Derleme / *Review*

Bezmialem Science 2017; 5: 126-34
**DOI: 10.14235/bs.2016.853**

# Hareket Bozukluklarında Cerrahi Tedavi Yöntemleri: Etki Mekanizmaları ve Kullanım Alanları

## Surgical Treatment Methods in Movement Disorders: Mechanisms of Action and Indications

Bekir Enes DEMİRYÜREK[1], Banu Özen Barut[2]

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
Kartal Lütfü Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

**ÖZ**

Nörolojide hareket bozukluklarına neden olan hastalıkların fizyopatolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Tedavide ilk adım tıbbi medikal tedavi olmasına karşın bu tedaviden yeterli yanıt alınamadığında veya yan etki nedeniyle medikal tedavi verilemeyen hastalarda cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır. Cerrahi tedavinin tercih edildiği hareket bozukları arasında başlıcaları esansiyel tremor, Parkinson hastalığı ve distonidir. Lezyon cerrahisi ve derinbeyinstimülasyonu (DBS) şeklinde 2 tip cerrahi tedavi seçeneği vardır. DBS günümüzde morbidite oranının çok daha düşük olması ve geri dönüşümlü olması nedeniyle lezyon cerrahisine göre daha çok tercih edilir. Bununla birlikte konservatif cerrahi yaklaşımlarda belirli hareket bozukluklarının tedavisinde uygulanmaya devam etmektedir. Bu derlemede lezyon cerrahisi ve DBS'in hareket bozukluklarının tedavisindeki yeri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hareket bozuklukları, lezyon cerrahisi, DBS, tremor, parkinson hastalığı, distoni

**ABSTRACT**

Movement disorders display complex pathophysiologies. The first step in their management is medical treatment. However, if medical treatment is an inadequate or cannot be used because of side effects, surgical treatment should be considered. Surgery is used to treat essential tremors, Parkinson disease, and dystonia. There are two types of surgery currently available: lesioning and neurostimulation. A method called DBS is more preferable than lesioning because its outcomes are reversible and it has a low ratio of morbidity. However, conservative surgical approaches continue to be used for treating some movement disorders. This review discusses lesioning and neurostimulation in the treatment of movement disorders.

**Keywords:** Movement disorders, lesioning, DBS, tremor, parkinson disease, dystonia

## Giriş ve Tarihçe

Hareket bozuklukları tek ya da kombine olarak normal motilite, tonus ve postürdeki değişikliklerle karekterize hastalık gurubudur. Bu bozukluklara motor paralizi, ciddi duyu kaybı , ağrılı sendromlar ya da iskelet deformiteleri dahil değildir. Bununla birlikte serebral hemisfer, serebellum ve beyin sapı lezyonları ile metabolik bozukluklara bağlı gelişebilirler.Hareket bozuklukları; beyinde en yaygın ekstrapiramidal sistem (bazal ganglia) etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (1).

Bazal ganglia (BG) hastalıkları da denilen bu hastalık grubuna BG ve bağlantılı yapılardaki anormallikler neden olmaktadır. Tablo 1'de BG yapıları gösterilmiştir.

Hareket bozukluğuna yol açan hastalıkların fizyopatolojisi karmaşıklığını korumakla birlikte, BG'ın anatomisi ve fizyolojisini aydınlatmak için birçok araştırma yapılmaktadır. Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünülen BG bu işlevleri yerine getirebilmek için kontrol edip, ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır. BG'ın afferent girdilerinin büyük kısmı frontal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lara giriş yaptığı ana oluşum striatum'dur. BG'da işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlı olup çıkış sinyalleri globus pallidus internus (GPi) ve substantia nigra retikülaris(SNr) tarafından iletilir. BG'ların efferent sinyallerinin çok büyük kısmı talamusa giderler. Son yıllarda BG'ların iskeleto-motor devresinin iç organizasyonu

**Cite this article as:** Demiryürek BE, Barut BÖ. Surgical Treatment Methods in Movement Disorders: Mechanisms of Action and Indications. Bezmialem Science 2017; 5: 126-34.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye
E-mail: bekirenes@mynet.com

Geliş Tarihi / Received : 14.07.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 18.07.2016

©Telif Hakkı 2017 Bezmialem Vakif Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2017 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

daha iyi anlaşılmıştır. Buna göre biribirine zıt ancak birbirini tamamlayan işlevler gören iki alt devre ya da yol mevcuttur, direkt yol ve indirekt yol. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğer yapılara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani GPi ve SNr'ya yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nükleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani GPi /SNr ya yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler (1, 2).

