

Epilepsi Tedavisinde Radyocerrahi Uygulaması

Radiosurgery for epilepsy treatment

Selçuk Peker*, Fatih Bayraklı**

* Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

** Acıbadem Maslak Hastanesi, Nöroşirürji Departmanı

Özet

Radyocerrahi, fokuse radyasyonun kesin doğrulukla beyin içindeki manyetik rezonans ile belirlenen hedefteki hacime uygulanmasıdır. Son gelişmelerle, radyocerrahi tedavi medikal tedaviye dirençli epilepsi vakalarında cerrahiye alternatif olarak değerlendirilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar radyocerrahinin mezial temporal skleroz, kavernoma, arteriovenöz malformasyonlar ve talamik hamartomlar ilişkili medikal tedaviye dirençli epilepside etkili ve güvenilir bir tedavi olacağını ve belli tip hastalıklarda epilepsi sıklığını azaltabileceğini göstermiştir.

Summary

Radiosurgery is the precise application of focused radiation to a targeted volume area within the brain, which has been identified on MRI. With recent advances, radiosurgical treatment is now being evaluated as an alternative treatment to open resective surgery for intractable epilepsy. Recent studies suggest that radiosurgery may be an effective and safe treatment for medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis, cavernous malformations, arteriovenous malformations, hypothalamic hamartomas and can help reducing the frequency of epilepsy in certain types of diseases.

Radyocerrahi, intrakranial yerleşimli küçük hacimdeki lezyonların stereotaktik yöntemler kullanılarak tek defada yüksek dozda irradiye edilmesidir. Bu işlemde amaç üç boyutlu küçük intrakranial hedefin irradiye edilmesi, bununla birlikte çevre normal dokuların minimal ışın almasıdır. Radyocerrahinin karakteristik özelliği hedef dokunun çevresine verilen ışın miktarının lezyondan uzaklaştıkça çok hızlı bir şekilde azalmasıdır.¹

Günümüzde radyocerrahi üç yöntemle yapılmaktadır :

- Partikül radyocerrahisi
- Linac radyocerrahisi
- Gamma Knife radyocerrahisi

Partikül Radyocerrahisi

Derin yerleşimli lezyonlarda protonların kullanımı ilk olarak 1950'lerde ABD'de denenmiştir.¹ Daha sonra İsveç'te 185-MeV proton ışını deney hayvanlarında lezyon oluşturmak amacıyla kullanılmıştır. Bu teknikle ilk hasta tedavisi 1957'de yapılmıştır. 1958'den itibaren proton tedavisi fonksiyonel nöroşirürjide intrakranial lezyon oluşturmak için kullanılmıştır. 1961'de Kjellberg 165-MV proton ışınını Massachusetts'de uygulamaya sokmuştur.

Bu teknikte "Bragg peak" metodu veya plato ışın metodu kullanılmaktadır. Bragg peak metodunda yüklü partiküller hedefe ulaştıklarında tüm enerjilerini aktarmaktadırlar. Plato ışın metodunda ise yüklü partiküller enerjilerini hedef alanına

Anahtar kelimeler: Epilepsi, radyocerrahi, gamma knife, LINAC

Key words: Epilepsy, radiosurgery, gamma knife, LINAC

Yayın kabul tarihi: 13.02.2009

yayılarak aktarmaktadırlar. Bu teknik oldukça pahalı olduğu için çok az merkezde kullanımdadır. Maliyetinin yaklaşık olarak 40 milyon Amerikan Doları olduğu ifade edilmektedir.

Linac Radyocerrahisi

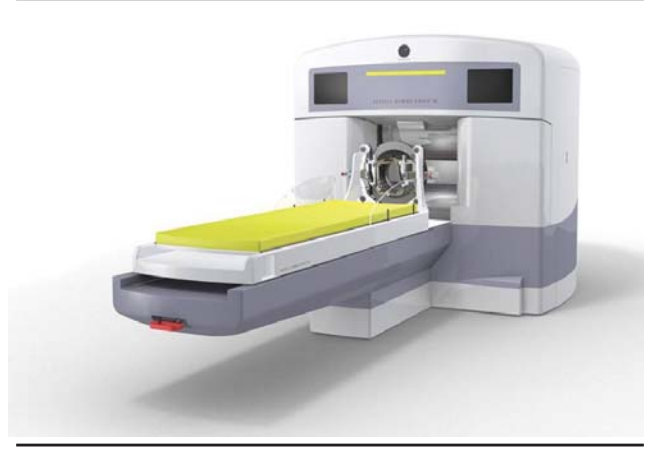
Linear akseleratörler (Linac) ilk olarak eş zamanlı bir şekilde ABD ve İngiltere’de geliştirilmişlerdir. 1950’lerde kullanıma girmesi ile konvansiyonel radyoterapinin tercih edilen yöntemi olmuştur. Bu teknikte elektronlar ışık hızına yakın bir hızla ulaştırılmakta ve daha sonra bir metal plakaya çarptırılmaktadır. Bunun sonucunda ortaya çıkan X ışınları hedef dokuya yönlendirilmektedir. Leksell ve arkadaşları ilk olarak radyocerrahiye Linac kullanarak geliştirmişlerdir. Ancak ilk dönemlerdeki teknik yetersizlikler nedeni ile bundan vazgeçilmiştir. 1980’lerden sonra görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, teknik yetersizliklerin aşılması nedeni ile bu yöntem yaygın olarak radyocerrahi amaçlı kullanılmaya başlamıştır.¹

