

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2018.04

Derin Beyin Stimülasyonu: Uygulama, Takip, Zor Hastalar

Deep brain stimulation: Practice, Follow-up, Difficult-to-treat patients

Yasemin Ünal¹, Ali Savaş², M. Cenk Akbostancı³¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Derin beyin stimülasyonu (DBS), motor komplikasyonlar ile ilişkili ileri evre Parkinson hastalığında etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi teknik kadar cerrahi sonrası programlama ve medikal tedavinin düzenlenmesi de DBS'nin başarısını artırmaktadır. Derin beyin stimülasyonu ile bazı bulgulara düzelmeye görülürken, cerrahi sonrası diskinezi, distoni, konuşma, yürüme ve denge bozuklukları ve bazı psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilir. Bu yazıda Parkinson hastalığında cerrahi uygulama ve cerrahi sonrası hasta takibi, stimülatörün programlanması ve medikal tedavinin düzenlenmesi gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Derin beyin stimülasyonu programlama; derin beyin stimülasyonu; Parkinson hastalığı.

ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS) is a proven treatment method for advanced stage Parkinson's disease associated with motor complications. Proper patient selection and correct surgical technique as well as postoperative programming and adjustment of medical treatment increase the success of DBS. Deep brain stimulation improves some signs of the disease, while dyskinesia, dystonia, speech, gait and balance disorders, and psychiatric symptoms may worsen postoperatively. In this article, we review the surgical management, postoperative follow-up, stimulator programming, and adjustment of medical management in Parkinson's disease.

Keywords: Deep brain stimulation programming; deep brain stimulation; Parkinson's disease.

Parkinson hastalığı, motor ve non-motor belirtiler ile seyreden kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığının tedavisinde L-Dopa ve diğer dopaminerjik bazlı tedaviler medikal tedavinin temelini oluşturmaktadır.^[1,2]

Derin beyin stimülasyonu (DBS) diskinezi ve motor dalgalanmaların ortaya çıktığı, medikal tedavinin yetersiz kaldığı ileri evre Parkinson hastalığında gündeme gelmektedir.^[3,4] Seçilen hedefler öncelikle subtalamik nükleus (STN),

İletişim adresi / Correspondence: Dr. M. Cenk Akbostancı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 06230 Altındağ, Ankara, Türkiye.
Tel: +90 312 - 446 84 45 **e-posta / e-mail:** cenk.akbostanci@medicine.ankara.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 24 Ocak 2018 **Kabul tarihi / Accepted:** 24 Şubat 2018

Atrf:

Ünal Y, Savaş A, Akbostancı MC. Derin beyin stimülasyonu: Uygulama, takip, zor hastalar. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2018;21(1-2):12-21.

bazı olgularda globus pallidus internus (GPI) ve daha nadir olarak, tremorun ön planda olduğu hastalarda talamustur.^[5] Derin beyin stimülasyonu ülkemizde de zaman içinde yaygınlaşmakta DBS ile ilgilenen merkezlerin sayısı artmaktadır. Burada DBS uygulanması ve cerrahi sonrası hasta takibi gözden geçirilecektir.

CERRAHİ UYGULAMA

Derin beyin stimülasyonu cerrahisinde elektrot yerleştirilmesi aşamasında hastalar uyanık olarak lokal anesteziyle ameliyat edilmektedir. Kliniğimizdeki ameliyatlarda Riechert-Munding Model stereotaktik başlık (Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany) kullanılmaktadır. Cerrahi hedefler talamus, zona incerta ve pallidum olduğunda stereotaktik bilgisayarlı tomografi (BT)/manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekimlerinde anterior ve posterior komissür (AC/PC) koordinatları saptanır; hedeflerin koordinatları indirekt kartezyen ölçümle Schaltenbrand stereotaktik beyin atlası kullanılarak hesaplanır. Ek olarak, STN'de ise kliniğimizde 2000 yılından beri stereotaktik BT/MRG görüntü füzyonu tekniği kullanılmaktadır (BrainLab, Münih; Inomed Planning System 5.0 SP1, Emmendingen, Germany) (Şekil 1) ve MRG-T₂ görüntülerinde direkt olarak hedeflenme yapılmaktadır (Şekil 2). Hedeflerin nörofizyolojik kontrolünde,

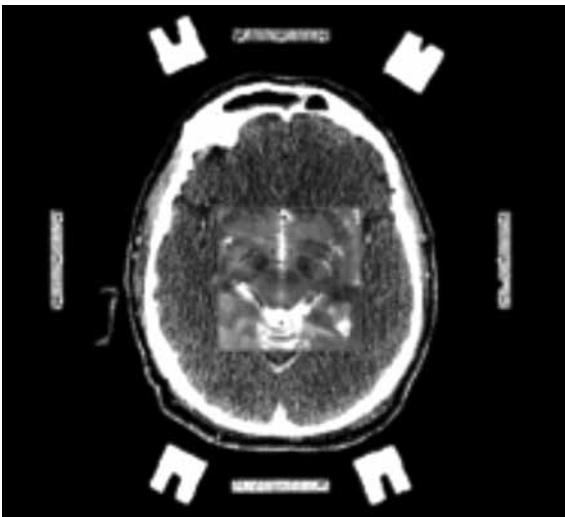
makro-stimülasyon, mikro-stimülasyon ve seçilmiş hastalarda tek nöron mikro-elektrot kayıt teknikleri uygulanmaktadır (Şekil 3). Uygun olgularda, 5 kanal mikro-elektrot kayıt tekniği (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) kullanılmaktadır ve seçilmiş olgularda derin beyin alanlarının fonksiyonel haritalaması yapılmaktadır (Şekil 4).^[6]

