

Derleme / Review

Hareket Bozukluklarında Derin Beyin Uyarımı

Deep Brain Stimulation in Motion Disorders

Ayşegül GÜNDÜZ,¹ Sabri AYDIN,² Hülya APAYDIN,¹ Güneş KIZILTAN,¹ Sibel ERTAN,¹
Bashar ABUZAYED,² Semra OĞUZ,³ Selin YAĞCI²

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²Nöroşirurji Anabilim Dalı,
³Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Hareket bozuklukları tedavisinde derin beyin uyarımı, tıbbi tedaviye dirençli Parkinson hastalığı ve yanı sıra ilaca dirençli esansiyel tremor ve distoni olgularında uygulanır. Bu uygulamanın prensibini ilgili hedef çekirdeklere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla beyindeki belirli çekirdeklerin kronik elektriksel uyarımı oluşturur. Günümüzde, endikasyona göre değişmekle birlikte, hedefler talamik ventral intermediyer çekirdek, subtalamik çekirdekler, globus pallidus interna ve yakın zamanda listeye eklenen pedinkülopontin çekirdekten oluşmaktadır. Bu yazıda, derin beyin uyarımının hareket bozuklukları içinde kabul gördüğü uygulama alanlarında endikasyonları, yarar ve riskleri ile hasta seçim kriterlerinin gözden geçirilmesi ve özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Derin beyin uyarımı; distoni; esansiyel tremor; globus pallidus interna; Parkinson hastalığı; pedinkülopontin çekirdek; subtalamik çekirdek; talamik ventral intermediyer çekirdek.

Deep brain stimulation in movement disorders treatment is applied in cases of Parkinson's disease resistant to medical treatment as well as in drug-resistant essential tremor and dystonia. Basis of this application is chronic electrical stimulation of certain nuclei by the way of electrode placed in the relevant nuclei. Currently, target nuclei include thalamic ventral intermediate nucleus, subthalamic nucleus, globus pallidus interna and more recently listed pedunculo-pontine nucleus although the target varies depending on the indication. Here, we aimed to review and summarize the indications, the benefits and risks as well as the patient selection criteria of deep brain stimulation in accepted fields of use among movement disorders.

Key Words: Deep brain stimulation; dystonia; essential tremor; globus pallidus interna; Parkinson's disease; pedunculo-pontine nucleus; subthalamic nucleus; thalamic ventral intermediate nucleus.

İlk defa 1987'de Benabid ve ark.^[1] tarafından Parkinson hastalığında ablatif cerrahi ile kombine edilerek uygulanan derin beyin uyarımı (DBS-Deep Brain Stimulation), 1997'den beri ülkemizde de uygulanmaya başlamıştır. Bugün başlıca endikasyonları içinde ilk sıra-

da yer alan tıbbi tedaviye dirençli Parkinson hastalığı, yanı sıra esansiyel tremor (ET) ve distonideki kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ('US Food and Drug Administration', FDA) tarafından da onaylanmıştır. Ayrıca nadir görülen diğer bazı primer veya sekonder

hareket bozukluklarında^[2,3] ve ağırlı sendromlarda^[4] DBS uygulanmış olgu sunumu şeklinde bildiriler vardır; hatta hareket bozuklukları ile beraber veya izole belli başlı bazı psikiyatrik hastalıklarda da DBS uygulamaları bildirilmiştir.^[5] Psikiyatrik hastalıklardan obsesif-kompulsif bozukluk ve majör depresyon için de FDA onayı alınmıştır.

Beyindeki belli başlı çekirdeklerin kronik elektriksel uyarımı hareket bozukluklarındaki DBS uygulamasının temelini oluşturur. Uyarının enerji kaynağı göğüs ön duvarına yerleştirilen (implanted pulse generator) bir pildir. Pil ile beyin içerisine yerleştirilen elektrotlar arasındaki bağlantı cilt altı dokusundan ilerletilen tellerle sağlanır. Her pil en çok iki elektrotla bağlantı yapabilir ve her bir elektrot belirlenen ilgili hedef çekirdeğe yerleştirilir. Günümüzde, endikasyona göre değişmekle birlikte, hedef çekirdekler talamik ventral intermediyer (Vim) çekirdek, subtalamik çekirdek (STN-subthalamic nucleus), globus pallidus interna (Gpi) ve yakın zamanda gündeme gelen pedinkülopontin çekirdekten (PPN) oluşmaktadır.^[6] Her elektrot üzerinde seçilebilen üç uyarı nokta yer alır. Klinik etki, her bir elektrodun uyguladığı uyarının frekans, genişlik, voltaj ve derinliğinin değiştirilmesi ile elde edilen çeşitli kombinasyonlarla hedef bölgenin nöronal aktivitesinin baskılanmasıyla sağlanır.

Bu yazıda, DBS'nin kabul gördüğü uygulama alanları olan Parkinson hastalığı, ET ve distonideki endikasyon alanları, yarar ve riskleri ile hasta seçim kriterlerinin gözden geçirilmesi ve özetlenmesi amaçlanmıştır.

PARKİNSON HASTALIĞI

Endikasyonlar

Derin beyin uyarımı, sadece idiyopatik Parkinson hastalığında uygulanmaktadır ve STN DBS'nin bradikinezi ve rijidite, Vim DBS'nin tremor, PPN DBS'nin ise yürüme bozukluğu ve postural instabilite üzerine etkin olduğu gösterilmiştir.^[7,8] Günümüze dek yapılmış çalışmalar, DBS'nin Parkinson hastalığının çeşitli belirtilerini baskılamadaki yararına dair sınıf III ve IV kanıtlar olduğunu göstermiştir.^[9] Sağlanan başlıca yarar-

lar tremor, motor dalgalanmalar, diskinezinin giderilmesi ve dopaminerjik ilaç dozunun azaltılması yoluyla hayat kalitesini artırmaktır. Tedaviye yanıtız tremorun varlığı talamik Vim DBS ya da günlük aktiviteleri ağır derecede etkileyen, ağırlı distonilerin veya levodopanin indüklediği diskinezilerin ya da 'kapalı' dönemde Hoehn-Yahr evresinin 3-4 olduğu "açık-kapalı" dalgalanmaların varlığı STN DBS için uygun endikasyonlar olarak görülmektedir.^[10,11] Tremor dışındaki kardinal belirtilerin DBS ile düzelleme oranı genellikle levodopa ile elde edilen en iyi yanıtın daha fazla değildir. Derin beyin uyarımının diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğü ise etkinin sürekli olması, 'kapalı' dönemleri kısaltması^[9] ve hastanın açık olduğu döneme eşlik eden şiddetli diskinezilerden arındırılmış işlevsellik sağlamasıdır. Ayrıca kazanılan işlevsel düzellemenin farmakolojik tedavidekine üstün olduğu yönünde bildiriler bulunmaktadır.^[8] Ek olarak, huzursuz bacak sendromu ve uyku kalitesine de olumlu etkileri saptanmıştır.^[11] Ancak, etkinliğin uzun süre devam etmesinin de levodopa yanıtının varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[7] Bu nedenle, kesin kural olmamakla birlikte daha iyi sonuçlar alınabilmesi için işlemin ön planda levodopa yanıtız hastalara uygulanması kabul görmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, "açık dönemi olmayan" ya da "gecikmiş açılma" gibi reseptör düzeyindeki değişikliklere bağlı geçici levodopa yanıtızlığı olan hastaların farklı değerlendirilmesi gerekliliğidir.

