerrahiye yönlendirilir. Parkinson hastasının hastaya özel bulguları ve cerrahi riskleri uzman bir ekip tarafından değerlendirilir. Derin beyin stimülasyonu ekibi hareket bozukluğu uzmanı bir nörolog, bir beyin cerrahı, bir psikiyatrist, bir nöroradyolog ve bir anestezi uzmanından oluşur. Bazı merkezlerde ekibe dahiliye uzmanı, nörofizyolog ve Parkinson hemşiresi de dahil olur. Derin beyin stimülasyonu için ideal hasta erken başlangıçlı, iyi levodopa yanıtı olan ve kontrol edilemeyen motor komplikasyonu olan hastalardır.^[3] Ancak hastaların bazı semptomları levodopaya kısmi yanıt verebilir veya hiç yanıt vermeyebilir. Hasta seçiminde dikkat edilecek en önemli unsur; levodopa yanıtı olmayan semptomların cerrahi sonrası nasıl kontrol edileceğinin planlanmasıdır.

Planlama için aşağıdaki sorular cevaplanmalıdır:

1. Yaş limiti var mı?
2. Cerrahi kontraendikasyonlar var mı?
3. Kognitif disfonksiyon var mı?
4. Levodopa dirençli semptomların fazla olması durumunda (disartri, disfazi, postural instabilite ve yürüme-denge sorunları) ne yapılacak ve hastanın cerrahi sonrası kontrolü nasıl sağlanacak?

YAŞ

Yaş bağımsız bir değişkendir fakat her ne kadar yaş sınırı olmasa da 75 yaş üstü hastalar için cerrahi önerilmemektedir. Ancak hastanın fizyolojik yaşı her zaman takvim yaşından daha fazla dikkate alınır. Çalışmalara bakıldığında

subtalamik çekirdek (STN) ve globus pallidus internus (GPi) DBS olgularının yaklaşık dörtte birinin 70 yaşın üstünde olduğunu görebiliriz. Risk/fayda oranı düşünıldüğünde yaşlı hastalarda kognitif rezerv daha sınırlı, levodopa dirençli semptomlar daha sık, yaşam beklentisi daha kısa ve eşlik eden hastalıklar daha fazladır.^[4]

Cerrahi kontraendikasyonlar: Ameliyat öncesi kontrolsüz hipertansiyon, cerrahi sırasında intraserebral hematoma riskini 10 kat artırır.^[4] Yine kontrolsüz kalp hastalığı, kalıcı inme ve aktif enfeksiyon cerrahi riskleri artırır. Ameliyat öncesi manyetik rezonans (MR) incelemeleri riski artıracak striktürel lezyonlar, faydalanmayı etkileyecek ve cerrahi sonrası davranış sorunlarını davet eden küçük damar hastalığı ve Parkinson-plus sendromlarını ekarte etmek için kullanılır. Manyetik rezonans bulguları klinikte seçilen hastaların %9'unda uygun olmaz ve hastalar cerrahi tedaviden dışlanır. Yine ağır kortikal atrofisi olan hastalarda da ameliyat sonrası subdural hematoma riski yüksektir.

Nöroloji uzmanının kontrol etmesi gereken ve hasta cerrahiye hazırlanırken dikkat edilmesi gereken diğer faktörler şunlardır:

1. Cilt enfeksiyonları
2. Kanama üzerine etkili ilaç kullanımı
3. Ameliyat sırası veya sonrası psikoz ve konfüzyon riski
4. Yüksek doz ve çoklu ilaç tedavisinden daha basit tedavi şemasına geçebilmek:

Dopamin agonistleri ve rasajilin için haftalar önce doz düşürmek ve tedaviyi basitleştirmek.

- İleri evre hastalara tüm tedavilerin beklenen faydaları, olası riskleri ve teknik ve kullanım problemleri anlatılmalıdır.

KOGNİTİF DİSFONKSİYON

Derin beyin stimülasyonu tedavisi için demans kesin dışlama kriteridir.^[5] Bu hastalarda yürütücü işlevlerde ağır etkilenim olur. İleri yaş ve sınırdaki kognitif fonksiyonu olan hastalar özellikle STN DBS sonrası frontal ve yürütücü işlev kayıplarında artma yaşar, verbal akıcılık azalır. Bu bulguların lezyon etkisi ile

olduğu stimülatörü kapatmayla veya voltaj ayarıyla düzelmediği bilinmektedir.

Kognitif işlevlerin standart testlerle değerlendirilerek riskli hastaların belirlenmesi tedavinin başarısında önemlidir. Hastanın nöropsikolojik profili belirlendikten sonra psikiyatri ile konuşularak ameliyat öncesi dönemde yaşanan ağır depresyon, intihar teşebbüsü veya ilaçlardan bağımsız psikotik semptomlar değerlendirilir, ek olarak ailede ağır psikiyatrik hastalık öyküsü sorgulanır. Bu aşamada bazı hastalar dışlanmaktadır. Özellikle ameliyat sonrası ilk bir yılda, dopaminerjik ilaçların hızlı kesilmesinin de etkisiyle STN DBS olgularında intihar riski artmaktadır.^[4] Hastanın öyküsünde intihar teşebbüsü olması ve hastalığı genç yaşta başlayan Parkinson hastaları STN DBS için uygun aday değildirlir.