Hedef lokalizasyonu makro-stimülasyon, mikro-stimülasyon veya mikro-elektrot kayıtlarla doğrulandıktan sonra, nörostimülatör implantasyonu yapılır. Subtalamik nükleus elektrotları yerleştirildikten sonra ameliyatın birinci aşaması sonlandırılır ve her olguda kontrol MRG çekilerek elektrotların STN içinde olup olmadıkları kontrol edilir (Şekil 5). Manyetik rezonans görüntüleme kontrolündeki elektrot konumuna göre, gerektiği takdirde elektrot konumunda, ertesi gün pil yerleştirilmesi sırasında son düzeltmeler yapılır. Tüm kontroller tamamlandıktan sonra ertesi gün genel anestezi altında nörostimülatör jeneratörü (Kinetra veya Activa, Medtronic) yerleştirilir ve elektrotlarla bağlantıları sağlanır.

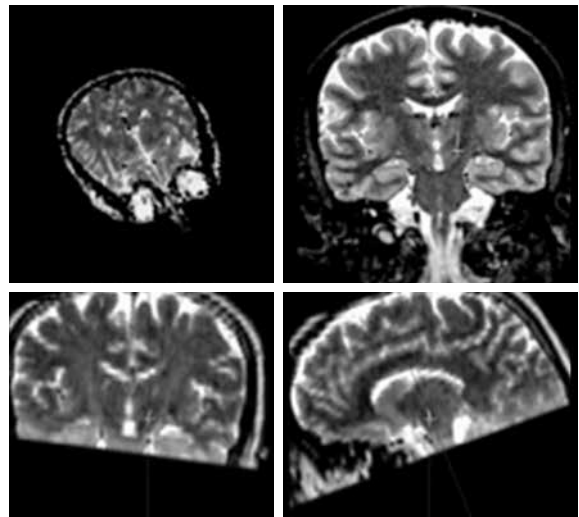
DERİN BEYİN STİMÜLASYONUNDA PROGRAMLAMA

Sözlük

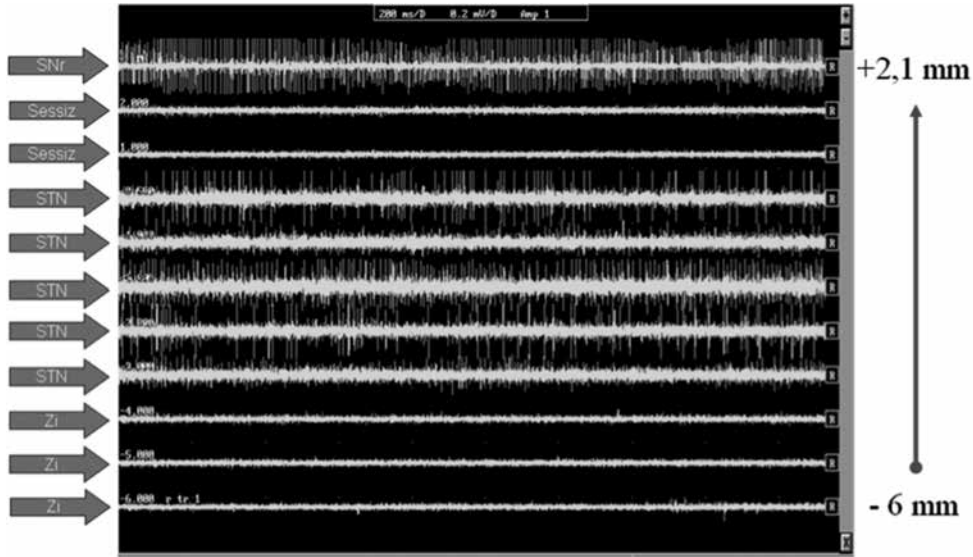
Monopolar stimülasyon: Stimülatör elektrot üzerinde tek bir negatif kontak (katot) bulunur;



Şekil 1. Bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans görüntü füzyonu ve subtalamik çekirdeğin stereotaktik ortamda görüntülenmesi.



Şekil 2. Bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans görüntü füzyonu sonrası subtalamik çekirdeğin direkt olarak hedeflenmesi.

