

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİSTONİ' NİN TEDAVİSİNDE STEREOTAKTİK
TALAMOTOMİ VE KAMPOTOMİ KOMBİNASYONU**

Dr. Ümit EROĞLU

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA

2013

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİSTONİ' NİN TEDAVİSİNDE STEREOTAKTİK
TALAMOTOMİ VE KAMPOTOMİ KOMBİNASYONU**

Dr. Ümit EROĞLU

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali SAVAŞ

ANKARA

2013

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI**

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Umit EROĞLU	Tarih: 25/06/2013
Anabilim/Bilim Dalı	: Beyin ve Sinir Cerrahisi	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Ali SAVAŞ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Distoni'nin Tedavisinde Stereotaktik Talamotomi ve Kemptomi Kombinasyonu"

Tezin Niteliği: Ana Dal Uzmanlık Tezi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: 1 2 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

- Kabulüne
 Reddine
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği/ oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Cumhur DİNGER
Beyn ve Sinir Cer. Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Ahmet ERDOĞAN
Beyn ve Sinir Cer. Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Ali SAVAŞ
Beyn ve Sinir Cer. Anabilim/Bilim Dalı

Ali Erdoğan

Ullü Kandı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, tezimin tüm aşamalarında hoşgörü ve sabırla yaklaşan, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ali Savaş'a, yol gösterici olan Nöroloji AD öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Cenk Akbostancı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm Nöroşirurji AD öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim. Eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, tüm asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Onur Özgür'al'a teşekkürlerimi sunarım.

Tıp ve uzmanlık eğitimim boyunca bana daima destek olan aileme, bu yorucu süreçte her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkür borçluyum.

Dr. Ümit EROĞLU

Ankara – 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BAZAL GANGLİALAR VE TALAMUSUN GENEL ANATOMİSİ	2
2.1.1. Bazal Ganglialar	2
2.1.2. Talamus	4
2.1.2.1. Ön Grup Çekirdekler	6
2.1.2.2. Lateral Grup Çekirdekler	6
2.1.2.3. Medial Grup Çekirdekler	7
2.2. BAZAL GANGLİALARIN FONKSİYONEL ANATOMİSİ	7
2.3. HAREKET BOZUKLUKLARI.....	9
2.3.1. Hiperkinetik Hareket Bozuklukları	10
2.3.1.1. Distoni	10
2.3.1.1.1. Distonilerin Sınıflandırılması.....	13
2.3.1.2. Myoklonus	17
2.3.1.3. Kore ve Ballizm	18
2.3.2. Akinetik-Rijid Hareket Bozuklukları.....	18
2.3.2.1. Esansiyel Tremor	18
2.3.2.2. Parkinson Hastalığı	19
2.4. HAREKET BOZUKLUKLARI CERRAHİSİNDE ÇEŞİTLİ GİRİŞİMLER VE HEDEFLER	19
2.4.1. Talamotomi	19
2.4.2. Kampotomi.....	21

2.4.3. Pallidotomi	22
2.4.4. Nörostimülasyon	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. HASTA DAĞILIMI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	24
3.2. CERRAHİ PROSEDÜR	26
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	45
ÖZET.....	46
ABSTRACT.....	47
KAYNAKLAR	48
EKLER.....	62
EK 1. ARAŞTIRMA AMAÇLI AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	
EK 2. BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ TREMOR SKALASI	
EK 3. FAHN – BURKE – MARSDEN DİSTONİ DEĞERLENDİRME SKALASI	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC	: Anterior komisür
BG	: Bazal ganglion
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DBS	: Derin beyin stimülasyonu
FBMDS	: Fahn- Burke- Marsden Distoni Skalası
Gpe	: Globus pallidus eksterna
Gpi	: Globus pallidus interna
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple skleroz
Nuc.	: Nükleus
PC	: Posterior komisür
SN	: Substantia nigra
SNe	: Substantia nigra pars kompakta
SNr	: Substantia nigra pars retikülata
SP	: Serebral palsy
STN	: Subtalamik nükleus
UPDRS	: Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Vim	: Nükleus ventralis intermedius

RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Resimler

- Resim 2.4.1** Ventrikülografi ile derin beyin yapılarının hedeflenmesi
1985 öncesinde uzun yıllar stereotaktik uygulamaların temel
yöntemini oluşturmuştur. 20
- Resim 2.5.1.** Schaltenbrand stereotaksik beyin atlasında örnek hedef
noktalar 22
- Resim 3.1.1.** Stereotaktik çerçevenin yerleştirilmesi 26
- Resim 3.1.2.** Pre-op yapılan bilgisayarlı tomografisi yardımıyla AC/PC
hesaplanır 26
- Resim 3.1.3.** Kıvrık elektrod sayesinde kempotomi daha efektif
yapılabilmektedir 27
- Resim 3.1.4.** Nöromonitorizasyon altında, hedef bölge yapılar lezyon
elektroduna yakın ölçülerdeki makroelektrotlarla farklı
frekanslarda stimüle edilir. Uyanık hastada bu stimülasyona
alınan cevaplara göre fonksiyonel değerlendirme yapılır 28
- Resim 3.1.5.** Solda sagittal yönde oluşmuş kempotomi lezyonu, aynı
hastada sağda ise talamotomi lezyonu görülmektedir (kırmızı
ok), altta koroner ve sagittal kesitlerde lezyon görülmektedir
(kırmızı ok). 29

Şekiller

- Şekil 2.1.** Zona inserta ve Forel alanlarının anatomik yeri 4
- Şekil 2.2.** Hassler ve Anglo- Amerikan terminolojisi 5
- Şekil 2.3.** VIM ve sinaptik yolaklar 9
- Şekil 4.1.** Primer jeneralize distonili hastaların pre-op ve post-op
distoni skoru 34
- Şekil 4.2.** Primer distonik tremorlu hastaların pre-op ve post-op tremor
skoru 34

Şekil 4.3.	Sekonder jeneralize distonili hastaların pre-op ve post-op distoni skoru.....	35
Şekil 4.4.	Sekonder distonik tremorlu hastaların pre-op ve post-op tremoru skoru.....	35
Şekil 4.5.	Sekonder hemidistonili hastaların pre-op ve post-op distoni skoru	36
Şekil 4.6.	Primer + sekonder jeneralize distoni hastaların pre-op ve post-op distoni skoru.....	36
Şekil 4.7.	Primer + sekonder distonik tremorlu hastaların pre-op ve post-op tremor skoru.....	37
Şekil 4.8.	Distonili hastaların cerrahi iyileşme oranları.....	37
Şekil 4.9.	Cerrahi iyileşme yüzdeleri.....	38

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 3.1. Distonik hastaların etyolojiye göre dağılımı.....	25
Tablo 4.1. Etyolojiye göre cerrahi başarı oranları.....	32
Tablo 4.2. Distoni türüne göre başarı oranları	32

1. GİRİŞ

Hareket bozuklukları için cerrahi tedavi 20. Yüzyılın ilk yarısından itibaren uygulanmaktadır. Hareket bozukluğu cerrahisinin, akademik açıdan fonksiyonel ve stereotaksik nöroşirurjinin en yüksek noktasını oluşturduğunu söylemek mümkündür. Fonksiyonel anatomi ile ilgili artan araştırmalar ve son zamanlarda nörofizyoloji ve nöromonitorizasyon tekniklerindeki gelişme ile hareket bozukluklarının cerrahi tedavisine ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

Distoni, Parkinson hastalığı ve Tremor sonrası en sık görülen hareket bozukluklu hastalığıdır. Bugüne kadar Primer ve Sekonder distonili hastalar için birçok cerrahi çalışma ve araştırma yapılmıştır. Distoni hastalığının patofizyolojisinin halen tam olarak anlaşılammış olması bu hastalığın cerrahi tedavisinde standard bir prosedür oluşmamasına neden olmuştur.

Bu çalışmadaki amacımız, daha önce rutin olarak uygulanmayan Talamotomi ve Kampotomi kombinasyonunun uygulandığı distonik hastalarda cerrahi sonuçların elde edilmesi ve bu sonuçların diğer yöntemlerle karşılaştırılarak distoninin cerrahi tedavisindeki yerinin ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAZAL GANGLİALAR VE TALAMUSUN GENEL ANATOMİSİ

2.1.1. Bazal Ganglialar

Subkortikal yerleşimli, vücudun motor fonksiyonunda görevli çekirdek yapılarıdır. Temel bazal ganglialar;

1. Nuc. kaudatus: Talamusun lateralinde yer alır. Kaput, korpus ve kauda olmak üzere 3 bölümü vardır. Temel afferent nukleustur (1).

1a) kaput nüklei kaudati: En kalın bölümdür ve foramen interventrikülarenin önünde yer alır. Kaput nüklei kaudati ile putamen arasında kapsula internanın krus anterioru geçer. Putamen ve nukleus kaudatusa neostriatum veya striatum denir (1).

1b) korpus nüklei kaudati: Foramen interventrikülare seviyesinden başlar ve talamusun arkasından dışarıya doğru seyreder. Talamus ile arasında bulunan sulkusa, terminal sulkus denir ve bu sulkustan *v. talamostriata* geçer (1).

1c) kauda nüklei kaudata: Talamusun arka ucundan başlar ve corpus amigdaloidum da sonlanır. (1).

Substantia nigra: Melanin pigmenti içermesi nedeniyle koyu renklidir. mesensefalonda krus serebri ile tegmentum arasında yer alır. Pars kompakta ve pars retikularis denen bölümleri mevcuttur (1).

Putamen: Nuc. kaudatus ile birlikte yapısal olarak birbirine benzer ve her ikisine striatum denir. Temel afferent nukleustur (1).

Globus pallidus: Temel efferent nukleustur. Medialis, lateralis ve ventralis denen bölümleri mevcuttur. Putamen ile birlikte nuc. lentiformisi oluşturur (1).

Subtalamik nükleus: Talamusun hemen altında, kapsula internanın medialinde ve substantia nigranın lateralinde yer alır. Zona inserta ile talamus ventral nukleuslarından ayrılır. (2)

Forel Sahaları

Forel H: Nuc. ruberin anteriorunda yerleşir. Prerubral alan da denilmektedir. Globus pallidusta gelen efferent liflerin oluşturduğu alandır. Bu lifler ansa lentikularisi oluşturur. Ayrıca bu alanda tr. rubrotalamicus ve tr. dentatotalamicus lifleri de bulunur (3).

Forel H1: Globus pallidus'tan çıkarak nuc. subthalamicus'un dorsalinden geçen efferent liflerin oluşturduğu alandır ve fasikulus talamicus adı da verilmektedir. H alanı ile talamus arasındaki sahadır (4).

Forel H2: Globus pallidustan çıkan liflerin bir kısmı kapsula internayı çaprazlayarak geçer. H alanı ile nuc. subtalamicus arasındaki alandır ve fasikulus lentikularis olarak adlandırılır (5).

Forel alanından 5 fiber ağ geçer bunlar (6);

Pallidofugal fiberler: nükleus kampi Foreli de sonlanır ve fiberleri prerubral tracttan nükleus rubere iletir.

Rubrotalamic ve serebellotalamic fiberler: nükleus ventralis lateraliste sonlanan motor ve premotor alandan alınan impulsların Forel alanından geçer. Ayrıca buradan rubropallidal ve seerebellopallidal fiberlerde geçer.

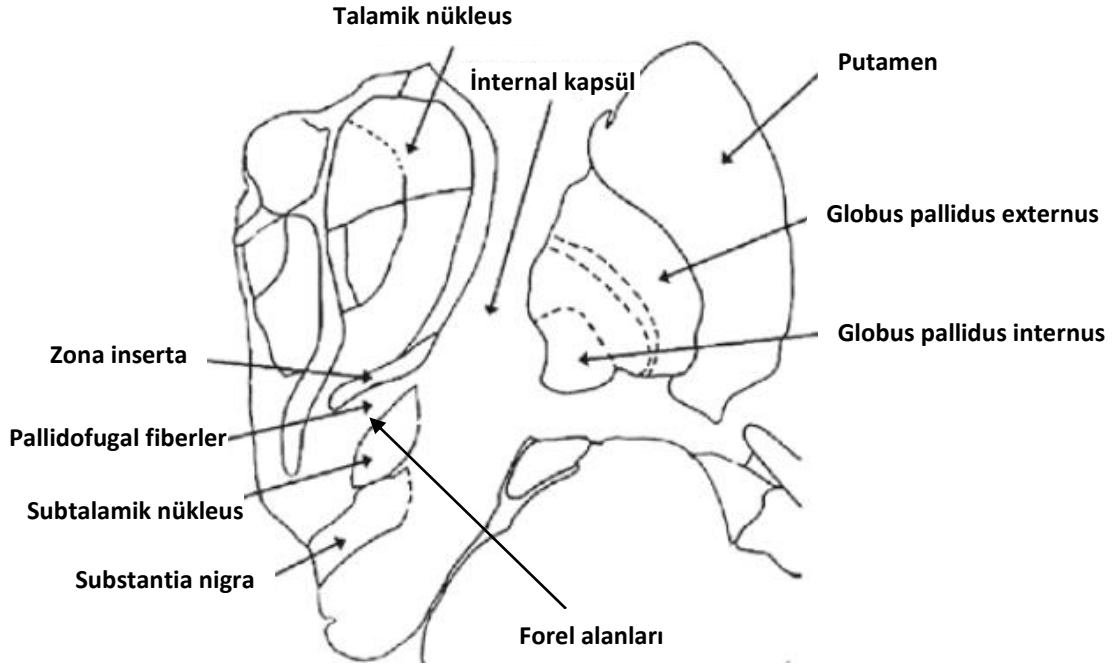
Kortikofugal fiberler: motor korteksten aldığı inputları prerubral alana taşır. Ayrıca prerolandik alandan çıkıp rubere giden fiberler, sylvian ve rolandik operkulumdan çıkıp rubere giden fiberler geçer (4).

Hipotalamofugal fiberler: ventromedial hipotalamik nükleus ile posterior hipotalamik alanı birbirine bağlar.

Rhombensefalon ve mesensefalonun tegmentumun' dan çıkan fiberler Forel sahasından geçerek retiküler formasyona ulaşır (4).

Zona inserta: Embriyolojik olarak ventral talamustan derive olur. Mesensefalondaki formasyo retikularis, talamusun altında, subtalamusta zona inserta olarak devam eder (5). Zona inserta fasikulus lentikularis ile fasikulus talamika arasında yer alır. İnternal kapsül medialinde, talamus ventralinde bulunur. Tektum mesensefalikum, nuc. ruber ve tegmentum mesensefalikum ile bağlantı kurar. Optik ve vestibüler impulsları düzenleyerek globus pallidusa iletir. Zona inserta afferentlerini bazal gangliyalardan, asenden retiküler aktive edici sistemden ve motor ve limbik sistemden alır. Efferentlerini ise talamusun sentromedian, anterior ventral ve ventrolateral nükleuslarına, serebelluma ve kortekse yollar (7).

Farelerde yapılan çalışmalarda 4 alana ayrılmıştır (6). Bunlar rostral, dorsal, ventral ve kaudal kısımlarıdır. Kaudal kısma zona insertanın motor parçası da denir. Zona inserta, hipotalamus ile beraber beyinde melanin hormonunun üretilmesindeki en önemli alanlardan biridir. Tremoru olmayan normal insanlarda Zona insertanın 5-40 Hz'lik stimülasyonları sonucunda tremor meydana geldiği görülmüştür.



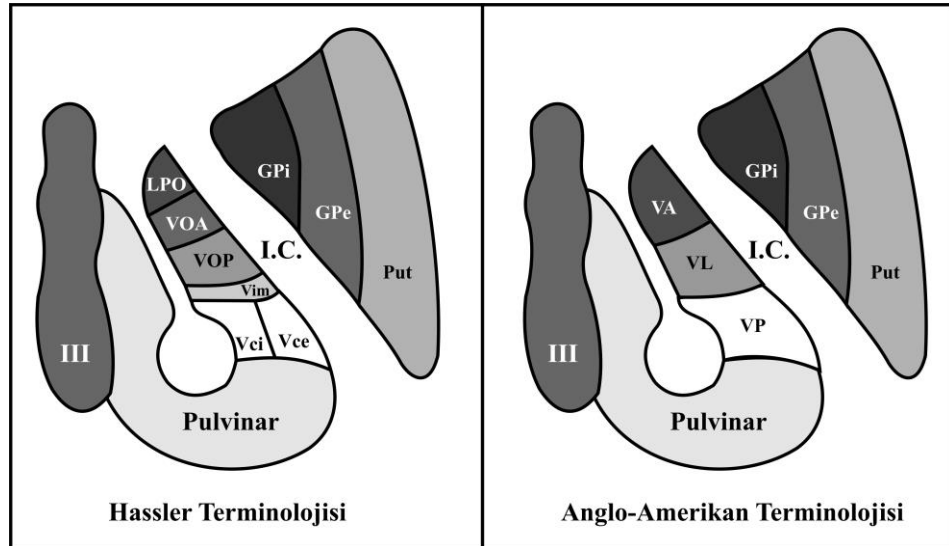
Şekil 2.1. Zona inserta ve Forel alanlarının anatomik yeri

2.1.2. Talamus

Diensefalonun en büyük kısmını oluşturur. Koku duyusu hariç tüm duyuların istasyon yeridir. Öndeki çıkıntıya tuberkulum anterior talami ve arkadaki çıkıntıya ise pulvinar denir ve kollikulus superior 'un üzerine yerleşir. Lateral yüzleri kapsula interna yardımıyla nükleus lentiformisten ayrılır. Alt yüzü hipotalamus arka tarafında ise mesensefalon bulunur. Talamusun iç yüzü 3. ventrikülün yan duvarlarının süperior yarısını oluşturur. Talamusun ortasında uzanan oluğa sulkus koroideus adı verilir. Pleksus koroideus ventrikülü lateralisin bir kısmı bu oluk içinde bulunur. Nuc. kaudatus ile talamus arasındaki oluğa sulkus terminalis denir. Talamostriat superior ven ve stria terminalis bu olukta bulunur (5). Talamus alt parçası ile mesensefalonun tegmentum parçası bir bütün halindedir ve bu bölüme subtalamus (talamus ventralis)

denir. Üst yüzey stratum zonale diye adlandırılan beyaz cevher dokusuyla örtülüdür. Dış yüzünde ise lamina medullaris externa bulunur ve kapsula interna ile komşudur. Lamina medullaris externada korteks ile talamusu birbirine bağlayan tr. kortikotalamikus ve tr. talamokortikalis bulunur. Lamina medullaris interna denilen beyaz cevher tarafından talamus medial ve lateral olmak üzere ikiye ayrılır (5). Lamina intermedullaris interna içinde afferent ve efferent lifler geçer. Bu lamina anterior superiorda bir yaprak gibi ikiye ayrılır. Bu yaprağın arasında önünde bulunan çekirdeklere ön grup, yaprağın arasında iç yüzeyinde kalan çekirdeklere medial grup ve lateralinde kalan çekirdeklere lateral grup çekirdekler denir. Ayrıca talamusun diğer küçük çekirdekleri de mevcuttur. Güncel olarak talamus anatomisi için Hassler ve Anglo-Amerikan terminolojisi kullanılmaktadır. Anglo-Amerikan terminolojisine göre; talamusun ventrolateral çekirdeği, ventralis anterior (VA), ventralis lateralis (VL) ve ventralis posterior (VP) olarak anteriordan posteriora doğru ayrılır.

Hassler terminolojisine göre ise yine talamusun ventrolateral çekirdeği, lateral polaris (LPO), ventralis oralis anterior (Voa), ventralis oralis posterior (Vop), ventralis intermedius (Vim) ve ventralis kaudalis (VC) olarak ayrılmaktadır (8, 9). (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Hassler ve Anglo- Amerikan terminolojisi

GPi: globus pallidus interna, GPe: globus pallidus externa, Put: putamen, İK: internal kapsül, LPO: lateropolaris, VOA: ventralis oralis anterior, VOP: ventralis oralis posterior, Vim: ventral intermedius, Vci: ventralis kaudalis interna, Vce: ventralis kaudalis externa, III-3. Ventrikül, VA- ventral anterior, VL- ventral lateral, VP- ventral posterior.

Hassler terminolojisine göre talamus anatomisi kısaca aşağıdaki gibidir.

2.1.2.1. Ön Grup Çekirdekler

Nuc. Anteriores talami: talamus tuberkulum anterius talami kısmında bulunur. Nuc. anteroventralis, nuc. anterodorsalis ve nuc. anteromedialis olarak üç bölümü vardır. Limbik sistemin bir parçası olarak görev alır.

2.1.2.2. Lateral Grup Çekirdekler

Lateral grup çekirdekler dorsal ve ventral olmak üzere ikiye ayrılırlar. Dorsal kısımdaki çekirdeklere nuklei dorsalis talami ve ventraldeki çekirdekle ise nuklei ventralis talami denir (5).

1. Nuc. Dorsalis talami: limbik sistemle ilgilidir. Nuc dorsalis anterior, nuc dorsalis posterior ve nuc puvarianis olmak üzere 3 çekirdek grubuna ayrılır.