Parkinson hastaları arasında olası fonksiyonel cerrahi adaylarının kaydedilmesi ve en uygun adayların belirlenebilmesi için değerlendirme formu hazırlanması amacıyla 1992'de Avrupa Birliği Biomed 2 programı tarafından 'Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in PD' (CAPSIT-PD) oluşturulmuştur.^[12,13] Bu forma göre hastaların, levodopaya yanıtız olmalarının yanı sıra aşağıdaki özelliklere de sahip olmaları gerekmektedir:

1. Hastalık süresi >5 yıl
2. Yaş <70
3. Demans belirtilerinin ortaya çıkmamış olması.

4. Majör psikiyatrik bozukluk olmaması

5. Serebrovasküler hastalık geçirmemiş olması.

6. Kalpte kalp pili (pacemaker) varlığı, son dönem hastalık gibi diğer nedenlerin olmaması

Amerikan Nöroloji Akademisi^[9] tarafından yapılan değerlendirmede, ameliyat öncesi genç yaş ve kısa hastalık süresinin (16 yıldan daha kısa) belirtilerin düzelmesi lehine olumlu göstergeler olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle yaş sınırlaması önerilmektedir. Genç hastalardaki cerrahi başarı oranının daha yüksek bildirilmesi, 69 yaşın üstündeki hastalarda kognitif sorun gelişme riski ve bu yaş grubunda yüksek orandaki kortikal atrofi ve damarların kolay zedelenebilir olması nedeniyle ameliyat sırası kanama riskinin yüksek olmasına bağlanmaktadır.^[14] Ayrıca çeşitli çalışmalarda, beyin görüntülemesinde küçük damar hastalığına işaret eden ya da ileri kortikal atrofi gibi bulguları olan hastaların da uygun cerrahi adayı olamayacağı düşünülmüştür.^[10,15] Buna karşın yaşın rölatif risk oluşturduğu kabul edilmektedir. İleri yaş gruplarında demans, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kalp hastalıkları da cerrahi risk oluşturmakta ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Hipertansiyon, mikroelektrot yerleştirilmesini takiben kanamaya neden olabileceğinden agresif olarak tedavi edilmelidir.^[16] Warfarin tedavisi ameliyat açısından yüksek risk taşımaktadır, genellikle ilacın ameliyat öncesi kesilmesi ve heparine geçilmesi gerekir, nitekim Okun ve ark.^[17] bu yüksek risk grubunu bu süreci izleyerek ameliyat ettiklerini bildirmişlerdir. Sayılan nedenlerden dolayı, 70 yaş ameliyat için sınır değer olarak önerilmekle birlikte kesin olarak yaş kriteri yoktur; hasta Karnofsky ölçeğine göre değerlendirilmeli, kişisel temelde yarar ve zarar dengesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.^[16] Benzer şekilde hastalık süresi için de kesin sınırlar belirlenmemiştir. Birçok otoritenin iyi seçilmiş hastalarda şifa sağladığını savunmasına karşın DBS, semptomatik tedavi olarak kabul edilmekte, hastalarda yeterli dozda yeterli ilaç kullanımının ve belli bir düzeyde ilaç direnci gelişiminin gerekliliği vurgulanmaktadır. Bunun için yeterli süre beş yıl olarak kabul edilmektedir.^[18] Bu süre,

Parkinson artı sendromlarında da başlangıçta levodopa yanıtı olabileceği göz önünde bulundurulursa idiyopatik Parkinson hastalığı dışındaki hastalıkların dışlanabilmesi için de yeterli bir süredir.^[18] Bununla beraber, daha önce de bahsedildiği gibi, ilaç tedavisine dirençli tremor genellikle hastalık süresinden bağımsız olarak değerlendirilmektedir.

Bu bilgiler ışığında, STN DBS için en uygun adayların; levodopa yanıtı, demansı olmayan, tıbbi tedaviye yanıtı olmayan ya da günlük aktiviteleri ağır derecede etkileyen, ağrılı distonilere veya levodopanin yol açtığı diskinezilere sahip, 'kapalı' döneminde Hoehn-Yahr evresinin 3-4 olduğu, 'açık-kapalı' dalgalanmaları olan Parkinson hastaları olacağı bildirilmiştir.^[10,18] Levodopaya dirençli motor bulgular ve kognitif defisiti (özellikle frontal yıkım) olan hastalar cerrahiye uygun adaylar değildir.^[7]

Parkinson tremoru: Tremor tedavisinde talamik ablatif cerrahi 40 yıl önce uygulanmaya başlanmıştır. Fakat levodopanin kullanıma girmesi ve iki taraflı ablatif işlemlerin yüksek morbiditesi nedeniyle uygulama yaygınlaşmamıştır. Talamik Vim DBS ise tıbbi tedaviye dirençli Parkinson hastalığı tremorunda hem düşük morbidite ile iki yanlı işlemlere olanak sağlaması hem de tremor üzerine olan etkinliği nedeniyle üstündür.^[15] Parkinson hastalığında tremor, tıbbi tedaviye dirençli olduğunda hastalık evresinden bağımsız olarak endikasyon oluşturabilir.^[9] Tremor değerlendirmesinde 0-4 puan arasında değerlendirilen tremor ölçeği (0= tremor yok ve 4= çok ağır tremor) kullanılır ve 3-4 puan alan olgular cerrahiye uygun aday olarak kabul edilir. Ameliyat öncesi incelemeler en fazla ameliyattan önceki bir ay içinde yapılmalıdır. Hastanın değerlendirilmesi ise tercihen hem levodopanin etkin olduğu hem de etkin olmadığı (alındıktan 12 saat sonra) dönemlerde yapılmalıdır. Ameliyat sonrası ise 1. hafta, 3, 6. ve 12. aylarda değerlendirme-lerin tekrar edilmesi gerekir. Gerekli bekleme süresini doldurmuş ve tek bulgusu tremor olan hasta grubunda hedef yapı genellikle talamik Vim çekirdeğidir. Bununla birlikte iki taraflı STN uyarımının da Parkinson hastalarının tremor kontrolünde Vim kadar etkin olduğu

Tablo 1. Parkinson hastalığında derin beyin uyarımının uzun dönem sonuçlarını inceleyen seçilmiş çalışmaların takip süreleri ve klinik sonlanım özellikleri

Yazar	DBS yerleşim	Hasta sayısı	İzlem süresi (ay)	BPHDÖ	BPHDÖ	Tremorda	Diskinezi	İlaçlarda
				GYA	motor	düzelme	düzelme	azalma
				Yüzde	Yüzde	Yüzde	Yüzde	Yüzde
Capecci ve ark. ^[8]	STN	39	12-24	52	53		Anlamli	Anlamli
Krack ve ark. ^[7]	STN	42	60	49	54		71	63
Limousin ve ark. ^[15]	STN	110	12	64	60	65	65	
Kumar R ve ark. ^[20]	Talamik	8	49	-	-	44	-	-
Houeto ve ark. ^[33]	STN	24	12	-	69.5	-	75	60.5
Limousin ve ark. ^[10]	STN	24	12-36	Anlamli	Anlamli		Anlamli	50

DBS: Derin beyin uyarımı; BPHDÖ: Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği; GYA: Günlük yaşam aktivitesi; STN: Subtalamik çekirdek.