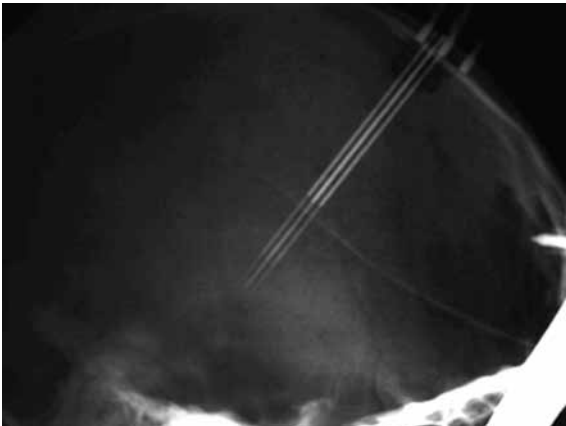


Şekil 3. Subtalamik nükleusdan mikroelektrot tek nöron kaydı. SNr: Substansiya Nigra pars retikülatan; STN: Subtalamik nükleus; Zi: Zona incerta.

pozitif kontak (anot) internal puls jeneratörüdür. Akım stimülatör elektrot üzerindeki aktif kontak etrafında küresel bir alanda ışımsal şekilde yayılır (Şekil 6a).^[7,8]

Bipolar stimülasyon: Stimülatör elektrot üzerinde bir negatif kontak (katot) ve bir pozitif kontak (anot) bulunur. Katot yakınında daha fazla odaklanmış bir akım alanı oluşturarak etkinlikte artış, yan etkide azalma sağlar (Şekil 6b).^[7]

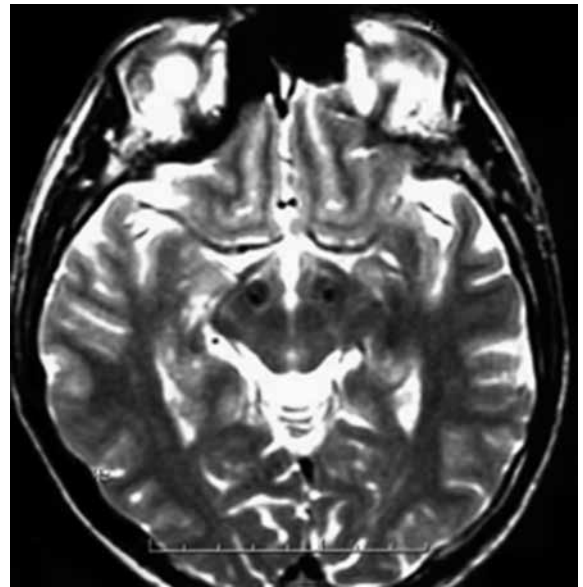
Çift monopolar stimülasyon: Stimülatör üzerinde aynı amplitüd ve dalga genişliğine sahip iki negatif kontak bulunur ve her ikisinin etkisi ile daha fazla akım alanı sağlanır (Şekil 6c).^[7,9]



Şekil 4. Beş ayrı mikro-elektrodun derin beyin bölgelerinin haritalanmasında kullanımı. Lateral direkt kranium grafisi.

Interleaving stimülasyon: Stimülatör üzerinde bulunan farklı amplitüd ve dalga genişliğindeki iki kontak dönüşümlü olarak stimülasyon verir. Daha güncel bir stimülasyon şekli olup stimülasyon etkisini artırırken yan etkiyi azaltmayı hedefler (Şekil 6d).^[9]

Çoklu monopolar stimülasyon: Stimülatör üzerinde aynı amplitüd ve dalga genişliğine sahip ikiden fazla negatif kontak bulunur (Şekil 6e).



Şekil 5. Bilateral subtalamik nükleus-elektrodu yerleştirilmiş hastanın erken cerrahi sonrası manyetik rezonans görüntüsü elektrot ve subtalamik nükleusların görüntülenmesi.

İmpedans: Alternatif elektrik akımına karşı oluşan direnç impedans olarak adlandırılır; ölçüsü ohm'dur.^[8]

Sabit voltaj stimülasyon: Akımın sabit bir voltajda verildiği akım şeklidir. Akım miktarı impedanstan etkilenebilir.^[8]

Sabit akım stimülasyon: Belli bir akım miktarının düzenli olarak verildiği stimülasyon şeklidir. Bunu sağlamak için gerekli voltaj değişiklikleri yapılır.^[8]