Bu teknikte çok sayıda foton irradyasyon arkları üç boyutlu hedefe yönlendirilmektedir. Günümüzde çeşitli yöntemlerle uygulanmaktadır. Nondinamik teknikte hastanın başı sabit olarak masada tutulmakta ve Linac cihazının ışın veren kısmı hastanın etrafında dönmektedir. Böylece farklı açılarla ışınlar hedefe yönlendirilmektedir. Dinamik teknikte ise hem hedef hem de Linac cihazı hareket etmektedir. Son yıllarda Linac cihazları, kullanılan bilgisayar programları büyük ilerleme kaydetmektedir. Mini ve multileaf kollimatörler kullanıma girmiştir. Günümüzde değişik şirketlerin farklı özelliklerde cihazları (Xknife, Novalis, Peacock sistem ve Cyberknife gibi) değişik merkezlerde kullanılmaktadır.¹

Gamma Knife Radyocerrahisi

Gamma Knife tekniğini geliştiren kişi İsveç’li Lars Leksell’dir. Leksell ilk olarak bir ortovoltaj X ışını tüpünü stereotaktik çerçeve ile birleştirerek kullanmıştır.¹ 1951’de bu cihaz trigeminal nevralsisi olan iki hastada gasser ganglionunun ışınlanması için kullanılmıştır. Leksell bu yöneme radyocerrahi ismini vermiştir. Sonraki yıllarda ışın kaynağı olarak Linac kullanmış ama 1960’larda Co60 kullanmaya başlamıştır. Bu nedenle de cihaza Gamma Knife ismi verilmiştir. Gamma Knife radyocerrahisi ile ilk tedavi edilen hasta bir kraniyofaringiom olgusudur. İlk jenerasyon Gamma Knife’da 179 adet Co60 kaynağı kullanılırken günümüzde 201 adet kaynak kullanılmaktadır. İlk geliştirilen modele Model U, daha sonra Bergen’e kurulan modele Model B ismi verilmiştir. Son jenerasyon Model C ve Model 4C’dir.¹

Bu teknikte 201 adet Co60 kaynağından çıkan gamma ışınları stereotaktik olarak oluşturulan üç boyutlu hedef dokuya yönlendirilmektedir (Resim 1).



Resim 1. Gamma Knife Model 4C.

Nöbet Kontrolünün Radyobiolojisi

Öncül Klinik Deneyimler

Tedavi edici ışın uygulaması, tedavi edilen kortikal bölge sınırları içerisindeki epileptojenik odaktan kaynaklanan nöbetleri azaltmayı hatta durdurmayı sağlayabilir.^{2,7} Bu etki arkikorteks, neokorteks ve diensefalik bölge ışın uygulamaları sonrasında tariflenmiştir.^{2,10} Barcia ve ark. 2 1994 yılında ilk olarak radyocerrahinin nöbetleri kontrol edici etkisi ile ilgili makaleyi yayınladılar. Araştırmacılar nöroradyolojik ve invazif elektrot kayıtlarıyla belirlenmiş epileptik odakları olan 11 hastayı bildirdiler. Uyguladıkları doz 10-20 Gy arasındaydı. 8,5 yıllık ortalama takip süresi sonunda, 4 hasta ilaç kullanımını bırakmış ve nöbetsizdiler. 5 hastanın nöbet frekansları %75-98 oranında azalmıştı ve diğer 2 hastada hiç değişim olmamıştı. Yazarlar bu cevapsızlığın kötü fokus lokalizasyonundan olabileceğini belirtmişlerdir. Bu seride radyasyonla ilişkili komplikasyon bildirilmemiştir.

1990’lı yılların sonlarında beyin tümörlerinin neden olduğu nöbetlerde gamma knife tedavisi sonrasında nöbetlerde azalma olduğunu bildiren iki makale yayınlanmıştır.^{7,10} Bu çalışmalarda temporal ve ekstra temporal lezyonları içeren 23 ve 24 hasta vardı. Bu makaleler 1,5 yıl içerisinde nöbet kontrolünde iyileşme ve bazı hastalar için 3,5 yılda nöbetsizlik bildirmekteydi. Lezyonun temporal yerleşimli olması ve nöbet süresinin 2,5 yıldan az olması iyi prognostik faktörler olarak bildiriliyordu.

Deneysel Modeller

Radyocerrahi veya konvansiyonel radyoterapi sonrası nöbetin ortadan kalkmasının tam olarak mekanizması bilinmemektedir. Doza ve hedef hacmine bağlı olarak, radyocerrahi epileptik odakta ve bunun yayılım yollarında nekroz ve bunun sonucunda yapısal yıkım oluşturabilir. Bu mekanizmaya alternatif olarak, nekroz oluşturmayacak dozlarda nöromodulatör etkisinin epileptik aktivitenin baskılanmasında muhtemel bir mekanizma olduğu düşünülmüştür. 11 7 cm³ ve daha az hacimlere verilen 20 Gy ve daha az dozların nekroz oluşturmadığı görülmektedir. Fakat aynı dozlar verilen hipokampal lezyonlarda, istenen klinik etkinin oluşmamasından dolayı yapılan rezeksiyon örneklerinin incelemesinde, nöronal yoğunlukta azalma ve perivasküler skleroz izlenmiştir.¹²

Arteriovenöz malformasyonu (AVM) olup beraberinde epilepsisi olan hastalarda, epilepsinin akıbeti nidus oklüzyonundan bağımsız görülmektedir.^{5,13,14} Bu durum, radyocerrahinin bu patolojide nidusun etrafındaki epileptojenik korteks üzerindeki etkiden dolayı nöbet sayısını azalttığı görüşünü destekler. Sıçan hipokampuslarına uygulanan radyocerrahinin kolinerjik ve uyarıcı amino asit konsantrasyonlarında, GABAerjik sistemi koruyarak, azalma yaptığı ve bu yolla nöromodulatör etki gösterdiği gösterilmiştir. Bu durumda epileptojenik korteks, fonksiyonunu korurken epileptojenik özelliğini kaybettiğine dair görüşleri desteklemektedir.^{11,15} En erken yapılan öncü hayvan çalışmaları kedilerde epileptik odağın yayılımını engellemek için neon iyonlarını kullanmışlardır.¹⁶ Araştırmacılar gamma knife ile yapılan hipokampal radyocerrahi deneysel modellerini normal ve epileptojenik hipokampusta bu tedavinin oluşturduğu yapısal ve fonksiyonel etkileri daha iyi anlamak için geliştirdiler.¹⁷⁻²¹ Bu çalışmalar bize ışınlanmış epileptojenik korteksin radiobiyolojik durumunu anlamamıza yardım etmekle beraber, birebir insan beyniyle karşılaştırılmaz.¹⁷⁻²²

