

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2016.04

Tremorda Fonksiyonel Cerrahi

Functional Surgery in Tremor

Gülcan GÖÇMEZ, Okan DOĞU

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

Antagonist kasların dalgalı ve senkronize kasılmalarından kaynaklanan tremor, nörolojide sık karşılaşılan bir hareket bozukluğudur. Parkinson hastalığı, esansiyel tremor, Holmes tremor, multipl skleroza eşlik eden tremor, ortostatik tremor ve serebellar tremor; tremor ile ilişkili olan hastalıklardır. Tremor için öncelikli tercih edilen tedavi medikal tedavidir. Ancak medikal tedavi ile yeterli yanıt alınamayan seçilmiş hastalarda, uygun yere uygulanmış derin beyin stimülasyonu, tremor için etkili bir tedavi seçeneğidir. Bu yazıda, tremor ile ilişkili olan hastalıklarda derin beyin stimülasyonunun tremor tedavisindeki yeri ve etkinliği özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Derin beyin stimülasyonu; fonksiyonel cerrahi; tremor.

ABSTRACT

The tremor, caused by the oscillation and synchronized contractions of the antagonist muscles, is a common movement disorder in neurology. Parkinson's disease, essential tremor, Holmes tremor, tremor associated with multiple sclerosis, orthostatic tremor and cerebellar tremor are diseases that are associated with tremor. The preferred treatment for tremor is medical treatment. However, in selected patients who do not adequately respond to medical treatment, deep brain stimulation applied to appropriate localization is an effective treatment option for tremor. This article summarizes the place and efficiency of deep brain stimulation in tremor therapy for diseases that are associated with tremor.

Keywords: Deep brain stimulation; functional surgery; tremor.

Tremor, ritmik ve düzenli bir şekilde tekrarlayan sinüzoidal bir santral plan etrafında osilasyon gösteren, nörolojide sık karşılaşılan bir hareket bozukluğudur. Antagonist kasların dalgalı veya senkronize kasılmalarından kaynaklanır. Tremor, etkilenen bölgeye, hareketle ilişkisine, frekansına ve ince-kaba olarak genliğine göre tanımlanır. İstirahat tremoru, kinetik (aksiyon) tremor, postural tremor, ortostatik tremor ve

distonik tremor olarak ortaya çıkış pozisyonuna göre tiplendirilir. İstirahat tremoru en sık idiyopatik Parkinson hastalığında ve rubral tremorda (Holmes tremor) görülür. Postural ve aksiyon tremoru; fizyolojik tremor, esansiyel tremor, primer yazıcı tremor, ortostatik tremor ve serebellar tremorda baskındır.

Tremor, bazal gangliyonlar arasındaki disfonksiyonla ilişkilidir. Bazal gangliyon globus

pallidusun internus (Gpi) parçasından ventrolateral talamusun anterior kısmına GABAerjik lifler gider, bu GABAerjik liflerle Gpi motor kortikal aktiviteyi inhibe eder. Serebellar çekirdekten ventrolateral talamusun posterior kısmına glutaminerjik lifler gider, serebellar uyarı geldiğinde motor kortikal aktivite uyarılır. Tremor, bazal gangliyonlar ve serebellumdan gelen uyarılar ile motor korteksten motor uyarı sonucunda gelişir. Ayrıca serebellum karşılıklı olarak karşı inferior olive çekirdek ile bağlantılıdır. Serebellar çekirdek, inferior olive çekirdeğe GABAerjik inhibe edici lifler gönderir. Inferior olive serebellar kortekste purkinje liflerine eksitator lifler gönderir. Subtalamik çekirdek (STN), bazal gangliyon ve serebellumun birbiriyle ilişkili olduğu tremor devresinde en önemli bağlantı merkezidir.^[1]

Tremor ile ilişkili hastalıklar: Parkinson hastalığı, esansiyel tremor, Holmes tremor, multipl skleroz (MS) hastalığına eşlik eden tremor, ortostatik tremor ve serebellar tremordur.