Bu yolaklardaki anormalliklere bağlı gelişen hareket bozukluklarının tedavisine yaklaşımda ilk basamak tıbbi medikal tedavilerdir. Ancak bu tedavinin yeterli olmadığı ya da yan etki nedenli verilemediği hastalarda cerrahi tedavi gerekmektedir. Konservatif cerrahi (irreversible) ve derin beyin stimülasyonu (DBS) (reversible) şeklinde 2 tip cerrahi seçeneği mevcuttur (3).

Hareket bozukluklarında; cerrahi tedavilerin başlaması 1900'lü yılların başlarına değin uzanmaktadır (4). Bu ilk cerrahi işlemler, tremor tedavisine yönelik olup ameliyat sonrası, özellikle motor defisitlerin ortaya çıktığı komplikasyonlar çok fazlaydı. Spiegel ve ark. (5) tarafından 1940'lı yılların sonlarında stereotaktik baş çerçeve sistemi kullanılmaya başlandı ve sonrasında çok küçük subkortikal yapılara odaklanmak mümkün hale geldi**.** Parkinson Hastalığı (PH)'da pallidotomi ilk olarak Narabayashi ve Spiegel ile Wycis tarafından1952'de denenmiştir (5, 6). Cooper,(7) 1953 yılında tremor olan hastada pedunkülotomi sırasında yanlışlıkla anterior koroidal arteri bağlaması sonucunda dramatik olarak titremesinin düzeldiğini gördü**.** Hassler 1955 yılında, tremor tedavisinde talamotominin daha yararlı olduğunu bildirdi (8). Svennilson ve ark. (9) 1960 yılında pallidotomide posterior alana yapılan lezyonların anteriora yapılanlardan daha etkili olduğunu bildirdi. Bazı yazarlar1963'de yılında tremor tedavisinde subtalamotominin talamotomiye benzer oranda başarı sağladığını belirttiler (10). PH'da levodopanın 1967 yılında kullanılmaya başlanmasıyla, cerrahi tedavilerden uzaklaşıldı (11). İlaçlara dirençli tremorlarda 1980'lerde talamotominin tekrar uygulanmasıyla, hareket bozukluklarında cerrahi tedavi tekrar önem kazandı (12). Laitinen ve ark. (13) 1992 yılında PH motor semptomlarında posteroventral pallidotominin yararlı olduğunu bildirdiler. Bununla birlikte son 20-30 yıldır, uzun süreli levodopa tedavisinin sınırlamaları ve motor yan etkileri nedeniyle cerrahiye olan dönüş arttı. Fakat cerrahideki komplikasyonlar ve tedavi başarısızlıkları nedenliyle son yıllarda non destrüktiv non ablatif özelliği, uyum kolaylığı, geri dönüşümlü ve subkortikal yapıların fonksiyonlarının araştırmalarda kullanabilme potansiyeli olan DBS lezyon cerrahisinin yerini almaya başladı. Benabid ve ark. nın 1987'de bulduğu yüksek frekanslı stimulasyonun sıklıkla lezyon cerrahisinin etkilerini taklit ettiği ve etkin olduğu kanısı yayınlanan çeşitli çalışmalarla da pekiştirildi. Başta sadece hareket bozuklukları tedavisinde kullanıldıysa da son yıllarda nöropsikiyatri alanında da kullanımı denenmeye başladı (14-16). Bu derlemede hareket bozukluklarında cerrahi tedavi yaklaşımlarının yeri tartışılmıştır.

## Cerrahi Yaklaşımlar

Tıbbi medikal tedavinin yetersiz kaldığı hareket bozukluklarında ya da bu tedavilerin komplikasyonlarına bağlı gelişen konservatif cerrahi yöntemler mevcuttur. Derin beyin yaplarından talamus, subtalamik nukleus ve internal globus pallidusa yapılan cerrahi müdahale ile tedavileri mümkün olmaktadır. Geri dönüşümsüz olması ve yan etkileri nedenli son yıllarda yerini DBS' e bırakmış olsa da konservatif cerrahi özellikle tremor ve distoni tedavisinde yapılmaya devam etmektedir (15-18).

**Talamotomi:** Medikal tedaviye dirençli tremorun başlıca semptom olarak ortaya çıktığı PH'a bağlı tremor, esansiyel tremor, Holmes tremoru, multiple skleroz' a bağlı tremor, iskemik ve post travmatik tremor gibi durumlarda yapılır. Bununla birlikte nadir olarak jeneralize distoni ve PH'a bağlı distonide yapılabilir. Talamusda tremor için hedef nükleus ventralis intermedius (VİM) çekirdeğidir (17, 18).