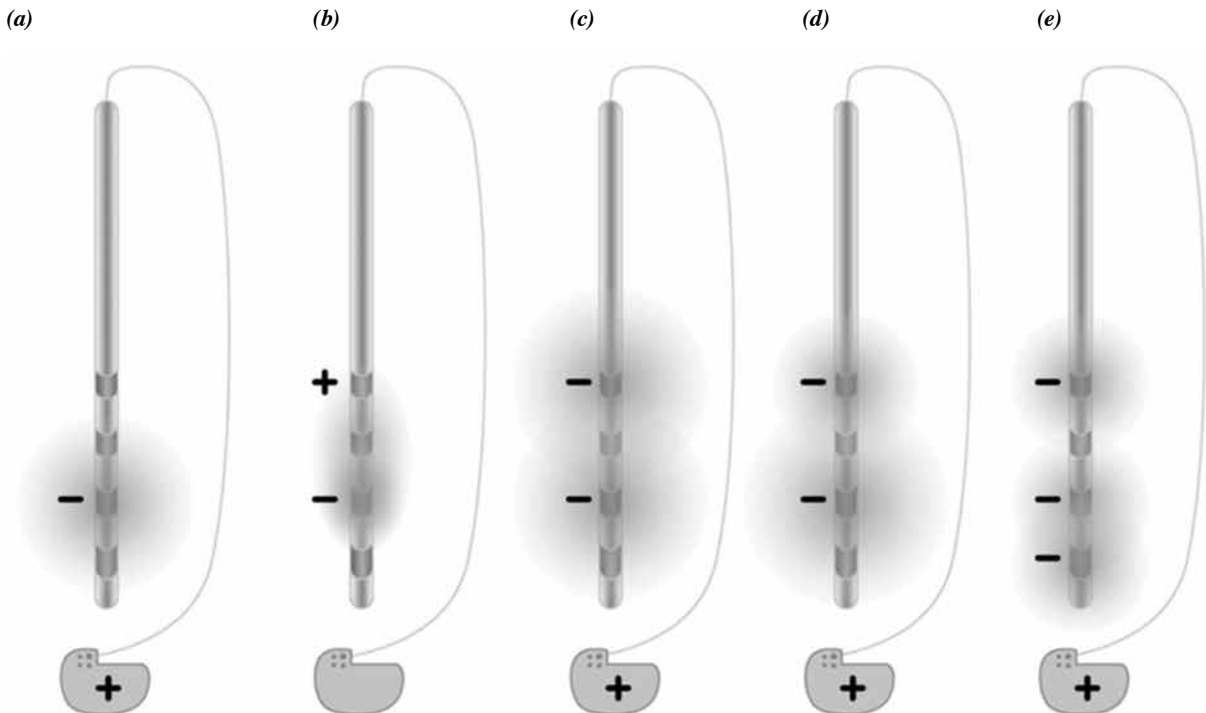
Programlama

Derin beyin stimülasyonunda programlama yapılırken optimal klinik yarar ve minimal yan etki sağlanması amaçlanmalıdır. Programlama monopolar ya da bipolar şekilde yapılabilir. Bipolar stimülasyonda katot yakınında daha dar ve odaklanmış bir akım alanı oluşması sağlanarak maksimal etki sağlanırken, komşu yapılara yayılım azaldığından daha az yan etki görülmesi beklenir.^[7,10] Ancak klinik pratikte, aynı klinik yararı sağlamak için daha düşük akım yoğunluğu gerektiğinden monopolar stimülasyon daha çok tercih edilir. Genel olarak stimülasyon için tek katot seçilmekle birlikte

bazı olgularda komşu iki katodun birlikte stimülasyonu ek iyilik hali sağlayabilir.^[7]

Internal puls jeneratörünün yerleştirilmesinden sonra stimülasyonun ne zaman başlatılacağı hastanın kliniği, hekimin deneyim ve tercihinine göre değişebilir.^[5,7] Erken dönemde cerrahiye bağlı mikro lezyonların hastanın kliniğini geçici olarak düzeltebileceği akılda tutulmalıdır.^[11] Ayrıca bu dönemde ödeme bağlı impedans dalgalanması da olabileceğinden stimülasyon başlatılacaksa sabit akım stimülasyonu daha iyi bir tercihtir.^[5,12]

Başlangıç programlaması hasta ilaçsız off durumunda iken; gece ilaçsız kaldıktan ve dopaminerjik etkiden arındırıldıktan sonra yapılmalıdır. Uygulamanın sabah saatlerinde yapılması gün içindeki tedavisiz süreyi azaltacağından tercih edilir.^[5,7,13] Burada amaç her bir elektrot kontağı için ayrı ayrı etkinin sağlandığı ve yan etkilerin ortaya çıktığı terapotik pencereyi belirlemektir.^[5,7] Derin beyin stimülasyonunda Parkinson belirtilerini düzelten en önemli faktörün voltaj; bunu takiben de frekans olduğu gösterilmiştir.^[5,14] Bu nedenle stimülasyon ayarı esas olarak



Şekil 6. (a) Monopolar, (b) bipolar, (c) çift monopolar, (d) interleaving, (e) çoklu monopolar.

Tablo 1. Akımın yayılması ile etkilenen yapılar ve ortaya çıkan klinik yan etkiler

Elektrot yeri	Etkilenen oluşum	Klinik
Medial	3. sinir fasikülleri	Diplopi, göz kapağını açma apraksisi
Lateral	Kapsüla interna	Konjuge deviasyon Yüz ve ekstremitelerde kasılma
Anterior	Kapsüla interna Hipotalamus	Yüz ve ekstremitelerde kasılma (yüksek voltajla bile bakış etkilenmez) Kızarma, ter boşanması
Posterior	Lemniskus medialis	Paresteziler
Süperior	Zona inserta	Tremor ve diskinezi düzelir, diğer bulgular aynı kalır
İnferior	Substantia nigra	Ağır akinezi ve rijidite Depresif semptomlar

voltaj değişikliği ile yapılır. Programlamaya başlamadan önce her bir kontak için impedans ölçümü yapılarak kaydedilir.^[5] Terapotik aralığı belirlemek için monopolar stimülasyonda sabit dalga genişliği (60 µs) ve frekansta (130 hz) iken 0.2-0.5 V amplitüd artışlarıyla hasta klinik olarak değerlendirilir. Klinik etkinin başladığı amplitüd değeri ve ardından yan etkinin ortaya çıktığı eşik değeri kaydedilir.^[5,7,15]