PARKINSON HASTALIĞINA EŞLİK EDEN TREMOR

Tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabiliteyle beraber Parkinson hastalığının en belirgin motor semptomlarından biridir. İstirahat tremoru Parkinson hastalarının %75'inde ilk motor belirtidir, ilerleyen dönemlerde kinetik ve postural tremor gelişebilir. İstirahat tremorunun ardından vücudun yeni bir pozisyon almasından belirli bir süre sonra beliren, yeniden belirme tremoru Parkinson tremoru için karakteristiktir.^[2] Parkinson tremoru sıklıkla tek taraflıdır, ekstremite distalinde başlar. Asimetri uzun bir süre korunur. Çoğunlukla aynı taraf bacağı ve kola yayılır. Sonraki dönemlerde iki tarafı olabilir.^[3]

Parkinson hastalığının ana bulgularından bradikinezi ve rijidite ile tremor bulgusu farklı patofizyolojik mekanizmalarla oluşmaktadır. Bradikinezi ve rijidite nigrostriatal yollarda dopamin dejenerasyona bağlı gelişirken, tremorun yapılan SPECT çalışmalarına göre nigrostriatal dopamin dejenerasyonu ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Postural tremor serebellotalamo-kortikal yolak ile ilişkilidir.^[3]

Geniş bir farmakoterapi spektrumu olmasına rağmen hastalığın progresyon göstermesi, ilaçlarla indüklenen motor fluktuasyon ve diskinezinin gelişmesi nedeniyle; seçilmiş hastalarda, cerrahi tedavi önemli bir yer tutar.^[3,4]

Derin beyin stimülasyonu (DBS) için iyi aday Parkinson hastaları beş yıldan fazla semptomatik olmalı, levodopaya semptomatik yanıt %25-50'den fazla olmalı, motor semptomlar ciddi disabiliteye yol açmış olmalıdır.

Globus pallidus internus ve STN, Parkinson hastaları için yapılan DBS'de başlangıçtan beri çalışılan çekirdeklerdir. Talamik Vim çekirdek, asıl olarak tremor semptomunun disabiliteye yol açtığı hastalarda bir seçenek olmuştur. Parkinson hastalarında DBS'de en sık tercih edilen yaklaşım STN'dir. Subtalamik çekirdeğe yerleştirilmiş DBS, Parkinson hastalığının hem istirahat hem aksiyon tremorunu tedavi etmekte etkilidir.^[4,5]

Yapılan çalışmalar ile Gpi ve STN'ler kıyaslanmış, motor semptomlar açısından benzer sonuçlar alındığı, sonraki takiplerde de levodopa ihtiyacının azaltılması ile kognitif ve davranışsal semptomlar açısından STN uygulanmış hasta grubundan daha iyi sonuçlar aldığı görülmüştür.^[4]

ESANSİYEL TREMOR

Esansiyel tremor (ET), en sık karşılaşılan tremor nedeni ve en sık görülen hareket bozukluğudur. Altmış yaş üstü nüfusta görülme sıklığı %5'dir. 4-12 hz frekansında postural ve aksiyon tremoru ile karakterizedir. Esansiyel tremor sıklıkla öncelikli olarak üst ekstremite başlangıçlıdır; ancak baş, dil, ses, çene, yumuşak damak, gövde ve bacaklar da etkilenebilir. Su içerken, kaşık tutarken, parmak-burun testinde olduğu gibi amaca yönelik hareket sırasında belirginleşmesi tipiktir.^[6]

Esansiyel tremor %60 oranında familiyaldır ve %50 sıklığında otozomal dominant kalıtım ile geçiş gösterir. Esansiyel tremor progresif bir hastalıktır ancak %25 oranında selim seyrederek.

Esansiyel tremorda öncelikli tedavi medikal tedavidir. Tedaviye cevaplılık oranı %50'dir. Medikal tedavide öncelikli tercih edilen ilaçlar

propranolol ve atenolol gibi beta adrenerjik blokörler, pirimidon ve topiramattır.^[7] Tedaviye dirençli ET demek için ilaç tedavisinde maksimum etkin doza ulaşılmalıdır (Propranolol 300 mg, Primidon 500 mg, Topiramamat 400 mg).^[8]