Baş kısmına stereotaktik çerçeve yerleştirilir ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile hedef koordinatlar hesaplanır. Son yıllarda kullanılan mikro elektrot kayıtları ile cerrahide komplikasyon gelişme oranı azaltılmıştır (19). Parkinson hastaları, işlem sırasında "off " durumunda olmalı, 1 gün önceden parkinsonun medikal tedavisinde kullanılan tedavi kesilmelidir. Lokal anestezi eşliğinde, hastada bilinç kaybı olmaksızın seçilen elektrot hedef koordinata yerleştirilir. Radyofrekans (RF) cihazına elektrot ucu bağlanarak ve oluşturmak istenen ısı derecesi ve süresi ayarlanır. Bu işlem ile merkezde nekroz ve etrafta ödem oluşmaktadır. Elektrot hedefe ulaştığında 42-44°C'lik bir ısı 1 dakika süresince uygulanıp dokuda geçici fonksiyon kaybı meydana getirilmektedir. Bu esnada tremor varsa, tremorun kaybolup kaybolmadığı, hemiparezi, hemihipoestezi, göz hareket bozukluğu gibi bulgular değerlendirilmelidir. Bu yan etki olmaksızın tremor kayboluyorsa mevcut alana 80°C'de 60 saniye boyunca işlem yapılarak kalıcı lezyon oluşturulmaktadır.

Operasyon sonrası Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ile hemorajik olup olmadığı ve lezyon alanı kontrol edilmelidir. İşlem sonrası kanama ihtimali %1'den düşüktür. Nadir olarak enfeksiyon ortaya çıkabilmektedir (3, 15). Tek taraflı talamotomide komplikasyon çok daha nadir olup genellikle kalıcı değildir. Eski yıllardaki vaka serilerinde mortalite oranı %2,7 iken son yıllarda cerrahi tekniklerin gelişmesine bağlı olarak bu oran %0,3'e düşmüştür. Ancak bilateral talamotomi operasyonu en çok afazi ve bunun yanında ataksi, motor defisit, kognitif yıkım, disfaji, homonim hemianopsi ve fasiyal parezi gibi komplikasyonlara neden olduğu bildirildiğinden günümüzde yapılmamaktadır (20).

Talamotomi parkinson cerrahisinde eskiden sık yapılmaktaydı. Günümüzde ise uygulama sıklığı olarak, pallidotomi ve subtalamiknukleus (STN) nörostimülasyonunun gerisine düşmüştür. Talamotomi özellikle tremor dominat PH'da yapılmaktadır. Tremorun kaybolması seçilmiş vakalarda gün-

**Tablo 1.** Bazal ganglia yapıları

| | | | |
|---|---|---|---|
| • Striatum<br>- Putamen<br>- Nukleus kaudatus<br>- Ventral striatum | • Globus pallidus eksternus (GPe)<br>• Globus pallidus internus (GPi) | • Substantia nigra<br>• pars compacta (SNc)<br>• pars reticulata(SNr) | • Subtalamik nukleus (STN) |

**Tablo 2.** Cerrahi uygulama bölgeleri ve endike olduğu hareket bozuklukları arasındaki ilişki

| Cerrahi Uygulama Bölgesi<br>Endike Olduğu Hareket Bozukluğu Türü | Talamotomi | Subtalamotomi | Pallidotomi |
|---|---|---|---|
| | • Esansiyel tremor<br>• PH' a bağlı tremor<br>• Holmes tremoru<br>• Diğer tremor nedenleri | • Medikal tedaviye dirençli PH'ın kardinal bulgularının tedavisinde (Günümüzde uygulama alanları çok sınırlıdır) | • Jeneralize distoni, bazı fokal ve segmenter distoni tipleri<br>• PH'da bradikinezi, rijidite<br>• L-dopa'ya bağlı belirgin on-off fluktuasyonlar, diskinezilerde ve distonilerde |

PH: Parkinson Hastalığı

lük yaşam aktivitelerinde düzelmeye neden olmaktadır (21). Tremor ,%4-20 oranında operasyondan birkaç ay sonra nüks edebilir. Bununla birlikte talamotomi tremorun %80 oranında durmasını sağlamaktadır (18, 21). Aynı zamanda talamotominin UPDRS motor alt skorunda düşme sağladığı bilinmektedir. Neden olarak, talamotomide zona inserta ya da ventrolateralnükleusun ön bölümündeki lezyonun rijiditeyi de kısmi azaltmasıyla açıklanabilir. Yine de günümüzde talamotominin PH'nın tedavisindeki yeri kısıtlıdır ve sadece tremor dominant hasta grubunda tercih edilmektedir (21, 22).