2. Nuc. Ventralis Talami: nuc. ventralis anterior, nuc. ventralis intermedius ve nuc. ventralis posterior olarak üç çekirdek grubuna ayrılır.

nuc. ventralis anterior: Lateral grup çekirdeklerdendir. Motor korteks ile korpus striatum arasında bulunur. Afferentlerini substantia nigra ve globus pallidus pars retikülatadan alır ve motor, premotor ve suplementar motor kortekse projekte eder.

nuc. ventralis intermedius: (Vim): Talamusun ventrolateral nükleusu, nuc. ventralis intermedius (Vim) ve nuc. ventralis oralisten (Vo) oluşur. Guiot tarafından ventral talamik çekirdeklerin tremorda önemli olduğu gösterilmiştir. Vim nükleus ağırlıklı olarak serebellar derin çekirdeklerden input alır ve primer motor kortekse projekte eder. Motor korteks projeksiyonları pons yoluyla serebelluma geri döner, Vim serebellar-motor kortikal döngüde bir istasyon olarak faaliyet gösterir (6). Bağlantıları anterior ile aynıdır. Substantia nigra, globus pallidus, serebellum (nuc. dentatus) ve nuc. ruber' den inputları alır ve motor ve premotor kortekse projekte eder.

nuc. ventralis posteriores: Subtalamusun arkasında yer alan bu çekirdek korpus lusi olarakta bilinir. Kas, tendon ve bağlardan gelen proprioseptif duyu ile deriden gelen duyu impulsları burada sonlanır. Lateral ve medial olmak üzere ikiye ayrılır. Nuc. ventralis posterolateralis parçası lemniskus medialis ve lemniskus

spinalisten duyu impulslarını alır. Nuc. ventralis posteromedialis kranial sinirlerden gelen duyu impulsları ile ilişkilidir. Subtalamusun korpus striatumla bağlantısını sağlar. Motor yolların iletiminde görevlidir. Globus pallidus üzerinde inhibitör etkisi mevcuttur.

2.1.2.3. Medial Grup Çekirdekler

Nuc. medialis talami dorsalis ve ventralis olarak ikiye ayrılır.

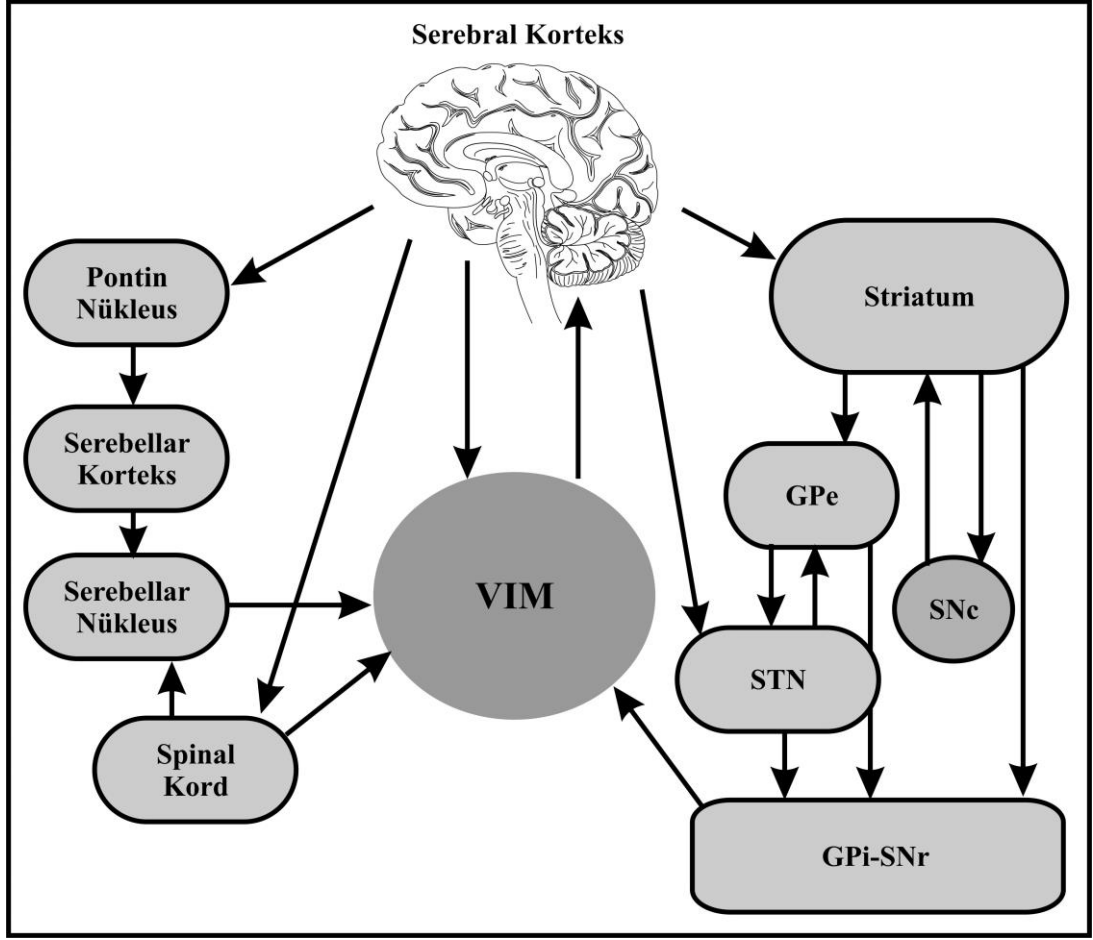
1. nuc. medialis dorsalis: limbik sistem ile ilgili çekirdek grubudur. Hipotalamus ile bağlantısı mevcuttur.

2. nuc. medialis ventralis: limbik sistemle ilgilidir, hipokampus ile gyrus parahippokampus arasında bağlantı kurar.

2.2. BAZAL GANGLİYALARIN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

Bazal gangliolar memeli beyninde subkortikal yerleşimli, motor, limbik ve kognitif fonksiyonlarda görevli çekirdeklerdir. Bazal gangliolar genel olarak striatum (nükleus kaudatus ve putamen, nuc. accumbens), subtalamik nükleuslar, substantia nigra ki bu da dopaminerjik nöronları içeren substantia nigra pars kompakta (SNc) ve GABAerjik nöronları içeren substantia nigra pars retikülata dan (SNr) oluşur **(10)**. Bazal gangliolar fonksiyonlarını 3 temel nörotransmitter tarafından sağlar. Bunlar GABA, glutamat ve dopamindir. Striatum ve subtalamik nükleus bazal ganglia siklusundaki temel ekstrinsik bilgi giriş yerleridir. Serebral korteks ve intralaminar talamik çekirdek; striatum ve subtalamik nükleusa eksitator gabaerjik afferentleri sağlayan iki ana kaynaktır. Striatum ve talamus ayrıca SNc ve ventral tegmental alandan (VTA) dopaminerjik inputları alırken, dorsal raphe nükleusundan (DR) serotonerjik inputları alır **(11)**. Normal hareket, striatumun glutamerjik inputları serebral korteksten aldığı ve GABAerjik outputları substantia nigra pars kompakta (SNc) ve globus pallidus internaya (GPi) aktardığı, kortikal-bazal ganglia-talamokortikal siklus tarafından kontrol edilir. Bu yapılar özellikle medial ve ventral talamik nükleusların olduğu talamik çekirdeklere GABAerjik projeksiyonları yollar **(11)**. Bu talamik nükleuslar eksitator glutamerjik outputları motor fonksiyonda görevli serebral korteks parçasına iletir **(12, 13)**. Bazal ganglion bağlantıları kabaca genel olarak afferent ve efferent olarak ikiye ayrılır.

Nuc. kaudatus ve putamen (striatum) temel afferent n kleustur. Globus pallidustan başlayan efferent yol direkt ve ya indirekt yolak aracılığıyla talamus çekirdeklerine ulaşır **(14)**. Direkt yolda korteksten putamene gelen iletiler doğrudan GPi ve SNr 'ye ulaşır ve talamus üzerinden serebral kortekse geri dönerler. İndirekt yolda yine korteksten putamene gelen iletiler, GPe ve STN 'ta daha sonra da globus pallidus medialiste sinaps yaparlar ve talamus üzerinden kortekse ulaşırlar **(15)**. Direkt yol kortekste motor alanın harekete geçmesine neden olurken, indirekt yol bu aktivite üzerine inhibe edici rol oynar **(16)**. Motor hareket başlayacağı zaman hangi yolun aktive olacağı SNc tarafından belirlenmektedir **(17)**. Normalde SNc direkt yolun aktive edilmesini sağlar. Direkt yol Dopamin 1(D1) reseptörleri ile kontrol edilirken, indirekt yol D2 reseptörleri tarafından kontrol edilir **(11)**. Dopamin D1 reseptörlerine bağlandığında direkt yol uyarılır ve talamustan serebral kortekse giden pozitif feed-back artar. D2 reseptörlerine bağlandığında inhibitör etkiyle indirekt yol inhibe olur. Talamustan kortekse giden negatif feed back azalır **(18)**. Dopamin direkt yolu uyarıp, indirekt yolu inhibe ederek korteks aktivasyonunu artmasına neden olur. Direkt ve indirekt yolun ortak durağı olan lobus pallidustan çıkan efferent liflerin bir kısmı Forel Sahaları denilen alanlardan geçerek talamusa ulaşır **(19)**.



Şekil 2.3. VIM ve sinaptik yollar

2.3. HAREKET BOZUKLUKLARI

Hareket bozuklukları, hareketin akıcılığı, hızı, kalite ve kolaylığını bozan nörolojik sistem hastalıklarıdır. Hareket bozukluklarının yaşam kalitesi üzerine derin etkileri olabilir. Hareket bozuklukları kavramı istemsiz veya anormal hareketleri tariflerken diğer taraftan da bu istemsiz hareketlere neden olan sendromları ifade eder (20). Çoğu hareket bozukluğu hastalıkları bazal ganglion disfonksiyonları ile ilişkilidir bu yüzden hareket bozuklukları hastalıklarına ekstrapiramidal sistem hastalıkları veya bazal ganglia (BG) hastalıkları da denilmektedir. Hareket bozuklukları genel olarak 2 gruba ayrılır. Bunlar Hiperkinetik ve Akinetik-Rijid Hareket Bozukluklarıdır (21, 22).

2.3.1. Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

2.3.1.1. Distoni

1888 yılında Gowers ve 1911 yılında Oppenheim tarafından tariflenmiştir. İstemsiz, tekrarlayıcı, bükücü, döndürücü ve süreğen kas kasılmalarıyla karakterizedir (23, 24). Agonist ve antagonist kaslar simultane kasılırlar. Tutulum cinsiyet farkı gözetmez.

Bazal ganliya- talamokortikal motor siklus presentral ve postsentral sensorimotor alanlardan başlar ve putamen, Gpi, Gpe, SNr, STN ve motor talamus (ventralis lateralis pars oralis (VOP), ventralis anterior (VA)) alanlarında geçerek aynı presantral motor alanlara geri döner. Striatum bazal gangliyaların temel girdi yapısını oluştururken Gpi ana çıktı yapısını oluşturur. Striatum, Gpi' ye direkt ve indirekt yollarla etki eder (22). Subtalamik nükleustan Gpi veya SNr' ya olan yollar dışında tüm bazal gangliya yolları inhibitör etkiye sahiptir. Hipokinetik hareket bozukluklarında aşırı Gpi çıktılarında artma suçlanırken, hiperkinetik hareket bozukluklarında anormal Gpi çıktılarının azalması sorumlu tutulmuştur. Distoni patofizyolojisi tam olarak çözülememiştir. Ancak artmış direkt yol aktivitesi, Gpi' nin putamen tarafından aşırı inhibisyonunun distoniye neden olabileceği savunulmuştur (22).

Ağrı servikal distoni ve tortikolis dışında nadirdir (25). Korteks, medullo spinalis ve beyin sapında inhibitör nöronal kusur mevcuttur. Fakat patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Genetik geçişli distonilerde PET çalışmalarında mesensefalon ve talamusta metabolik aktivite artışı gösterilmiştir (26, 27, 28). Distonik kasılmalar yorgunluk ve stresle artarken tipik olarak uykuda kaybolur. Fokal distoniler tüm primer distonilerin %90'nını oluştururlar (29). Servikal distoniler fokal distonilerin çoğunu oluşturmaktadır (30). Postural tremor servikal distonisi olan hastaların %25'inde görülmektedir. Distoniler kas tutulum yerlerine, başlangıç yaşı ve sebep olan nedenlerine göre sınıflandırılmaktadır (20, 31). Distoniye bir neden bulunamadığında Primer-İdiyopatik distoni olarak isimlendirilir. Bazal ganliyonları etkileyen hastalık varlığında ise Semptomatik Distoni ismi verilir (23, 24).

Distoni Patofizyolojisi: Distoni patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır ancak yeni gelişen nörofizyolojik ve görüntüleme yöntemleriyle hastalığın progresi daha iyi anlaşılabilir hale gelmiştir. Kas içciklerine gelen inputların anormal işlenmesi distonideki en önemli patofizyolojik faktördür (32). Antagonist kasların aşırı kasılması önemli fizyolojik işaretlerden biridir. Bir vücut bölgesinin istemli hareketleri sırasında distonik vücut bölgesi daha çok kasılır buna overflow- taşma fenomeni denir (33). Distoni sırasında uygulanan duyuşal uyarı sırasında distonik hareketler bazen kısa bir süreliğine kesilebilir bu olaya sensory trick- duyuşal hile adı verilir. Distoninin bir diğer özelliği ise pasif kısaltılmış kasların paradoksal kasılmasıdır buna Westphal fenomeni denir (21, 34). Fakat bu fenomen distoniye özgü değildir, Parkinson ve spastisitede de görülebilir.

Transkranyal manyetik sitümülasyon ve eşleştiriilmiş ek çalışmalarda distonili hastalarda intrakortikal inhibisyon defekti tespit edilmiştir (35). 18- flurodeksoglukoz PET taramada elde edilen lentiform-talamik metabolik disasiyasyonun; putamenopallidal inhibitör yolun aşırı aktivitesine bağlı olarak gelişebileceği düşünölen hareket bozuklukları için destekler bir kanıt olduğu düşünölmüştür (26, 36, 37, 38). Daha sonra yapılan çalışmalarda distonide 2 tür metabolik değişiklik tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi uykuda, distonik hareketler yok iken lentiform nükleus ve serebellum artan metabolik aktivite iken ikincisi uyanık istirahat halindeyken midbrain, talamus ve serebellumda bulunan metabolik aktivite artışlarıdır (39, 40, 41). Primer distonili hastaların otopsi çalışmalarda anlamlı patolojik lezyonlar görülmezken, sekonder distonili hastalarda yapılan otopsi çalışmalarda bazal ganglia ve sıklıkla putamen ve rostral brainstemde lezyonlar bulunmuştur (27, 42).

Distonide Genetik: Distoni genetiği için bugüne kadar bir çok genetik çalışma yapılmıştır. Çocukluk çağı başlangıçlı distonili hastalarda genellikle otozomal dominant geçiş paterni gözlenir. Otozomal geçişli distoniye anlamadaki en önemli ilerleme 9. kromozomun q32-34 alanındaki DNA markerlarının (TOR1A, DYT1) belirlenmesiyle oluşmuştur (43).

9q34 lokusunda TOR1A geninin 5. ekzonunda bir 3-bp (GAG) delesyonu tespit edilmiştir. Bu gen torsinA denilen bir ATP bağlayıcı proteinin kodlanmasında görevlidir. Bu önemli buluş bu distoni formunda hücreşel araştırmaların daha etkin

ve verimli olmasını sağlamıştır. TOR1A torsinA yı kodlar (44). torsinA beynin sıklıkla hipokampus, substantia nigra pars kompakta ve serebellumda ekspres olur. Her ne kadar torsin A nın fonksiyonu tam olarak anlaşılammış olsada, sıklıkla dopaminerjik nöronlarda eksprese olan bir AAA+ (ATPaz ilişkili hücresele aktivite) grubu şperone aktivitesine sahip bir ATPaz proteindir. Bir çok çalışmada torsinA nın sitoplazma zarında endoplazmik retikuluma yapışık şekilde biriktiğini göstermiştir (45). Diğer genetik çalışmalarda DYT1distonide perinükleer inklüzyon cisimciklerinin midbrain retiküler formayosunda, pedinkülopontin nükleusun periaquaduktal gri maddesinde, cuneiform nükleusta, ve mesensefalonun griseum merkezinde olduğu bulunmuştur (36, 37, 38). Transgenik TOR1A farelerde değişiklik gösteren düzeyde hiperkinetik hareket fenotipi gözlenmiştir (46).

TorsinA aynı zamanda PD' li hastalarda Lewy cisimciklerinde sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri olarakta bulunmuştur. torsinA aynı zamanda ATPaz özelliği nedeniyle, vezikül füzyonu, mitokondriyal fonksiyonlar ve protein translokasyonu gibi özelliklere sahiptir. Bu nedenlerden dolayı TorsinA daki mutasyon ER bütünlüğünde, membran geçirgenliğinde ve hücresele enerji sürecinde etkili olmaktadır (47, 48). Tek GAG delesyon mutasyonu olan TOR1A (DYT1) sıklıkla erken on-set distonide görülmektedir. Bu tür hastaların %90 nına Askenazi Yahudilerinde karşılaşılmaktadır. Bu populasyonda 5 ile 10 kat arasında erken on-set distoni görülme insidansı artmıştır (49, 50, 51, 52). DYT1 genini taşıyan her 3 kişiden biri distoni kliniği ile kendini göstermiştir (53). Buna rağmen Yapılan 18F-flurodeoksiglukoz PET taramalarında, bu geni taşıyan semptomatik olan ve semptomatik olmayan bireylerde aynı şekilde metabolik anormallikler tespit etmiştir (44, 36, 37, 38, 54).

Tipik olarak DYT1 distoni, el ve ayakla başlar ve daha sonra jeneralize olan erken on-set distoni olarak karşımıza çıkar (55, 56). Torsion distonili hastalarda değişik gen (DYT6, DYT7, ve DYT13) mutasyonları tariflenmiştir (57). Aile breylerinde sıklıkla kranioservikal distonisi ve uzuv distonisi olan Alman Amerikan mennonit ailesinde 8p21-q22 gene lokusunda mutasyon tespit edilmiştir (58).

Dopamin reseptör distoni (DRD) DYT5 geni olarak belirlenmiş olup, yürüme veya koşma ile var olan ayak distonisi şeklinde karakterize otozomal dominant kalıtım paterni gösteren bir erken çocukluk çağı distonisi ile ilişkilidir (59).

tarafından DRD geninin en çok 14. kromozomda haritalandığı gösterilmiş ve GTP-siklohidrolaz-1 (GCH1) geninde 4 bağımsız mutasyon keşfedilmiştir. GCH1, tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz ve fenilalanin için doğal bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin (BH4) sentezindeki ilk basamak için katalizör etkiye sahiptir (60).

2.3.1.1.1. Distonilerin Sınıflandırılması

Distoni sıklıkla, distoni şiddeti, klinik özellikleri, yerleşim yeri, başlama yaşı ve etyolojisine göre sınıflandırılmaktadır. 26 yaş öncesinde başlayan distoniler erken başlangıçlı ve 26 yaş sonrası başlayan distoniler geç başlangıçlı distoniler olarak adlandırılırlar. Ama genel olarak distoniler primer ve sekonder distoniler ayrıca genel, fokal ve segmental distoni olarak ayrılmaktadır (20, 23, 24, 31). Kısaca distoni sınıflamaları;

Etyolojiye Göre Distoni

İdyopatik torsiyon distonisi (Primer distoni): Primer torsiyon distonisi otozomal kalıtım paternine sahiptir. Her yaş grubunda görülebilse de genellikle çocukluk veya adölesan yaş grubunda boyunda ve trunkal anormal hareketler halinde başlayıp daha sonra hızlı bir şekilde generalize olma eğilimindedir. Ortalama ortaya çıkma yaşı 12 dir. En sık görülen formu, Oppenheim distonisi de denilen, 9q34.1 kromozomunun uzun koluyla ilişkili genetik mutasyonu sonucu oluşan distonidir. Distoniye sebep olan bu gene DYT1 geni ismi verilmiştir (32). Bu gen (DYT1) torsinA denilen bir ATP bağlayıcı proteini kodlar (36, 37). Bu protein özellikle dopamin fonksiyonları ile bağlantılı olduğu düşünülen SNc nöronlarında oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Askenazi Yahudilerinde yaygın ailesel distoni olguları bildirilmiştir (51, 52). Fonksiyonel nöro-görüntüleme yöntemlerinde lentiform nükleus ve premotor kortekste uygunsuz aşırı aktivite artışı gözlenmiştir.