gösterilmiştir. Ancak sürekli apomorfün infüzyonunun diskineziler üzerine etkisi tartışmalıdır.^[25] Bu etkisizlik, oral L-dopa gereksiniminin devam etmesi sonucu pulsatil reseptör uyarımı ile ilişkilendirilmiş, sadece L-dopa kesilmesinin sağlandığı yüksek doz apomorfün kullanmayı tolere eden genç hastalarda diskineziler üzerine etkinlik gösterilmiştir.^[25] Subtalamik çekirdek uyarımının ise, dopaminerjik ilaç dozlarında önemli düşüş sağladığı gösterilmiştir. Bununla beraber, nöropsikolojik sorunları olan hastalarda apomorfün ile DBS'dekine benzer kötüleşme olmadığı bildirilmiştir.^[24] Kognitif yıkım, ortostatik hipotansiyon, ağır sistemik hastalıklar ve dopaminerjik psikoz varlığı apomorfün kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaktadır.^[26]

Diskinezi: Diskineziler hasta günlükleri ve BPHDÖ diskinezi kısmı kullanılarak değerlendirilir. Hem STN hem GPi uyarımı ile diskinezi olmadan geçirilen zamanın uzadığı ve 'açık' ve 'kapalı' diskinezi sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir. Globus pallidus interna uyarımının diskineziler üzerine etkisinin STN uyarımına üstün olduğu da bildirilmiştir.^[7] Var olan düzey III ve IV kanıtlara dayanarak STN uyarımının motor dalgalanmalar, diskinezi ve antiparkinson ilaç kullanımını azaltabileceği söylenebilir.^[9] Antiparkinson ilaç kullanımını günlük L-dopa eşdeğer dozu hesap edilerek değerlendirmelere alınır. Globus pallidus interna DBS'de ise özellikle motor dalgalanmalar ve antiparkinson ilaç dozu azaltışıyla ilgili veriler yetersizdir.

Sınırlamalar

Derin beyin uyarımı sonrasında bildirilen yan etkiler asemptomatik veya semptomatik

kafa içi kanama, frontal lob işlev bozukluğu, nöbetler, diplopi, brakiyal pleksus hasarı, ciltte iyileşme sorunları veya enfeksiyonlar, konfüzyonlar ve elektrot veya cihaza bağlı sorunlardır. Subtalamik uyarımına bağlı ise dizartri, yürüme bozuklukları, depresyon, parestezi ve kas spazmları, GPi uyarımına bağlı diskinezi ve distonilerde artış ve dizartri bildirilmiştir.^[9]

Bilişsel işlevler: Subtalamik çekirdek uyarımı sonrası kognitif işlevlerin değişmediği bildirilmiştir. Fakat önemli bir istisnayı ameliyat öncesi kognitif kayıpları olan hastalar oluşturmaktadır. Parkinson hastalığının ilk evrelerinde yürütücü işlevler, dikkat kontrolü, işleyen bellek, planlama, sözel akıcılık ve takım kaydırabilme görevleri etkilenirken, ileri evrelerinde ödül temelli davranışın kontrolü ve risk içeren davranışların yönetiminde etkilenmeler meydana gelmektedir.^[27-30] Epizodik bellekte gerek kodlama süreçleri gerekse geri çağırma süreçlerinde bozulmalara rastlanabilmektedir.^[31] Belleğin değerlendirilmesi, DBS adayları için oldukça kritik bir öneme sahiptir. Nöropsikolojik değerlendirme Parkinson, demansı ya da Lewy cisimcikli demans hastalarının birbirinden ayırt edilmesine yardım etmekte bu sayede DBS'den görülebilecek yarar olasılıkla öngörülebilmektedir. Derin beyin uyarımı ile sadece ameliyat öncesi frontal lob işlevlerinde azalma olan hastalarda bu kaybın derinleştiği bildirilmiştir.^[10] Bu nedenle mini mental test ile tarama yapılarak demansı olmayan hastalar seçilmelidir. Ek olarak, kognitif etkilenmeleri saptayabilmek için klasik ölçümlerden ziyade DBS öncesi ve sonrasında ayrıntılı bir nöropsikolojik değerlendirme

uygulanmalıdır, aksi halde lisan bozuklukları, görsel uzaysal algısal bozukluklar gözden kaçabilir. Cerrahiye dahil edilecek hastaların demansiyel bulgularının olması cerrahi sonrası demansta kötüleşmeye yol açabilir; ayrıca cerrahi işlem, hasta uyanırken yapılmakta ve hastaların katılımı beklenmektedir. Takiplerde de hastanın yakınmalarını tam olarak ifade edebilmesi önemlidir. Bunların sağlanması için hastanın bilişsel işlevlerinin sağlam olması gerekir.

Psikiyatrik bozukluklar: Derin beyin uyarımı sonrası depresyon ya da mani, olguların %5'inden azında bildirilmektedir.^[32] Ayrıca, geçici ya da kalıcı apati ve anksiyete ve nadir olgularda patolojik kumar gibi dürtüsel eğilimlerle karşılaşmaktadır.^[7] Bu tablodan psikiyatrik hastalık öyküsü, cerrahi stresi, sosyal hayattaki değişiklikler, ilaç değişimi/dopaminerjik medikasyonun azaltılması, beklentinin karşılanmamış olması, ayrıca uyarımın limbik döngüler üzerine olası etkisi sorumlu tutulmuştur.^[7,33,34] Cerrahi sonrası intihar girişimleri de bildirilmiştir.^[7] Bu olgularda cerrahi öncesi ağır depresyon ve intihar eğilimi var olmakla birlikte cerrahi sonrası dopaminerjik ilaçların azaltılmasının da girişimine katkıda bulunduğu vurgulanmıştır. Bazı hasta gruplarında psikişik belirtiler olabilir ve motor ve hareket dışı belirtilerin dopaminerjik ilaçlara yanıtı paralellik göstermez. Bu nedenle ameliyat sonrası dönemde ilaç dozu azaltılırken sadece motor kazanç göz önünde bulundurulmamalı, psikişik belirtiler de dikkate alınmalıdır.

Diğer: Subtalamik çekirdek uyarımı ile idiyopatik Parkinson hastalığında gözlenebilen ve mekanizması bilinmeyen gözkapağı açma apraksisinin kötüleştiği bildirilmiştir.^[10] Uyarım sırasında gelişen gözkapağı açma apraksisinin botulinum toksini tedavisiyle etkin bir şekilde düzeldiği de gösterilmiştir.^[35] Konuşma bozukluğunda, ilk yılda düzelme gözlenebilir fakat olasılıkla hastalığın doğal seyri nedeniyle Parkinson hastalığının neden olduğu konuşma bozukluğu kötüleşme eğilimindedir.^[7] Ayrıca DBS'nin neden olduğu kognitif bozukluk, konuşma içeriğinin fakirleşmesine ve anlaşılma güçlüğüne yol açabilir. Derin beyin uyarımı sonrası hipofoni, genellikle dizartri ile ilişkili olarak hastaların

%5 ile %70'inde bildirilmektedir ve cerrahi işlem ya da uyarım ile bağlantı kurulmaktadır.^[35] Özellikle sol tarafa yerleştirilen elektrotlardaki yüksek akım ve konuşma bozukluğu arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir.^[36]

Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda DBS için yaygın kabul gören kesin kontrendikasyonlar; başlangıç aşamasında ya da yerleşmiş demans, dopaminerjik ilaçlardan bağımsız ağır psikoz varlığı veya öyküsü, dopamin disregülasyon sendromu, duygudurum bozukluğu, majör depresyon veya intihar yatkınlığı şeklinde sıralanabilir.^[34] Ayrıca primitif refleksler, supranükleer bakış felci, ideomotor apraksi, ağır otonom yetersizlik, serebellar bulgular idiyopatik Parkinson hastalığı tanısını dışlatabileceğinden uyarıcı bulgular olmalıdır.^[18]

Endikasyon ve sınırlamaların tümünün değerlendirilmesini sağlayacak, geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış bir form oluşturulmuştur (The Florida Surgical Questionnaire for Parkinson Disease, FLASQ-PD, Ek-2).^[37-40] Bu ölçek olası idiyopatik Parkinson hastalığı kriterleri, Parkinson hastalığı cerrahisine kontrendikasyonlar, genel bilgiler, istenen ve istenmeyen özellikler ve kullanılan tedavilerin puanlandırmasını içeren beş alt başlıktan oluşur. En yüksek puan 34 ve en düşük puan 0 olarak belirlenmiştir. Sekiz kırmızı bayrak vardır. Daha yüksek puan özellikle skorun 25'in üstünde olması ve kırmızı bayraklar olmaması daha iyi cerrahi aday anlamına gelmektedir. Bir kırmızı bayrak hastayı yüksek riskli pozisyona sokmaktadır.

Bu bilgiler ışığında Parkinson hastalığında DBS, hareket bozuklukları konusunda uzman nörolog ve beyin cerrahı, nöropsikolog ve psikiyatristin denetiminde uygulanması gereken bir süreçtir. Pratisyen Hekim veya Aile Hekimi ya da genel nörolog da olası adayların belirlenmesinde önemli pay sahibidir.^[16]

Bunların yanı sıra hastanın ve yakınlarının gerçek dışı beklentileri olmalı işlemi ve getirdiklerini tam olarak anlayabilmeleri gereklidir. Amerika'da bazı yazarlar tarafından bu konuda hastanın ve yakınlarının eğitimlerini sağlamak için kısaltma türetilmiştir ve hasta ve yakınlarına sık tekrarlanması öğütlenmektedir.^[41]

Ek-2**Florida Üniversitesi Parkinson Hastalığı için Cerrahi Değerlendirme Formu (FÜ-PHCDF)**Florida Surgical Questionnaire for Parkinson Disease (FLASQ-PD)^[38]

Hastanın Adı ve Soyadı :

Değerlendirme Tarihi :

Hastanızın idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı için Birleşik Krallık (United Kingdom; UK) Beyin Bankası Kriterlerini^[39] karşıladığınızı doğrulayınız:**A. İdiyopatik Parkinson Hastalığının Tanısı****Tanı 1:** Bradikinezi var mı?Evet / Hayır
(Cevabı yuvarlak içine alınız)**Tanı 2:** (Varsa + işareti ile belirtin)

- _____ Rijidite (kollarda, bacaklarda ya da boyunda sertlik)
- _____ 4-6 Hertz istirahat tremoru
- _____ Birincil nedeni görsel, vestibüler, serebellar, proprioseptif fonksiyon bozukluğu olmayan postüral dengesizlik

Hastanızda yukarıdakilerden en az ikisi var mı?

Evet / Hayır
(Cevabı yuvarlak içine alınız)**Tanı 3:** (Varsa + işareti ile belirtin)

- _____ Tek taraflı başlangıç
- _____ İstirahat tremorunun varlığı
- _____ İlerleyici hastalık seyri
- _____ Başlangıç tarafının daha çok etkilendiği belirgin asimetri
- _____ Levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt
- _____ Levodopanin tetiklediği ağır diskinezi
- _____ Beş yıl ya da daha uzun süreli levodopa yanıtı
- _____ Beş yıl ya da daha uzun hastalık süresi

Hastanızda yukarıdakilerden en az üçü var mı?

Evet / Hayır
(Cevabı yuvarlak içine alınız)**(Yukarıdakilerden 3 soruya “EVET” cevabı olması idiyopatik Parkinson hastalığı tanısını düşündürür)****B. İdiyopatik Parkinson Hastalığı Dışında Diğer Patolojilere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Parkinsonizmi Düşündüren Bulgular**

İlkel refleksler

- 1- KIRMIZI BAYRAK - kavrama, tutma, emme ya da Myerson bulgusu
- Yapılmadı / bilinmiyor

Supranükleer bakış felcinin varlığı

- 1- KIRMIZI BAYRAK - supranükleer bakış felci olması
- Yapılmadı / bilinmiyor

İdemotor apraksinin varlığı

- 1- KIRMIZI BAYRAK - idemotor apraksi olması
- Yapılmadı / bilinmiyor

Otonom fonksiyon bozukluğunun varlığı

- 1- KIRMIZI BAYRAK - hastalık başlangıcını takiben ilk 1-2 yıl içinde ilaçlara bağlı olmayan ağır ortostatik hipotansiyon, erektil işlev bozukluğu veya diğer otonom bozuklukların olması
- Yapılmadı / bilinmiyor

Geniş tabanlı yürüyüşün varlığı

- 1- KIRMIZI BAYRAK - geniş tabanlı yürüyüşün olması
- Yapılmadı / bilinmiyor

Hafif düzeyden daha ileri demans varlığı

- 1- KIRMIZI BAYRAK - sık oryantasyon kaybının, ağır bilişsel veya hafıza bozukluklarının veya anominin olması
- Yapılmadı / bilinmiyor

Ağır psikoz varlığı

- 1- KIRMIZI BAYRAK - ilaçlara dirençli ağır psikoz olması
- Yapılmadı / bilinmiyor

Levodopaya yanıtızlık öyküsü

- 1- KIRMIZI BAYRAK - levodopaya açıkça yanıt vermeyen parkinsonizm, hiç dopaminerjik ilaç veya levodopa kullanmamış hasta
- Yapılmadı / bilinmiyor

(Yukarıdaki "KIRMIZI BAYRAK"lardan herhangi birinin varlığı cerrahi için kontrendikasyon olabilir).

C. Hastanın Özellikleri (Parkinson hastalığı cerrahi adayı olan hastanızı en iyi tanımlayan cevabı yuvarlak içine alın)

1. Yaş

- 0- >80
- 1- 71-80
- 2- 61-70
- 3- <61

2. Parkinson şikayetlerinin süresi

- 0- <3 yıl
- 1- 4-5 yıl
- 2- >5 yıl

3. Açık-kapalı dalgalanmalar (ilaç "doz sonu kapanma" dönemleri, diskinezi ve akinezilerle seyreden dalgalanmalar)

- 0- Hayır
- 1- Evet

4. Diskineziler

- 0- Yok
- 1- Zamanın %50'sinden az
- 2- Zamanın %50'sinden fazla

5. Distoni

- 0- Yok
- 1- Zamanın %50'sinden az
- 2- Zamanın %50'sinden fazla

Hastanın Genel Özelliklerinin Puanı _____

D. Tercih Edilen / Edilmeyen Özellikler

6. Yürümede donmalar

- 0- En iyi "açık" dönemde levodopa yanıtı yok
- 1- En iyi "açık" dönemde levodopa yanıtı var
- Uygulanabilir değil