Stimülasyon etkisini değerlendirmede hem STN hem GPi DBS’de stimülasyona hemen yanıt vermesi ve fluktuasyon göstermemesi nedeni ile rijidite güvenilir ve faydalı bir klinik bulgudur. Ayrıca kooperasyonu iyi olmayan hastalarda da kullanımı kolaydır.^[7] Bradikinezi ve tremor STN-DBS’ye geç yanıt verir; ayrıca bradikinezinin değerlendirmesinde hasta uyumu önemlidir, tremor ise spontan fluktuasyon gösterir. Bu nedenlerle bu bulgular rijiditeden daha az kullanışlıdır.^[7,15] Amplitüd artışı ile parestezi gibi somatosensorial; kas spazmı, bakış deviasyonu, distoni, diskinezi gibi motor; mani, depresyon gibi davranışsal ve disotonik yan etkilerin yanı sıra konfüzyon, halsizlik gibi nonspesifik bulgular ortaya çıkabilir (Tablo 1). Bunlardan nonspesifik olanlar daima, somatosensorial olanlar genelde geçicidir. Diğerleri ise çoğunlukla kalıcıdır ve belli bir eşik değerde ortaya çıkar. Yan etki değerlendirilirken stimülasyonla ilişkili diskinezinin genelde birkaç saat sonra ortaya çıktığı unutulmamalıdır. Eşik değerler belirlendikten sonra en geniş terapotik aralığı olan kontak seçilir ve 1-1.5 V gibi düşük

bir amplitüd değerinden kronik stimülasyonu başlatılır. Takip eden günlerde diskinezi ya da davranışsal yan etkilerden korunmak için 0.2-0.5 V’luk artışlarla yavaş yavaş titre edilerek uygun stimülasyon değeri saptanır.^[7,15]

DOPAMİNERJİK TEDAVİNİN DÜZENLENMESİ

Subtalamik DBS Parkinson hastalığının dopaminerjik tedaviye duyarlı tremor, rijidite, bradikinezi gibi semptomlarını düzelterek cerrahi sonrası ilaç dozunda azalmaya olanak sağlar.^[4] Subtalamik DBS sonrasında günlük levodopa eşdeğer dozu %30-50 oranında azaltılabilir. Cerrahi sonrası dopaminerjik tedavi düzenlenmesi klinikler arasında belirgin değişiklikler göstermektedir. Mevcut veriler daha çok uzmanların klinik deneyimlerinden ve retrospektif incelemelerden elde edilmektedir.^[16] Antiparkinson tedavinin gerek hastanın konforunu sağlamak, gerekse akut dopaminerjik geri çekilme ve malin hipertermi riskini sınırlamak amacı ile cerrahi sonrası hemen başlanması önerilmektedir. Erken cerrahi sonrası dönemde dopaminerjik tedavi mümkün olduğunda sadeleştirilmeli ve günlük L-Dopa eş değeri dozu ameliyat öncesi dozla aynı olmalıdır.^[3,4] Stimülasyon programının başlatılmasından kısa süre sonra MAO-B inhibitörleri, COMT inhibitörleri, antikolinergik ilaçlar erken dönemde kesilebilir; dopaminerjik tedavi ise titre edilerek azaltılır. Burada amaç semptom kontrolü sağlayacak optimal stimülasyon değerini sağlarken bununla dengeli bir şekilde hiperdopaminerjik etkiden

koruyacak ilaç dozuna düşülmesidir.^[3,4,16] Sistemik dopaminerjik tedavinin hızlı ve aşırı miktarda azaltılması apati ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlara neden olabileceğinden tedavi yavaş titre edilerek azaltılmalıdır. Yapılan çalışmalarda yaklaşık altı ay-bir sene içinde dopaminerjik tedavinin azaltılarak ya L-Dopa ya da dopamin reseptör agonistleri ile monoterapi; ya da bazı hastalarda her iki grubun da kullanıldığı kombine tedaviye geçildiğini göstermiştir.^[3,4]

DERİN BEYİN STİMÜLASYONUNA CEVAPSIZLIK

Derin beyin stimülasyonuna cevapsızlık, hedefleme ve donanım komplikasyonları, tanı yanlışlıkları, başarısız stimülasyon programlaması ya da yetersiz medikal tedavi nedeni ile olabilir.^[17]

Derin beyin stimülasyonundan optimal yararlı sonuçlar elde etmek için uygun elektrot yerleşimi gerekliliği tartışmasız bir konudur. Yanlış elektrot yerleşimi yetersiz lokalizasyon teknikleri ya da ekipman kullanımına bağlı olabileceği gibi uygulayıcının yetersiz eğitimi nedeni ile de gelişebilir. Derin beyin stimülasyonuna yanıt vermeyen 41 hastalık bir serinin incelenmesi ile hastaların 19'unda (%46) yanlış yerleştirilmiş elektrotların cevapsızlığa neden olduğu saptanmıştır. Elektrot yerinin tespiti için cerrahi sonrası rutin görüntüleme yapılması önerilmektedir. Derin beyin stimülasyonunda etkisizlik ile sonuçlanabilecek diğer teknik nedenler donanımla ilişkili nedenlerdir. Programlama sırasında impedans ölçümleri muhakkak yapılmalıdır. Kablo ve bağlantı kopmaları, kısa devreler, dokunun ödem, enfeksiyon, erozyonları ile pil ömrünün bitmiş olması zayıf DBS sonuçlarının potansiyel nedenleridir.^[17]

Derin beyin stimülasyonunun başarısını etkileyen diğer bir parametre uygun hasta seçimidir. Başlangıç tanısının hatalı olması ya da cerrahiye uygun olmayan hastanın seçilmesi DBS'ye cevapsızlık ile sonuçlanacaktır.^[17]