**Subtalamotomi:** PH'da medikal tedaviden yeterli yanıt alınamadığında bradikinezi ve rijidite gibi kardinal semptomların tedavisinde subtalamiknükleusa yapılan lezyon işlemidir (17). Talamotomideki işlemler aynen yapılır. Ancak burada hedef olarak STN koordinatları hesaplanır. Lezyon 80°C'de 1 dakika boyunca yapılır. Bu işlem sonrasında, inme ve hemibalismus görülebilmektedir. Subtalamotomi günümüzde yerini STN nörostimulasyonuna bırakmıştır (3).

**Pallidotomi:** Jeneralize distoni, PH'da bradikinezi, rijidite, belirgin motor dalgalanmalar ve levodopa'ya bağlı diskinezilerde etkilidir (18). Hedef olarak GPi seçilir. Yukarıda yapılan işlemler pallidotomi için de geçerlidir. GPi'nin optik traktusa yakın olması nedeni ile hastaların %2,5'inde görme alanı kayıpları meydana gelir. Lezyonun kapsula internaya komşuluğu nedenli motor defisit gözlenebilir. Yine hastaların %8'sinde konuşma bozulabilir. Geçiçi olan bu durum bilateral pallidotomide kalıcı olabilmektedir. Aynı zamanda bilateral pallidotomide kognitif yıkım riski daha çoktur (3, 9, 23). Strutt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada palidotominin motor semptomlar üzerinde etkili olduğunu, fakat uzun süreli takiplerinde, özellikle mental durumda ve sözel bellekte, sözlü ve motor bilgi işlem hızında hafif bozulmalar tespit ettiklerini rapor etmişlerdir (24). Pallidotominin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber etyopatogenezde en önemli neden GPi iç segmentlerinin doğrudan tahrip edilmesi, pallidofugal yolakların kesilmesi veya medial palliduma (özellikle subtalamik nükleustan ) gelen uyarıların azalması olabilir (25). Günümüzde pallidotomi özellikle PH'nın kardinal bulgularından ziyade levodopa'ya bağlı on-diskinezisi geliştirmiş hastalarda daha çok tercih edilmektedir. Diskinezinin azalması hayat kalitesini yükseltmekte, levodopa dozunu arttırmayı kolaylaştırmaktadır. Ancak off dönemi uzun olanlarda etkisi sınırlıdır (21, 26).

Pallidotomi olgularda yaklaşık 2-7 yıl süreyle kısmi iyilik hali gözlenir; ancak hastalık progresyonu nedeniyle sonunda bradikinezi belirginleşir ve birçok olguda STN-DBS endikasyonu doğar. Bu nedenle klinik pratikte sıklıkla STN nörostimülasyonu pallidotomi yerine tercih edilebilir. Buna rağmen pallidotomi, hastalığın progresyonunu geciktirmesi, daha ucuz olması ve sonrasında yapılacak bir STN- DBS operasyonuna engellememesi gibi nedenlerle seçilmiş vakalarda yapılmaktadır (21).

Lezyon cerrahisi uygulama bölgeleri ve etkili olduğu hareket bozukluğu tipleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Derin Beyin Stimulasyonu (DBS)

### Genel Özellikleri

Son yıllarda beyin cerrahisinin en hızlı gelişen alanı olarak kabul gören nörostimulasyon cerrahisi olarak da anılan derin beyin stimulasyonu (DBS) birçok nöropsikiyatrik hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır (21-24).

**Tablo 3.** DBS uygulama bölgeleri ve hareket bozukluklarındaki endikasyon, riskler, avantaj ve dezavantajları arası ilişki