7. Postüral dengesizlik

- 0- En iyi "açık" dönemde levodopa yanıtı yok
- 1- En iyi "açık" dönemde levodopa yanıtı var
- Uygulanabilir değil

8. Warfarin ya da diğer kan sulandırıcılar
- 0- Warfarin ya da antiagregan tedavi hariç diğer kan sulandırıcılar kullanıyor
 - 1- Warfarin ya da antiagregan tedavi hariç diğer kan sulandırıcılar kullanmıyor
9. Bilişsel fonksiyonlar
- 0- Hafıza problemleri veya frontal kusurlar
 - 1- Bilişsel fonksiyon bozukluğuna dair bulgu yok
10. Yutma fonksiyonu
- 0- Sık olarak boğazına yemek kaçması ya da aspirasyon
 - 1- Ara sıra boğazına yemek kaçması
 - 2- Nadiren boğazına yemek kaçması
 - 3- Yutma zorluğu yok
11. Kontinans
- 0- Bağırsak ve mesane inkontinansı
 - 1- Sadece mesane inkontinansı
 - 2- İnkontinans yok
12. Depresyon
- 0- Vejetatif bulgularla seyreden ağır depresyon
 - 1- Tedavi edilmiş, orta derecede depresyon
 - 2- Hafif depresif şikayetler
 - 3- Depresyon yok
13. Psikoz
- 0- Sık varsanılar
 - 1- Ara sıra ortaya çıkan varsanılar-muhtemelen ilaç ile ilişkili
 - 2- Varsanı yok

Tercih edilen / edilmeyen özelliklerinin puanı _____

E. Tedavi Süreci (*en iyi cevabı yuvarlak içine alın*)

14. Levodopa tedavi yanıtı
- 0- Levodopa tedavi yanıtı bilinmiyor, ya da hiç denenmemiş
 - 1- Levodopa tedavisi ile orta derecede düzelme
 - 2- Levodopa tedavisi ile belirgin düzelme
15. Levodopa/karbidopa veya levodopa/benserazid veya eşdeğerleri ile tedavi
- 0- Hiç denenmemiş veya günde 3 dozdan daha az kullanılmış
 - 1- Günde 3 doz kullanılmış
 - 2- Günde 4 doz kullanılmış
 - 3- Günde 4 dozdan daha fazla kullanılmış
16. Dopamin agonistleri ile tedavi
- 0- Hiç denenmemiş veya günde 3 dozdan daha az kullanılmış
 - 1- Günde 3 doz kullanılmış
 - 2- Günde 4 doz kullanılmış
 - 3- Günde 4 dozdan daha fazla kullanılmış
17. KOMT (katekol-O-metil transferaz) inhibitörleri ile tedavi
- 0- Hiç denenmemiş
 - 1- Tolkapon veya entakapon kullanılmış
18. Levodopa/karbidopa veya levodopa/benserazid veya eşdeğerleri ile birlikte dopamin agonistlerinin kullanımı
- 0- Hiç denenmemiş
 - 1- Levodopa/karbidopa veya levodopa/benserazid veya eşdeğerleri ile birlikte dopamin agonistleri kullanılmış

Tedavi sürecinin puanı _____

FLASQ-PD Puanlaması:

- A. İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısı kriterlerini karşılıyor: EVET / HAYIR
- B. Kontrendikasyon (KIRMIZI BAYRAK) puanı: _____ (8 olası kırmızı bayraktan herhangi birinin muhtemelen iyi bir aday değil)
- C. Genel özelliklerinin puanı: _____ (10 puan)
- D. Tercih edilen/edilmeyen özelliklerinin puanı: _____ (14 puan)
- E. Tedavi sürecinin puanı: _____ (10 puan)

Toplam Anket Puanı (C+D+E): _____ (34 puan)

Tedaviye dirençli tremor:

EVET / HAYIR

(Yüksek doz levodopa tedavisine veya levodopa, dopamin agonistleri ve antikolinergik ajanların birlikte kullanılmasına dirençli orta ya da ileri derecede tremor olması, anketin diğer sorularından oluşan puanlarına rağmen bazı adaylarda cerrahi için bir endikasyon oluşturabilir)

Editör notu: Toplam puan olan 34 üzerinden 25 ve üzeri puan verilen hastalar cerrahi için uygun kabul edilmektedir. 15 ve altında puan verilenler ileri evre Parkinson hastalığı ya da parkinsonizmi olan hastalardır ve cerrahiye aday olamazlar.^[40]

Benbir G. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2010;13;53-56'dan alınmıştır.

DİSTONİ

Distoni, çeşitli etyolojilere bağlı olarak hemen hemen tüm vücut bölgelerini etkileyebilen çoğunlukla tıbbi tedavilere dirençli bir durumdur. Etkilenen vücut bölgesi (fokal, segmental, jeneralize) ya da altta yatan etyolojiye (primer veya sekonder) göre sınıflandırılabilen distoni, ağrı ve istemsiz kasılmalar nedeniyle özürüllüğe neden olur. Distonide, en yaygın olarak kullanılan tedavi botulinum toksinidir. İlk bulgular ve gelişen veriler belli başlı distoni tiplerinde DBS'nin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.^[42] Derin beyin uyarımı, botulinum toksini yeterli tedavi sağlamadığında ve motor fonksiyon bozukluğu ağır malüliyeteye yol açtığında tercih edilir.^[43] Talamik ve subtalamik uyarım ile olumlu sonuçlar bildirilmekle beraber^[44] en iyi sonuçlar GPi uyarımı ile elde edilmektedir ve çalışmalar iki yanlı GPi uyarımını hedeflemektedir.^[43] Bu uygulamayla genellikle distoni puanlarında %50'nin üzerinde düşüş sağlandığı bildirilir,^[45] bununla beraber tam düzelme bildirilen az sayıda yayın da bulunmaktadır.^[46] İlginç olarak, distonide etki nispeten geç dönemlerde ortaya çıkar, buna karşın cihazın bozulması gibi ani değişikliklerde hızlı bir kötüleşme ve disto-

nik status riski vardır.^[43] Derin beyin uyarımı başarısını etkileyen faktörler; etyoloji, yerleşim, kasılmanın fazık ya da statik tipi, hastalık süresi şeklinde sıralanabilir. Sekonder distonilere göre primer distonilerde daha olumlu sonuçlar bildirilmektedir.^[47] Hastalık süresinin 15 yıldan kısa olması, deformitelerin gelişmemiş olması için önem taşımaktadır.^[48] Bu gereklilik yeterli tıbbi tedavi uygulanmış olmak koşuluyla ağır özürüllüğe neden olan distonilerde çocukluk çağına da DBS uygulanma olasılığını gündeme getirmektedir. Oromandibüler ve konuşmayı etkileyen distonilerin ve aksiyel distonilerin, statik distoni tipleri gibi, uzuv distonilerine oranla daha az yarar gördüğü bilinmektedir. Fazık distonik kasılmalar ile uzuvda ve gövdede hiperkinetik hareketlerde ise sonuç daha olumludur. Bu başarısızlığın altında yatan neden sadece fokal lezyon değildir. Fokal lezyonun elektrot yerleştirilmesini güçleştirmesinin yanı sıra spastisite ve serebellar bulgular gibi eşlik etmesi olası bulgular da fonksiyonel son duruma olumsuz etki eder. Ameliyatın başarısında ameliyat sırası faktörler de rol oynar. Örneğin, GPi uyarımı sırasında etkilenen kasların yüzeysel elektromiyografisinin yapılması elektrotların

yerleştirileceği optimum bölgeyi bulmayı sağlar ve ameliyatın başarısını artırır.^[45]