Uygun hasta seçimi ve teknik hataların olmadığı durumlarda stimülasyon ve medikal tedavi gözden geçirilmelidir. Derin

beyin stimülasyonuna yanıtızsızlık nedeni ile değerlendirilen 41 hastadan üçü tek başına ilaç değişikliği ile biri DBS programlaması ile ve 17'si medikal tedavi değişikliği ve DBS programlaması kombinasyonu ile iyileşme bildirmiştir.^[17] Derin beyin stimülasyonunda istenen etki sağlanamazsa alternatif hedefe yeni bir ameliyat diğer tedavi seçeneğidir. Ancak ilk ameliyatta elektrotların doğru yerleştirilmesi halinde ikinci hedefe müdahalenin objektif iyileşme sağlama ihtimali düşüktür.^[18]

ZOR HASTALAR

Stimülasyonun indüklediği diskinezi ve distoni

Derin beyin stimülasyonunun diskinezi üzerine etkisi değişkendir. Globus pallidus internus DBS'nin direkt antidiskinetik etkisi vardır ve özellikle diskinezi olan hastalarda tercih edilen stimülasyon yöntemidir.^[5,13] Diskineziler çok nadir olarak GPi dorsal stimülasyonda ortaya çıkabilir.^[5] Subtalamik nükleus DBS'nin dopaminerjik ilaç kullanımını azaltması nedeni ile diskineziler üzerinde düzeltici etkisi vardır.^[5] Bununla birlikte başlangıç programlaması sırasında stimülasyonun indüklediği koreiform, balistik ya da distonik hareketler şeklinde diskinezilere de neden olabilir (Tablo 1).^[5,13] Diskinezi oluşmaması için bu hastalarda DBS programlanması sırasında stimülasyon amplitüdündeki artışın yavaş yapılması; buna ek olarak medikal tedavinin bununla uyum sağlayacak şekilde azaltılması önerilir.^[5,7,13] Stimülasyon ile diskinezi çıkarmaya yatkın bireylerde amplitüd artışı 0.05-0.1 V gibi küçük miktarlarda ve daha uzun aralıklarla yapılmalıdır.^[5] Yine de gelişen diskinezi nedeni ile motor semptomların kontrol altına alınamadığı durumlarda dorsal kontakların aktive edilerek zona insertanın uyarılması diğer bir strateji olabilir. Bu yolla muhtemelen GPi motor talamusa uzanan pallidofugal lifler etkilenecek ventral GPi ve STN'nin birlikte uyarımına benzer bir etki ortaya çıkar.^[5,19]

Konuşma bozukluğu

Konuşma ve ses bozuklukları DBS tedavisi alan Parkinson hastalarında medikal tedavi

alanlara göre anlamlı derecede daha kötüdür. Subtalamik nükleus DBS'de vokal tremor ve düşük ses volümünde düzelme görülürken hastaların çoğunluğunda konuşmanın anlaşılabilirliği bozulmuştur.^[5,20] Yüksek voltajda uyarılar özellikle anteromedial yerleşimde konuşmanın anlaşılabilirliğini negatif yönde etkilemektedir.^[21] Stimülasyonun indüklediği konuşma bozukluğu akımın muhtemelen komşu alanlara yayılarak pallidofugal, serebellotalamik ve kortikobulber lifleri etkilemesi ile oluşur.^[20,22] Cerrahi sonrası konuşma bozukluğu tedavisinde akımın yayılmasını azaltmak hedeflenmelidir. Bu amaçla stimülasyon voltajının azaltılması, bipolar ya da interleaving stimülasyona geçilmesi gibi ayarlamalar yapılabilir.^[5] Sol STN stimülasyonunun konuşma bozukluğu ile daha belirgin bir ilişkisi olduğu bilindiğinden her iki taraf STN'nin ayrı ayrı uyarımı yapılarak konuşma bozukluğunun tek taraftan mı yoksa her iki tarafın ortak etkisi ile mi oluştuğu araştırılmalıdır. Böylece stimülasyon ayarları belirlenen tarafa göre yapılabilir.^[5,23,24] Düşük frekans (<100 Hz) stimülasyonu uygulanabilecek diğer bir yöntemdir. Düşük frekans stimülasyonuna geçiş ile hem konuşmanın anlaşılabilirliği hem de hipofoni gibi akustik parametrelerde düzelme görülür. Ancak düşük frekans stimülasyonu ile motor bulgularda kötüleşme olabileceği ve medikal tedavi dozunun azaltılmasını engelleyebileceği akılda tutulmalıdır.^[5] Subtalamik nükleus DBS'ye benzer şekilde talamus VIM DBS'de komşu dokulara yayılım ile konuşma bozuklukları oluşurken GPi DBS'de nadiren görülür.^[13]