| DBS Uygulama Bölgesi | Talamik (VİM) | Subtalamik Nükleus (STN) | Pallidal (GPi) |
|---|---|---|---|
| **Endike Olduğu Hareket Bozukluğu Türü** | • Esansiyel tremor<br>• PH' a bağlı tremor (özellikle bu iki tremor türünde çok etkindir)<br>• Holmes tremoru<br>• Diğer tremor nedenleri | • Medikal tedaviye dirençli PH'da (rijidite, bradikinezi) ilk tercih | • Jeneralize distoni, bazı fokal ve segmenter distoni tipleri<br>• PH'da bradikinezi, rijidite<br>• Levodopa'ya bağlı belirgin on-off fluktuasyonlar, diskinezilerde ve distonilerde |
| **Riskler** | • Ataksik yürüyüş, parestezi, başağrısı, konuşma bozuklukları gibi stimulatörün ayarlanmasıyla düzelebilen yan etkileri olabilmektedir | • VIM stimulasyonuna benzer, stimulatörün ayarlanmasıyla düzelebilen yan etkileri olabilmektedir<br>• Depresif duygu durumunu arttırabilir | • VIM stimulasyonuna benzer, stimulatörün ayarlanmasıyla düzelebilen yan etkileri olabilmektedir |
| **Avantajları** | • Talamotomi de olduğu gibi kalıcı komplikasyonlar görülmez<br>• Reversibledır | • Lezyon cerrahisi komplikasyonları görülmez<br>• Son yıllarda VİM stimulasyonunadirençli tremor tedavisindeuygulanmaya başlanmıştır<br>• Reversibledır | • Pallidotomi gibi etkinliği sınırlı (7-8) yıl değildir<br>• Lezyon cerrahisine (pallidotomi) bağlı oluşan komplikasyonlar (özellikle kalıcı kognitif yıkım) görülmez<br>• Reversibledır |
| **Dezavantajları** | • Aksiyon tremorunda etkinliği sınırlıdır<br>• Yüksek maliyetli | • Yüksek maliyetli<br>• Kognitif yıkım olanlarda etkisiz hatta kognisyonu kötüleştirebilir | • Etkinliği diğer bölgelere uygulanan DBS gibi hemen başlamaz ortalama 8-12 hafta sonra tamamen etkin olur<br>• Yüksek maliyetli |

DBS: Derin Beyin Stimulasyonu STN: Subtalamik Nükleus PH: Parkinson Hastalığı VİM: Ventral Intermedius Nukleus GPi: Globus pallidus internus

İlk kez 1947 'de Spiegel ve Wycis'in stereotaktik bir aparat geliştirip bunun insanlarda ablatif prosedürlerde kullanılabileceğini tanımlamasıyla DBS'in kökenleri oluşmus ve yıllar içindeki gelişimi sonrasında Benabit ve Pollac tarafından 1987 yılında modern haliyle tremor tedavisinde kullanılmıştır. 1991 yılında ilk kez klasik cerrahi tedaviye alternatif olarak literatüre girmiştir (27).

Bugün için DBS'in etkinliği kanıtlandığı ve en sık kullanıldığı hareket bozuklukları, PH, esansiyel tremor ve distonidir (28). Aynı zamanda son yıllarda majör depresyon, obsesif-kompülsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda, bazı epilepsi hastalarında, Tourette sendromunda ve bazı Huntington vakalarının tedavisinde de kullanılmaktadır (28, 29).

Esansiyel tremor ve PH tremoru tedavisinde talamik DBS 1997'de, PH tedavisinde STN ve GPi DBS 2003'te, primer jeneralize ve segmental distonide 2003'te ve obsesif kompülsif bozuklukta ise 2009'da FDA onayını almıştır (29-32).

DBS'in en sık gözlenen yan etkileri parestezi, başağrısı, dizartri, yürüme bozuklukları ve ataksi olarak bildirildiyse de bu yan etkileri genellikle hafiftir ve stimülasyon parametrelerinin ayarlanmasıyla düzeltilebilirler (33). Bununla birlikte intraserebral lezyonlar ve enfeksiyon da çok nadir olarak gözlenebilmektedir (33). Yapılan çalışmalarda enfeksiyon oranı farklı kliniklerde değişmekle birlikte %1,7-4,5 arasında değişmektedir. İntraserebral kanama oranları ise çalışmalarda %1,5 'dan düşüktür (34-36).

Morbidite oranının çok daha düşük olması, geri dönüşümlü olması, etkin olması DBS'in en büyük avantajları olmakla birlikte maliyet yüksekliği günümüzde yaygınlaşmasında en önemli sorun olarak görülmektedir. Yakın zamanlı bir çalışmada ABD 'de DBS tedavisi 20.000 $ 'ı bulmaktadır (37). Bununla birlikte hastanın hayat kalitesinin yükselmesi ve ilerdeki tedavi masraflarını azalttığını bu nedenle maliyetinin geri plana atılması gerektiğini belirten görüşlerde mevcuttur (38, 39).