Sekonder (semptomatik distoni): Bu grup distoni; enfarkt, tümörler, travmalar, metabolik hastalıkları gibi merkezi sinir sistemini etkileyen durumlar sonucu görülürler. Bu nedenle, sıklıkla distoni-plus sendromları olarak isimlendirilir. Birçok dış faktör sekonder distoni gelişmesine neden olabilmektedir. Bazal ganglia ve talamusta yapısal bozukluğa neden olabilen, serebrovasküler hastalıklar, tümörler ve demiyelinizan hastalıklar etyolojide yer alabilir. İlerlemiş distoniler, perinatal

asfiksi ve ya kernikterusu takip eden uzun yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Genel kabul gören görüşe göre ağır kafa travmaları sonrası sıklıkla görülen sekonder distoni şekli hemidistonidir **(61)**. Sekonder distonilerin en sık nedeni serebral palsiye bağlı olarak görülen koreatatoz ile seyreden distonidir **(23, 24)**.

Serebral palsy sekonder distoninin genetik kökenli olmayan en sık sebebidir. Her 1000 canlı doğumun 2-3'ünde serebral palsy görülmektedir. Serebral palsili hastalarda distoni görülme insidansı % 15 olarak bildirilmiştir. Serebral palside hasarda genellikle progresyon görülmez. Bu nedenle distoni erken yaşlarda başlar ama hızlı bir ilerleme beklenmez. Bazal gangliyal ve kortikal sıklustaki anormallikler ile distoni arasındaki ilişki tam olarak çözülememiştir. Ancak hipoksi/hipoperfüzyon zemininde gelişen hasarın bu olaya neden olduğu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir **(62)**.

Sekonder distoniler çok nadir olarak generalize hale gelirler ve bu duruma status distoni veya distonik fırtına adı verilir. Distonik fırtına mortal olabilmektedir. Hareket bozuklukları şiddetli kafa travmaları sonrası %13 - %66 arasında değişen oranlarda görülebilmektedir **(63)**. Patolojik bulgular genellikle kaudat, putamen veya talamusta görülmektedir. Sıklıkla travma sonrası görülen hareket bozuklukları kendini hemidistoni olarak gösterir. Distoninin başlangıcı olay sonrası hemen başlayacağı gibi yıllarında bulabilmektedir. Kafa travması sonrası gelişen beyin hasarından, travmadan sonra uzun bir süre latent dönem olduktan sonra distoni görülebilir. Travma sonrası görülen distoni medikal tedaviye genellikle dirençlidir **(64, 65)**.

Primer distoni genellikle yavaş başlangıçlı iken sekonder distoni sıklıkla akut başlangıç eğilimi göstermektedir. Ensefalit, strok, kafa travması ve toksinler gibi olaylar sonucu gelişir. Bazı vakalarda DYT1 geniyle ilişkili bulunmuştur **(47, 48)**. Bu distoni türünde distoniyle beraber parkinsonizm ve myoklonus birlikte görülmektedir.

Otozomal dominant katlım paterni gösteren bu distonide (Segawa hastalığı) 14q22.1 kromozomunda GTP-siklohidrolaz geninde çeşitli mutasyonlar tariflenmiştir. Bu gen mutasyonu dopamin sentezinde anhtar enzim olan tetrahidrobiopterinin biyosentezinde görevlidir. Bu mutasyon dopamin sentezinde azalmaya neden olur. Çocukluk çağında ve genellikle alt ekstremitelerde diurnal ritim

gösteren distoni ile başlar. Kranyal tutulumu şüana kadar bildirilmemiştir. L-dopa tedavisine yanıtları yüz güldürücüdür. Sekonder distoniler arasında Wilson hastalığı önemli yer kaplar. Erken tanı konulduğunda distoninin tedavi edilebilir olması oldukça önemlidir. Önemli sekonder distoni nedenlerinden biri de ilaç indüklenmiş distonidir (32).

Tutulum Yerine Göre Distoni: Genel olarak 5 gruba ayrılabilir. Bunlar tek vucut parçasının tutulduğu *Fokal distoniler*, bir ve bitişik komşu organ parçasının tutulduğu *Segmental distonier*, iki veya daha fazla birbirleriyle komşu olmayan organ tutulumlu *Multifokal distoni*, *Jeneralize distoni* ve bir vucut yarısını tutan *Hemidistoni* olarak ayrılabilirler (66). Aşağıda fokal ve Segmental distoniler hakkında kısa bilgiler verilmektedir.

Kranial Distoni: Kranioservikal yapılar distonide oldukça sık etkilenen yapılardır. Bleferospazm tüm göz kaslarının istemsiz olarak kasılması ile sereden genellikle distoninin eşlik ettiği bir durumdur. Kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığı 3 kat daha siktir. Bleferospazmın rüzgar, parlak ışık, stres ile arttığı görülmüştür. Eğer sadece stimulus yanıtı ise buna *reflex bleferospazm* denir. Genellikle bu stimulus ani işitsel, görsel veya taktil stimulusla olur. Bir başka kranial distoni ise *oromandibuler distonidir* (67). Bu distonide bruksizim ve trismusla beraber çene kapalıdır veya istemsiz olarak çene açılır (68, 69, 70). Konuşma veya sakız çiğneme gibi basit işlemleri yerine getirmekte zorlanılır. Genellikle bir çene cerrahisi, çene travması ve temporomandibuler eklem hastalıklarına sekonder gelişmektedir. Ama bunun yanında oromanibuler distoni nöroakantozis gibi nörodejeneratif hastalıklarda eşlik edebilir.

Servikal Distoni: Servikal distoni, en sık görülen fokal distonidir (71). Spazmotik tortikolli olarakta adlandırılır. Sıklıkla omuz havaya kalkar ve karşı tarafa öne doğru yönelir. Genellikle bu harekete tortikollis, anterokollis ve retrokollisten biri eşlik eder. Kadınlarda kısmen daha sık görülmektedir (72). Bu hastaların bazılarında oromandibuler distoni ve bleferospazm birlikte görülebilir (67). Servikal distonili hastalarda yukarı servikal spinal bölge dejeneratif hastalıkların görülme riski artmıştır. Diğer distonilerde olduğu gibi yorgunluk ve stresle şiddetlenebilir. Boyun ağrısı oldukça önemli bir şikayet sebebidir. Hastalar genellikle çeneye, yüze veya başka bir yere dokunarak distoninin şiddetini

azaltabilirler. Buna duyusal manevra-sensory trick denilir (73, 74). Fakat genellikle hastalığın başlangıcında etkili olan bu yöntem hastalığın ilerlemesiyle etkisini kaybeder (75). Primer – idyopatik ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Sekonder servikal distoniye neden genel olarak travma, metabolik hastalıklar, enfeksiyon, tümör ve serebral hasar gibi nedenlere bağlıdır. Primer servikal distonide otozomal dominant kalıtım paterni tespit edilmiştir. DYT7 ve DYT13 lokusları ile ilişkili bulunmuştur. Genelde Primer servikal distonide postür kısmen mobil ve duyusal manevralara yanıtı iken sekonder servikal distonide postür fiksedir ve duyusal manevralara yanıt vermez. Sekonder servikal distonideki bu duruma musküler hipertrofi ve şiddetli ağrı eklendiğinde *kompleks rejyonel ağrı sendromu* denilmektedir.

Laringeal Distoni: Vokal kordların aşırı kasılması sonrası kesik ve çok efor isteyen konuşma paterni ile karakterize bir distoni şeklidir. Buna addüktör spazmotik disfoni denilir (76). Abduktör formunda ise kord vokaller elonge olurlar ve yeteri kadar kasılamazlar. Bu distonide sesler ıslık çalar gibi çıkar ve sesli harflerde duraksamalar olur. Şarkı söylemek ve konuşmak oldukça güç hale gelir. Addüktör formda tiroaritenoid kompleksin aşırı addüksiyonu sonucu ortaya çıkarken, abduktör formunda posterior krikaritenoid kasın aşırı kasılması sonucu oluşur (77).

Uzuv Distonisi: Sıklıkla görev spesifik distoniler şeklinde kendini gösterir ve genellikle kolda başlar. Aksiyon distonisidir ve yazı yazma, beslenme ve spor aktivitelerinde görülür. Çocukluk çağında görülen bacak distonisi hastalığın daha sonra jeneralize hale geleceğinin bir işareti olabilir. Yetişkinlerde başlayan tek bacak distonisinin altında Parkinson hastalığını primer düşünmekte fayda vardır (78).

Gövde Distonisi: Gövde distonisi, lordoz, kifoz, skolyoz gibi postürel değişikliklere sebep olabilmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu postür değişiklikleri kalıcı olabilmektedir. Dans, koşmak, elleri cebe koymak gibi duyusal manevralarla az da olsa distoni şiddeti azaltılabilmektedir (78).

Distoni Şiddetine Göre: Distonik hareketler istirahat sırasında oluşur ve genellikle istemli hareketler sırasında şiddetlenir buna aksiyon distoni adı verilir. Bu aksiyon distoni formlarından bir tanesi görev spesifik fokal distonidir ve sadece o spesifik işlemi yerine getirirken meydana gelir (79). Bu tür distonilere verilebilecek en iyi örnek yazıcı krampı- grafospasmdır (80). Bu distoninin görüldüğü diğer sık

hareketler, bardak tutma, yemek doğrama, müzik aleti çalma ve golf benzeri aktivitelerde karşılaşılr. Distoni şiddeti spesifik distoniden statusa kadar değişiklik gösterebilir. Distonik hareketlerin yoğunluğu çeşitli koşullardan etkilenir. Yürümek, yazmak konuşmak gibi istemli motor aktiviteler distoni yoğunluğunu artırır. Stres ve yorgunluk genellikle distoninin artmasına neden olur (81).

Distoni Karakteristiğine Göre: Her ne kadar distonik hareketler süregelen de olsa, stres, yorgunluk, motor aktivite ve duygusal durum gibi faktörlerden etkilenebilir. Bazı distonili hastalarda dalgalı seyir gösterebilir, sabah distonik hareketler görülmezken öğle ve akşam belirginleşebilir. Bir başka dalgalı seyir gösteren distoni ise paroksizmal distonidir (31). Ani başlangıçlı veya şiddetli distonik hareketlerin saniyelerden saatlere kadar sürmesi ile karakterizedir. Bunlardan bazıları ise ne zaman meydana geleceği kestirilemeyen paroksizmal nonkinetik distoni (PND), ani hareketlerle indüklenen paroksizmal kinetik distoni (PKD), uzamış fiziksel egzersiz sonrası oluşan paroksizmal egzersiz distonisi (PED), ve yalnızca uykuda meydana gelen paroksizmal hipojenik distoni (PHD) olarak tanımlanabilir (23, 24). Bu tür paroksizmal distoniler, stres, mens, vücut ısısının artması gibi nedenlerden etkilenebilirler. Bu diurnal distoniler ayrıca çeşitli metabolik ve sistemik durumlarda (aromatik asit dekarboksilaz eksikliği, multiple skleroz, nöbetler, tirotoksikoz) da gözlenebilirler.

2.3.1.2. Myoklonus

Ani, kısa atımlı, sıçrar tarzda olan istemsiz hareketlerdir. Genellikle 100ms altındadır (82, 83). Kas gruplarının ani kasılması pozitif myoklonus iken postürün bozulmasına neden olacak şekilde kasların istemsiz olarak aniden gevşemesiyle olan duruma ise negatif myoklonus (asteriks) denir (84). Myoklonus ve epilepsinin birlikte görüldüğü Lafora Hastalığı, mitokondriyal ensefalopatiler, dentatorubropallidolusian atrofi ve Baltic myoklonusunda progresif nörolojik yıkım mevcuttur. Fokal myoklonuslar brainstem lezyonları ile ilişkilidir (84). Örneğin palatal myoklonus santral tegmental trakt hasarı ile ilişkilidir. Segmental myoklonus spinal kordun inflamatuvar veya neoplazik hastalıkları sonrası daha sık görülürler (85).

2.3.1.3. Kore ve Ballizm

Kore, istemsiz, ritmik olmayan ve hızlı hareketlerdir. Genellikle küçük amplitüdü ekstrmite distalini etkileyen hareketlerdir. Extremitte proximalini tutar ve amplitüdü artarsa bu duruma ballizm denilmektedir (86). Ballizm tek vucut yarısını etkiliyorsa bu duruma hemiballizm denilir. Kore herhangi bir vucut parçasında görülebilir. Distoni ile sıklıkla beraber görülür ve bu duruma koreatetoz ismi verilir. Kore patolojisi sıklıkla kaudat veya subtalamik çekirdek lezyonları nöral trakt tutulumlarına bağlı olarak gözlenir. Ballizm de ise subtalamik nükleus hasarı genellikle vasküler hastalıklar (infarkt veya hemoraji), tümörler veya demiyelizasyon hastalıklarında sık görülür. Biletaral ballizm oldukça nadirdir. Ballizme yönelik yapılan maymun deney modellerinde ballizm oluşması için STN' un %20' sin den fazlasının hasarlanması gerektiği görülmüştür. Herediter ve sporadik olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. Herediter kore-ballizm nedenleri Huntington Hastalığı, ataksi-telenjektazi gibi direk beyni tutan nörodejeneratif hastalıklar sonucu ortaya çıkarken, sporadik kore-ballizm (sydenham koresi, kore gravidarum gibi) nedenleri beyni sekonder etkileyen hastalıklar sonucu oluşur (22).

2.3.2. Akinetik-Rijid Hareket Bozuklukları

2.3.2.1. Esansiyel Tremor

En sık görülen hareket bozukluğu hastalığıdır. Genel görülme sıklığı %0,4 ve 60 yaş üstü sıklığı %5,6' dır. %60' ında otozomal dominant geçiş paterni gözlenir. İkiz çalışmalarında %90 oranında yüksek kalıtım benzerliği görülür. Son zamanlarda yapılan genetik çalışmalarda Kr2, Kr3 VE Kr4 ile ilişkili bulunmuştur (87). Kr 2 de ki HS1-BP3 mutasyon ile Kr 3 te DRD3 mutasyonunun ET gelişiminde önemli olabileceği düşünülmektedir (88). Esansiyel termorda genellikle; %94 el tremoru, %33 baş tremoru, %16 ses, %12 ayak ve %11 çene ve fasiyal tremor görülür. Esansiyel tremor (86, 89). Dentato-rubro-olivary iletim ağından (Guillain –Molleret Triangle) köken alan santral osilasyonlar nedeniyle meydana gelir. Bu yolak fonksiyonel bir yolaktır. Bir taraftaki serebellar dentat nükleus ve aynı taraftaki red nukleusu ve karşı taraftaki inferior olivary nükleusu sırasıyla; superior serebellar pedinkül, santral tegmental trakt ve inferior serebellar pedinkül yardımıyla birbirine

bağlar. Bu yolaktaki herhangi bir arıza veya kesinti Esansiyel tremora neden olur (90). Primer yazı tremoru, izole ses tremoru, izole çene tremoru ve ortostotik tremor olarak gruplara ayrılır (91).

2.3.2.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen çoğu zaman yaşa bağımlı progresif nörodejeneratif hastalıktır. Kognitif disfonksiyon ve depresyon hastalığın erken dönemlerinde sıkça karşılaşılır. 18. yüzyılda James Parkinson tarafından ilk kez tariflenmiştir. 65 yaş üstü görülme sıklığı %2 dir. Genel olarak substantia nigra pars kompaktada ki dopaminerjik nöron kaybına bağlı görülen bir hastalıktır (78, 88). Bradikinezi, rijidite, postural instabilite ve tremor ile karakterizedir. Tipik olarak 3-4 Hz istirahat tremoru tipiktir (92). Çoğunlukla tek taraflı ve asimetrik başlar. Hücre kaybı genellikle hastalık süresi ile doğru orantılı olarak seyreder. Parkinson hastalığı etyolojiye göre dejeneratif ve semptomatik olarak 2 gruba ayrılabilir. Dejeneratif tipte (idyopatik parkinson, Parkinson plus, parkinsonizm) patoloji hücre kaybıdır. Semptomatik tipte ise patoloji bazal gangliaların tutulması sonucu olur (93).

Alfa-synuclein içeren Lewy cisimciklerinin intrasitoplazmik birikimiyle karakterizedir. Parkinson hastalığında dopaminerjik nöron kaybı en çok ventral SNC ve nigrozomlarda meydana gelir (94). Substantia nigradaki nöronal kayıp strial dopaminerjik inervasyon kaybına neden olur. Substantia nigradaki nöron kaybının yanı sıra pedinkülopontin nükleusun hiperaktif pallidal inhibisyonu veya hipofonksiyonu ile tremora neden olduğu düşünülmüştür (94).

2.4. HAREKET BOZUKLUKLARI CERRAHİSİNDE ÇEŞİTLİ GİRİŞİMLER VE HEDEFLER

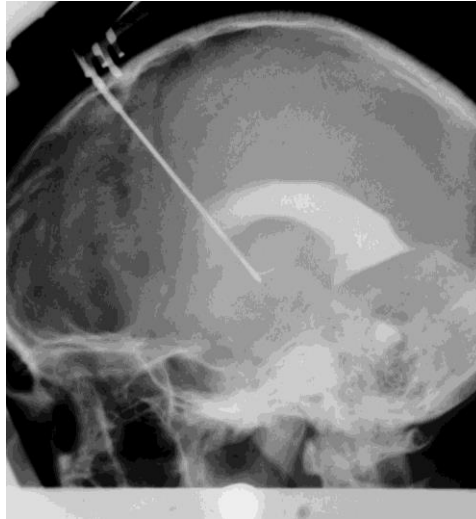
2.4.1. Talamotomi

Talamotomi, Parkinson Hastalığı, tremor ve distoni gibi hareket bozukluklarında uygulanan cerrahi bir prosedürdür. Modern farmakolojik tedavi döneminden önce tremor ve diğer hareket bozukluklarının tedavisi uygun hastalarda yalnızca cerrahi yaklaşımlardı. Parkinson hastalığı için Spelman ve Bosch ilk kez cerrahi tedavi dönemi başlattılar. Açık cerrahi yöntem 1912-1947 yılları arasında ve

kapalı cerrahi yöntem 1947 den günümüze kadar ilerleyerek devam etmiştir. Bu iki dönem arasındaki fark açık cerrahide derin beyin yapılarına ulaşmak için derin beyin yapılarını örten dokuları kaldırmak üzerine kuruluyken, kapalı da stereotaktik yöntemleri içerir.

Parkinson cerrahi açıdan ilk denenen tremor tipidir. Bucy ve Case 1939 yılında sensorimotor korteks rezeksiyonuyla başladılar (95). Putnam 1938 yılında hemiparkinsonlu bir hastada pedinkülde kortikospinal trakt rezeksiyonunu ilk kez uyguladı. 1939’ da, Meyers kaudat nükleus rezeksiyonu cerrahisini uyguladı. Meyers daha sonra diğer bazal ganglialarda cerrahi yöntemleri denemeye devam etti. Fakat Meyers’ in transventriküler yaklaşımla yaptığı açık teknikte mortalite oranları %15 ile %40 arasında değişmekteydi. Cooper ise pallidum ve pallidumdan çıkan fiberlerin enfarktına neden olduğu için anterior koroidal arter ligasyonunu denemeye başladı. Cooper bu yöntemi kazayla parkinsonlu bir hastada pedinkülotomi sırasında anterior koroidal arter zedelenmesi sonrası fark etti. Fakat bu yöntemde de yüksek mortalite oranları mevcuttu (%13) (96).

Yüksek mortalite ve morbitide oranları daha farklı cerrahi yöntemlere gidilmesine neden oldu. Spiegel ve Wycis ventrikülografi ve stereotaktik yöntemleri uygulamaya başladıktan sonra özellikle pallidum ve ansa lentikularise kimyasal lezyon oluşturan cerrahi teknikler ortaya çıktı (97, 98) (Resim 2.4.1).



Resim 2.4.1. Ventrikülografi ile derin beyin yapılarının hedeflenmesi 1985 öncesinde uzun yıllar stereotaktik uygulamaların temel yöntemini oluşturmuştur.