Yürüme ve denge bozukluğu

Yürüme ve denge bozuklukları Parkinson hastalığının ileri evresinde; başlangıçtan yaklaşık 10-15 sene sonra ortaya çıkar.^[25] Derin beyin stimülasyonunun yürüme, festinasyon, donma gibi aksiyel semptomlara etkisi değişkenlik göstermektedir.^[26] Bir meta analizde implantasyon sonrası ilk bir yılda STN-DBS'nin postural instabilite ve yürüme bozukluğunu yaklaşık olarak ameliyat öncesi medikal tedaviye eşit oranda düzelttiği gösterilmiştir. Ancak uzun vadede aksiyel motor özellikler STN-DBS'ye

rağmen bozulmaktadır.^[25] Dopaminerjik tedaviye yanıt veren aksiyel semptomlar muhtemelen STN-DBS'ye de iyi yanıt vermektedir.^[5] Hem STN hem de GPi stimülasyonu ile yürümede düzelme bildiren çalışmalar vardır.^[5,13] Globus pallidus DBS'de yürüme fonksiyonunu daha iyi koruduğundan şiddetli yürüme bozukluğu olan hastalarda stimülasyon hedefi olarak önerilir. Donma ise sadece off durumunda ortaya çıkıyor ve dopaminerjik tedaviyle düzeliyorsa STN-DBS'ye yanıt verir. Hasta on durumunda donmalar devam ediyorsa STN-DBS'nin faydası olmaz ve durumu kötüleştirebilir. Bu durumlarda GPi-DBS daha iyi bir tercih olabilir.^[5,25,27] Postural instabilite DBS'ye en az yanıt veren bulgudur ve bazı çalışmalarda STN-DBS sonrası kötüleşme olduğu bildirilmiştir.^[13,28]

Aksiyel semptomları hafifletmek için son yıllarda pedinkülopontin nükleus (PPN), zona inserta ve substantia nigra pars retikülata'yı içeren yeni DBS hedefleri denmektedir.^[28] Pedinkülopontin DBS, yürüme ve düşme gibi aksiyel semptomların tedavisi açısından umut vaat eden bir yöntemdir. En önemli endikasyonu medikal tedaviye dirençli donma olarak bildirilmektedir. Bazı hastalara tek ya da çift taraflı PPN DBS tek başına uygulanırken bazı hastalara STN ya da GPi DBS ek olarak uygulanmaktadır. Donmaların fluktuasyon gösteren doğası nedeni ile programlama ve sonuç değerlendirmelerinde zorluklar yaşansa da medikal tedaviye dirençli donma ve düşmelerin tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir.^[29]

Derin beyin stimülasyonu sonrası gelişen yürüme bozukluğu, cerrahiye, stimülasyona ve cerrahi sonrası medikal düzenlemeye bağlı olabileceği gibi, hastalığın progresyonu, komorbid durumlar ve yaşlanma ile de ilişkili olabilir.^[5] Derin beyin stimülasyonu hastalarının uzun dönem izlemleri sonucunda aksiyel motor özelliklerdeki bozulmanın Parkinson hastalığının doğal gidişatı ile uyumlu olduğu ileri sürülmüştür.^[30,31] Derin beyin stimülasyonu cerrahisi sonrasında hemen oluşan yürüme ve denge bozukluklarında öncelikle yapısal lezyonların varlığını ve elektrot yerleşiminin doğruluğunu test etmek için nörogörüntüleme yapılmalıdır.^[5] Stimülasyonun kendisi de akımın

substantia nigra, zona inserta gibi çevre dokulara yayılması dolayısıyla erken dönemde yürüme bozukluğuna neden olabilir.^[25] Ancak yürüme bozukluğunu stimülasyon etkisine bağlamadan önce yetersiz medikal tedavi ve yetersiz stimülasyonu dışlamak için hastalar öncelikle ek doz levodopa aldıktan ya da stimülasyon voltajını artırdıktan sonra değerlendirilmelidir. Artmış voltaj ile aksiyal bulgularda bozulma olursa stimülasyona bağlı kötüleşme olduğu kesinleşir. Bu durumda yürüme bozukluğunu düzeltmek için düşük frekanslı stimülasyon denenebilir.^[5] Alternatif bir yaklaşım da daha ventral kontakların aktivasyonu ile substansiya nigra pars retikülatanın (SNr) uyarılmasıdır.^[32,33] Yürüme bozukluğu ve globus pallidus DBS ayarlanması konusunda daha az veri bulunmakla birlikte SNT-DBS'de olduğu gibi düşük frekanslı stimülasyon aksiyal semptomlarda düzelmeye sağlayabilir.^[28]

Derin beyin stimülasyonu tedavisi alan Parkinson hastalarında postural instabiliteyi düzeltmek için yapılabilecek stimülasyon ayarları konusunda yeterli veri yoktur.^[28] Yürüme bozukluğunda olduğu gibi düşük frekanslı stimülasyon ya da STN ve SNr eş zamanlı stimülasyonu denenebilir.^[32,33] Subtalamik nükleus-DBS hastalarında yeniden programlama yapılması düşünülebilir.^[34] Ancak günümüzde dengesizliği düzelterebilecek etkin bir stimülasyon ayar önerisi mevcut değildir.^[5]

Psikiyatrik sorunlar

Limbik sistem STN limbik bölümünü ve yakınındaki diğer anatomik yapıları innerve eder. Bu anatomik yapıların DBS esnasında etkilenmesi ile stimülasyonun indüklediği geçici psikiyatrik semptomlar (SİGPS) olarak adlandırılan depresyon, anksiyete, apati, agresif davranış, manik epizod ve impuls kontrol bozukluğu gibi psikiyatrik semptomlar görülür. Bu semptomların oluştuğu stimülasyon parametreleri genellikle normalden yüksektir. Stimülasyon yoğunluğunun azaltılması SİGPS ile düzelebilir ancak bu durumda motor bulguların kötüleşme riski vardır.^[35]