Tüm deneysel bilgilere baktığımızda, radyasyonun subnekrotik dozlarda epilepsi kontrolünü sağlayabildiğini görürüz. 60 Gy'e kadar radyasyon alan hipokampal nöronlarda yapılan mikroeletrot kayıtlarında, elektrofizyolojik anormallik gözlemlenmemiştir.²¹ Halbuki 20 Gy'den başlayan dozlarda epileptik hayvanların %50'sinde epilepsinin yok olduğu bildirilmiştir. Radyocerrahinin bu etkisine ilave olarak radyasyon uygulanan sıçanların hipokampal nöronlarında nörokoruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.²²

Sıçanlardaki bu bilgilere rağmen, insanlarda daha geniş hacimlerin ışınlanması doku nekroz riskini arttırır. Bundan dolayı, sıçan hipokampusunun tek doz stereotaktik ışınlamaya belirgin dayanıklı olması, aynı şekilde insanda geçerli değildir. Nöronal hasara yol açmadan tedaviye izin veren radyasyon doz aralığı (bu sıçanda 20-60 Gydir) insanda daha düşük ve dardır. Bunun sebebi de yukarıda belirttiğimiz gibi ışınlanan doku hacminin insanda daha geniş olmasıdır. Fakat insanlarda da bu tarz bir tedavi doz aralığı daha düşük ve dar olsada tarif edilebilir.

Mezial Temporal Lob Epilepsi Tedavisinde Radyocerrahi

Jean Talairach 1950'lerde mezial temporal lob epilepsinde stereotaktik brakiterapi kullanılmasının öncülüğünü yapmıştır. Fakat bu teknik komplikasyonlardan ve teknik konulardan dolayı kullanılmamıştır.²³ Regis ve ark.²⁴ radyocerrahiye yeniden uzun süreli çok merkezli bir çalışma ile mezial temporal epilepsisinde bir tedavi seçeneği olarak sunmuştur. Bu çalışmalarda gamma knife için seçilen hastalara uygulanan kriterler mikrocerrahi ile amigdalahipokampektomi yapılacak hastalarinki ile aynıydı. Bu kriterler: 1) hipokampal sklerozun varlığı ve 2) yer işgal eden bir lezyonun olmamasıydı. Hedef hacmi hipokampusun başı ve gövdesi, parahipokampal girusun ön kısmı ve amigdaloid kompleksin bazolateral bölgesini içermekteydi (Resim 2). Bu alanın hacmi yaklaşık 7 cm³ idi. İzomerkezin %50 doz hattına 25 Gy verilmişti. Bir yıllık takip süresinden sonra bazı hastalarda nöbet remisyonu ile ilişkili olan magnetik rezonans görüntüleme (MRG) değişiklikleri izlendi. Bu radyolojik bulgular: şişen hipokampus içinde heterojen T2 sinyal değişikliği, %50 izodoz hattını gösteren yüzük şeklinde kontrast tutulumu ve temporal lob ve komşu beyaz cevherde yaygın T2 sinyal artışıydı. Görüntü değişiklikleri tedavi sonrası yaklaşık 12. ayda başlamış (aralık 8-15 ay) ve bu değişiklikler tedaviden sonraki yaklaşık 24. ayda tüm vakalarda gerilemiştir.^{15,24,25} İki yıl takipten sonra yapılan nöbet kontrol analizinde, ortalama ayda oluşan nöbet sayısı 6,3'ten 0,3'e düşmüştür. Yirmi hastanın 10'u nöbetsiz hale gelmiştir. Hastaların 10'unda görme alanı defekti oluşmuştur. Bu çalışma açıkça radyocerrahinin mezial temporal lob epilepsisinde kullanabileceğini göstermiş, oluşturduğu nörolojik sekellerin rezektif cerrahi ile oluşanlarla aynı olduğunu göstermiştir. Görünen dezavantajı, klinik iyileşmenin yavaş olabileceğidir. Cmelak ve ark.²⁶ LINAC radyocerrahi ile uyguladıkları 15 Gy dozun nöbetleri durdurmadığını

bildirmişlerdir. Kawai ve ark.²⁷ parahipokampal girusu içine almayan küçük hedeflerin düşük doz (20 Gy) gamma knife ile tedavisinin nöbetleri geçirmediğini bildirmişlerdir. Regi ve ark.'da²⁴ aynı hedefe aynı dozla yaptıkları tedavilerde benzer sonuçları bildirmişlerdir. Bu çalışmalar bize mezial temporal epilepside hedef ve doz hakkında bilgi vermiştir. Hedef hipokampusun başı ve gövdesi, parahipokampal girusun ön kısmı ve amigdaloid kompleksin bazolateral bölgesidir ve 25 Gy doz efektif görülmektedir. Bu geniş hedefe yapılan 20 Gy doz tedavisi nöbet remisyonunu sağlamamaktadır.¹² Fakat bu düşük doz çalışmasında atlanmaması gereken şudur: düşük doz radyocerrahinin tedavi etmediğinin belirtildiği zaman süresi Regi ve arkadaşlarının belirttiği 2 yıl bekleme süresinden öncedir ve hastalara amigdalohipokampektomi uygulanmıştır. Tedavinin tam etkisini göstereceği zaman süresi beklenmemiştir.