Endikasyonlar

Primer jeneralize distoni: Çeşitli çalışmalarda GPi DBS sonrası motor puanlarda yaklaşık %60-70 düzelme saptanmıştır.^[49,50] Bu grup içinde DYT1 distoni (ilk bulunan distoni geni) en iyi düzelme sağlanan alttıptir.^[51] Regresyon analizinde ise kısa süreli belirtiler, DYT-1 pozitifliği ve ağırlık puanının daha düşük olması daha yüksek başarı oranlarıyla ilişkili bulunmuştur.^[51] Yine aynı çalışmada yerleşmiş iskelet deformiteleri ve uzun hastalık süresinin olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Konuşmaya olan etki zayıftır. Uygulamanın, kontraktür ve iskelet deformiteleri oluşmadan yapılması önerilmektedir.^[48]

Meige sendromu (blefarospazm ve oromandibuler distoni). Meige sendromu olan olgularda GPi uyarımı yaklaşık %60-90 oranında başarı sağlamaktadır. Özellikle kısa semptom süresi daha olumlu sonuçlar verir.^[51,52]

Servikal distoniler: Servikal distoni erişkinlerde en sık karşılaşılan fokal distonidir. Tonik, fazik ya da tremorun eşlik ettiği tipleri olabilir. Derin beyin uyarımı, fazik ve tremorlu tipler için tercih edilir.^[53] Globus pallidus interna uyarımıyla distoni ölçeklerinde tam düzelme olabilir.^[46] Fakat bu etkiyi sağlamak için uyarı aralığı ve amplitüdünün yüksek tutulması gerekliliği ve dolayısıyla pilin hızlı tüketilmesi olumsuz yönüdür. Özellikle ağrı ve malüliyet puanlarında belirgin düzelme izlenir, istirahat halinde baş pozisyonunda sapma olmasına karşın fonksiyonel kapasite tama yakın kazanılır.^[46] Servikal distonide bir başka cerrahi tedavi seçeneği selektif periferik denervasyondur (SPD). Globus pallidus interna DBS ve SPD'yi karşılaştıran bir çalışmada istemsiz GPi DBS'nin hem ön grup hem arka grup kasların ve ayrıca levator skapula-trapez kaslarının birlikte etkilendiği kompleks distonilerde tercih edilebileceği vurgulanmıştır.^[53] Ayrıca aynı çalışmada SPD'de reinervasyon nedeniyle yaklaşık üç ay içinde ağrı yeniden ortaya çıkacağından ağrı konusunda GPi uyarımının üstünlüğü de ortaya konmuştur.

Segmental distoni: Segmental distoni gövde ve ekstremiteler gibi komşu vücut segmentlerini etkileyen distoni tipidir. Globus pallidus interna DBS distoni motor skorlarında %50'den fazla düzelme, malüliyetten azalma sağladığı için^[54] tıbbi tedavi ile yeterli kontrolün sağlanmadığı hastalarda güvenli bir tercih olabilir. Ekstremitelerdeki düzelmenin, gövdeden, gövdedeki düzelmenin de yüzdeki düzelmeden daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.^[54]

Sekonder distoniler: Sekonder distoniler içinde DBS en yaygın olarak geç (tardif) diskinezi/distoni olgularında uygulanmıştır. Geç distoniye olan etki ilginç olarak uyarımdan sonra günler ve hatta saatler içinde başlar. Daha nadir olarak beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA), miyoklonus-distoni (M-D), serebral palsy, Lesch-Nyhan sendromu, travma, inme, radyasyon ensefalopatisine bağlı distoni tiplerinde DBS'nin başarıyla uygulandığı olgu bildirimleri mevcuttur.^[55] Fakat bu gruplarda sonuç her zaman kolay öngörülemez, değişkendir ve başarı geç distoni ya da primer distonidekiler kadar yüksek değildir.^[43] Daha önce de belirtildiği gibi psikoz genellikle DBS için kontraendikasyon olarak görülmektedir. Distonide de majör depresyon, psikoz, madde bağımlılığı veya demansı olan olgular cerrahi aday olamamaktadır.^[54] Fakat geç sendromlarda DBS yapılması bir çelişki gibi görülebilir. Ancak bu tablolarda koşul hastanın psikiyatrist takibinde ve kontrol altında olmasıdır. Uygun hasta seçimiyle hem duygudurum hem yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri^[55] olmadığı, hatta olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Ayrıca psikozdan farklı bir endikasyonla nöroleptik ilaçlara başlanan hastalar da küçük bir grup oluşturmaktadır ve bu grubun cerrahiye daha uygun adaylar oldukları söylenebilir.

Sınırlamalar

Globus pallidus interna uyarımı ile dizartri, kontralateral kas gruplarında tonik kasılmalar hatta belirtilerin olmadığı uzuvlarda bradikinetik belirtiler gelişebilir.^[56]

Bu bulgular ışığında distonide DBS uygulaması için hasta seçiminde beş kural

önerilmiştir.^[57] (i) Kesin tanı, (ii) özürüllülüğe neden olan durum, (iii) özellikle servikal distoni gibi sınırlı bölgeleri etkileyen distoni tiplerinde botulinum toksininin uygulanmış olması şartıyla tıbbi tedaviye yetersiz yanıt, (iv) fiziksel, kognitif ya da psikiyatrik kontraendikasyon olmaması, (v) hasta onayı.

Özetle, distoni olgusu DBS için değerlendirilirken şu kurallar dikkate alınmalıdır:^[16] Jeneralize, servikal ve geç distonilerde DBS kontraktürler ve kemik deformiteleri gelişmeden uygulanmalıdır. Sekonder nedenlere bağlı distonilerde başarı şansı düşük olacağından siyanür, mangan ve karbon monoksit gibi toksinlerin varlığı, ilaç kullanımı ve doğum travması öyküde araştırılmalı ve görüntüleme incelemeleri yapılmalıdır. Wilson hastalığı, glutarik asidüri, propiyonik asidemi ve metilmalonik asidüri dışlanmalıdır. Çünkü bu hastalıklara bağlı distonilerde ancak seçilmiş olgularda yarar sağlanabilir. Distoni jeneralize ve başlangıç yaşı 26'dan küçük ise DYT-1 geni analiz edilmelidir. Kontraktür varlığını incelemek için hastanın genel anestezi altında muayene edilmesi gerekebilir. Distoni, Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS), Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) veya Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) ile değerlendirilebilir. Ayrıca ağrı ve özürüllülük ölçeklerinin uygulanması ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi gerekmektedir. BFMDRS, dokuz vücut parçasının (gözler, ağız, konuşma, yutma, boyun, gövde, sağ kol, sağ bacak, sol kol, sol bacak) ayrı ayrı değerlendirilerek 0-4 arası puanlanmasını sağlar (0, distoni yok, 4, istirahatte de var).^[58,59] UDRS daha ayrıntılı değerlendirme sağlar, 14 vücut parçası (gözler ve yüzün üst yarısı, yüzün alt yarısı, çene ve dil, larenks, boyun, gövde, sağ omuz/proksimal kol, sağ distal kol/el, sol omuz/proksimal kol, sol distal kol/el, sağ bacak proksimali, sol bacak proksimali, sağ bacak distali, sol bacak distali) 0-4 arasında puanlanır. Cerrahi için seçilmiş olgularda L-dopa, antikolinergik, baklofen ve tetrabenazin denenmiş, fokal ya da servikal distoniler için ise yeterli dozda botulinum toksini uygulanmış ve yarar sağlanmamış olmalıdır. Distonide yarar geç dönemde ortaya çıktığından hastalar bu konuda özel olarak bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Distonide DBS

uygulamalarında uygun hastanın seçimi hareket bozuklukları alanında uzman nörolog, beyin cerrahı, nöropsikolog ve psikiyatristten oluşan ekip tarafından yapılmalıdır.