Esansiyel tremorda bir diğer tedavi seçeneği cerrahi tedavidir. Derin beyin stimülasyonu, medikal tedaviye dirençli ET'de sıklıkla tercih edilen, en geçerli cerrahi tedavi yöntemidir. Talamusun ventral intermediate çekirdeğine uygulanan termokoagülasyon yöntemi geçen yüzyılın ikinci yarısında esansiyel tremor için denenmiş cerrahi tedavi yöntemlerinden biridir. Lezyon etkisine dayandırılarak Esansiyel tremorda tercih edilen bu eski cerrahi yöntem DBS uygulamaya başlandığından beri unutulmuştur. Esansiyel tremorda bir diğer cerrahi yöntem talamotomidir. Derin beyin stimülasyonu talamotominin de büyük oranda yerini almıştır ancak nadir de olsa özellikle DBS'nin başarısız olduğu ya da uygulanmadığı hastalarda uygulanabilmektedir.^[9]

Esansiyel tremorlu hastalara uygulanan DBS'de tercih edilen lokalizasyon için yapılan çalışmalar sonucunda, tremorda etkinliği en başarılı çekirdek; ventral intermediate çekirdek olduğu bildirilmiştir. Posterior talamik bölge, subtalamik bölgedeki caudal zona incerta denenmiştir, ancak etkinliğinin kısıtlı olduğu görülmüştür.^[10]

Esansiyel tremorda DBS için standart hedef ventral intermediate çekirdektir. Bazı son çalışmalarda subtalamik bölgeye özellikle zona incerta ya yerleştirilen DBS'nin tremorda faydalı görüldüğü gözlenmiştir ve kaudal zona incerta alternatif bir hedef haline gelmiştir, özellikle ses tremoru belirgin hastalarda kaudal zona incertayı stimüle etmek tercih edilebilir.^[11] İki taraflı stimülasyonun tek taraflıdan daha etkili olduğu görülmüştür. Buna rağmen her ses tremoru olan hastada düzelme aynı oranda değildir. Bu yanıt farklılığı açısından hastalar cerrahiden önce bilgilendirilmelidir.^[12]

Tek taraflı ve iki taraflı işlemlerin her ikisi de tremorun azalmasında uzun dönemde %40-80 oranında bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Tek taraflı implante edilmiş 15 hasta ile iki

taraflı implant yapılmış yedi hastanın beş yıllık sonuçları gözlenmiştir. Tek taraflı implantlı hastaların hedeflenen ellerindeki düzelme oranı %75, tüm tremorun düzelme oranı %46 iken bu hastaların günlük yaşam aktivitelerinde %51, amaca yönelik hareket sırasında %44 oranında düzelme olduğu görülmüştür. İki taraflı implantlı yedi hastada, beş yılda sol eldeki tremorda düzelme %65, sağ eldeki tremorda düzelme %86, tüm tremorda düzelme %78, günlük yaşam aktivitelerinde düzelme %36'dır. Bu sonuçlarda Vim çekirdeklere iki taraflı yerleştirilmiş implantlarla tremorda daha etkili azalma olduğu görülmüştür.^[7]

HOLMES TREMORU

Holmes tremoru 3-4 Hz frekansında, geniş ve düzensiz amplitüd ile karakterize, aksiyel ve postural tremorun ön planda olduğu rubral tremor ve orta beyin, beyin tremoru olarak da adlandırılmaktadır. Multipl kortikal ve subkortikal bölgelerde oluşan hasarlanmalarla ilgilidir. Sıklıkla üst ekstremitelerin proksimal kısımlarının etkilendiği Holmes tremorunda altta, MS gibi nörodejeneratif hastalıklar, travma, tümör, enfeksiyon, serebral hemoraji ya da vasküler malformasyon gibi vasküler nedenler yatabilir. Patofizyoloji tam olarak anlaşılmamakla beraber serebello-talamo-kortikal ya da dentato-rubro-oliver yolakları etkileyerek geliştiği düşünülmektedir. Holmes tremorunda medikal tedavi komplekstir ve sıklıkla tedaviye dirençlidir. Dopamin modülasyonu ya da serebello-talamik yol üzerine etki eden antiepileptik ilaçlar, levodopa, antikolinerjikler ve dopamin agonistleri gibi çeşitli ilaç tedavileri kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı tutarsızdır, yararı geçici ve sonuçlar çelişkilidir. Medikal tedaviye dirençli Holmes tremoru olan hastalar DBS için iyi aday olmuşlardır. Talamik Vim DBS Holmes tremorundaki etkileri birçok çalışmada vurgulanmıştır. Holmes tremorundaki en iyi etkinin Vim çekirdeğinin çift taraflı uyarımı olduğu görülmüştür.^[13]

MULTİPL SKLEROZ TREMORU

Serebellar ve beyin sapı lezyonları olan MS'li hastaların %80'inde tremor görülür. Sıklıkla geniş amplitüdü 2.5-7 Hz frekansta, postural

ve intansiyonel tremorun belirgin olduğu MS tremorunda; sıklıkla üst ekstremiteler daha az oranda alt ekstremiteler, baş, boyun ve gövde etkilenebilir.