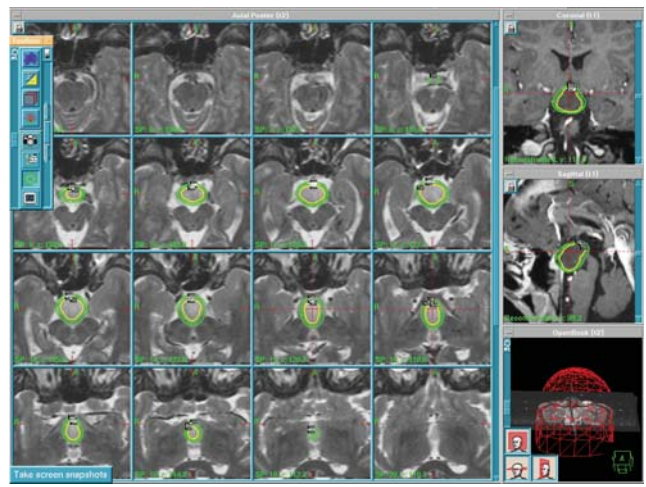
Resim 2. Mezial Temporal Skleroz için Gama Knife radyocerrahi planı.

Schrottner ve ark.²⁸ 2001 yılında mezial temporal tümörleri ve daha uzun süreli epilepsi kliniği olan hastalarda uzun dönem gamma knife radyocerrahi bulgularını yayınlamıştır. Bu çalışmadaki dikkate alınması gereken bir nokta, mezial temporal lob tümürlü hastadaki epilepsi odağının tümürlü bölümün dışında olabileceğidir. Bundan dolayı araştırmacılar epileptojenik odağı da ışınlamak için tümürlü doku dışı bölgelere de tedavi uygulamış ve 19 hastada başarılı olmuşlardır. Bu çalışmadaki hastaların tümörlerinin hepsi mezial temporal yapılar da yer almaktaydı. Onbeş tanesi düşük dereceli astrositom, 3 tanesi ganglioma ve 1 tane kavernoma idi. Tümörün etrafındaki ortalama %50 izodoz hacmi 6,2 cm³ (aralık 1,1-9,7 cm³) idi. Ortalama marjinal doz 17,3 Gy (aralık 12-30 Gy) di. Ortalama 6,7 yıl (aralık 1,7-9,7 yıl) takipten sonra, 11 hastada belirgin iyileşme (nöbetlerin olmaması veya nadir epilepsi atağı) görüldü. Yedi hastada kayda değer iyileşme gözlenirken, bir hastada hiç değişim

olmadı. Bu çalışma bize daha geniş hacimlerin düşük dozda ışınlanmasının nöbet üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir.

Hipotalamik Hamartomlarla İlişkili Epilepside Radyocerrahi

Hipotalamik hamartomlarda nöbetlerin önlenmesinde cerrahi olarak kitlenin çıkarılması tavsiye edilen tedavi yöntemidir. Ancak, bu mümkün değilse veya cerrahi sonrası kalıntılar nedeni ile nöbetler devam ediyorsa radyocerrahi ile tedavi yapılabilir (Resim 3). Regis ve ark.⁸ hipotalamik hamartomasi ve buna eşlik eden tıbbi tedaviye dirençli epilepsisi olan 10 hastayı gamma knife ile tedavi etmiştir. Hastaların tamamında tedavi öncesine göre epilepsi nöbetlerinde iyileşme olmuştur. Dört hasta nöbetsiz hale gelmiş, 2 hastada nöbetler nadir hale gelmiş ve 2 hastada nöbet sayısı azalmış fakat şiddeti aynı kalmıştır. İki hasta da ilk gamma knife tedavisinden sonra tatmin edici sonuç alınamamış, fakat ikinci tedavi sonrası nöbetsiz hale gelmişlerdir. Bu çalışma etkinlikle doz arasında bir ilişki ortaya koymuştur. Marjinal doz, başarılı sonuçlar elde edilen hastalarda 17 Gy'in üzerindeydi ve iyiye gidüş görülemeyenlerde ise 13 Gy'den azdı. Aynı grubun yaptığı hipotalamik hamartomlu 30 hastanın tedavi edildiği diğer bir çalışmada radyocerrahinin etkinliği ve güvenilirliği onaylanmış oldu.²⁹ Bu çalışmada takip süresinin 24 hastada 1 seneden az oluşu hatalı bir noktadır. Bu grubun yaptığı diğer bir çalışmada ise, gamma knife'in büyük veya dev hipotalamik lezyonlarda ve ağır psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalarda kullanılamayacağı belirtilmiştir. Bu durumlar dışındaki hipotalamik hamartoma ile ilişkili epilepsi vakalarında gamma knife'in komplikasyon riski daha az olduğundan kullanılabileceğini belirtmişlerdir.³⁰



Resim 3. Hipotalamik Hamartom nedeni ile Gamma Knife radyocerrahi uygulanan bir hastada tedavi planı.

Bu çalışmalar, yukarıdaki bölümde de belirttiğimiz gibi, verilen dozun nöbetin klinik seyrinde etkin olduğuna dair bir kanıt oluşturur. Regis ve ark.⁸ tarafından yapılan bu gözlem, yani nöbet kontrolünün sıkı bir şekilde kullanılan marjinal doza bağımlı olduğu, Unger ve ark.³¹ tarafından da yapılan çalışmada onaylanmıştır. Bu çalışmada 12-14 Gy seviyesinde düşük marjinal dozlar kullanılmıştır. Bu dozlar nöbetlerin sıklığının ve yoğunluğunun azalmasına yol açmış, fakat hastaları nöbetsiz hale getirememiştir. Dunoyer ve ark.³² aynı dozlarda iki tıbbi tedaviye dirençli epilepsisi olan hipotalamik hamartomalı çocuk olguyu gamma knife ile tedavi etmiş ve birinde nöbet sıklığında %90 azalma, diğerinde nöbetlerde tamamen yok olma izlenmiştir. Bu tedavilerde sırasıyla %85 izodoz alanına 11 Gy ve %11 izodoz alanına 14 Gy kullanılmıştır.