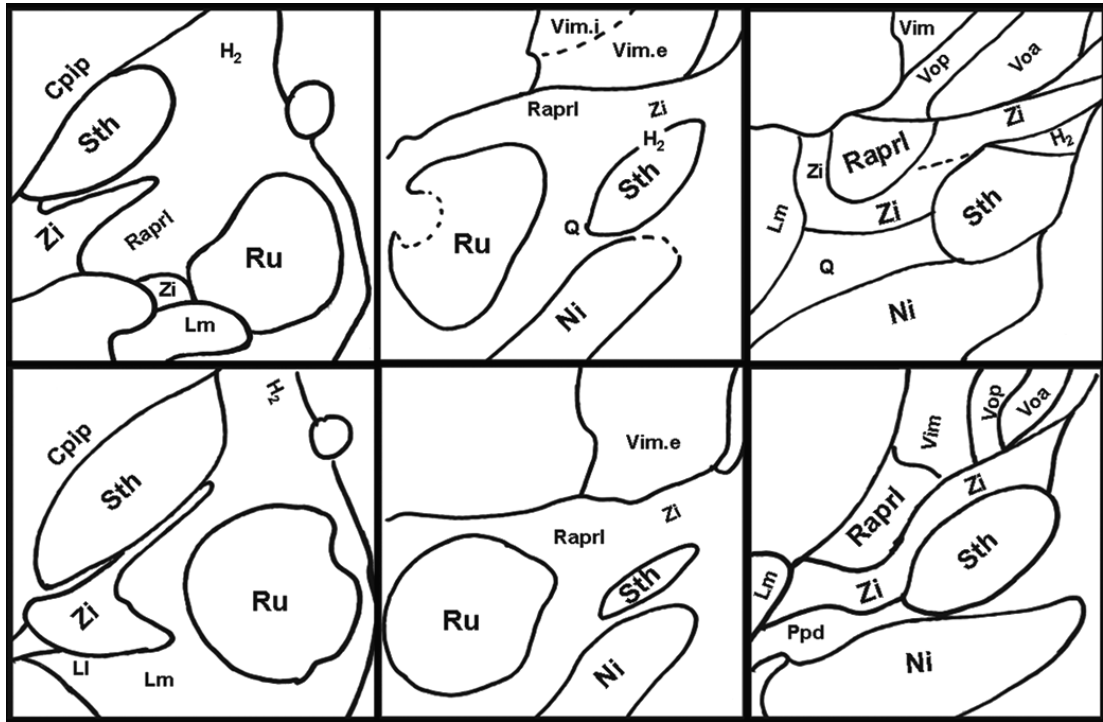
1950' lerde mortalite %3' ün altına inmişti. 1954 yılında Hassler ve Riechert sterotaktik yöntemle ventrolateral talamus ablasyonunu tariflediler (99, 100). Talamotomide ki morbidite ve mortalite oranının pallidotomiye oranla daha az olması cerrahları talamotomiye yönlendirdi. Son olarak posterior ve süperior subtalamik nükleus lezyonları tariflendi (101, 102, 103.). PD için yeniden posteroventrolateral pallidotomiye tariflediler. 1991 yılında, parkinsonlu ve 6 esansiyel tremorlu hastada talamusun ventral intermediate nükleusuna (vim) derin beyin sitümlasyonu sonuçlarını yayınladılar. Talamotomi olacak hastaların L-dopa gibi ilaçlara dirençli tremoru veya distonisi olması gerekir.

Talamotomi tremor ve distoni tedavisinde oldukça etkilidir ancak kısmen akinezi ve bradikinezi de daha az etkilidir. Cerrahi lokal anestezi altında yapılır. Hedef alan kafaya yerleştirilmiş bir frame yardımıyla, pre-op yapılan CT veya MR görüntüleriyle hesaplanır. Genel olarak tüm tremor tiplerinde nükleus ventralis intermedius ta lezyon oluşturulur. Lezyon oluşturulacak alanın koordinatları anterior komissür (AC) ile posterior komissür (PC) arasında çizilmiş bir çizgiye göre hesaplanır. Vim in tipik olarak koordinatları, genellikle AC-PC arası uzaklığın orta noktasının 4mm gerisinde, orta hattın 13mm lateralde ve AC-PC çizgisinin 1mm üstündedir. Eğer 3. ventrikül genişse laterale 1-2 mm daha eklenmesi gerekebilir. Oransal ayarlamalar hastanın AC-PC çizgisi uzunluğuna göre yapılır.

2.4.2. Kampotomi

İlk kez 1959 yılında Spiegel tarafından 74 yaşında hemiballismus olan bir hastada mesensefalik lezyon düşünülerek girişim yapılmıştır. Post mortem yapılan histopatolojik araştırmada lezyonun Forel sahasında olduğu görülmüştür (97, 98, 104). 1960 yıllardan beri subtalamik alana yapılan cerrahi işlemlere kampotomi veya subtalamotomi denir. Bu yöntem tremor ve rijidite tedavisinde yeni bir cerrahi yöntem olarak uygulanmaya başlanmıştır. Hedef alan Forel alanları, zona inserta ve prerubral alandır. 1963' te Andy, Fager, Spiegel ve 1965' te Munding tarafından cerrahi sonuçlar yayınlanmıştır. Fager hemikoreli bir hastada, Andy 58 parkinsonlu hastada ve 5 hemiballismuslu hastada subtalamotomi yapmıştır. Munding tarafından 90 hemiballismuslu hastaya zona incerta termolitik lezyon oluşturulmuş (105, 106). Munding zona inserta, H1, H2, dentotalamik bağlantılar, prelemniskal

radasyo ve rostro-latero-dorsal rubere lezyon oluşturmıştır. Pallidofugal fiberlerin büyük kısmı Forel H alanından geçer ve burada küçük bir lezyon bu fiber yolağın kesilmesine neden olabilir (6). Preoperatif MR görüntülemeleri ve CT tetkikleri yapılır. Hastalar lokal anestezi ve sedasyon altına (120 mg fenobarbital ve 0,6 mg atropin sülfat) alınır. Kord elektrot santral kanülünün ucu, tremorun dominant olduğu durumlarda 70° lik rostral açıyla, rijidite dominant hastalarda 80° lik rostral açıyla hedefe yerleştirilir. İlk hedef 12mm for. Monro nun arkası, 5mm for. Monro ventrali, 3.ventrikülün 9mm lateralidir.



Resim 2.5.1. Schaltenbrand stereotaksik beyin atlasında örnek hedef noktalar

2.4.3. Pallidotomi

Distoni cerrahisi, 1641 yılında Isaac Minnuis tarafından spasmodik tortikollisli bir hastada sternokleidomastoid kasında yapılan myotomi ile başlamıştır. O zamandan günümüze distoni tedavisi için denenen yöntemlerden biride pallidotomidir. Özellikle hemidistoni, Parkinson off peryot distonisi ve primer jeneralize distonide etkin bir şekilde kullanılmıştır. Bu cerrahide hedef alan globus pallidus internustur. Hastalar daha önce anlatılan cerrahi yöntemlerdeki gibi pre-op

hazırlanır. Bu cerrahi işlem unilateral veya bilateral yapılabilir. Başlangıç hedef olarak GPi nin posteroventral alanı seçilir. Bu hedef alan, orta hattın 20mm lateral, 4mm AC-PC hattının altında ve 2mm de midkomissüral hattın önünde yer alır.

Başta 46°C’de 60 saniye boyunca termokoagülasyon oluşturularak hastada motor hareketler ve konuşma tetkik edilir. Daha sonra kalıcı ablasyon için 75-85°C’de 60 saniye boyunca lezyon oluşturulur. Bu işlemler bilateral uygulanabilmektedir. Parezi, görme defekti ve disfazi gözlenebilen komplikasyonlardır.

2.4.4. Nörostimülasyon

Derin beyin stimülasyonu ilk kez 1987 yılında Benabid tarafından ablatif cerrahi ile kombine edilerek uygulanmıştır (**107**). Tercih hedef alanlar sıklıkla Vim, STN Gpi ve pedinkülopontin çekirdektir. 1997 yılından itibaren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US FDA) tarafından Parkinson hastalığı, tremor ve distoni tedavisinde onaylanmıştır. GPi sıklıkla tercih edilen derin beyin stimülasyon (DBS) alanıdır. Talamik stimülasyon daha az sıklıkla kullanılmasına rağmen bir diğer DBS alanıdır. Talamik DBS sıklıkla tremor tedavisinde kendine yer bulmuştur. STN - DBS ise Parkinson hastalığının tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir.

GPi DBS için standart koordinatları 20-22 mm lateral ve 4 mm interkomissüral hattın aşağısında ve interkomissüral hattın orta noktasının 2-3 mm önündedir. Optimal hedef GPi nin ventral kısmı ve/veya medullar lamina kısmıdır. Talamik DBS için hedef alan talamotomideki ile aynıdır ve Vim için hedef alan 12-14mm lateral ve 1mm AC/PC kommisüral hattın altında ve AC/PC hattın orta noktasının 3-5 mm önünde yer alır. İşlem yetişkinlerde sıklıkla lokal anestezi ve sedasyon altında yapılırken çocuklarda genel anestezi altında yapılmaktadır. Pulse jeneratör implantasyonu ayrı bir seansta genel anestezi altında subklavikular alana yerleştirilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1997-2013 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalında kayıtları bulunan, distoni nedeniyle talamotomi-kamptomoti yöntemi ile cerrahi tedavisi yapılan 25 distonili hastanın istatistiksel dağılımı, yapılan cerrahi teknik ve takip edilebilen hastaların cerrahi sonuçları açıklanmaktadır. Bu hastaların cerrahi kararları nörolog ve nöroşirurjiyenlerin bulunduğu bir konsey tarafından verilmiştir. Her hastadan pre-op, yapılacak cerrahi işlem için ve hasta bilgilerinin daha sonra bilimsel çalışmalarda kullanabileceğini açıklayan bir onam belgesi alındı. Her hasta için Helsinki İyi Klinik Araştırma Etik Kurallarına (**Ek-1**) uyuldu. Genel cerrahi endikasyonu olarak tedaviye dirençli spastisite ve tremorun ağırlıklı olduğu primer ve sekonder distonili hastalar seçildi ve bu hastalara talamotomi ve kamptomoti birlikte uygulandı. Cerrahiye alınan hastalar tek bir nörolog tarafından değerlendirildi. Her hasta pre-op ve post-op UPDRS (Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği) (**Ek-2**) tremor skalası ve Fahn-Burke - Marsden Distoni Değerlendirme skalası (**Ek-3**) ile değerlendirildi. Bu şekilde, takip ve değerlendirmede objektif bir standardizasyon sağlandı. Cerrahi uygulamalar tek bir cerrah (tez danışmanı Prof. Dr. Ali Savaş) tarafından uygulanmıştır.

3.1. HASTA DAĞILIMI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların 7 si kadın, 18 tanesi erkek bireyden oluşmaktaydı. Hasta yaşları 14 ile 65 arası değişmekteydi. Çalışmaya katılan hasta sayıları 11 genel distoni, 8 hemidistoni, 6 distonik tremor dan oluşmaktaydı. Hastaların 5 tanesi primer ve 20 tanesi sekonder distoni hastasıydı. Primer distonili hastaların tanısı primer idiyopatik distoni iken sekonder distoni nedenleri, hipoksik doğum, hiperbilubinemi, ensefalit, travma, stroke ve nörodejeneratif hastalıklardan oluşmaktaydı. En sık Sekonder distoni sebebinin serebral palsi olduğu görüldü. 18 serebral palsili hastanın 8 tanesi hipoksik doğum, 2 tanesi hiperbilirubinemi, 2 ensefalit sekeli ve 6 hastada posttravmatik olarak değerlendirilmiştir. Diğer sekonder distoni nedenleri olarak 1 multiple skleroz ve 1 adet poststroke distonisi bulunmaktadır. Hastaların dağılımı

tablo 3.1’de gösterilmektedir. Cerrahiye alınan hastalar tek bir nörolog tarafından değerlendirildi. Her hasta pre-op ve post-op UPDRS tremor ölçeği ve Fahn- Burke-Marsden Distoni Değerlendirme ölçeği ile değerlendirildi. Bu şekilde, takip ve değerlendirmede objektif bir standardizasyon sağlandı. Cerrahi uygulamalar tek bir cerrah tarafından uygulanmıştır. Postop hasta takipleri, postoperatif ilk hafta, 6 ay ve yıl olarak yapılmıştır. Postoperatif dönem takipleri cerrahi yapılan yıla bağlı olarak 16 yıl ile 6 ay arasında değişmektedir. Ortalama takip süresi 8,5 yıldır. Daha sonra süregelen yıllar hasta takipleri yıl bazında yapılmıştır. Tüm hasta takipleri aynı nörolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi tedavi sonuçlarına göre hastalar ayrıca 5 farklı gruba ayrılmıştır. Bu gruplama hastaların cerrahiden faydalanma skorlarına göre ayrılmıştır. Buna göre distoni ve tremor skorlarında %40 üzeri iyileşme olan hasta grubuna çok yüksek iyileşme A grubu, %20-40 yüksek iyileşme B grubu, %10-20 iyileşme orta C grubu, <%10 iyileşme düşük D grubu, iyileşme olmayan E grubunu oluşturmaktaydı (108). İlk 2 grup içine giren hastalar için cerrahiden yüksek oranda fayda gördüğü şeklinde değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1. Distonik hastaların etyolojiye göre dağılımı

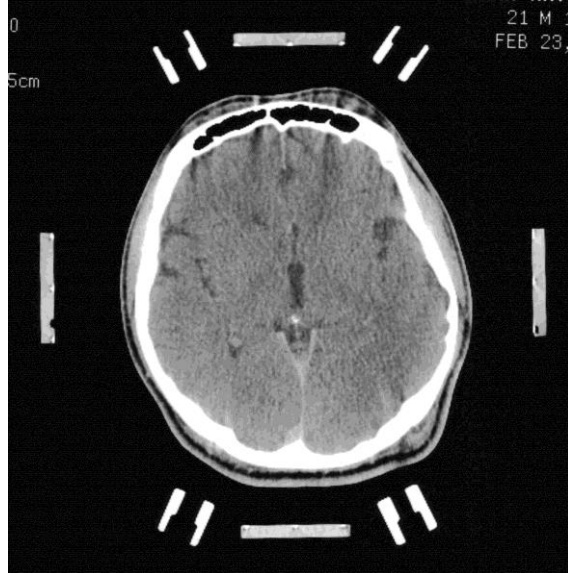
	n	%
Primer (ITD)	5	20
Sekonder	20	80
CP	18	72
Hipoksik ensefelopati	8	32
Hiperbilirubinemi	2	8
Ensefalit	2	8
Travma	6	24
MS	1	4
Poststroke	1	4
Toplam	25	100

3.2. CERRAHİ PROSEDÜR

Her hastaya pre-op BT/MRI tetkikleri yapıldı. Hedef alan kafaya yerleştirilmiş Leibinger marka Riechert-Mundinger model bir frame yardımıyla (Resim 3.1.1.), pre-op yapılan CT veya MR görüntüleriyle hesaplandı (Resim 3.1.2.).

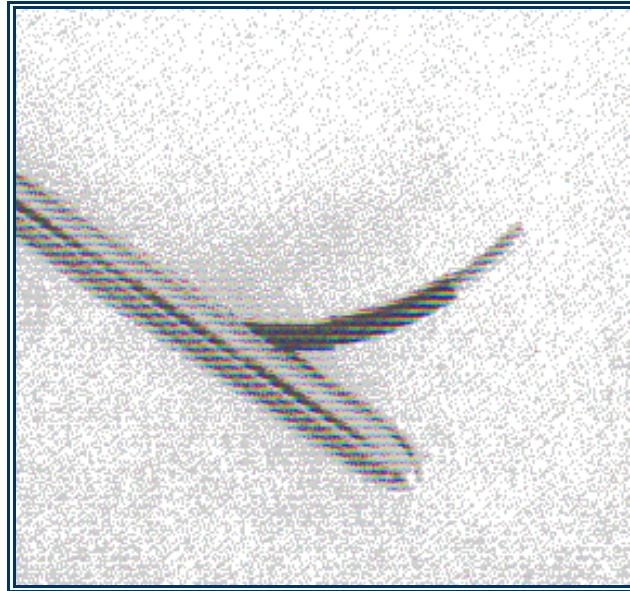


Resim 3.1.1. Stereotaktik çerçevenin yerleştirilmesi



Resim 3.1.2. Pre-op yapılan bilgisayarlı tomografisi yardımıyla AC/PC hesaplanır

Hedef alan hesaplamaları için, Bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı kullanımını uygulandı (@, Target, Brain Lab, München). Jeneratör olarak Radionics Model –S RFG- 3C Graphics RF Lesion Generatör System kullanıldı. Kampotomide, Radionics Type TCS- 1 Side Outlet Thermocouple Stereotaxic Electrode Kit kıvrık uç kullanıldı (Massachusetts, ABD). Talamotomi de ise Fischer TC-Straight Electrode Monopolar Bare tip 4.0 mm ayrıca Inomed ve Leibinger marka 4mm lik monopolar düz elektrot kullanıldı. Lezyon oluşturulacak alanın koordinatları anterior komissür (AC) ile posterior komissür (PC) arasında çizilmiş bir çizgiye göre hesaplandı. Normalde interkomissural hat yaklaşık olarak 25-27 mm kadardır. Hedef koordinatlar Schaltenbrand stereotaktik beyin atlası kullanılarak indirekt kartezyen ölçümle hesaplandı. Talamotomide, Vim'in tipik olarak koordinatları, AC-PC arası uzaklığın orta noktasının 4mm gerisinde, orta hattın 13mm lateralde ve AC-PC çizgisinin 1mm üstünde olarak hesaplandı. Kampotomi de ise Forel sahaları ve Zona inserta için hedef alan; talamik hedefin 3mm altından itibaren 1-8 mm'ye kadar önu hedef kabul edildi ve kampotomi de kıvrık elektrot (**Resim 3.1.3.**) kullanıldı.



Resim 3.1.3. Kıvrık elektrod sayesinde kampotomi daha efektif yapılabilmektedir

Hedef koordinatları belirlenirken hasta benzodiazepin veya diğer anksiyolitikler ile sedasyon altına alındı. Eğer tremor hesaplamayı ve cerrahiye engelleyecek düzeyde ise bu basamakta propofol veya midazolam kullanıldı. Her işlem sırasında, girişim salonunda EKG monitorizasyonu, kan basınç ölçer, pulse oksimetre bulunduruldu ve damar yolu açık bırakıldı ve nasal kanul yardımıyla oksijen verildi. Hedef belirlendikten sonra lokal anestezi olarak %1 lik lidokain ve 1/200.000 lik epinefrin enjeksiyonu yapıldı. Daha sonra koronal sütün 1 cm önüne ve 3 cm lateralinde olacak şekilde 1 adet frontal burr hole açıldı. İzole simülatör elektrot impedans monitorizasyonu altında önce nükleus ventralis intermedia ve daha sonra Forel sahaları ve Zona insertaya yerleştirildi (**Resim 3.1.4.**).

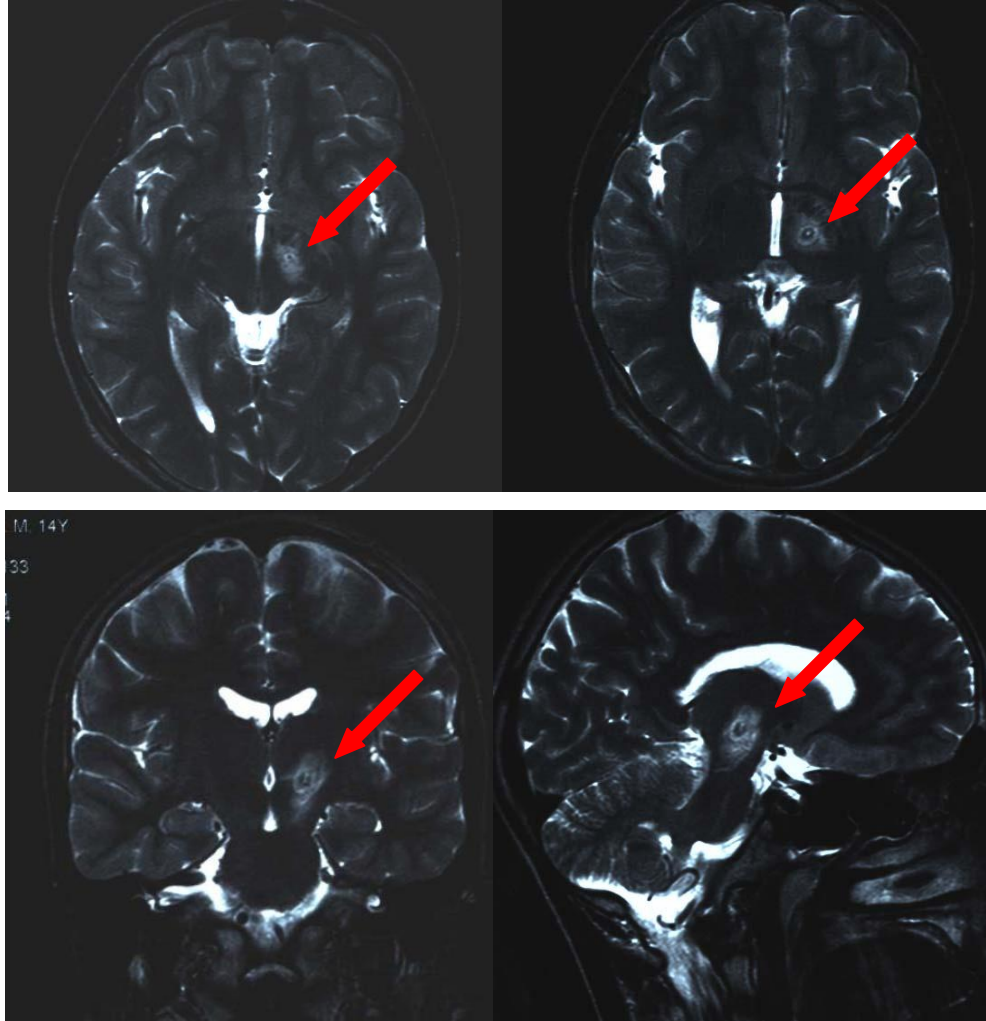


Resim 3.1.4. Nöromonitorizasyon altında, hedef bölge yapılar lezyon elektroduna yakın ölçülerdeki makroelektrotlarla farklı frekanslarda stimüle edilir. Uyanık hastada bu stimülasyona alınan cevaplara göre fonksiyonel değerlendirme yapılır

Burr haleden lezyon probu yerleştirildi. Düşük hertzlerden başlanılarak (2-4Hz) yüksek hertzlere (100Hz) stimüle edilerek test edildi. Hastalar 42 °C de 60 saniye boyunca lezyon oluşturulurken, kontralateral tremor, kuvvet, koordinasyon, konuşma ve hafıza not edilerek test edildi. Eğer nörolojik bir defisit gelişmemiş ise kalıcı talamotomi ve kamptomiyeye geçildi. 70 °C den 78 °C ye kadar sıcaklıklarda 60 saniye boyunca ablasyonlar yapıldı. Lezyon sonrası hastanın nörolojik muayenesi

tekrarlandı. Talamotomi sonrası, eğer rezidüel tremor mevcut ise tremorun lokalizasyonuna göre prob yeri değiştirildi.