Bazı hastalarda propranolol ya da klonezapam faydalı olsa da MS tremoru sıklıkla medikal tedaviye dirençlidir. Talamusun Vim çekirdeğine uygulanan DBS, medikal tedaviye dirençli ve disabiliteye yol açan MS tremoru için bir seçenektir. Multipl skleroz tremorunda DBS sonuçları, sıklıkla geçici, tutarsız, ET ve Parkinson tremoruna göre daha az düzelme olur. Cerrahiden önce MS hastaları tremor açısından en az bir yıl stabil seyretmelidir. Ciddi serebellar sendromu olan ve önemli talamik lezyonları olan hastalarda DBS denenmemelidir.

ORTOSTATİK TREMOR

Hasta ayağa kalktığı anda gelişen özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan üst ekstremitelerin ve gövdenin de dahil olduğu, 13-18 Hz gibi diğer tremorlara göre yüksek frekanslı bir tremordur. Hastada ayakta durduğunda ve yürüdüğünde denge kaybına yol açar. Elektromiyografi ile kesin tanısı konur. Birçok ilaç denenmiştir ancak tedavi başarısı kısıtlıdır. Benzodiazepinlerden özellikle klonezapamdan fayda görülebilir. Ortostatik tremorda etkili talamik hedef, ET'dekinden çok farklı değildir. Talamik Vim çekirdeğine uygulanan DBS'nin özellikle iki taraflı işlemin faydalı olduğu birçok çalışmada raporlanmıştır.

Tremorlu hastalar için DBS, tremorun büyük oranda azalmasına ve yaşam kalitesinin artmasında etkili bir cerrahi tedavi yöntemidir. Ancak DBS uygulanacak hastalar ve hedefleme yapılacak yer dikkatli seçilmelidir. Tam bir kür olmamakla beraber, tremor kliniğindeki heterojeniteye bağlı olarak tedavi yanıt oranı değişebilmektedir. Buna rağmen, halen medikal tedaviye dirençli tremorlu hastalarda en etkili ve geçerli, yan etki açısından kabul edilebilir bir cerrahi yöntemdir.^[14]

KAYNAKLAR

1. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:85-6.
2. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;68:727-40.
3. Martinez-Ramirez D, Hu W, Bona AR, Okun MS, Wagle Shukla A. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2015;4:12.
4. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Munhoz RP, Fasano A. Programming Deep Brain Stimulation for Tremor and Dystonia: The Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain Stimul* 2016;9:438-52.
5. Guzzi G, Della Torre A, Chirchiglia D, Volpentesta G, Lavano A. Critical reappraisal of DBS targeting for movement disorders. *J Neurosurg Sci* 2016;60:181-8.
6. Hägglund P, Sandström L, Blomstedt P, Karlsson F. Voice Tremor in Patients with Essential Tremor: Effects of Deep Brain Stimulation of Caudal Zona Incerta. *J Voice* 2016;30:228-33.
7. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:378.
8. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics* 2008;5:331-8.
9. Fytagoridis A, Sandvik U, Aström M, Bergenheim T, Blomstedt P. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:258-62.
10. Picillo M, Fasano A. Recent advances in Essential Tremor: Surgical treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22:171-5.
11. Ramirez-Zamora A, Okun MS. Deep brain stimulation for the treatment of uncommon tremor syndromes. *Expert Rev Neurother* 2016;16:983-97.
12. Shah N, Leventhal D, Persad C, Patil PG, Chou KL. A suggested minimum standard deep brain stimulation evaluation for essential tremor. *J Neurol Sci* 2016;362:165-8.
13. Katz M, Luciano MS, Carlson K, Luo P, Marks WJ Jr, Larson PS, et al. Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015;77:710-9.
14. Coenen VA, Rijntjes M, Prokop T, Piroth T, Amtage F, Urbach H, et al. One-pass deep brain stimulation of dentato-rubro-thalamic tract and subthalamic nucleus for tremor-dominant or equivalent type Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:773-81.