Selch ve ark.³³ LINAC radyocerrahisinin hipotalamik hamartomalı hastalarda jelaistik nöbetlerinin üzerindeki tedavi edici etkisini araştırmışlardır. Üç hasta 15-18 Gy arası dozlarla tedavi edilmiştir. İki hasta tedaviden 7 ve 9 ay sonra nöbetsiz hale gelmiştir. Üçüncü hastada nöbet sayısında belirgin azalma izlenmiştir.

Bu çalışmaların sonuçlarını değerlendirecek olursak, epilepsisi olan hipotalamik hamartomalı hastalarda radyocerrahi emin ve etkin bir yöntemdir. Komplikasyon riski klasik cerrahiye göre daha azdır. 17 Gy ve üzeri dozlar gamma knife tedavisi için gerekli marjinal dozdur.

Bizim sadece 2 olguluk bir klinik deneyimiz vardır. Ancak her iki hastada da takip süresi kısa olduğu için henüz radyocerrahiye yanıt konusunda yorum yapmak için erkendir.

Arteriovenöz Malformasyonlarla İlişki Epilepsi tedavisinde Radyocerrahi

Bu patolojinin yol açtığı epilepsinin üzerine radyocerrahinin etkisini araştırmak diğer patolojilerden daha güçtür. Bunun nedeni çoğu çalışmanın uygunsuz dizayn edilmiş olması ve retrospektif olmasıdır. Çoğu çalışmada nöbet sayısı, tedavi rejimleri ve elektroensefalogram bilgisi yoktur. Son 25 senede gamma knife, LINAC, proton ışınları ve ağır yüklü partiküllerle yapılan çalışmalar %20 ile %85 arasında epilepside iyileşme bildirmişlerdir.^{5,13,14,34-38} Bazı vakalarda radyocerrahinin epilepsinin kontrolünü zorlaştırdığı bildirilmiştir. Coffey ve ark.³⁹ proton ışın tedavisi uyguladıkları 39 hastanın

7'sinde nöbet sayısının arttığını bildirmişlerdir. Bu farklı sonuçlar, çalışmalardaki teşhis süreçleri, tedavi stratejileri ve klinik takiplerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Fakat daha yakın geçmişteki bazı çalışmalarda daha iyi sonuçlar bildirilmiştir.^{5,13,14,34-38} Bu teknolojinin daha gelişmiş olması ile açıklanabilir.

Nöbet sayısındaki azalma, malformasyonun nidusundaki kapanmayla ilişkisiz görülmektedir. Heikkinen ve ark.⁶ opere edilemeyen ve stereotaktik proton ışınlama ile tedavi edilen 129 AVM vakasının 29'unda (%22,5) tedavi öncesi semptomatik epilepsi olduğunu bildirdiler. Tedavi sonrası bu hastaların 16'sında nöbetler yok oldu. Hastaların nöbetsiz dönem takip süreleri ortalama 4,5 yıldır. Hiçbir vakada epilepsi radyocerrahiden dolayı kötüleşmedi. Bu makalede yazarlar tedavinin pozitif etkisinin anjiyografik sonuç ile yakın ilişkide olmadığını bildirdiler.

Gerszten ve ark. 40 18 yaş altında gamma knife ile tedavi edilen 72 çocuk AVM vakasını bildirdiler. Bunların 15'inde (%21) nöbet vardı. Ortalama 47 aylık takip süresi içerisinde 11 hasta nöbetsiz hale gelerek antikonvülzan terapiyi bıraktı. İki hastanın nöbetlerinde belirgin iyileşme oluştu. Bu 72 hastanın sadece 2'sinde tedavi sonrası epilepsi oluştu.

Steiner ve ark. 5'nin yaptığı çalışmada, radyocerrahi sonrası 59 hastanın %69'u ya tamamen nöbetsiz hale geldi veya nöbetlerinde belirgin iyileşme görüldü. Bu hastaların tamamında AVM kapanmamıştı.

Eisenshenk ve ark. 14'nin LINAC ile tedavi ettikleri 100 AVM vakasında, 59 hastanın nöbetsiz hale geldiği ve 19'unda belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da AVM nidusunun kapanmasıyla nöbet kontrolü arasında ilişki görülmemiştir. İki yıl boyunca anjiyografi ile takip edilen 14 hastanın 9'unda tam nidus kapanması olmuş ve hastalar nöbetsiz hale gelmiş, geri kalan hastalardan 4'ü de nidus tam kapanmasa da nöbetsiz hale gelmiştir.

Kurita ve ark.³⁵ 35 epileptojenik AVMu olan hastayı gamma knife ile tedavi etmiştir. Ortalama 43 ay takip süresinde, 28 hasta (%80) nöbetsiz hale gelmiş, 7 hastada ise nöbetler devam etmiştir. Nöbet sayısı radyocerrahiye takip eden birkaç ay içerisinde azalmıştır. Bu süre AVMun nidusunda beklenen morfolojik değişim süresinden daha kısadır. Tedavi öncesinde uzun süredir nöbetleri olan ve sık nöbet geçiren hastaların

nöbet prognozu daha kötüdür. Bu varolan epileptojenik odaktan farklı ikinci bir odak oluşması ve tedavi esnasında ışınlanmaması nedeni ile nöbetlerin devam ettiği fikrini düşündürmüştür. Bu çalışmada nidus kapanması gösteren olgularda göstermeyenlere göre daha fazla nöbetsiz hale gelen hasta görülmüştür (sırasıyla %91 ve %64).