Bipolar stimülasyonu ile tremor, rijidite ve diğer irregüler hareketler gözlemlendi. Koagülasyonun yarıçapı 3 ile 5mm arasında değişti. Her hastaya postoperatif rutin olarak MRI yapıldı (**Resim 3.1.5.**).



Resim 3.1.5. Solda sagittal yönde oluşmuş kemptomi lezyonu, aynı hastada sağda ise talamotomi lezyonu görülmektedir (kırmızı ok), altta koroner ve sagittal kesitlerde lezyon görülmektedir (kırmızı ok).

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

UPDRS ve FBMDS sonuçları nümerik olarak hesaplandı. Pre-op ve post-op verilerin değerdendirilmesi ve iyileşme oranları için, student -t, Mann Whitney U testi ve Chi- square (ki kare) kullanıldı. P değeri 0,05' ten ($p < 0,05$) küçük dğerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 18 erkek (%72) ve 7 kadın (%28) hasta dahil edilmiştir. Hastaların 11 (%44) tanesi generalize distoni, 8 (%32) tanesi hemidistoni ve geri kalan 6 (%24) tanesi de distonik tremor tanısı almıştır. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 14 ile 65 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 26,6 idi. Hastaların cerrahi öncesi hastalığa sahip olma süreleri 1,5 ay ile 29 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama hastalığa sahip olma süresi 15,6 yıl olarak hesaplandı. Hastaların takip süreleri 6 ay ile 16 yıl arasında değişmekteydi. Tüm hastaların ortalama takip süresi 8,5 yıl olarak hesaplandı. Her hastaya talamotomi ve kamptomi birlikte yapıldı. Cerrahi sonrası 2 (%8) hastada cerrahi kalıcı olmayan komplikasyon gelişti. 1 hastada geçici hemiparezi ve 1 hastada küçük asemptomatik serebral hematoma gelişti. Bu komplikasyonların takip süresi boyunca tamamen düzeldiği görüldü. Tüm Primer distonili hastaların tanısı idiyopatik torsiyon distonisi olarak teşhis edildi. 5 primer distonili hastanın 4 tanesi jeneralize distoni ve 1 tanesi distonik tremordan oluşmaktaydı. Sekonder distonili hastaların 18 tanesini serebral palsili hastalar oluştururken 1 multiple skleroza bağlı ve 1 poststroke distoni de bulunmaktaydı. Serebral palsinin o ensık 2 sebebinin hipoksik doğum ve travma olduğu görüldü. Primer distonili hastaların %75 i cerrahi fayda açısından ilk 2 gruba girerken sekonder distonili hastaların cerrahiden yüksek fayda görme oranları %90 olarak bulunmuştur. Primer distonili hastaların 1 tanesinde düşük düzeyde cerrahi fayda gözlenirken sekonder distonili bir hasta talamotomi ve kamptomiden fayda görmedi ve hastaya daha sonra DREZ yapıldı (109). Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahiden fayda görme oranları Tablo 4.1’de verilmiştir. Hiçbir hastada kalıcı morbidite ve mortalite olmadı.

Tablo 4.1. Etyolojiye göre cerrahi başarı oranları

	A	B	C	D	E
Primer distoni	2	1	1	1	-
Sekonder	13	4	2	-	1
SP	11	4	2	-	1
Hipoksik ensefalopati	5	2	1	-	-
Hiperbilirubinemi	1	1	-	-	-
Ensefalit	-	1	-	-	1
Travma	5	-	1	-	-
MS	1	-	-	-	-
Poststroke	1	-	-	-	-
Toplam	16	4	3	1	1
(%)	60	20	12	4	4

Serebral palsili 18 hastanın etyolojileri hipoksik ensefalopati, hiperbilirubinemi, ensefalit ve travmadan oluşmaktaydı. Serebral palsili grubun cerrahi başarı oranı %83 olarak tespit edildi ($p<0,05$). Primer ve sekonder distonili hastaların toplam cerrahi yüksek başarı oranı %80 olarak bulundu ($p<0,05$).

Distoni türüne göre hastalar cerrahiden fayda görme açısından değerlendirildiğinde; jeneralize distonili 11 hastanın cerrahi başarı oranı %72 ($p<0,05$), distonik tremorlu 6 hastanın cerrahi başarı oranı %100 ($p<0,05$) ve hemidistonik 8 hastanın başarı oranı ise %75 olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre cerrahi başarı oranı en yüksek grup distonik tremorlu grup olurken jeneralize distonik hastalar görece en az başarılı grup olmuştur. Distoni türüne göre başarı oranları dağılımı tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Distoni türüne göre başarı oranları

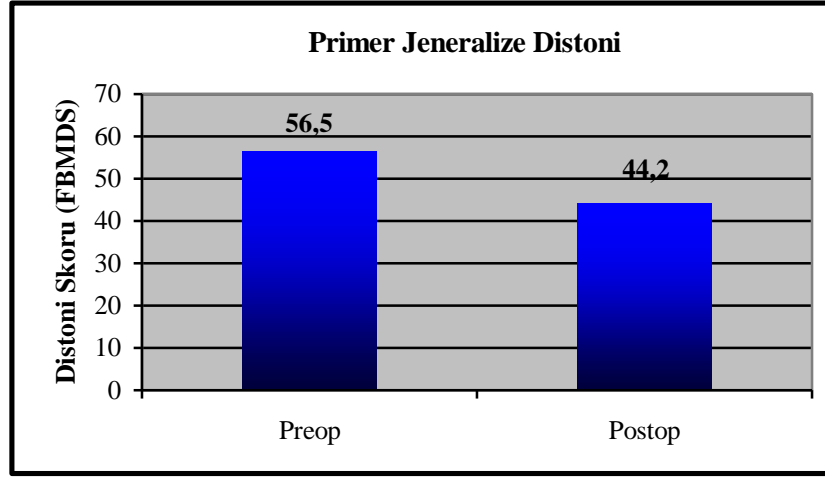
	A / %	B / %	C / %	D / %	E / %	Toplam / AB%
Jeneralize distoni	5 / 45,6	3 / 27,2	2 / 18	1/9,2	-	8 / 72
Distonik tremor	5 / 83,5	1 / 16,5	-	-	-	6 / 100
Hemidistonik	5 / 62,5	1 / 12,5	1 / 12,5	-	1 / 12,5	6 / 75

Sekonder tremorlu hastaların cerrahi öncesi ortalama tremor değeri 2,8 iken pos-op bu değer 1 olarak ölçülmüştür. Sekonder tremorlu hastalarda bu sonuçlara bakılarak %64,3'lük bir iyileşme yüzdesi bulunmuştur ($p<0,05$). Sekonder jeneralize distonili hastaların A ve B grubuna giren yüksek başarı grubunun giriş distoni puanı ortalaması 38,9 ve post-op distoni puanı ortalaması 23,4 olarak bulunmuştur. %40 iyileşme oranı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tüm sekonder distonili hastaların ortalama pre-op distoni puanı 40,8 ve post-op ortalama distoni puanı 26,4 tür ve %35,5'lik bir iyileşme yüzdesi göstermiştir ($p<0,05$). Çalışmaya katılan tüm hemidistoni hastalar sekonder distoni grubundaydı. Sekonder hemidistoni tanısı alan hastaların preoperatif ortalama distoni puanı 37,1 ve post-op ortalama distoni puanı 17 olarak tespit edildi. Hemidistonili grupta %54,2'lik bir iyileşme tespit edildi ($p<0,05$).

Jeneralize Primer distoni tanısı alan 4 hastanın 2 tanesi A-B başarılı cerrahi grubuna girmektedir. Bu A-B grubuna giren hastaların cerrahi öncesi ortalama distoni puanı 42,2 ve post-op puanı 25,7 ve iyileşme yüzdesi %38 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Primer jeneralize distoni tanısı alan tüm hastaların pre-op ortalama distoni puanı 56,5, post-op puanı ise 44,2 olarak tespit edilmiş ve iyileşme oranı %22 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Primer distonili hastaların yalnızca 1 tanesi distonik tremor hastasıydı ve cerrahi sonrası tremor skoru 2,5'ten 1'e gerilemiş ve iyileşme yüzdesi %60 olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$).

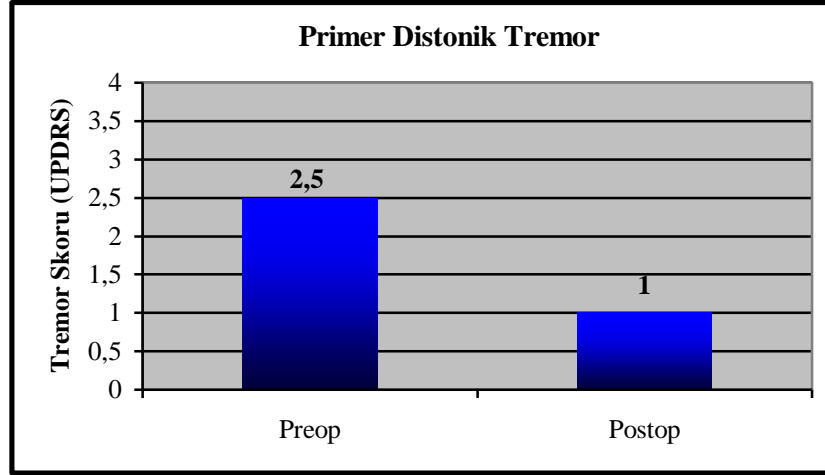
Primer ve sekonder jeneralize distonili hastaların cerrahi sonrası 46,5 olan distoni skoru 32,9'ya gerilemiş ve %30'lük bir iyileşme yüzdesi bulunmuştur ($p<0,05$). Primer ve sekonder distonik tremor tanısı alan 6 hastanın cerrahi öncesi tremor skor ortalaması 2,75'ten post-op 1'e gerilemiştir. Primer-sekonder distonik tremorlu hastalarda toplam iyileşme yüzdesi %63,6 olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmaya katılan tüm hastaların cerrahiden fayda görme yüzdesi %43 olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$).



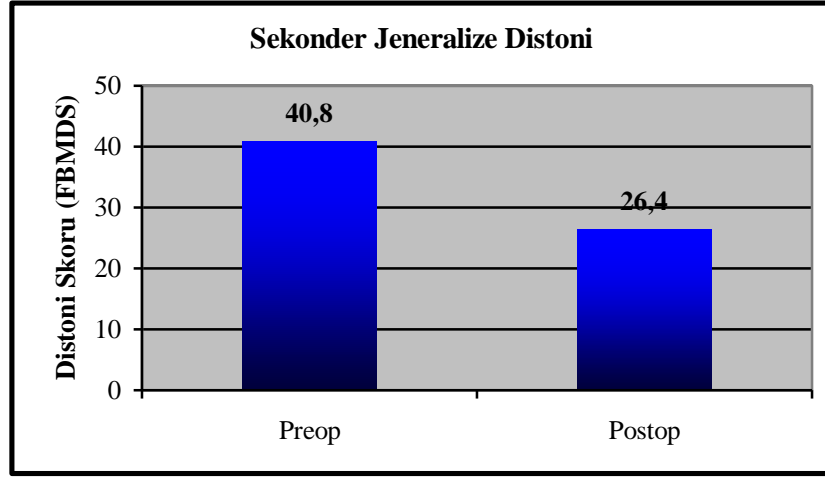
Şekil 4.1. Primer jeneralize distonili hastaların pre-op ve post-op distoni skorları

Primer jeneralize distoni tanısı alan tüm hastaların pre-op ortalama distoni puanı 56,5, post-op puanı ise 44,2 olarak tespit edilmiş ve iyileşme oranı %22 olarak bulunmuştur ($p<0,05$).



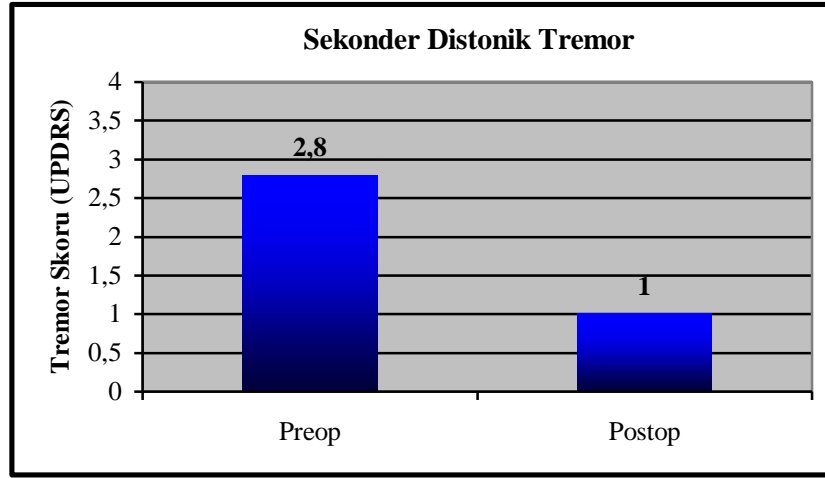
Şekil 4.2. Primer distonik tremorlu hastaların pre-op ve post-op tremor skoru

Primer distonili hastaların yalnızca 1 tanesi distonik tremor hastasıydı ve cerrahi sonrası tremor skoru 2,5 tan 1 'e gerilemiş ve iyileşme yüzdesi %60 olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$).



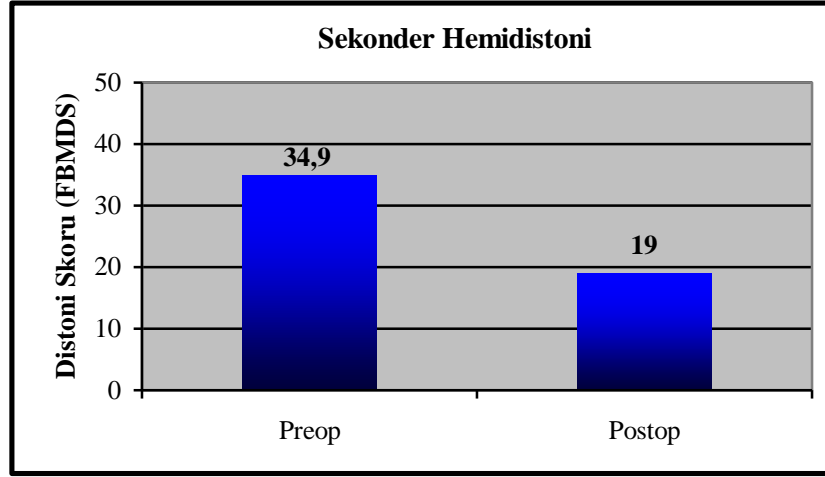
Şekil 4.3. Sekonder jeneralize distonili hastaların pre-op ve post-op distoni skoru

Tüm sekonder distonili hastaların ortalama pre-op distoni puanı 40,8 ve post-op ortalama distoni puanı 26,4 tür ve %35,5'lik bir iyileşme yüzdesi göstermiştir ($p<0,05$).



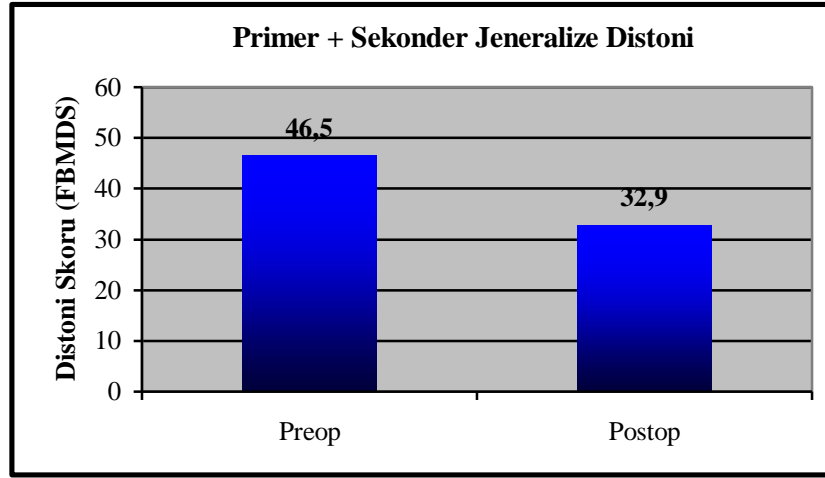
Şekil 4.4. Sekonder distonik tremorlu hastaların pre-op ve post-op tremoru skoru

Sekonder tremorlu hastaların cerrahi öncesi ortalama tremor değeri 2,8 iken post-op bu değer 1 olarak ölçülmüştür. Sekonder tremorlu hastalarda bu sonuçlara bakılarak %64,3'lük bir iyileşme yüzdesi bulunmuştur ($p<0,05$).



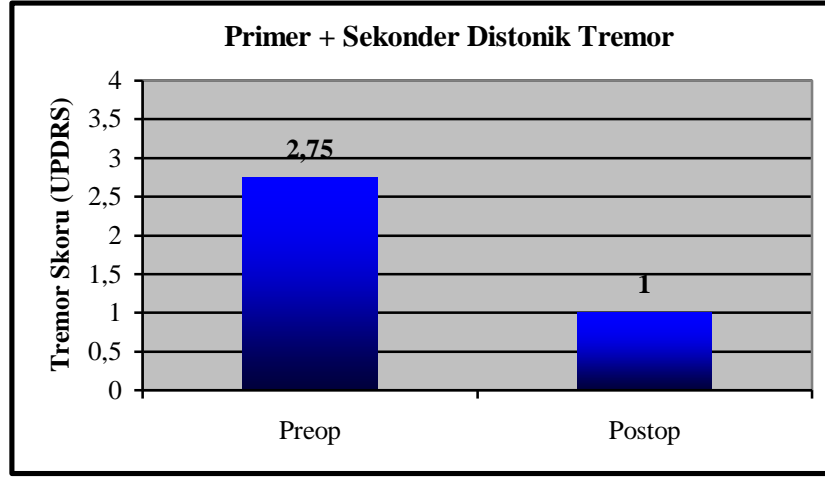
Şekil 4.5. Sekonder hemidistonili hastaların pre-op ve post-op distoni skoru

Sekonder hemidistoni tanısı alan hastaların preoperatif ortalama distoni puanı 37,1 ve post-op ortalama distoni puanı 17 olarak tespit edildi. Hemidistonili grupta %54,2'lik bir iyileşme tespit edildi ($p < 0,05$).