Daha önceki çalışmalarda STN'nin medial ve inferior kısımlarının stimülasyonu ile oluşturduğu

ileri sürülmekle birlikte son zamanlarda dorsolateral aktif kontaklarla da SİGPS'li olgular bildirilmiştir. Stimülasyonun indüklediği geçici psikiyatrik semptomların tedavisinde bipolar stimülasyona geçiş, SİGPS düzelene kadar voltaj azaltılması, voltajı azaltırken dalga genişliğini artırmak, voltaj ve frekansı azaltırken dalga genişliğini artırmak ya da dorsal kontakta da interleaving stimülasyon için aktive etmek ve aktif kontakları dorsal pozisyona almak gibi stratejiler uygulanabilir.^[35]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21:290-304.
2. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2013;26:374-80.
3. Zibetti M, Pesare M, Cinquepalmi A, Rosso M, Bergamasco B, Ducati A, et al. Antiparkinsonian therapy modifications in PD patients after STN DBS: a retrospective observational analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:608-12.
4. Zibetti M, Cinquepalmi A, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Management of antiparkinsonian therapy during chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:76-80.
5. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Puppi Munhoz R, Fasano A. Programming Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: The Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain Stimul* 2016;9:425-37.
6. Savas A, Bozkurt M, Akbostancı C. A comparison between stereotactic targeting methods of the subthalamic nucleus in cases with Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl* 2013;117:35-41.
7. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:284-9.

8. Montgomery EB. Principles of neurostimulation. In: Marks WJ, editor. *Deep Brain Stimulation Management*. New York: Cambridge; 2010. p. 32-42.
9. Miocinovic S, Khemani P, Whiddon R, Zeilman P, Martinez-Ramirez D, Okun MS, et al. Outcomes, management, and potential mechanisms of interleaving deep brain stimulation settings. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1434-7.
10. McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol* 2004;115:589-95.
11. Maltête D, Chastan N, Derrey S, Debono B, Gérardin E, Lefaucheur R, et al. Microsubthalamotomy effect at day 3: screening for determinants. *Mov Disord* 2009;24:286-9.
12. Lempka SF, Miocinovic S, Johnson MD, Vitek JL, McIntyre CC. In vivo impedance spectroscopy of deep brain stimulation electrodes. *J Neural Eng* 2009;6:046001.
13. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S219-37.
14. Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002;59:706-13.
15. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 2002;17:181-7.
16. Fasano A, Appel-Cresswell S, Jog M, Zurowski M, Duff-Canning S, Cohn M, et al. Medical Management of Parkinson's Disease after Initiation of Deep Brain Stimulation. *Can J Neurol Sci* 2016;43:626-34.
17. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005;62:1250-5.
18. Ten Brinke TR, Odekerken VJJ, van Laar T, van Dijk JMC, Dijk JM, van den Munckhof P, et al. Substituting the Target After Unsatisfactory Outcome of Deep Brain Stimulation in Advanced Parkinson's Disease: Cases From the NSTAPS Trial and Systematic Review of the Literature. *Neuromodulation* 2017 Nov 22.
19. Herzog J, Pinsker M, Wasner M, Steigerwald F, Wailke S, Deuschl G, et al. Stimulation of subthalamic fibre tracts reduces dyskinesias in STN-DBS. *Mov Disord* 2007;22:679-84.
20. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, et al. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:856-64.
21. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Tisch S, Frost E, Borrell E, et al. Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008;23:2377-83.
22. Aström M, Tripoliti E, Hariz MI, Zrinzo LU, Martinez-Torres I, Limousin P, et al. Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:224-33.
23. Santens P, De Letter M, Van Borsel J, De Reuck J, Caemaert J. Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. *Brain Lang* 2003;87:253-8.
24. Wang E, Verhagen Metman L, Bakay R, Arzbaecher J, Bernard B. The effect of unilateral electrostimulation of the subthalamic nucleus on respiratory/phonatory subsystems of speech production in Parkinson's disease--a preliminary report. *Clin Linguist Phon* 2003;17:283-9.
25. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012;11:429-42.
26. Pötter-Nerger M, Volkmann J. Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1609-15.
27. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology* 2010;75:1292-9.
28. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2015;11:98-110.
29. Thevathasan W, Debu B, Aziz T, Bloem BR, Blahak C, Butson C, et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord* 2018;33:10-20.
30. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:376-81.

31. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:578-86.
32. Chastan N, Westby GW, Yelnik J, Bardinet E, Do MC, Agid Y, et al. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:172-84.
33. Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 2013;136:2098-108.
34. Moro E, Poon YY, Lozano AM, Saint-Cyr JA, Lang AE. Subthalamic nucleus stimulation: improvements in outcome with reprogramming. *Arch Neurol* 2006;63:1266-72.
35. Wu X, Qiu Y, Simfukwe K, Wang J, Chen J, Hu X. Programming for Stimulation-Induced Transient Nonmotor Psychiatric Symptoms after Bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2017;2017:2615619.