Kıda ve ark.¹³ gamma knife ile tedavi edilen 462 AVM hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, ortalama dozu 37,2 Gy ve marjinal dozu 19,8 Gy olarak bildirmişlerdir. Vakaların 79'unda (%17) radyocerrahi öncesinde bir konvulzif nöbet olmuştu. Bu hastaların 58'inde bu neden AVMun ilk belirtisi olmuş, diğer 21'inde ise nöbet sonrasında kafaiçi kanama olmuştur. Genel sonuçlara bakıldığında, tedavi sonrası hastaların %85'inin nöbetleri iyiye gitmiş, %12'sinde değişmemiş ve %3'ünde kötüleşmiştir. Bu çalışmada da radyocerrahinin nidus tam kapanmadan nöbet üzerine etkili olduğu görülmüştür. Sadece nöbetle gelenlerin, nöbet sonrası kanama ile gelenlere oranla epilepsilerinin kontrolünün daha iyi olduğu görülmüştür. Birinci grupta nöbetleri azalan veya yok olanların oranı %92 iken, ikinci grupta %63'tür.

Diğer bir retrospektif çalışmada Hadjipanayis ve ark.³⁷ presentral girus AVMLarının gamma knife ile tedavilerinin seyrinde nöbet kontrolünün iyi olduğunu ve morbiditenin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ortalama AVM hacmi 3 cm³, kenar ortalama dozu 20 Gy'dir. 31 hastanın 27'sinde (%87) hastaların başvuru nedeni epilepsiydi. 4,5 yıllık takip süresi sonrasında, 17 hasta nöbetsiz hale gelmişti. Geri kalan 10 hastanın nöbetleri devam etmekle beraber, tedavi öncesinden kötü değildi. Sadece 1 hastada motor güçsüzlük gelişmiş ve 1 hastada tekrar kanama yüzünden ölmüştür.

Schauble ve ark.³⁸ gamma knife ile tedavi edilen AVM ile ilişkili epilepsisi olan 70 hastanın sonuçlarını bildirmişlerdir. Ortalama tedavi edilen doku hacmi 10,3 cm³, ortalama izodoz ise 18 Gy'dir. 65 hasta 1 yıla kadar, 51 hasta 3 yıla kadar takip edildi. 1 yıl ve 3 yılda, sırasıyla %74 ve %78'lik iyileşme bildirdiler. Nöbetsiz hale gelme oranı 1 yıl ve 3 yılda sırasıyla %45 ve %51'dir. Sadece 1 hasta radyasyonun nedeni olduğu ödemden dolayı öldü.

Tüm bu çalışmalara baktığımızda, nöbet iyileşmesi radyocerrahi ile tedavi edilen hastalarda yaygın şekilde görülür. Bu sonuçlar mikrocerrahi ile rekabet edebilir

durumdadır. Beynin önemli bölgelerindeki veya yakınındaki epileptojenik AVMLarda morbiditenin az olması ve klinik seyrin iyi olması nedeni ile radyocerrahi öncelikli tedavi olarak düşünülebilir. Bizim yaklaşık 700 olgulu AVM serimizde de nöbetler üzerine radyocerrahinin olumlu etkisinin olduğu görülmektedir.

Kavernomalarla İlişkili Epilepsi Tedavisinde Radyocerrahi

Bu patolojide de AVMLar için belirttiğimiz literatürdeki çalışmaların çekinceleri vardır. Aynı zamanda bu hastalarda da radyocerrahi sonrası ödem oluşumu diğer bir istenmeyen faktördür.

Regis ve ark.⁹ yayınladıkları gamma knife ile tedavi edilen 49 kavernoma ile ilişkili epilepsisi olan hastayı içeren çok merkezli retrospektif çalışmada, bütün hastaların epilepsisi ilaca dirençliydi ve tedavi sonrası 12 aydan daha uzun süredir takip halindeydi. Ortalama marjinal doz 19,2 Gy ve ortalama lezyon hacmi 2,4 cm³ dü. Radyocerrahi sonrası hastaların 26'sı nöbetsiz hale geldi (Engel sınıf I), 10 hastanın nöbetlerinin sayısında belirgin düşme görüldü ve 13'ünde az veya hiç değişim görülmedi. Nöbet remisyonuna girme süresi 4 aydı. Radyocerrahi ile düzelmeyen hastaların 5 tanesi mikrocerrahi ile tedavi edildi ve bunların 3 tanesi nöbetsiz hale geldi, 1 tanesinin nöbetleri nadir seviyeye düştü ve 1 tanesinin nöbetleri değişmeden devam etti. Yedi hastada radyocerrahiye bağlı ciddi ödem oldu ama tamamen geriledi. Bu çalışma literatürde, sadece radyocerrahinin epilepsili kavernomaların üzerine olan etkisini araştıran tek çalışmadır.

Epilepside Radyocerrahi ile Kallozotominin Yeri

Pendl ve ark.⁴¹ radiocerrahi ile kallozotomiye ilk defa kullanmışlardır. Jeneralize veya parsiyel sekonder jeneralize (hastaların ikisinin tanısı Lennox-Gastaut sendromuydu) ilaca dirençli 3 hastaya bu tedaviyi uygulamışlardır. Hastaların epilepsileri 20 ile 37 senedir devam etmekteydi (ortalama 27,6 sene). Hastalar ortalama 3 antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Birinci hasta günlük olarak absans, kompleks parsiyel nöbetler ve atonik nöbetler ve haftalık jeneralize tonik klonik nöbet geçirmekteydi. Hastaya öncelikli olarak 3,2 cm³ hacimdeki dokuya %50 izodoz hattına 25 Gy (geniş hacim/düşük doz) tedavi uygulandı. Bu tedavi korpus kallozumun genu ve rostral 1/3'üne uygulandı. Hastanın