**Uygulama Metodu**

Cerrahi ablasyon yöntemindekine benzer şekilde lokal anestezi eşliğinde, hastada bilinç kaybı olmaksızın seçilen elektrot hedef koordinata yerleştirilir. Bu yerleştirme sırasında koordinatların lokalizasyonu makrostimulasyon, mikrostimülasyon ve/veya mikroelektrod kayıtla doğrulandıktan sonra nörostimulator göğüse ya da klavikula altına yerleştirilir ve elektrot ile stimulator arasındaki iletim kablolarla sağlanır. Takipte stimulasyon düzenli olarak başlatılır ve mevcut semptoma yönelik etkinlik ve yan etki ilişkisi sağlandıktan sonra sabit frekansta nörostimulasyon daimi olarak uygulanır. Hasta stimulatoru düğmesi sayesinde kapatıp açabilmektedir. İlk stimulatorlerin bataryasının ortalama ömrü 3-5 yıldı ancak son yıllarda yeni üretilen bataryaların ortalama ömrü 9-10 yıl kadardır. Batarya tükendiğinde lokal anestezi altında değiştirilir (28, 29).

**Etki mekanizması:**

PH'da etkinliği kanıtlanmış olan DBS'nun etki mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir. Bu konu ile ilgili olarak öne sürülmüş teoriler birden fazla etki mekanizmasının terapötik etkiye neden olduğunu düşündürtmektedir. DBS sırasında ortaya çıkan etkiler ile ilişkili olarak bazı genel prensiplerden bahsedilse de, stimülasyon yeri ve tedavi edilen hastalık ile ilişkili faktörler de sonucu etkilemektedir (40). DBS etki mekanizması ile ilgili öne sürülen teoriler;

a) Benabid ve ve ark. elektriksel stimülasyonun nöronlarda temel ateşlenmeyi azaltıp, spontan nöronal aktiviteyi baskılayarak BG yapılarındaki çıkış aktivitesini inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir (41). Depolarizasyon bloğu olarak isimlendirilen bu etki mekanizması na göre, nöron hücre gövdeleri maksimum ateşleme hızına sahiptir ve bu nöronların maksimum ateşleme hızından daha yüksek stimülasyonla uyarılması sürekli bir depolarizasyon durumuna neden olup ablasyon etkisi yaratmaktadır. Bu teoriyi destekleyen etki mekanizması ile açıklanan DBS uygulamalarına örnek olarak aşağıdaki bölgelere yapılan uygulamalar verilebilir (42);

   a. VIM; Talamusdan motor kortekse projekte olan bu yolun stimülasyonu tremorun azalmasına neden olmaktadır

   b. STN; STN'den GPi/SNi pars reticulataya projekte olan nöronların uyarılması tremor, rijidite ve bradikinezi gibi PH belirtilerinin kaybolmasına neden olmaktadır.

   c. GPi; Motor talamusa projekte olan nöronların PH'da uyarılması tremor, rijidite ve bradikineziyi azaltmaktdır. Bu bölgenin uyarılması distonide ise gecikmeli olarak distoniyi azaltmaktadır

b) Pek çok çalışma stimüle edilen nöronal hedef dokudan yayılan bir eksitatör aktiviteyi göstermektedir. Bu paradoks durum aksonların hücre gövdesine göre daha düşük uyarılma eşiği olması ile açıklanmaktadır (40). Bu teoriye uygun olarak ortaya çıkan DBS etkilerine verilen örnekler ise aşağıdaki gibidir (42);

   a. Talamusun sentral kaudal nükleusu; bu bölgenin uyarılması persistan parestezilere neden olmaktadır.

   b. İnternal kapsülün arka bacağı; Tetanik kas kasılmaları ve spastik dizartri.

   c. Optik tract; vizüel ışık çakmaları

c) Bu teorilerin ötesinde, elektriksel stimülasyonun patolojik osilatuar paternleri bozarak, patolojik BG aktivitesinin iletilmesini engelleyip "bilgilendirci bir lezyon "oluşturduğu şeklinde yaklaşımlar da bulunmaktadır. Tüm bunların sonucunda DBS'in hızla ortaya çıkan bir düzenleyici etkiye, buna bağlı aktive olan kompansatuar mekanizmalara, ilerleyen dönemde sinaptik plastisite ile ilgili değişikliklere ve anatomik reorganizasyona neden olduğu düşünülmektedir (43).