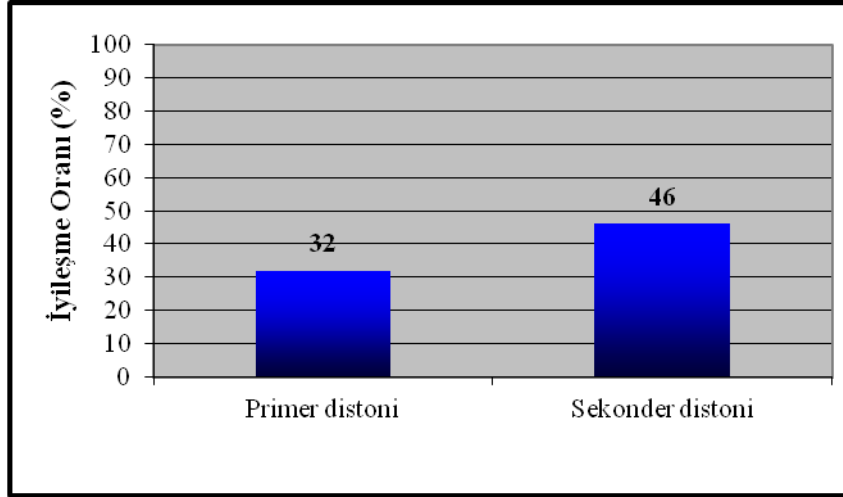
Şekil 4.6. Primer + sekonder jeneralize distoni hastaların pre-op ve post-op distoni skoru

Primer ve sekonder jeneralize distonili hastaların cerrahi sonrası 46,5 olan distoni skoru 32,9 gerilemiş ve %30'luk bir iyileşme yüzdesi bulunmuştur ($p < 0,05$)



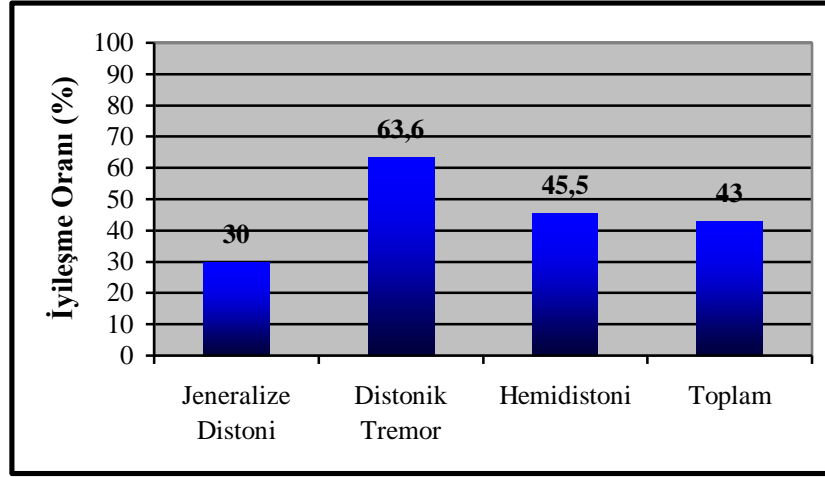
Şekil 4.7. Primer + sekonder distonik tremorlu hastaların pre-op ve post-op tremor skoru

Primer ve sekonder distonik tremor tanısı alan 6 hastanın cerrahi öncesi tremor skor ortalaması 2,75'ten post-op 1'e gerilemiştir. Primer-sekonder distonik tremorlu hastalarda toplam iyileşme yüzdesi %63,6 olarak bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 4.8. Distonili hastaların cerrahi iyileşme oranları

Primer distonide cerrahi sonrası iyileşme oranı % 32 hesaplanırken, sekonder distonide bu oran %46 bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 4.9. Cerrahi iyileşme yüzdeleri

Cerrahi iyileşme yüzdelerine bakılarak, çalışmaya alınan tüm hastalarda primer ve sekonder ayrımı gözetmeden bakılan iyileşme yüzdesi %43 bulunmuştur ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Hareket bozuklukları, hareketin akıcılığı, hızı, kalite ve kolaylığını bozan nörolojik sistem hastalıklarıdır. Distoninin genellikle Parkinson ile beraber görülmesi ve distoninin bazı formlarının dopamine yanıt vermesi nedeniyle zeminde dopaminerjik nöronal kayıp olduğu düşünülmektedir (68, 69, 70). Kas içciklerine gelen inputların anormal işlenmesi distoni deki en önemli patofizyolojik faktördür. Distoni, duyuşal lifleri aktive eden titreşimle etkilenebilir ve bu durum sıklıkla 1a içcikleri ile olur. Bu gama motor nöronları bloke eden lidokain ile bloke edilebilir. Bazı araştırmalara göre servikal distonide vibrasyon distoniyi artırır (110). Vibrasyon, presinaptik inhibisyonu ve tonik vibrasyon refleksi (TVR) indükler buna polisaptik kord refleksi denir (111, 112). Çoğu çalışmada distoni sırasında kortikal hareketliliğin arttığı gösterilmiştir. Ikoma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, distoni sırasında, transkranyal manyetik stimülasyon kullanımı sırasında flexör karpi radialis kasından alınan MEP yanıtlarında M dalgasının arttığı görülmüş ve bu durum distonide kortikal motor hareketlenmenin olduğunu gösteren bir kanıt olarak gösterilmiştir (113, 114). Fokal el distonili hastalarda istemli kas hareket relaksasyonu veya motor inhibisyon öncesi anormal bir kortikal hazırlık sürecinin olduğunu savunmuşlardır (113, 114).

Lenz ve Byl ventral kaudal talamus alanlarının distonili hastalarda esansiyel tremorlu hastalara göre üç kat daha büyük olduğunu tespit etmişlerdir (45, 115). Bazal ganglia tutulumu olan distonili hastalarda, yapılan PET taramalarında frontal mediodorsal talamik nükleus projeksiyonlarında ve primer motor kortekste artmış glukoz metabolizmaları tespit edilmiştir (45, 115). Bu kanıtlar distonide talamofrontal dishinbisyon ve sensorimotor alanda anormal süreçlerin kanıtı olarak gösterilir. 18- flurodeksoglukoz PET taramada elde edilen lentiform-talamik metabolik disasiyasyonun; putamenopallidal inhibitör yolun aşırı aktivitesine bağlı olarak gelişebileceği düşünülen hareket bozuklukları için destekler bir kanıt olduğu düşünülmüştür (36, 37, 38.) Daha sonra yaptıkları çalışmada distonide 2 tür metabolik değişiklik tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi uykuda, distonik hareketler yok iken lentiform nükleus ve serebellumda artan metabolik aktivite iken ikincisi

uyanık istirahat halindeyken midbrain, talamus ve serebellumda bulunan metabolik aktivite artışlarıdır (36, 37, 38). Primer distonili hastaların otopsi çalışmalarında anlamlı patolojik lezyonlar görülmezken, sekonder distonili hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında bazal ganglia ve sıklıkla putamen ve rostral brainstemde lezyonlar bulunmuştur.

TorsinA, primer idiyopatik distonide tanımlanmış önemli bir ATP bağlayıcı proteindir. TorsinA travma, stres gibi durumlarda eksprese olan bir ısı şok proteini ile %30'a kadar aynı homolojiye sahiptir. Bu bilgi, normalde asemptomatik olması gerekirken, ister periferik ister santral travma sonrası ortaya çıkan ısı-şok proteinlerinin distoniye yol açtığı görüşünün ortaya çıkmasına neden olmuştur. GTP-siklohidrolaz-1 (GCH1) geninde 4 bağımsız mutasyon keşfedilmiştir. GCH1, tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz ve fenilalanin için doğal bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin (BH4) sentezindeki ilk basamak için katalizör etkiye sahiptir (116). Bu genin defektif olması sonucunda nigral nöronlarda dejenerasyon olmaksızın dopamin sentezinde bir düşüklüğe neden olmaktadır. GCH1 mutasyonu kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık gözlenmektedir. Bu da kadınlarda bu tarz hastalıkların daha sık görülmesini kısmen açıklamaktadır.

Primer ve sekonder distoniler ile ilgili bugüne kadar birçok cerrahi prosedür tariflenmiştir. Primer distonili hastalarda talamotomi ilk kez Cooper tarafından tariflenmiştir. 1955-1974 yılları arasında 208 jeneralize distonili hastaya talamotomi yapmıştır. Başarı oranları %69,7 olarak bildirilmiştir (117, 118). Tasker ve arkadaşlarının yine primer distonili hastalarda talamotomi yaptığı 29 hastada %68 oranında başarı elde etmiştir (119, 120). Tasker primer distonili hastalarda yapılan postop talamotomi komplikasyonu olarak hemipareziyi %15 olarak bulurken, Cooper ve arkadaşlarının unilateral talamotomi sonrası mortalite oranı %0,7 iken bilateral talamotomili hastalarda bu oran %2'ye çıkmaktadır.

Primer distonili hastalarda pallidotomi ile ilgili yapılan çalışmalarda Buzaco tarafından önerildiği ve sonuçlarının iyi olduğu vurgulanmıştır (121). Yine 1996 yılında Iacono ve arkadaşlarının 17 jeneralize primer distonili hastada yaptıkları pallidotomi sonrası sonuçları başarılı olarak bulunmuştur (122, 123).

Primer distonili hastalarda nöromodülasyon denenmiş bir diğer cerrahi yöntemdir.

Talamik DBS başlarda sıkça kullanılan bir nöromodülasyon olmuştur. Munding ve ark. 7 servikal distonili hastada yaptığı talamik DBS sonrası kısa dönem sonuçları başarılı bulunurken uzun dönem sonuçları yayınlanmamıştır (124). Andy ve ark. tortikollisli 2 hastada yaptığı talamik DBS sonuçlarının iyi olduğunu bildirmiştir (105, 106) Sellal 1993 yılında 2 ailesel primer distonili hastada yaptığı talamik DBS sonuçlarının orta düzeyde olduğunu bildirirken (125), Vercueil ve ark 4 primer distonili hastada ki sonuçlarında post-op hareket skala skorlarında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (126, 127).

Primer distonili hastalarda denenen bir diğer nöromodülasyonda GPi DBS'tir. Vidailhet ve ark. 22 primer jeneralize distonili hastada yaptığı ve 3 yıllık izlem sonuçlarında hareket skorlarında düzelme gördüğünü tariflemiştir (128, 129).

Sekonder distonili hastalarda cerrahi tedavi genel olarak ablatif lezyonlar ve nöromodülasyonlar oluşturmaktadır.

Sekonder distonide Talamotomi ilk kez Cooper tarafından tariflenmiştir. VM ve medial talamus hedef alan olarak seçilmiştir. Kısa dönem takiplerde % 70 e yakın başarı oranları bulunmaktadır. Andrew ve ark. 3 yıllık takip süresi ile izledikleri distoni ve hemidistoni hastalarında %50 ile %100 arasında değişen başarı oranları bildirmişlerdir (130, 131, 132). Tasker 29 sekonder distonili hastada talamotomi cerrahi başarı sonucunu % 68 bulurken aynı ekip primer distonide bu oranı %50 olarak bulmuştur (119, 120). Sekonder distonili ve hemibalizmlili 17 hastaya talamotomi uygulayan Cardoso ve ark. %50 oranında cerrahi başarı tariflemişlerdir (133). Krauss 1992 yılında yayınladığı 9 distonili hasta serisinde başarı oranını %50 olarak sunmuştur (134).

Sekonder distonili hastalarda talamotomiye bağlı komplikasyon oranları %16 ile %47 arasında değişiklik göstermektedir. Cardoso ve ark. % 35 oranında komplikasyon bildirirken, bunların çoğunu hemiparezi oluşturmaktadır (133).

Sekonder distonili hastalarda pallidotomi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Iacono ve ark 24 yaşındaki sekonder jeneralize distonili hastada yaptıkları pallidotomiden fayda görülmediğini yazmışlardır (122, 123). Lin ve ark 18 sekonder distoni hasta sayısına ait çalışmalarında sekonder distoni sebeplerinin çoğunu serebral palsi oluşturmaktadır. Bu çalışmada hastaların hepsine bilateral pallidotomi yapılmıştır.

Hiçbir hastanın hareket skala skorlarında düzelme olmazken distonik semptomların kısmen gerilediği ama anlamlı olmadığı görülmüştür (135, 136).

Sekonder distonili hastalarda talamik DBS diğer bir cerrahi seçenektir. Vercueil ve ark. sekonder distonili 8 hastaya talamik DBS uygulamışlardır. 6 ay ve 11 yıl takip süresile izledikleri hastaların Fahn – Marsden skala skorlarında değişiklik olmazken fonksiyonel kısmi düzelme gözlenmiştir (126, 127). Yine Villemure ve ark. 2 sekonder distonili hastada yapılan talamik DBS sonucu hastaların herhangi bir fayda görmediklerini bildirmişlerdir.

Eltahawy tarafında Pallidal DBS'in sekonder distonide cerrahi başarı oranları iyi değilken (137, 138). Vercueil ve ark. tarafından 4 distonili hastada 6 ay ile 24 aylık izlemde pallidal DBS sonuçlarını %50 iyileşme olarak bildirmişlerdir (126, 127).

Kamptomi sekonder distonide kullanılan bir diğer cerrahi yöntemdir. Spiegel ve Wycis başarılı kamptomi sonuçlarını yayınlamışlardır. Wycis 1969 da myoklonuslu bir hastada başarılı kamptomi sonucunu bildirmiştir. Munding 1977 yılında 7 tortikollisli hastada kamptomi sonuçlarının iyi olduğunu bildirmiştir. Imer ve ark. talamotomsubtalamotomi kombinasyonlarını bildirmiştir (139).

Primer distonide güncel tedavi yöntemi pallidal stimülasyondur. Sekonder distonide etkisi primer distonili hastalardaki kadar başarılı bulunmamıştır. Yapılan araştırmalarda Gpi DBS primer jeneralize distonide %70 lere varan motor puanlarda düzelme gösterilmiştir. DYT1 genine sahip jeneralize distonili hastaların, Gpi DBS ten en iyi fayda gören grup olduğu tespit edilmiştir. DYT1 geni cerrahiden iyi faydalanma açısından iyi prognostik faktör olarak düşünülmüştür. Genel görüş deformatelerin oturmadan cerrahiye alınması şeklindedir. Blefarospam ve oromandibuler distonisi olan kısa hastalık süresine sahip distonili hastaların Gpi DBS ten sonraki başarı oranları %90 lara kadar çıkmaktadır. Servikal distonilerde cerrahi yöntemler tartışmalıdır. Gpi DBS ve selektif periferik denervasyon (SPD) en sık uygulanan cerrahi yöntemlerdir. Ama ağrı kontrolünün daha uzun olması ve kompleks durumlarda Gpi DBS in başarısının yüksek olması bu cerrahi yöneme yönelinmesine neden olmuştur. Segmental distonideki Gpi başarı oranları %50 lere varmaktadır.

Sekonder distonilerde DBS'in yeri tartışmalıdır. Sonuçlar çok geniş varyasyon göstermekle beraber primer distonili hastalarda gözlenen başarı yüzdeleri beklenmemektedir. Psikoz genellikle distonide DBS için bir kontrendikasyon oluşturmaktadır. Majör depresyon, madde bağımlılığı, demans ve psikozlu hastalara DBS kullanılmamaktadır.

Biz bu araştırmada 5 primer ve 20 sekonder distonili hastaya talamotomi ve kamptomiyi birlikte uyguladık. Sekonder distonili hastaların çoğunu serebral palsili hastalar oluşturmaktaydı ve literatür ile uyumaktaydı. Tasker'in serisinde ensefalitli olgu yüzdesi kısmen daha fazla bulunmaktaydı. Hasta takip süreleri diğer literatür çalışmalarından daha uzun sürelidir. Daha önce yapılan çalışmalarda talamotominin ve kamptomünün sekonder distonili hastalardaki başarı oranlarının primer distonili hastalara nazaran daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da sekonder distonili hastaların iyileşme oranları daha yüksek bulunmuştur. Distonik tremorlu hastaların cerrahi başarısı en yüksek olarak bulunmuştur. Primer jeneralize distonili hastaların beklenildiği üzere distoni skorları sekonder distonili hastalardan yüksektir. Uzun süreli hastalığa maruz kalma, kontraktürlerin oluşması cerrahiden fayda görme açısından bir dezavantaj oluşturmaktaydı. Travma sonrası genellikle hemidistoni beklenir. Bizim çalışmaya aldığımız 8 hemidistonili hastanın 4'ünde travma öyküsü mevcuttur. Hiçbir hastamızda mortalite gözlenmemiştir. 2 hastada geçici komplikasyon gözlenmiştir. Bunlar geçici hemiparazi ve küçük serebral hematomdur. Bu sonuçlar çoğu talamotomi ve kamptomisi komplikasyon oranlarından daha iyidir.

BT/MRG üzerinde AC/PC koordinatlarının saptanması ve MCP' ya göre indirek Kartezyen hesaplama tekniği en sık kullanılan konvansiyonel teknik olmasıyla beraber, hedef alanların kişisel değişiklikler göstermesi önemli bir durumdur. Atrofik beyin, ventriküler genişlik, her iki hemisferde asimetri olması standart ölçümlerde sorunlar yaşanmasına neden olabilmektedir. Hareket bozukluğu olan hastalarda MR-stereotaktik çekim yapmanın uzun ve zor olması ve manyetik etkinin koordinat sapmalarına neden olabilmesi de ayrıca hedef alan hesaplamalarında problemlere yol açabilmektedir. Stimülasyon ile hedef alan doğrulanması en sık kullanılan kontrol yöntemidir. Uyanık hastada alınan cevaplara göre lezyon oluşturmak kolay uygulanabilmesi nedeniyle kullanışlıdır ancak değerlendirmenin

subjektif olması ve yanıltıcı negatif ve pozitif değerlendirmelere yol açabilmesi açısından dikkatli olunması gereklidir.

Hedef alan lokalizasyon tayininde çeşitli stereotaktik beyin atlasları kullanılmaktadır. Biz kliniğimizde Schaltenbrand sterotaktik beyin atlası kullanılmaktadır. Son dönemlerde bu atlasları temel alan 3 boyutlu morfolojik alan koordinatlarını gösteren görüntü bazlı bilgisayar programları bulunmaktadır. Kanımızca bu programlar kullanım rahatlığı getirir ve teknik bir üstünlük kazandırmamışlardır. Bu programlar henüz olgunlaşmamış ve hatalara açıktır. Fonksiyonel hedef koordinatların hesaplanmasında hala en önemli unsur cerrahin deneyimidir.

Daha önceleri ventrikülografiye göre derin beyin yapılarının hedeflenmesi yapılırken BT ve MRG sık kullanılmasıyla ventrikülografi kullanımını bitme noktasına gelmiştir.

Talamotomi-kamptomi kombinasyonu daha önce denenmemiş bir cerrahi prosedürdür. Cerrahi sonuçlar, bu cerrahi kombinasyon yönteminin özellikle sekonder distonili olgularda güvenli ve başarılı bir cerrahi tedavi olacağı yönündedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Talamotomi- Kampotomi kombinasyonu daha önce rutin olarak yapılmamış bir cerrahi uygulamadır.
- 2- Gelişen teknoloji ve nöroradyolojik - sterotaktik programlar sayesinde hedef alan kesinliği artmaktadır. Bunun sonucunda ameliyatların, hem daha güvenli hem de daha etkin olabileceği görülmektedir. Ama kanımızca hala cerrahi sonuçlardaki en önemli unsur cerrahın deneyimidir.
- 3- Primer distonide bu cerrahi tekniğin sonuçları yüz güldürücü olsa da, tedavi yöntemi olarak bu grup hastalarda Gpi DBS daha etkin görünmektedir.
- 4- Distoni yaşam süresi ve kalitesini etkileyen halen patofizyolojisi tam olarak anlaşılmayan önemli bir hastalıktır. Günümüzde sterotaktik girişimler distoni tedavisinde en etkili tedavi yöntemleri olarak görülmektedir. Gelişen teknoloji, distoni patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla ve cerrahi uygulamaların sayı ve çeşitliliğinin artması ile daha güvenilir sonuçlar alınacağı kanısındayız.
- 5- Talamotomi-Kampotomi kombinasyonu, özellikle Sekonder distoninin cerrahi tedavisinde oldukça etkin bir yöntemdir ve tedavi algoritmasında mutlaka yer almalıdır.

ÖZET

Eroğlu, Ü., Distoni Tedavisinde Talamotomi ve Kampotomi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Bu çalışmada distoni tanısı almış hastaların cerrahi teavisinde kullanılan talamotomi ve sterotaktik zona incerta ve Forel alanlarının lezyonu (kampotomi) sonuçlarının post-operatif prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya distoni, hemidistoni, distonik tremor gibi hareket bozukluğu tanısı almış 25 hasta alınmıştır. Çalışmaya katılan hasta sayıları 11 genel distoni, 8 hemidistoni, 6 distonik tremor dan oluşmaktaydı. Hastaların 18 i erkek ve 7 tanesi kadın idi. Tüm distoni hastalarına cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası Fahn-Marsden Distoni Değerlendirme ölçeği ve tremor hastalarına pre ve post-op tremor değerlendirme testleri uygulandı. 1 hastada küçük asemptomatik serebral hematoma ve 1 hastada da geçici hemiparezi görüldü. Kalıcı major morbidite ve mortalite gözlenmedi. Postoperatif dönem takipleri cerrahi yapılan yıla bağlı olarak 15 yıl ile 40 gün arasında değişmektedir. Cerrahi sonuçları SPSS istatistik yöntemiyle değerlendirildi. Cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası distoni ve tremor değerlendirme ölçütlerinde belirgin düzelme olduğu görüldü. Talamotomi-Kampotomi kombinasyonu daha önce yapılmamış bir cerrahi uygulamadır. Sonuç olarak özellikle bu cerrahi yöntemin, sekonder distonili olguların tedavisinde önemli bir teknik olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Distoni, distonik tremor, talamotomi, kampotomi, zona incerta

ABSTRACT

Eroğlu, Ü., Treatment of Dystonia by Thalamotomy and Campotomy, Ankara University Medical Faculty Department of Neurosurgery, Thesis of Speciality, 2013. In this study we aimed to evaluate the post-op results of thalamotomy and campotomy (stereotactic manipulation of zona incerta and forel regions) operations in a group of patients prospectively. 25 patients, with a variety of motion disorders, including general dystonia (n=11), hemidystonia (n=8) and dystonic tremor (n=6) enrolled in the study. 18 patients were male and 7 patients were female. Fahn- Burk-Marsden Dystonia Assessment scale was performed to all dystonic patients pre and post-operatively. All patients with tremor, received UPDRS tremor assessment tests pre and post-operatively as well. One of the patients experienced temporary hemiparesis. Also a minor asymptomatic cerebral hematoma was detected in another patient. Neither permanent morbidity nor mortality were observed. Postoperative follow up durations ranged between 16 years and 6 months, according to surgical operation years. Results of surgical treatments analysed by SPSS programme. After surgery, patients revealed better scores for dystonia and tremor assessment tests in terms of a healthier state when compared to pre-op phase. To our knowledge combination of thalamotomy and campotomy operations was not conducted as a treatment choice before. So as a conclusion we consider this surgical technique a promising option in the treatment of secondary dystonia cases.