Tremor

Endikasyonlar: Parkinson tremorunda talamik Vim çekirdeğe yönelik uyarımların kullanımından yukarıda bahsedilmişti. Bugüne kadar Parkinson tremoru dışında ET, multipl skleroz seyirinde gelişen tremor,^[60] Holmes tremoru, monoklonal antikor ile ilişkili periferik nöropatiye bağlı tremorda da^[61] başarıyla uygulanmıştır.

Esansiyel tremor: Esansiyel tremor, oldukça sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biridir. Hastaların %25 ile %55'inde ilaç tedavisine direnç ile karşılaşılmakta^[62] ve yaklaşık %5'inde fonksiyonel kayıplara ve özürüllülüğe neden olmaktadır.^[63] Özellikle tıbbi tedaviye dirençli ve ağır özürüllülük nedeni olan ET'de cerrahi seçenekler düşünülmektedir.^[64] Bu cerrahi seçeneklerden biri Vim DBS'dir. Etik ve mali nedenlere bağlı olarak çift kör çalışmaların yapılması mümkün olmamakla birlikte değerlendirmeler uyarı açık ve kapalı durumdayken çeşitli derecelendirme ölçekleri kullanılarak yapılmaktadır. Değerlendirmeler sıklıkla klinik olarak yapılmakta ve esansiyel tremor derecelendirme ölçeği, Fahn-Tolosa-Marine tremor derecelendirme ölçeği, spirografi, günlük aktiviteleri değerlendirme ölçeği kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, tek taraflı Vim DBS sonrası kapalı durumdakine oranla açık durumda kontralateral uzuv tremorunda %60 ile %90 arasında düzelme bildirilmiştir.^[64-66] İki yanlı Vim çekirdeklere uygulama yapılması sonrası ise %60 düzelme gözlenmiştir. Bu veriler, Vim DBS'in ekstremitelerde tremorunda etkili olduğuna dair 3. sınıf kanıtlar oluşturmaktadır.^[64] Vim uyarımının, özellikle iki yanlı uygulandığında ses tremoruna da anlamlı düzeyde etki gösterdiği görülmüştür. Fakat aynı etkinin tüm çalışmalarda tekrar edilmesi mümkün olmamıştır. Baş tremoruna dair veriler de çelişkili sonuçlar göstermektedir. Ekstremitelerde tremoru kadar yarar sağlamadığı saptanmıştır. Ancak iki yanlı uygulandığı çalışmalarda yararın daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir.^[65] Yirmi üç ET olgusuna Vim DBS uygulanan bir çalışmada ortalama 10 haftalık

takip sonrasında habituasyon geliştiği ve uyarım parametrelerinin değiştirilmesine gereksinim duyulduğu bildirilmiştir^[67] Talamik uyarım ile optimal kontrolün sağlanması frekans artışıyla paralellik göstermektedir ve en etkin frekans aralığının 100-130 olduğu saptanmıştır.^[68]

Zaman içinde ET için en sık kullanılan hedef yapı Vim olmasına karşın tek değildir. Ameliyat sonrası değerlendirmelerde etkinliği görülmek şartıyla uygulandığında STN DBS'nin de ET üzerine uzun dönem etkilerinin olumlu olduğu bildirilmektedir.^[69] Posteriyor subtalamik alan^[67] ve zona inserta^[70] ET uyarım cerrahisinde hedef alınmış diğer yapılardır. İki alanın da tremor süpresyonunda etkin olduğu gösterilmiştir.

Multipl sklerozaya bağlı tremor: Tremor süpresyonu yaklaşık %50 oranında sağlanmıştır.^[65] Esansiyel tremora oranla daha düşük iyilik hali elde edilmesi demiyelinizan sürecin devam etmesine ve serebellar tutulumun eşlik etmesi sonucu ortaya çıkan ataksiye bağlanmıştır.^[60]

Holmes tremor: Bu tremor tipinde, proksimal tutulum ön plandadır, hem kinetik hem istirahat tremor görülür. Postural tremor eşlik edebilir. Nadir görülen tremor tipi olduğu için cerrahi uygulamalar, olgu sunumları ile sınırlıdır. Tıbbi tedaviye dirençli olgularda öncelikli hedef yapı talamik Vim çekirdeği olarak kabul edilmiştir.^[71,72] Ancak proksimal tremoru kontrol etmekteki yetersizliği^[73] nedeniyle GPi,^[74] subtalamik alan^[75,76] veya ventral oral anterior çekirdek^[74] genellikle Vim ile birlikte hedeflenen yapılar olmaktadır. Önemli ölçüde özürüllüğe neden olan bu tremorda cerrahi ile hastaların günlük aktivitelerini yerine getirmesini sağlayacak yanıtlar elde edilmiştir.

Sınırlamalar

Hem Vim hem STN uyarımı sonrası denge ve konuşma bozuklukları bildirilmiştir.^[69,77] Vim söz konusu olduğunda ameliyat öncesi dönemde yürüme ya da denge bozukluğu yaşayan ve iki yanlı cerrahi uygulananların daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır.^[77,78] Subtalamik çekirdek uyarımı sonrası Parkinson hastalığındakine benzer şekilde 70 yaşın üzerindeki hastalar risk taşımaktadır.^[69]

Bu nedenle, 70 yaşın üzerindeki ET hastalarında Vim uyarımı önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344-6.
2. Hariz MI, Robertson MM. Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. *Eur J Neurosci* 2010;32:1128-34.
3. Servello D, Sassi M, Gaeta M, Ricci C, Porta M. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:629-32.
4. Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Mea E, Broggi G, Bussone G. Deep brain stimulation in trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurotherapeutics* 2010;7:220-8.
5. Ward HE, Hwynn N, Okun MS. Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Dis* 2010;38:346-53.
6. Stefani A, Pierantozzi M, Ceravolo R, Brusa L, Galati S, Stanzione P. Deep brain stimulation of pedunculopontine tegmental nucleus (PPTg) promotes cognitive and metabolic changes: a target-specific effect or response to a low-frequency pattern of stimulation? *Clin EEG Neurosci* 2010;41:82-6.
7. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
8. Capecchi M, Ricciuti RA, Burini D, Bombace VG, Provinciali L, Iacoangeli M, et al. Functional improvement after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a non-equivalent controlled study with 12-24 month follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:769-74.
9. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:983-95.
10. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*