atonik ve jeneralize nöbetleri tedavi sonrası başlangıçta öncesine göre yarıya düşmesine rağmen, 2 ay sonra işlem öncesi döneme döndü. Doz yetersizliği düşünülerek hastaya %50 izodoz alanına 0,35 cm³ hacime 85 Gy ikinci seans (düşük hacim/yüksek doz) tedavi uygulandı. Hastanın 45 aylık takip süresi sonunda tüm nöbetleri %70 oranında azalmıştı. İkinci hasta gūnaşırı atonik nöbetler, gūnde üç defa absans nöbetleri ve ayda 15 defa jeneralize tonik klonik nöbet geçirmekteydi. Kallozumun genu ve gövdesinin 1/3 ön kısmına 0,45 cm³ hacime 150 Gy dozluk (düşük hacim/yüksek doz) tedavi uygulandı. 29 aylık takipte hastanın nöbetleri %60 oranında azalmıştı. Üçüncü hasta gūnde 13 defa nöbet geçirmekteydi. Hastaya %50 izodoz hattına 0,45 cm³ hacime 80 Gy dozda (düşük hacim/yüksek doz) tedavi uygulandı. 27 aylık takip sonrasında hastanın nöbetleri %80 azalmıştı.

Feichtinger ve ark. 42 farklı tip epilepsisi olan 6 erişkin ve 2 çocuk hastaya gamma knife ile kallozotomi uygulamışlardır. Hastalara %50 izodoz hattına 55 ile 85 Gy doz uygulanmıştır. Hastaların 6'sına anterior, birine orta, 2'sine posterior kallozotomi yapıldı. Tedavi uygulanan hedef hacmi 0,17 ile 0,68 cm³ arasında değişmekteydi. Hastaların tedavi sonrası takip süresi ortalama 58 aydı (18-148 ay). Hastaların 3'ü nöbetsiz hale geldi. İkisinde nöbetlerde %60 azalma görüldü. Bir hastada düşme atakları korpus kallozumun orta tarafına yeniden radyocerrahi bir uygulama yapıldıktan 17 ay sonra yok oldu. Diğer hastaların nöbetlerinde de %50 ile %60 azalma oldu.

Eder ve ark. 43 tedaviye dirençli 3 epilepsili çocuk hastada bu tedaviyi uyguladılar. Hastaların birinde anterior, diğer ikisinde posterior kallozotomi yapıldı. %50 izodoz alanına uygulanan doz 55-60 Gydi. Hedef hacmi 0,09-0,57 cm³ arasındaydı. Tedavi sonrası takip süresi ortalama 35 aydı (22-60 ay). Tedavi bir çocukta etkisizdi. Diğer iki çocuğun (ki bunlar daha önce hemisferektomi operasyonu geçirmişlerdi) sekonder jeneralize nöbetlerinde %100 azalma, parsiyel nöbetlerinde ise %20-70 azalma oldu.

Bu yayınlardan gördüğümüz gibi radyocerrahi ile kallozotomi yüksek doz/düşük hacim ile uygulandığında nöbetleri azaltmakta etkin bir yöntemdir.

Sonuç

Radyocerrahi ilaca dirençli epilepsilerde iyi bir yaklaşım olarak görülmektedir. Cerrahi girişime ait ortaya çıkabilecek

morbidite ve mortaliteler, radyocerrahi sonrasında çok daha düşük oranda görülmektedir. Radyocerrahinin en önemli dezavantajı ise etkisinin geç ortaya çıkmasıdır. Bu nedenle hızlı cevap alınması beklenen olgular için radyocerrahi tercih edilmemelidir. Mezial temporal lob epilepsisinde 25 Gy ve hipotalamik hamartomlarda 17 Gy dozunda gamma knife radyocerrahisi gereklidir. Mezial temporal sklerozda tedavi hipokampus, bazolateral amigdala ve parahipokampal girusu içermelidir. Tedaviye dirençli fokal veya multifokal başlangıçlı, sık jeneralize tonik klonik nöbet geçiren veya tonik-atonik nöbetleri olan olgularda radyocerrahi ile kallozotomi yararlı olabilir. AVM ve kavernoma olgularında kanama riskini ortadan kaldırmakta sağlamış olduğu yararları ek olarak, nöbetlerin engellenmesinde de radyocerrahi önemli bir tedavi yöntemidir.

Kaynaklar

1. Peker S. Radyocerrahi. In: Aksoy, K, editor. Temel Nöroşirürji. 1st edition. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği; 2005, p.836-44.
2. Barcia JA, Barcia-Salorio JL, Lopez-Gomez L, Hernandez G. Stereotactic radiosurgery may be effective in the treatment of idiopathic epilepsy: report on the methods and results in a series of eleven cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;63:271-9.
3. Rossi GF, Scerrati M, Roselli R. Epileptogenic cerebral low-grade tumors: effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. *Appl Neurophysiol* 1985;48:127-32.
4. Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 1993;43:1599-1601.
5. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:1-8.
6. Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov Yu N, Garmashov Yu A, et al. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;53:157-66.
7. Whang CJ, Kwon Y. Long-term follow-up of stereotactic Gamma Knife radiosurgery in epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;66 Suppl 1:349-356.
8. Regis J, Bartolomei F, de Toffol B, Genton P, Kobayashi T, Mori Y, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2000;47:1343-1351