**Hareket Bozukluklarındaki Yeri**

**Tremor:** Günümüzde tremor tedavisinde talamik (VİM çekirdeği) DBS, talamotominin yerini almaya başlamıştır (28-30). Talamik DBS'in esansiyel tremor ve PH tremorundaki etkinliği kanıtlanmıştır. Çeşitli etyolojik faktörlere bağlı gelişen aksiyon tremorunda DBS tedavisinin etkinliği sınırlıdır (28). Birçok çalışmada gerek unilateral gerekse de bilateral VİM stimulasyonu tremor şiddetinde %40-80 oranında azalma sağladığını ve dolaylı olarak hayat kalitesinde artış sağladığını bildirmişlerdir (44-47).

Yeterli stimulasyona rağmen üst ekstremite tremoru olan hastaların % 10'unda düzelme gözlenmezken %15-20 oranında da düzelme gözlendikten 1 yıl sonra tremorda tekrar artış gözlenmektedir. Bunun hastalığın progresyonuna mı, nöro stimulasyona tolerans gelişimine mi bağlı olduğu ise bilinmemektedir (48-50).

Stimülasyonun ataksik yürüyüş, parestezi, başağrısı, konuşma bozuklukları gibi yan etkileri bilinmekle birlikte bu yan etkileri genellikle hafiftir ve stimülatörün ayarlanmasıyla düzeltilebilirler (28).

Son yıllarda tremor tedavisinde VİM yerine subtalamik nukleus stimulasyonu alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır. STN stimulasyonu tremor tedavisinde VİM'e yakın etkinlik göstermesi, intansiyonel tremorda etkili olması yan etki ve tolerans gelişminin VİM nörostimulasyonuna göre düşük olarak görülmesi nedeniyle önem kazanmaktadır (51, 52).

Bununla birlikte tremor tedavisinde STN stimulasyonu ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve birçok klinikte VİM stimulasyonuna dirençli vakalarda denenmektedir (53).

**Parkinson Hastalığı:** İlk kez 1980 yılında STN nörostimulasyonu yapıldıktan sonra günümüzde PH semptomlarına yönelik STN ile birlikte GPi ve VİM nörostimulasyonu yapılmaktadır. PH'nda oral levodopa alan olgularda ortalama 5-15 yıl içinde diskinezi motor dalgalanmalar ile medikal tedavi dozlarını arttırmaya rağmen PH belirtilerinde kötüleşme ve levodopa'ya

tolerans gelişmektedir. Optimum levodopa dozlarına rağmen UPDRS motor skorlarında artma ve levodopa komplikasyonları olan hastalarda STN ve GPi nörostimulasyonu uygulanmaktadır. Tremor dominant olgularda ise tedavi için VİM nörostimulasyonu işlemi yapılmaktadır (54, 55). Fasano ve ark. (56, 57) ile Castriot ve ark. STN stimulasyonu sonrası 8-10 yıl boyunca gözlemledikleri Parkinson olgularında anlamlı derecede UPDR skorlarında ve levodopa ya bağlı gelişen motor komplikasyonlarda düzelme olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmaları izleyen yıllarda yapılan diğer çalışmalarında bunu desteklemesiyle DBS'in etkinliği literatürde kanıt A olarak belirtilmeye başlanmıştır (58).

PH'nın major semptomlarında en sık yapılan STN stimulasyonudur. Weaver ve arkadaşlarının 299 hastayla yaptığı geniş bir çalışmada PH'da rijidite ve bradikinezi tedavisinde STN ile GPi nörostimulasyonu arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (59). Ancak bu ve diğer başka çalışmalarda STN nörostimulasyonu sonrası levodopa ihtiyacı GPi stimulasyonuna göre belirgin azalmış olarak saptanmıştır. Ayrıca STN stimulasyonunda pil ömrü daha uzun stimulasyon akım gücü daha düşük olarak saptanmıştır. Bununla birlikte STN stimulasyonunda kognitif yıkım ve depresyon daha sık gözlenmiştir (60, 61).

Levodopaya bağlı gelişen diskineziler ve motor dalgalanmaların tedavisinde ise GPi daha etkindir (62, 63). VİM stimulasyonunun ise tremor haricinde PH bulguları ve levodopa komplikasyonları tedavisinde yararı saptanmamıştır ve günümüzde sadece tremor dominant PH olgularında yapılmaktadır (64, 65).

Son yıllarda pedinkülopontin bölgeye nörostimulasyonun aksiyal rijidite ve donma tedavisinde etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Ancak bu yönde daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (66, 67).

DBS endikasyonu mutlaka aralarında beyin cerrahi, hareket bozuklukları konusunda uzman nörolog, anestezist ve radyologların da olduğu bir komisyon tarafından konulmalıdır. DBS için uygun hasta seçilirken en önemli ölçüt levodopaya iyi yanıt alınan olgulardır. Bu nedenli idiopatik PH dışındaki parkinsonizm tablosuyla giden hastalıklarda DBS'in yararlılığı çok sınırlı hatta şüphelidir (68).