- 1998;339:1105-11.
11. Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:208-11.
 12. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2-13.
 13. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-84.
 14. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:2091-108.
 15. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-96.
 16. Rodriguez RL, Fernandez HH, Haq I, Okun MS. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *Neurologist* 2007;13:253-60.
 17. Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Foote KD. Identifying candidates for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the role of the primary care physician. *Geriatrics* 2007;62:18-24.
 18. Siddiqui MS, Ellis TL, Tatter SB, Okun MS. Deep brain stimulation: treating neurological and psychiatric disorders by modulating brain activity. *NeuroRehabilitation* 2008;23:105-13.
 19. Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:694-9.
 20. Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 2003;61:1601-4.
 21. Ogura M, Nakao N, Nakai E, Uematsu Y, Itakura T. The mechanism and effect of chronic electrical stimulation of the globus pallidus for treatment of Parkinson disease. *J Neurosurg* 2004;100:997-1001.
 22. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121:451-7.
 23. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:728-41.
 24. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:450-3.
 25. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol* 2011;258:579-85.
 26. Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 4:S97-100.
 27. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T, et al. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol* 2010;68:855-64.
 28. Rowe JB, Hughes L, Ghosh BC, Eckstein D, Williams-Gray CH, Fallon S, et al. Parkinson's disease and dopaminergic therapy-differential effects on movement, reward and cognition. *Brain* 2008;131:2094-105.
 29. Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. *Brain Cogn* 2008;68:92-9.
 30. Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Decision making in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1432-6.
 31. Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, Marchese R, Girtler N, Dessi B, et al. Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Mov Disord* 2009;24:414-21.
 32. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007;22:1722-8.
 33. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:701-7.
 34. Hilker R, Antonini A, Odin P. What is the best treatment for fluctuating Parkinson's

- disease: continuous drug delivery or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus? *J Neural Transm* 2011;118:907-14.
35. Romito LM, Albanese A. Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a review of 5-year reports. *J Neurol* 2010;257:S298-304.
 36. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology* 2011;76:80-6.
 37. Okun MS, Fernandez HH, Pedraza O, Misra M, Lyons KE, Pahwa R, et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology* 2004;63:161-3.
 38. DBS Fast Track Network of Referring Physicians Florida Surgical Questionnaire for Parkinson Disease (FLASQ-PD)© Okun and Foote 2003. Available from: <http://mdc.mbi.ufl.edu/UniversityofFloridaDBSFastTrackNetwork.pdf>
 39. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-4.
 40. Okun MS, Fernandez HH, Pedraza O, Misra M, Lyons KE, Pahwa R, et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology* 2004;63:161-3.
 41. Okun MS, Foote KD. A mnemonic for Parkinson disease patients considering DBS: a tool to improve perceived outcome of surgery. *Neurologist* 2004;10:290.
 42. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000;355:2220-1.
 43. Thevathasan W, Gregory R. Deep brain stimulation for movement disorders. *Pract Neurol* 2010;10:16-26.
 44. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, Meissner W, Harnack D, Winter C, et al. Deep brain stimulation in dystonia. *J Neurol* 2003;250 Suppl 1:I47-52.
 45. Magariños-Ascone CM, Regidor I, Gómez-Galán M, Cabañes-Martínez L, Figueiras-Méndez R. Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. *Neuroscience* 2008;152:558-71.
 46. Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. *Neurosurgery* 2010;67:957-63.
 47. Speelman JD, Contarino MF, Schuurman PR, Tijssen MA, de Bie RM. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:102-6.
 48. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008;131:1895-902.
 49. 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;352:459-67.
 50. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-90.
 51. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1383-9.
 52. Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y, Tsuzuki T, Ima H, Ushio Y, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:123-5.
 53. Huh R, Han IB, Chung M, Chung S. Comparison of treatment results between selective peripheral denervation and deep brain stimulation in patients with cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:234-8.
 54. Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K, Capelle HH, Baezner H, Grips E, et al. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:379-84.
 55. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlmann G, Sharma N, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010;133:701-12.
 56. Chang EF, Schrock LE, Starr PA, Ostrem JL. Long-term benefit sustained after bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with refractory tardive dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:304-10.
 57. Berman BD, Starr PA, Marks WJ Jr, Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:37-44.
 58. Krystkowiak P, du Montcel ST, Vercueil L, Houeto JL, Lagrange C, Cornu P, et al. Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. *Mov Disord* 2007;22:685-9.

59. Susatia F, Malaty IA, Foote KD, Wu SS, Zeilman PR, Mishra M, et al. An evaluation of rating scales utilized for deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol* 2010;257:44-58.
60. Torres CV, Moro E, Lopez-Rios AL, Hodaie M, Chen R, Laxton AW, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2010;67:646-51.
61. Shields DC, Flaherty AW, Eskandar EN, Williams ZM. VIM Thalamic Stimulation for Monoclonal Gammopathy-Associated Tremor. *Neurosurgery* 2011. [Epub ahead of print]
62. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001;345:887-91.
63. Louis ED, Gerbin M, Mullaney MM. What is the functional significance of nondominant arm tremor in essential tremor? *Mov Disord* 2010;25:2674-8.
64. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;64:2008-20.
65. Mandat T, Koziara H, Tutaj M, Rola R, Bonicki W, Nauman P. Thalamic deep brain stimulation for tremor among multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol* 2010;44:542-5.
66. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 2010;112:1271-6.
67. Barbe MT, Liebhart L, Runge M, Deyng J, Florin E, Wojtecki L, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor: Stimulation below intercommissural line is more efficient but equally effective as stimulation above. *Exp Neurol* 2011;230:131-7.
68. Ushe M, Mink JW, Revilla FJ, Wernle A, Schneider Gibson P, McGee-Minnich L, et al. Effect of stimulation frequency on tremor suppression in essential tremor. *Mov Disord* 2004;19:1163-8.
69. Lind G, Schechtmann G, Lind C, Winter J, Meyerson BA, Linderoth B. Subthalamic stimulation for essential tremor. Short- and long-term results and critical target area. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;86:253-8.
70. Plaha P, Javed S, Agombar D, O' Farrell G, Khan S, Whone A, et al. Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: outcome and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011. [Epub ahead of print]
71. Acar G, Acar F, Bir LS, Kızılay Z, Cırak B. Vim stimulation in Holmes' tremor secondary to subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2010;32:992-4.
72. Kudo M, Goto S, Nishikawa S, Hamasaki T, Soyama N, Ushio Y, et al. Bilateral thalamic stimulation for Holmes' tremor caused by unilateral brainstem lesion. *Mov Disord* 2001;16:170-4.
73. Nguyen JP, Degos JD. Thalamic stimulation and proximal tremor. A specific target in the nucleus ventrointermedius thalami. *Arch Neurol* 1993;50:498-500.
74. Lim DA, Khandhar SM, Heath S, Ostrem JL, Ringel N, Starr P. Multiple target deep brain stimulation for multiple sclerosis related and poststroke Holmes' tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007;85:144-9.
75. Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, Sawamura Y, Saito H, Sasaki H, et al. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology* 2000;55:114-6.
76. Romanelli P, Brontë-Stewart H, Courtney T, Heit G. Possible necessity for deep brain stimulation of both the ventralis intermedius and subthalamic nuclei to resolve Holmes tremor. Case report. *J Neurosurg* 2003;99:566-71.
77. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK Jr, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 2006;104:506-12.
78. Hwynn N, Hass CJ, Zeilman P, Romrell J, Dai Y, Wu SS, et al. Steady or not following thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol* 2011. [Epub ahead of print]