9. Regis J, Bartolomei F, Kida Y, Kobayashi T, Vladyka V, Liscak R, et al. Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients. *Neurosurgery* 2000;47:1091-97.
10. Schrottner O, Eder HG, Unger F, Feichtinger K, Pendl G. Radiosurgery in lesional epilepsy: brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;70 Suppl 1:50-6.
11. Regis J, Kerkerian-Legoff L, Rey M, Vial M, Porcheron D, Nieoullon A, et al. First biochemical evidence of differential functional effects following Gamma Knife surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;66 Suppl 1:29-38.
12. Srikijvilaikul T, Najm I, Foldvary-Schaefer N, Lineweaver T, Suh JH, Bingaman WE. Failure of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: report of five cases. *Neurosurgery* 2004;54:1395-402
13. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y, Hasegawa T, Kondoh T. Seizure control after radiosurgery on cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 2000;7 Suppl 1:6-9.
14. Eisenschenk S, Gilmore RL, Friedman WA, Henchey RA. The effect of LINAC stereotactic radiosurgery on epilepsy associated with arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;71:51-61.
15. Regis J, Bartolomei F, Hayashi M, Chauvel P. Gamma Knife surgery, a neuromodulation therapy in epilepsy surgery! *Acta Neurochir Suppl* 2002;84:37-47.
16. Gaffey CT, Montoya VJ, Lyman JT, Howard J. Restriction of the spread of epileptic discharges in cats by means of Bragg peak, intracranial irradiation. *Int J Appl Radiat Isot* 1981;32:779-84.
17. Maesawa S, Kondziolka D, Dixon CE, Balzer J, Fellows W, Lunsford LD. Subnecrotic stereotactic radiosurgery controlling epilepsy produced by kainic acid injection in rats. *J Neurosurg* 2000;93:1033-40.
18. Mori Y, Kondziolka D, Balzer J, Fellows W, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Effects of stereotactic radiosurgery on an animal model of hippocampal epilepsy. *Neurosurgery* 2000;46:157-165; discussion 165-58.
19. Chen ZF, Kamiryo T, Henson SL, Yamamoto H, Bertram EH, Schottler F, et al. Anticonvulsant effects of gamma surgery in a model of chronic spontaneous limbic epilepsy in rats. *J Neurosurg* 2001;94:270-80.
20. Liscak R, Vladyka V, Novotny J, Jr., Brozek G, Namestkova K, Mares V, et al. Leksell gamma knife lesioning of the rat hippocampus: the relationship between radiation dose and functional and structural damage. *J Neurosurg* 2002;97:666-73.
21. Brisman JL, Cole AJ, Cosgrove GR, Thornton AF, Rabinov J, Bussiere M, et al. Radiosurgery of the rat hippocampus: magnetic resonance imaging, neurophysiological, histological, and behavioral studies. *Neurosurgery* 2003;53:951-961
22. Jenrow KA, Ratkewicz AE, Lemke NW, Kadiyala M, Zalinski DN, Burdette DE, et al. Effects of kindling and irradiation on neuronal density in the rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 2004;371:45-50.
23. Romanelli P, Anselmi DJ. Radiosurgery for epilepsy. *Lancet Neurol* 2006;5:613-620.
24. Regis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liscak R, Schrottner O, et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004;45:504-515.
25. Regis J, Semah F, Bryan RN, Levrier O, Rey M, Samson Y, et al. Early and delayed MR and PET changes after selective temporomesial radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:213-216.
26. Cmelak AJ, Abou-Khalil B, Konrad PE, Duggan D, Maciunas RJ. Low-dose stereotactic radiosurgery is inadequate for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy: a case report. *Seizure* 2001;10:442-6.
27. Kawai K, Suzuki I, Kurita H, Shin M, Arai N, Kirino T. Failure of low-dose radiosurgery to control temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2001;95:883-87.
28. Schrottner O, Unger F, Eder HG, Feichtinger M, Pendl G. Gamma-Knife radiosurgery of mesiotemporal tumour epilepsy observations and long-term results. *Acta Neurochir Suppl* 2002;84:49-55.
29. Regis J, Hayashi M, Eupierre LP, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Acta Neurochir Suppl* 2004;91:33-50.
30. Regis J, Scavarda D, Tamura M, Nagayi M, Villeneuve N, Bartolomei F, et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006;22:881-95.
31. Unger F, Schrottner O, Feichtinger M, Bone G, Haselsberger K, Sutter B. Stereotactic radiosurgery for hypothalamic hamartomas. *Acta Neurochir Suppl* 2002;84:57-63.
32. Dunoyer C, Ragheb J, Resnick T, Alvarez L, Jayakar P, Altman N, et al. The use of stereotactic radiosurgery to treat intractable childhood partial epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:292-300.
33. Selch MT, Gorgulho A, Mattozo C, Solberg TD, Cabatan-Awang C, DeSalles AA. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for the treatment of gelastic seizures due to hypothalamic hamartoma. *Minim Invasive Neurosurg* 2005;48:310-4.

34. Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg* 1995;82:180-9.
35. Kurita H, Kawamoto S, Suzuki I, Sasaki T, Tago M, Terahara A, et al. Control of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:648-55.
36. Hoh BL, Ogilvy CS, Butler WE, Loeffler JS, Putman CM, Chapman PH. Multimodality treatment of nongalenic arteriovenous malformations in pediatric patients. *Neurosurgery* 2000;47:346-357; discussion 357-48.
37. Hadjipanayis CG, Levy EI, Niranjan A, Firlik AD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for motor cortex region arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2001;48:70-76; discussion 76-7.
38. Schauble B, Cascino GD, Pollock BE, Gorman DA, Weigand S, Cohen-Gadol AA, et al. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology* 2004;63:683-7.
39. Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. Gamma Unit Radiosurgery Study Group. *Mayo Clin Proc* 1995;70:214-22.
40. Gerszten PC, Adelson PD, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using gamma knife radiosurgery. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:139-44.
41. Pendl G, Eder HG, Schroettner O, Leber KA. Corpus callosotomy with radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;45:303-307; discussion 307-8.
42. Feichtinger M, Schrottner O, Eder H, Holthausen H, Pieper T, Unger F, et al. Efficacy and safety of radiosurgical callosotomy: a retrospective analysis. *Epilepsia* 2006;47:1184-91.
43. Eder HG, Feichtinger M, Pieper T, Kurschel S, Schroettner O. Gamma knife radiosurgery for callosotomy in children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1012-17.