Key Words: Dystonia, dystonic tremor, thalamotomy, campotomy, zona incerta

KAYNAKLAR

1. Herrero, María-Trinidad; Barcia, Carlos; Navarro, Juana. "Functional anatomy of thalamus and basal ganglia". *Child's Nervous System* 2002; 18 (8): 386.
2. Arıncı Kaplan, Elhan Alaittin, *Anatomi* 2. cilt, 2. baskı, Ankara, 1997; 370–374.
3. Parent M, Parent A. The pallidofugal motor fiber system in primates. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10 (4):203-11.
4. Parent A, De Bellefeuille L. Organization of efferent projections from the internal segment of globus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labeling method. *Brain Res* 1982;245:201-213.
5. Arıncı Kaplan, Elhan Alaittin, *Anatomi* 2. cilt, 3. baskı, Ankara, 2001; 290–294.
6. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS (2006) Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 129:1732–1747.
7. Harnois C, Filion M. Pallidofugal projections to the thalamus and midbrain: A quantitative antidromic activation study in monkeys and cats. *Exp Brain Res* 1982;47:277-85
8. Hassler R. Anatomy of the thalamus. In: Schaltenbrand G, Bailey P, editors. *Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain*. Stuttgart: G. Thieme; 1959. p. 230-90.
9. Hassler R, Hess WR. Experimental and anatomical findings in rotatory movements and their nervous apparatus. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1954;192(5):488-526.

10. Mink JW. The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003;60:1365-68.
11. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-75.
- 12- Wichmann T, deLong MR. Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9:223 - 37.
13. Wichmann T, deLong MR. Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement of basal ganglia origin. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement disorders*. New York7 McGraw-Hill; 1997. p. 87- 97.
14. Zhuang P, Li Y, Hallett M. Neuronal activity in the basal ganglia and thalamus in patients with dystonia. *Clin Neurophysiol* 2004;115(11):2542-57. single neuron and electromyographic activities in patients with dystonia. *Adv Neurol*
15. Sadikot AF, Parent A, Francois C. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *J Comp Neurol* 1992;315:137-59.
16. Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl* 2006;(70):485-8.
17. Ilinsky I, Jouandet ML, Goldman-Rakic PS. Organization of the nigrothalamocortical system of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1985;236:315-30.
18. Sidibe M, Smith Y. Differential synaptic innervation of striatofugal neurones projecting to the internal or external segments of the globus pallidus by thalamic afferents in the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 1996;365:445-65.
19. Harnois C, Filion M. Pallidal neurons branching to the thalamus and to the midbrain in the monkey. *Brain Res.* 1980 Mar 17;186(1):222-5.

20. Klein C. Movement Disorders: Classifications. *J Inherit Metab Dis*, 2005;28:425-439.
21. Hohler AD., Ali S., approach to movement disorders,, Youmans; fifth edition volume 3, part 3 2729-2744.
22. Vitek JL, Giroux M. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Ann Neurol* 2000;47:S131-140.
23. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:1-8.
24. Fahn S. Generalized dystonia: concept and treatment. *Clin Neuropharmacol* 1986;9 Suppl 2:S37-S48.
25. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord*, 1991;6:119-126.
26. Stoessl AJ, et al. PET studies of cerebral glucose metabolism in idiopathic torticollis. *Neurology* 1986;36:653-657.
27. Firnau G, et al. Cerebral metabolism of 6-[18F]fluoro-L-3, 4-dihydroxyphenylalanine in the primate. *J Neurochem* 1987;48(4):1077-82.
28. Martin WR, et al. Nigrostriatal function in humans studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1989;26(4):535-42.
29. Comella C. Dystonia and related disease in: *Movement Disorders, AAN, Continuum*. 2004; 10:89-112.
30. Muller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology*, 2002; 59:941-943
31. Freidman J, Standaert DG. Dystonia and its disorders. *Neurol Clin*, 2001; 19:6981-705. primary torsion dystonia. *Ann Neurol* 2004;56(4):540-7.
32. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355 (8):818-29.

33. Geyer HL, Bressman SB. Diagnosis of dystonia. In: Warner TT, Bressman SB, editors. *Clinical diagnosis and management of dystonia*. London: Informa healthcare; 2007. p. 1-14.
34. Lenz FA, et al. Thalamic single neuron activity in patients with dystonia: dystonia-related activity and somatic sensory reorganization. *J Neurophysiol* 1999;82:2372-2392.
35. Fox PT, Burton H, Raichle M. Mapping human somatosensory cortex with positron emission tomography. *J Neurosurg* 1997;67:34-43.
36. Eidelberg D, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998;44:303-312.
37. Eidelberg D. Abnormal brain networks in DYT1 dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:127-33.
38. Eidelberg D, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 1995;118(Pt 6):1473-1484.
39. van Eimeren T, Siebner HR. An update on functional neuroimaging of parkinsonism and dystonia. *Curr Opin Neurol* 2006;19(4):412-9.
40. Antonini A, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997;120(Pt 12):2187-95.
41. Otsuka M, et al. Differentiating between multiple system atrophy and Parkinson's disease by positron emission tomography with 18F-dopa and 18F-FDG. *Ann Nucl Med* 1997;11(3):251-7.
42. Black KJ, Ongur D, Perlmutter JS. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology* 1998;51:819-824.

43. Nolte D, Niemann S, Muller U. Specific sequence changes in multiple transcript system DYT3 are associated with X-linked dystonia parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(18):10347-52.
44. Ahmad F, Davis MB, Waddy HM, Oley CA, Marsden CD, Harding AE. Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia. *Genomics* 1993;15(1):9-12
45. Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996;47:508-20.
46. Edwards M, Wood N, Bhatia K. Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: a report of five cases and a review of the literature. *Mov Disord* 2003;18:706-11.
47. McNaught KS, Kapustin A, Jackson T, Jengelley TA, JnoBaptiste R, Shashidharan P, Perl DP, Pasik P, Olanow CW. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol.* 2004 Oct;56(4):540-7. Erratum in: *Ann Neurol.* 2004 Nov;56(5):750
48. Dang MT, Yokoi F, McNaught KS, Jengelley TA, Jackson T, Li J, Li Y. Generation and characterization of Dyt1 DeltaGAG knock-in mouse as a model for early-onset dystonia. *Exp Neurol.* 2005 Dec;196(2):452-63. Epub 2005 Oct 20.
49. Tolosa ES, Marti MJ. Adult-onset idiopathic torsion dystonias. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement disorders.* New York7 McGraw-Hill; 1997. p. 429- 41.
50. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000;54: 1746-52.

51. Bressman SB, de Leon D, Kramer PL, Ozelius LJ, Brin MF, Greene PE, et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation. *Ann Neurol* 1994;36:771-7.
52. Bressman SB. Dystonia: phenotypes and genotypes. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:849-56.
53. Greene P, Kang UJ, Fahn S. Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 1995;10:143-52.
54. Almasy L, Bressman SB, Raymond D, Kramer PL, Greene PE, Heiman GA, et al. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. *Ann Neurol* 1997;42(4):670-3.
55. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997;17(1):40-8.
56. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, Kwiatkowski DJ, Brin MF, Bressman SB, et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. *Neuron* 1989;2(5):1427-34.
57. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders 2*. London: Butterworths; 1987. p. 332-58.
58. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet* 1996;5(10): 1673-7. 52(4):877-9.
59. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology* 1991;41:174-81.

60. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D, Bertram M, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001;29:66-9.
61. Lee MS, Rinne JO, Ceballos-Baumann A, Thompson PD, Marsden CD. Dystonia after head trauma. *Neurology* 1994;44:1374-8.
62. Sanger TD, Merzenich MM. Computational model of the role of sensory disorganization in focal task-specific dystonia. *J Neurophysiol* 2000;84(5):2458-2464.
63. Pal PK, Samii A, Schulzer M, Mak E, Tsui JK. Head tremor in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci.* 2000; 27(2):137-42.
64. Krauss JK, Jankovic J. Hemidystonia secondary to carotid artery gunshot injury. *Childs Nerv Syst* 1997;13:285-8.
65. Krauss JK, Jankovic J. Head injury and posttraumatic movement disorders. *Neurosurgery* 2002;50:927-40.
66. Le KD, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003;61(9):1294-6.
67. Steinberger D, Topka H, Fischer D, Muller U. GCH1 mutation in a patient with adult-onset oromandibular dystonia. *Neurology* 1999;52(4):877-9.
68. Calne DB, Lang AE. Secondary dystonia. *Adv Neurol.* 1988;50:9-33.
69. Calne DB, Lang AE. Secondary dystonia. *Adv Neurol* 19103. Beradelli A, Curra A. Pathophysiology and treatment of cranial dystonia. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 2:S70-S74.88;50:9-33.
70. Calne DB, Eisler T. The pathogenesis and medical treatment of extrapyramidal disease. *Med Clin North Am.* 1979 Jul;63(4):715-27.

71. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3:188-94.
72. Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ, III. Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1995;10 (5):608-14.
73. Kaji R, et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995;38 (2):155-62.
74. Kaji R, Murase N, Urushihara R, Asanuma K., Sensory deficits in dystonia and their significance.,*Adv Neurol*. 2004;94:11-7.
75. Tang JK, Mahant N, Cunic D, et al. Changes in cortical and pallidal oscillatory activity during the execution of a sensory trick in patients with cervical dystonia. *Exp Neurol*. 50. Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol*. 2000;47(3):322-8.2007;204(2):845-8.
76. Ludlow CL. Treatment for spasmodic dysphonia: limitations of current approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17(3):160-165.
77. Paniello RC, Barlow J, Serna JS. Longitudinal follow-up of adductor spasmodic dysphonia patients after botulinum toxin injection: quality of life results. *Laryngoscope*. 2008;118(3):564-8.
78. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8:109-121.
79. Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp-a focal dystonia. *Brain*, 1982; 105: 461-480.
80. Ibanez V, et al. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 1999;53(1):96-105.

81. Hallett M. Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci* 2006;25(4-5):454-63.
82. Quinn NP. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. *Mov Disord* 1996;11:119-24.
83. Quinn NP, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Hereditary myoclonic dystonia, hereditary torsion dystonia and hereditary essential myoclonus: an area of confusion. *Adv Neurol* 1988;50:391-401.
84. Pueschel SM, Friedman JH, Shetty T. Myoclonic dystonia. *Childs Nerv Syst* 1992;8(2):61-6.
85. Gasser T. Inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Adv Neurol* 1998;78:325-34.
86. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54:S2-6.
87. Louis ED. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001;345: 887-91.
88. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement Disorders*. Williams and Wilkins. 3rd edition, Philadelphia 1998;513-551.
89. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54:S2-6.
90. Pahwa R, Lyons KE. Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. *Am J Med* 2003;115 (2):134-42.
91. Dubinsky RM, Gray CS, Koller WC. Essential tremor and dystonia. *Neurology* 1993;43(11):2382-4.
92. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease: first of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-53.

93. Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583-6.
94. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology*. 2007 Mar 20;68(12):948-52.
95. Bucy PC. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1951 May;14(2):108-17.
96. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements of parkinsonism. *Psychiatr Q* 1953;27:317-9.
97. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, et al. Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg* 1963;20:871-84.
98. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, et al. Campotomy. *Trans Am Neurol Assoc* 1962;87:240-2.
99. Hassler R, Riechert T. Symptomatology & surgery of extrapyramidal movement disorders. *Med Klin*, 1958 May 9;53(19):817-24.
100. Riechert T. Stereotaxic surgery for the treatment of Parkinson's syndrome. *Prog Neurol Surg* 1973;5:1-78.
101. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
102. Laitinen LV. Short-term results of stereotaxic treatment for infantile cerebral palsy. *Confin Neurol* 1965;26:258-63.
103. Laitinen LV. Brain targets in surgery for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1985;62:349-51.
104. Spiegel EA, Wycis HT. *Stereoencephalotomy: part 1*. New York: Grune & Stratton; 1952
105. Andy OJ. Thalamic stimulation for control of movement disorders. *Appl Neurophysiol* 1983;46(1-4):107-11.

106. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR, Jr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1963;22:860-70.
107. Benabid AL, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344-6.
108. Imer M, Ozeren B, Karadereler S, Yapici Z, Omay B, Hanag'asi H, et al. Destructive stereotactic surgery for treatment of dystonia. *Surg Neurol* 2005;64 Suppl 2: S89-94.
109. Kahilogullari G, Ugur HC, Savas A, Dirik EB, Akbostanci MC, Elibol B, Kanpolat Y., Management of a hemidystonic patient with thalamotomy, campotomy and cervical dorsal root entry zone operation, *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(4):180-3.
110. Weiner WJ. Can peripheral trauma induce dystonia? No! *Mov Disord* 2001;16:13-22.
111. Jankovic J, Van der Linden C. Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1512-9.
112. Jankovic J. Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! *Mov Disord* 2001;16:7-12.
113. Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H. Measurement of density and affinity for dopamine D(2) receptors by a single positron emission tomography scan with multiple injections of [(11)C]raclopride, *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Mar;30(3):663-73
114. Ikoma K, Mano Y, Takayanagi T. Pulsed magnetic stimulation and F waves in Parkinson's disease. *Intern Med.* 1994 Feb;33(2):77-81.
115. Lenz FA, et al. Pallidal activity during dystonia: somatosensory reorganisation and changes with severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(5):767-70.

116. Asmus F, Zimprich A, Tezenas Du Montcel S, Kabus C, Deuschl G, Kupsch A, Ziemann U, Castro M, Kühn AA, Strom TM, Vidailhet M, Bhatia KP, Dürr A, Wood NW, Brice A, Gasser T., Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol*. 2002 Oct;52(4):489-92.
117. Cooper IS. 20-year followup study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol* 1976;14:423-52.
118. Cooper IS. Neurosurgical treatment of the dyskinesias *Clin Neurosurg*. 1977;24:367-90.
119. Tasker RR, Yamashiro K, Lenz F, Dostrovsky JO. Thalamotomy for Parkinson's disease. In: Lunsford LD, editor. *Modern stereotactic neurosurgery*. Boston: Nijhoff; 1988. p. 297-314.
120. Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:615-31.
121. Burzaco J. Stereotactic pallidotomy in extrapyramidal disorders. *Appl Neurophysiol* 1985;48(1-6):283-7.
122. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S. Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatr Neurol* 1996;14(2):145-8.
123. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Schoonenberg T. Experience with stereotactics for dystonia: case examples. *Adv Neurol* 1998;78:221-6.
124. Mundinger F. New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl). *Med Klin* 1977;72(46):1982-6.
125. Sellal F, Hirsch E, Barth P, Blond S, Marescaux C. A case of symptomatic hemidystonia improved by ventroposterolateral thalamic electrostimulation. *Mov Disord* 1993;8(4):515-8.

126. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001;248(8): 695-700
127. Vercueil L, Krack P, Pollak P. Results of deep brain stimulation for dystonia: a critical reappraisal. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S89-93.
128. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352(5):459-67.
129. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, Bardinet E, Benabid AL, Navarro S, Dormont D, Grand S, Blond S, Ardouin C, Pillon B, Dujardin K, Hahn-Barma V, Agid Y, Deste'e A, Pollak P, and The French SPIDY Study Group. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007;6:223-9.
130. Andrew J, Fowler C, Harrison MJ. Hemi-dystonia due to basal ganglia lesion after head injury and improved by stereotaxic thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:276.
131. Andrew J, Fowler CJ, Harrison MJ. Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain* 1983;106:981-1000.
132. Andrew J., Surgery for involuntary movements. *Br J Hosp Med*. 1981 Nov;26(5):522, 524, 526-8.
133. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery* 1995;36:501-507.
134. Krauss JK, Mohadjer M, Braus DF, Wakhloo AK, Nobbe F, Mundinger F. Dystonia following head trauma: a report of nine patients and review of the literature. *Mov Disord* 1992;7:263-72. *Mov Disord* 2003;18:60-9.

135. Lin JJ, Lin SZ, Chang DC. Pallidotomy and generalized dystonia. *Mov Disord* 1999;14:1057-9.
136. Lin JJ, Lin SZ, Lin GY, Chang DC, Lee CC. Treatment of intractable generalized dystonia by bilateral posteroventral pallidotomy—one-year results. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001;64:231-8.
137. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004;54:613-19.
138. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004;54:613-9.
139. Wycis HT, Spiegel EA. Campotomy in myoclonia. *J Neurosurg.* 1969 Jun;30(6):708-13

EKLER

EK-1.

DÜNYA TIP BİRLİĞİ HELSİNKİ BİLDİRGESİ İNSAN GÖNÜLLÜLERİ ÜZERİNDEKİ TIBBİ ARAŞTIRMALARDA ETİK İLKELER

Dünya Tıp Birliği'nin 18. genel kurulunda (Helsinki, Finlandiya, Haziran 1964) benimsenmiş, 29. (Tokyo, Japonya, Ekim 1975), 35. (Venedik, İtalya, Ekim 1983), 41. (Hong Kong, Eylül 1989), 48. (Somerset West, Güney Afrika Cumhuriyeti, Ekim 1996), 52. (Edinburgh, İskoçya, Ekim 2000) genel kurullarında geliştirilmiş, 53. Genel Kurulunda (Washington 2002 - 29. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir) 55. Genel Kurulunda (Tokyo 2004 - 30. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir) 59. Genel Kurulunda (Seul, Ekim 2008) geliştirilmiştir.

A. GİRİŞ

1. Dünya Tıp Birliği, insan gönüllülerinin yer aldığı tıbbi araştırmalarda görev alan hekim ve diğer kişilere rehberlik edecek etik ilkeler olarak Helsinki Bildirgesi'ni geliştirmiştir. İnsan gönüllülerini içeren araştırmalara insandan elde edilen kime ait olduğu belli olan materyal ya da veriler de dâhildir. Bildirgenin bir bütün olarak okunması amaçlanmaktadır ve içerdiği maddeler ilgili bütün diğer maddeler göz önünde bulundurulmadan uygulanmamalıdır.
2. Her ne kadar Bildirge esas olarak hekimlere yönelik olsa da Dünya Tıp Birliği insan gönüllüleri üzerinde yapılan tıbbi araştırmalara katılan diğer kişilerin de bu ilkeleri benimsemesini teşvik etmektedir.
3. Hekimin ödevi, üzerinde tıbbi araştırma yapılanlar da dâhil olmak üzere insan sağlığını korumak ve geliştirmektir. Hekimin bilgi ve vicdanı bu görevin yerine getirilmesine adanmıştır.
4. Dünya Tıp Birliği'nin Cenevre Bildirgesi "Hastanın sağlığı benim ilk önceliğimdir" cümlesiyle hekimi bağlar ve Uluslararası Tıp Etiği Kodu "tıbbi hizmetleri verirken, hekimin yalnızca hastanın menfaatine göre davranması gerektiğini" duyurur.
5. Tıbbi ilerlemeler, nihai olarak insanlar üzerinde yapılan çalışmaları içermesi gereken araştırmaları temel almaktadır. Tıbbi araştırmalarda yeterince temsil edilmeyen popülasyonlara araştırmaya katılım konusunda uygun erişim sağlanmalıdır.
6. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalarda, araştırma gönüllüsü olan bireyin iyilik hali diğer bütün menfaatlerden önce gelmelidir.
7. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmaların birincil amacı hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak ve koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici girişimleri (metotlar, prosedürler ve tedaviler) geliştirmektir. Mevcut en iyi girişimler bile güvenilirlik, etkililik, verimlilik, erişilebilirlik ve kalite açısından yapılacak araştırmalarla sürekli olarak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.
8. Tıbbi uygulamalarda ve tıbbi araştırmalarda birçok girişim riskler ve sorumluluklar içermektedir.
9. Tıbbi araştırma, insana saygıyı teşvik eden, onun haklarını ve sağlığını koruyan etik standartlara tabidir. Bazı araştırma grupları istismara açıktır ve özel korunmaya ihtiyaçları vardır. Bunlar arasında kendi başlarına olur ya da ret veremeyenler ve baskı ve uygunsuz etkiye açık olanlar sayılabilir.
10. Araştırmacılar, insanlar üzerindeki araştırmalar konusunda kendi ülkelerindeki yürürlükte olan etik, yasal ve düzenleyici norm ve standartların yanı sıra geçerli uluslararası norm ve standartları göz önünde bulundurmalıdır. Hiçbir ulusal etik, yasal ve düzenleyici koşul bu bildirmede insan gönüllülerinin korunmasına yönelik olarak öngörülen herhangi bir koruma hükmünü zayıflatmamalı veya ortadan kaldırmamalıdır.