LEVODOPA YANITI

Cerrahi tedavide tedavi başarısını etkileyen en önemli kriter hastanın semptomlarının levodopaya verdiği yanıtıdır. Özellikle STN DBS için ameliyat sonrası dönemde beklenen motor faydalanma, levodopadan alınan yanıtı benzerlik gösterir. Hastanın levodopaya dirençli bulguları ağırlıkta ise ve esas özürüllükten bu semptomlar sorumlu ise, bu hastalar cerrahi tedaviye uygun değildirlir. Levodopa yanıtını değerlendirirken hastanın en iyi *on* dönemi değerlendirilir ve gerekirse ekstra doz verilerek hasta en iyi *on* döneminde mutlaka görülür. Levodopa sonrası aktif olan (en az 1 saat) hastalar STN DBS için en iyi adaylardır.^[5]

İleri evre Parkinson hastalığında hastayı cerrahi tedaviye yönlendirirken diskinezilerin şiddeti ve tipi önem taşımaz, çünkü hem STN hem de GPi DBS tedavileri diskinezileri kontrol eder. Ancak STN DBS erken ameliyat sonrası dönemde yavaş voltaj artırımını gerektirirken, GPi DBS'de hasta ameliyat sonrası dönemde hızlıca dizkinezilerinden kurtulur.

Hastaların cerrahi tedavisinden faydalanmasını değiştirecek tanımlanmış bir hastalık şiddeti yoktur. Yüksek motor skorları olan hastalarda dramatik düzelmeler kaydedilebilir. Hastanın parkinsonian semptomlar nedeniyle maruz kaldığı özürüllük ve kişisel faktörler cerrahi tedavinin başarısını belirler.

Cerrahi tedaviye hasta seçiminde hastalık süresi birincil bir faktör değildir. Subtalamik çekirdek DBS için seçilen hastalara bakıldığında ortalama hastalık süresinin 7.5 yıl, ortalama motor komplikasyon süresinin üç yıl olduğu görülmektedir. Hastalık süresi uzadıkça cerrahi implantasyon, teknik sorunlar (%17.2) ve intrakraniyal kanama (%1-2) riski artmaktadır.^[4,6] Bu nedenlerle optimal tedaviye rağmen hastanın yaşam kalitesi verileri bozulduğunda, hastalık tanısından emin olmak kaydıyla hasta cerrahi tedaviye yönlendirilebilir. Dirençli istirahat tremor hastaları haricinde genellikle ilk beş yıldan sonra cerrahi tedavi planlanmaktadır.

CERRAHİ HEDEFİ BELİRLEME VE AMELİYAT SONRASI DÖNEMDE HASTANIN TAKİBİ

Talamus VIM DBS; Parkinson hastalığında istirahat tremoru levodopa ve diğer tedavilere dirençli olgularda hedef olarak seçilir. İki taraflı stimülasyon ile hastalarda disartri ve denge sorunları oluşabilir. Diğer bir grup hasta ise yaş ve kognitif profilleri nedeniyle diğer hedeflere uygun olmayan hastalardır: Bu hastalarda şiddetli tremor tek taraflı talamik stimülasyonla rahatlıkla kontrol edilir. Bradikinezi ve rijiditeye etkisizdir.

Subtalamik çekirdek DBS; en çok seçilen uygulamadır. Bradikinezi, rijidite ve tremora etkilidir. İki taraflı stimülasyona bağlı yan etkilerin bir kısmı programlama ile aşılabılır. Hastaların %19'unda diskinezi, parestezi ve disfonisi oluşur ancak geriye dönüşlüdür. Hastaların %41'inde bellek, yürütücü işlevler ve mental hızda yavaşlama yapar. Depresyon ve hipomani açısından hasta takip edilmelidir. Kilo alma ve denge sorunları nerdeyse her hastada görülür. En önemli avantajı dopaminerjik ilaç dozunu azaltmasıdır.^[7]

Globus pallidus internus DBS; tüm kardinal bulgularda etkindir, ancak diskinezide dramatik azalma yapar. Yan etki profili STN DBS'ye göre daha düşüktür. Dopaminerjik ilaç dozu ameliyat sonrası dönemde değişmez.

Derin beyin stimülasyonu cerrahisi için erken ameliyat sonrası komplikasyonlar arasında intraserebral kanama (%2), iskemik inme (%1),

nöbet (%0-3), ameliyat sonrası konfüzyon (%21); takiplerde implant yeri enfeksiyonu (%3-8) görülür.^[4] Özellikle STN DBS sonrasında hastalarda kognitif gerileme; frontal yürütücü işlevlerde bozulma, verbal akıcılıkta azalma ve çalışma belleğinde bozulma saptanır.^[3]

Hastanın cerrahi sonrası takibinde nöromodülasyon ayarları ilk aylarda 1-2 haftada bir yapılır. Ortalama optimal ayar süresi 1-3 ay olarak hastadan hastaya değişiklik gösterir. Sonraki takiplerde hasta altı ay aralarla impedans ve parametrelerin kontrolü için kliniğe çağrılır.

SONUÇ

İleri evre Parkinson hastalığında cihaz destekli tedavilerden biri olan DBS cerrahisi uygun hastaya uygulandığında yaşam kalitesi ölçütlerinde belirgin düzelme sağlanabilir. Ağırlıklı olan STN seçilen hedef olmakla birlikte talamus VIM ve GPi de diğer cerrahi hedeflerdir. Hastanın cerrahiye vereceği yanıtı belirleyen en önemli ölçüt, hastanın bulgularının levodopa yanıtıdır. Özellikle STN DBS sonrası hastanın antiparkinson ilaç dozları düşürülebileceği için ilaç yan etkilerinden de korunulmuş olur. Uygun hastaya, uygun zamanda, uygun nöroanatomik hedefle uygulanan DBS cerrahisi sonrası hastaların tabibi de özen ve sabır gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2012;25:433-47.
2. 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.
3. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1154-61.
4. 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.
5. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011;68:165.
6. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8:67-81.
7. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:376-81.