Sorumlu Araştırmacı :

İmza:

Yardımcı Araştırmacı(lar) : İmza:

B. TÜM TIBBİ ARAŞTIRMALARDA TEMEL İLKELER

11. İlkeler uymayan araştırma bildirimleri yayına kabul edilmemelidir. Tıbbi araştırmalarda insan gönüllülerinin yaşamını, sağlığını, onurunu, bütünlüğünü, kendi hakkında karar verme hakkını, mahremiyetini ve gizliliğini korumak hekimin ödevidir.
12. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalar genel olarak kabul edilmiş bilimsel ilkelere uygun olmalı, bilimsel literatür ve ilgili diğer bilgi kaynakları konusunda kapsamlı bilgiyi, yeterli laboratuvar ve uygun olduğunda hayvan deneylerini temel almalıdır. Araştırmalarda kullanılan hayvanların iyilik hali dikkate alınmalıdır.
13. vreye zarar verebilecek tıbbi araştırmalar yürütülürken yeterli zen gösterilmelidir.
14. İnsan gönüllüleri üzerinde yapılacak her bir araştırma çalışmasının tasarımı ve performansı çalışma protokolünde açık bir Şekilde tanımlanmalıdır. Protokol, dikkate alınan etik mülahazalara ilişkin bir beyan içermeli ve bu Bildirgede ngrlen ilkelerin nasıl ele alınacağını belirtmelidir. Protokol finansman, destekleyiciler, kurumsal bağlar, diğer potansiyel çıkar çatışmaları, gönüllülere sunulan teşviklere dair bilgileri ve araştırma çalışmasına katılmalarının bir sonucu olarak zarar gören gönüllülerin tedavi edilmesi ve/veya tazmin edilmesine ilişkin hükümleri içermelidir. Protokol araştırma gönüllülerinin çalışmada yararlı olarak tanımlanmiş tedavilere araştırmadan sonra erişimleri veya diğer uygun tedavi veya yararlılara erişimi konusundaki düzenlemeleri tanımlamalıdır.
15. Araştırma protokolü, çalışma başlamadan önce değerlendirme, yorum, rehberlik ve onay için bir araştırma etik kuruluna sunulmalıdır. Bu kurul araştırmacı, destekleyici veya diğer uygunsuz etkilerden bağımsız olmalıdır. Kurul araştırma deneylerinin yapıldığı ülkenin yasa ve yönetmeliklerinin yanı sıra geçerli uluslararası norm ve standartları dikkate almalı ancak bunlar bu bildirgede insan gönüllülerinin korunmasına yönelik olarak öngörülen herhangi bir koruma hükmünü zayıflatmamalı veya ortadan kaldırmamalıdır. Kurulun sürdürülmekte olan çalışmaları izleme hakkı olmalıdır. Araştırmacılar izleme bilgilerini, özellikle de herhangi bir ciddi advers olayla ilgili bilgileri kurula vermelidir. Kurul tarafından değerlendirilmedike ve onay verilmedikçe protokolde bir değişiklik yapılamaz.
16. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalar yalnızca, uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip bireyler tarafından yürütülmelidir. Hastalar veya sağlıklı gönüllüler üzerindeki araştırmalar, yetkin ve uygun niteliklere sahip bir hekim veya diğer bir sağlık mesleği uzmanı gözetiminde yapılmalıdır. İnsan gönüllülerini koruma sorumluluğu her zaman hekim veya diğer bir sağlık mesleği uzmanına aittir ve olur vermiş olsalar bile asla araştırma gönüllülerine ait değildir.
17. Dezavantajlı veya istismara açık bir popülasyon veya toplum üzerindeki tıbbi araştırmalar yalnızca araştırmanın söz konusu popülasyon veya toplumun sağlık gereksinimleri ve önceliklerine yanıt veren bir araştırma olması ve bu popülasyon veya toplumun araştırmanın sonuçlarından yarar görmesi konusunda makul bir olasılık bulunması kaydıyla mazur görülebilir.
18. İnsanlar zerindeki her tıbbi araştırma öncesinde araştırmaya katılan popülasyon ve toplumların veya araştırma konusu olan hastalıktan etkilenen diğer birey ve toplumların araştırmadan göreceklere yarara kıyasla araştırmanın doğurabileceği tahmini risk ve sorumluluklar dikkatli bir içimde değerlendirilmelidir.
19. Her klinik çalışma ilk gönüllü çalışmaya dâhil edilmeden önce alenen erişilebilir bir veritabanına kaydedilmelidir.

Sorumlu Araştırmacı :

İmza:

Yardımcı Araştırmacı(lar) :

İmza:

20. Hekimler, risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve tatmin edici bir şekilde baş edilebileceğinden emin olmadıkça insan gönüllüleri üzerindeki araştırma projelerine katılamazlar. Hekimler, saptanan risklerin yarardan daha fazla olduğunda ya da pozitif ve yararlı sonuçlara ilişkin kesin kanıtların varlığında araştırmayı derhal sona erdirmelidirler.
21. İnsan gönüllüleri üzerindeki araştırma projeleri, yalnızca, hedeflenen amaçların gönüllüye yaratacağı risk ve rahatsızlıklardan ağır basması durumunda gerçekleştirilmelidir.
22. Ehil bireylerin araştırma gönüllüsü olarak çalışmaya katılımları gönüllü olmalıdır. Her ne kadar aile üyelerine veya toplum önderlerine danışmak uygun olabilse de serbest iradesi ile kabul etmedikçe hiçbir ehil birey bir araştırma çalışmasına dâhil edilemez.
23. Araştırma gönüllülerinin mahremiyetini ve kişisel bilgilerinin gizliliğini korumak ve çalışmanın gönüllülerin fiziksel, zihinsel ve sosyal bütünlükleri üzerindeki etkisini en aza indirmek için her türlü önlemin alınması gerekir.
24. Ehil insanlar üzerindeki bir araştırmada her potansiyel gönüllü benimsenen amaçlar, yöntemler, finansman kaynakları, bütün olası çıkar çatışmaları, araştırmacının kurumsal bağları, araştırmadan beklenen yararlar ve potansiyel riskleri ve araştırmanın vereceği rahatsızlıklar ve çalışmanın diğer ilgili yönleri hakkında yeterince bilgilendirilmiş olmalıdır. Potansiyel gönüllü, çalışmaya katılmama ya da hiçbir yaptırıma maruz kalmadan, herhangi bir zamanda, katılım olurlarını geri çekme hakkına sahip olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Potansiyel gönüllülerin spesifik bilgi gereksinimlerinin yanı sıra bilgi verme konusunda kullanılan yöntemlere özel dikkat sarf edilmelidir. Potansiyel gönüllünün bu bilgileri anlamasını sağladıktan sonra hekim veya uygun niteliklere sahip başka bir birey, tercihen yazılı olarak, gönüllünün özgür iradesiyle verilmiş bilgilendirilmiş oluru alması gerekir. Eğer, onay yazılı alınmaz ise yazılı olmayan olur tanık huzurunda resmi olarak kayda geçirilmelidir.
25. Kimliği açığa çıkaran insan malzemesi veya verileri kullanan tıbbi araştırma için hekim, normalde toplama, analiz, saklama ve/veya yeniden kullanım konusunda onay almalıdır. Bu onayın olanaksız olduğu veya söz konusu araştırma için elde edilmesinin pratik olmadığı veya araştırmanın geçerliliğine bir tehdit oluşturacağı durumlar olabilir. Bu durumlarda araştırma yalnızca bir araştırma etik kurulunun değerlendirme ve onayından sonra yapılabilir.
26. Bir araştırma çalışması için bilgilendirilmiş olur alınırken, hekim, kendisiyle gönüllü arasında bir bağımlılık ilişkisi olup olmadığı ya da baskı altında olur verip vermediği konusunda özellikle dikkatli olmalıdır. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, bilgilendirilmiş olur araştırmada yer almayan ve tamamen bu konunun dışında olan, konu hakkında iyi bilgilendirilmiş bir hekim tarafından alınmalıdır.
27. Ehil olmayan bir potansiyel araştırma gönüllüsü söz konusu olduğunda hekim yasal olarak yetkili temsilcisinin olurlarını almalıdır. Araştırmanın potansiyel gönüllüsünün temsil ettiği popülasyonun sağlığını korumayı amaçlaması, araştırmacının ehil kişilerle yapılamaması ve araştırmacının yalnızca asgari ölçüde risk ve yük içermesi söz konusu değilse bu bireyler kendileri için yararlı olma olasılığı olmayan bir araştırma çalışmasına dâhil edilemez.
28. Ehil kabul edilmeyen bir potansiyel gönüllü, araştırmaya katılım kararları konusunda olur verebiliyorsa araştırmacı bu oluru ek olarak yasal olarak yetkili temsilcisinin de onayına başvurmalıdır. Potansiyel gönüllünün ret kararına saygı duyulmalıdır.

Sorumlu Araştırmacı :

İmza:

Yardımcı Araştırmacı(lar) : İmza:

29. Bilinci yerinde olmayan hastalar gibi fiziksel veya zihinsel olarak olur verme yetisi bulunmayan potansiyel araştırma gönüllülerini içeren bir araştırma ancak bilgilendirilmiş olur vermeyi engelleyen fiziksel veya zihinsel koşulun araştırma popülasyonun zorunlu bir karakteristik özelliği olması durumunda yapılabilir. Hekim bu durumlarda yasal olarak yetkili temsilcinin bilgilendirilmiş olurlarını almalıdır. Eğer söz konusu temsilci mevcut değilse ve araştırma ertelenemiyorsa, bilgilendirilmiş olur vermelerini engelleyen bir durumda olan gönüllüleri araştırmaya dâhil etmenin spesifik nedenlerinin araştırma protokolünde belirtilmiş olması ve bir araştırma etik kurulu tarafından onaylanmış olması kaydıyla araştırma bilgilendirilmiş olur olmadan devam edebilir. Araştırmada kalmaya ilişkin olur gönüllüden ya da yasal olarak yetkili temsilciden mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır.
30. Yazar, editör ve yayıncıların tümünün araştırma sonuçlarının yayınlanmasına ilişkin etik yükümlülükleri bulunmaktadır. Yazarların insan gönüllüler üzerinde yürüttükleri çalışmanın sonuçlarını alenileştirme görevi bulunmaktadır ve raporlarının doğru ve eksiksiz olmasından sorumludurlar. Kabul edilmiş etik raporlama yönergelerine bağlı kalmalıdır. Negatif ve yetersiz ve bunun yanı sıra pozitif sonuçlar yayınlanmalı veya normalde alenileştirilmelidir. Finansman kaynakları, kurumsal bağlar ve çıkar çatışmaları yayında beyan edilmelidir. Bu bildiriye yer alan ilkelere uymayan araştırma bildirimleri yayına kabul edilmemelidir.

C. TIBBİ BAKIMLA BİRLEŞİK TIBBİ ARAŞTIRMALARA İLİŞKİN EK İLKELER

31. Hekim, araştırmayı ancak potansiyel koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici değerleri yönünden haklı bulunabildiği ölçüde ve araştırma çalışmasına katılımın araştırma gönüllüsü olacak hastaların sağlığını olumsuz etkilemeyeceğine inanmak için iyi nedenleri olması durumunda tıbbi araştırma ile tıbbi bakımı birleştirebilir.
32. Yeni bir yöntemin yararları, riskleri, rahatsızlık ve etkilerinin aşağıdaki durumlar hariç olmak üzere kullanılmakta olan en iyi yöntemle karşılaştırarak denenmesi gerekir.
- Mevcut kanıtlanmış tedavinin olmadığı durumlarda plasebo veya tedavi yapılmaması kabul edilebilir;
 - İkna edici ve bilimsel olarak geçerli nedenlerden ötürü bir yöntemin etkinliği veya güvenliliğini tespit etmek için plasebo kullanımının gerekli olması ve plasebo alan veya tedavi edilmeyen hastaların herhangi bir ciddi veya geri dönüşü olmayan zarara uğrama riski olmaması. Bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için büyük dikkat sarf edilmelidir.
33. Çalışmanın sonunda çalışmaya katılan her hastanın çalışmanın sonuçları konusunda bilgilendirilme ve çalışmanın sonucu olan bütün yararları paylaşma, örneğin çalışmada yararlı olarak tanımlanan yöntemlere veya diğer uygun tedavi ve yararlılara erişim hakkı vardır.
34. Hekim, tıbbi bakımın hangi yönlerinin araştırma ile ilgili olduğu konusunda hastayı tam olarak bilgilendirmelidir. Hastanın, bir çalışmaya katılmayı reddetmesi veya hastanın çalışmadan çekilme kararı alması asla hekim-hasta ilişkisini etkilememelidir.
35. Bir hastanın tedavisinde kanıtlanmış yöntemler mevcut değilse ya da etkin değilse, hekim hayat kurtarma, sağlığı düzeltme ya da acıyı hafifletme konusunda işe yarayacağı kanısında ise uzman görüşüne başvurmak ve hastadan veya yasal olarak yetkili temsilcisinden bilgilendirilmiş olur almak kaydıyla kanıtlanmamış bir yöntemi kullanabilir. Mümkün olduğunda, bu yöntemin, güvenlilik ve etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmış araştırmanın nesnesi yapılması gerekir. Bütün vakalarda, yeni bilgiler kayıt edilmeli ve uygun olduğunda yayımlanmalıdır.

Sorumlu Araştırmacı :

İmza:

Yardımcı Araştırmacı(lar) : İmza:

EK-2.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutmada güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonunun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünüm korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde "on" ve "off" dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. "on" ve "off" dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon
 - 0- Normal
 - 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
 - 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
 - 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
 - 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.
7. Yutma
 - 0- Normal.
 - 1- Nadiren yutma problemi.
 - 2- Ara sıra yutma problemi.
 - 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
 - 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.
8. Yazı
 - 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
 - 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
 - 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.
9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
 - 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
 - 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.
10. Giyinme
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
 - 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
 - 4- Tamamen yarım gerekir.
11. Kişisel Temizlik
 - 0- Normal
 - 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
 - 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
 - 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.
12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme
 - 0- Normal
 - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
 - 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
 - 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
 - 4- Yardımsız yapamaz.
13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)
 - 0- Yoktur
 - 1- Nadiren düşme.
 - 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
 - 3- Günde ortalama bir kere düşme.
 - 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk. destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir. aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

- 0- Yoktur
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyumlar.
- 4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- Ilımlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılabilir.

19. Yüz İfadesi

- 0- Normal
- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- Ilımlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.
- 3- Orta.amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor
- 0- Yoktur
 - 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
 - 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
 - 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
 - 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller
22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)
- 0- Yoktur
 - 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
 - 2- Hafif - orta derecededir.
 - 3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
 - 4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlüklerle gerçekleştirilir.
23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir
24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)
- 0- Normal
 - 1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.
 - 2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

- 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
- 4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

- 0- Normal erekt postür.
- 1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.
- 2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.
- 3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.
- 4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.
- 2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.
- 3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.
- 4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

- 0- Normal.
- 1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.
- 2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.
- 3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.
- 4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezisi ve Hipokinezisi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

- 0- Yoktur
- 1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.
- 2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.
- 3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.
- 4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'ini
- 2- Günün %26-50'sini
- 3- Günün %51-75'ini
- 4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürüllük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

- 0- Özürüllük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürüllük
- 2- Orta derecede özürüllük
- 3- Ağır derecede özürüllük
- 4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
- 1- Hafif derecededir
- 2- Orta derecededir
- 3- Şiddetlidir
- 4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

- 0- Hayır
- 1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

- 0- Hayır
- 1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'i
- 2- Günün %26-50'si
- 3- Günün %51-75'i
- 4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

EK-3.

Fahn-Marsden Distoni Değerlendirme Ölçeği

1. Distoni Hareket Ölçeği

I. Ortaya Çıkarıcı Faktörler

A. Genel

- 0- İstirahat ve hareketle distoni yok.
- 1- Distoni özel bir hareketle ortaya çıkıyor.
- 2- Distoni birçok hareketle ortaya çıkıyor.
- 3- Distoni uzak gövde parçalarının hareketiyle ya da zaman zaman istirahatte ortaya çıkıyor.
- 4- İstirahatte distoni.

B. Konuşma ve Yutma

- 1- Bazen biri ya da ikisi.
- 2- Sıklıkla ikisinden biri.
- 3- Sıklıkla biri ve bazen diğeri.
- 4- Sıklıkla ikisi birlikte.

II. Şiddet Faktörleri

Gözler

- 0- Distoni yok.
- 1- Belli belirsiz. Zaman zaman göz kırpması.
- 2- Hafif. Gözün kapanmasına yol açan uzun spazmlar olmaksızın sık göz kırpması.
- 3- Orta şiddette. Gözün kapanmasına yol açan uzun spazmlar, ancak gözler çoğunlukla açık.
- 4- Şiddetli. Gözün kapanmasına yol açan uzun spazmlar, zamanın en az %30'unda gözler kapalı.

Ağız

- 0- Distoni yok.
- 1- Belli belirsiz. Zaman zaman yüz buruşturma ya da diğer ağız hareketleri (çenenin açılması, sıkılması; dil hareketleri gibi).
- 2- Hafif. Hareketler zamanın %50'den azında var.
- 3- Orta şiddetteki distonik hareketler ya da kasılmalar zamanın çoğunda var.
- 4- Şiddetli distonik hareketler ya da kasılmalar zamanın çoğunda var.

Konuşma ve Yutma

- 0- Normal.
- 1- Belli belirsiz tutulum; konuşma kolayca anlaşılıyor ya da zaman zaman boğulma.
- 2- Konuşmanın anlaşılmasında biraz zorluk ya da sık boğulma.
- 3- Konuşmanın anlaşılmasında belirgin zorluk ya da katı besinleri yutamama.
- 4- Tam ya da tama yakın anartri ya da yumuşak gıda ve sıvıları yutmada belirgin güçlük.

Boyun

- 0- Distoni yok.
- 1- Belli belirsiz. Zaman zaman çekme.
- 2- Görünür tortikollis ancak hafif.
- 3- Orta dereceli çekme.
- 4- Şiddetli çekme.

Kollar

- 0- Distoni yok.
- 1- Belli belirsiz distoni. Klinik olarak önemsiz.
- 2- Hafif. Görünür distoni, ancak özürleyici değil.
- 3- Orta şiddetli. Tutabilir ve elini biraz kullanabilir.
- 4- Şiddetli. Tutamaz.

Gövde

- 0- Distoni yok.
- 1- Belli belirsiz eğilme, klinik önemi yok.
- 2- Görünür eğilme, ancak ayakta durma ve yürümeyi etkilemiyor.
- 3- Orta şiddette eğilme, ayakta durma ve yürümeyi etkiliyor.
- 4- Ayakta durma ve yürümeye engel olan şiddetli eğilmeler.

Bacaklar

- 0- Distoni yok.
- 1- Belli belirsiz distoni, özürlülüğe yol açmıyor, klinik önemi yok.
- 2- Hafif distoni-kolayca ve yardımsız yürür.
- 3- Orta dereceli distoni-yürüme şiddetle etkilenmiş ya da yardım gerekir.
- 4- Şiddetli. Tutulan ayağın üzerinde duramaz ya da yürüyemez.

2. Distoni Özürlülük Ölçeği

A. Konuşma

- 0- Normal.
- 1- Belli belirsiz tutulma; kolayca anlaşılıyor.
- 2- Biraz anlaşılma güçlüğü.
- 3- Belirgin anlaşılma güçlüğü.
- 4- Tam ya da tama yakın anartri.

B. Elyazısı (Tremor ya da distoni)

- 0- Normal.
- 1- Belli belirsiz zorluk; kolayca okunur.
- 2- Hemen hemen okunmaz.
- 3- Okunmaz.
- 4- Kalemi tutmayı sürdüremez.

C. Beslenme

0- Normal.

- 1- "Trikler" kullanıyor; bağımsız.
- 2- Beslenebilir, ancak kesemez.
- 3- Sadece elleriyle beslenebilir.
- 4- Tam bağımlı.

D. Yeme/Yutma

0- Normal.

- 1- Zaman zaman boğulma.
- 2- Sık boğulma, zorlukla yutar.
- 3- Katı gıdaları yutamaz.
- 4- Yumuşak gıda ve sıvıları yutmakta belirgin zorluk.

E. Hijyen

0- Normal.

- 1- Beceriksiz; bağımsız.
- 2- Bazı etkinliklerde yardım gerekir.
- 3- Çoğu etkinlikte yardım gerekir.
- 4- Tüm etkinliklerde yardım gerekir.

F. Giyinme

0- Normal.

- 1- Beceriksiz; bağımsız.
- 2- Bazı etkinliklerde yardım gerekir.
- 3- Çoğu etkinlikte yardım gerekir.
- 4- Tüm etkinliklerde yardım gerekir.

G. Yürüme

0- Normal.

- 1- Belli belirsiz anormallik; zor farkedilir.
- 2- Orta dereceli anormallik; dışarıdan fark edilir.
- 3- Belirgin anormal.
- 4- Yardımla yürür.
- 6- Tekerlekli sandalyeye bağımlı.