Levodopaya yanıtın iyi olması dışında, hastanın genç olması (70 yaş altı), hastalık süresinin kısa olması aksiyel motor semptomların belirgin olmaması, demansın, psikiyatrik hastalığının ve diğer komorbid hastalıkların olmaması, DBS başarısını arttıran faktörlerdir (69-72).

Demans hastalığı DBS için bir dışlama kriteri iken hafif kognitif bozukluk (HKB) kesin olarak dışlama kriteri değildir. Bununla birlike HKB olan olgularda DBS sonrası kognitif yıkımlarında artma, özellikle verbal yanıtın durağanlaşması gibi klinik tablolar gözlenmektedir. Bu yıkımın cerrahi işleme bağlı olarak geliştiğini bildiren görüşler mevcuttur (73, 74).

Psikiyatrik hastalıklar da kesin bir dışlama kriteri değildir. Ancak özellikle STN stimulasyonu sonrası yapılan çalışmalarda depresif duygu durumunun arttığını bildiren yayınlar mevcuttur. Literatürde bunun nedeninin stimulasyon sonrası dopamin alımının azalmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (75, 76). Bununla birlikte dopamin agonistlerine bağlı olarak gelişen dürtü kontrol bozukluğu STN stimulasyonu sonrası dopamin alımının azalmasına bağlı olarak gerileme göstermektedir (77, 78).

Bu nedenlerden dolayı DBS yapılan birçok klinikte 70 yaş üstü, kognitif yıkımı ve psikiyatrik hastalığı olan olgulara stimulasyon işlemi yapılmamaktadır.

DBS'in yapılma zamanıyla ilgili birçok görüş olmakla birlikte geleneksel yaklaşım motor dalgalanmalar, diskineziler ve medikal tedaviye rağmen UPDRS motor skorlarında iyileşme görülmemesi durumlarında planlanması şeklindedir. Ancak son yıllarda erken DBS yapılmasını savunan görüşler mevcuttur. Bu görüşü savunanlar erken DBS yapılan hastalarda levodopaya yanıtın daha fazla olması nedeniyle daha iyi yanıtlar alınabileceğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda hastaların hayat kalitesinin daha çok düzeleceğini, motor ve non motor komplikasyonların ortaya çıkma ihtimalinin düşeceğini belirtmişlerdir (78, 79).

EARLYSTIM isimli çalışmada 251 erken evre parkinson olgusunda UPDRS motor skorları ve hayat kalitesinde düzelme DBS sonrası belirgin düzelmiştir (79).

Ancak başka bir çalışmada bu çalışmanın parkinson olgularını kapsayan homojen bir çalışma olmadığı belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak da EARLYSTIM çalışmasına dâhil edilen hastaların genç olması, demansi psikiyatrik ve komorbid hastalıklarının olmaması ve yüksek levodopa cevabı olan hastalar olması gösterilmiştir (53). PH'da operasyon öncesi stimulasyonun etkinliğinin intraoperatif tam olarak değerlendirilmesi için anti parkinsonien ilaçlar operasyondan önce kesilmelidir (28, 53).

PH tedavisinde çeşitli kronik morbit hastalıklar ve oral antikoagulan kullanımı nedenli DBS ve radyofrekans cerrahisi yapılamayan hastalarda bir diğer cerrahi yöntem olan Gama Knife radyocerrahisi uygulanmaktadır (80).

DBS'e göre daha non invaziv olması ve çok daha düşük komplikasyon oranı nedenli tercih edilebilen bu yöntemde özellikle Vim nörostimulasyonuna benzer şekilde Vim çekirdeğine gama knife uygulanmaktadır (81, 82).

Parkinson tremoru ve esansiyel tremor tedavisinde DBS kadar etkin olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte PH tedavisinde uygulanan STN ve GPi DBS işlemine göre etkinliğinin sınırlı olması ve geriye dönüşümsüz olması nedenli kullanım alanı sınırlıdır (80,81).

Distoni: Distoni tedavisinde uzun süredir uygulanan pallidotomi yöntemi günümüzde uygulanmaya devam etmekle

birlikte DBS birçok distoni alt tipinde kullanılmaktadır (28). Distoni tedavisinde bilateral GPi nörostimulasyonu PH' a bağlı distoni ve jeneralize distonide yapılmaktadır (32).

Distoni skorlama skalası olan Burk-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) ile değerlendirildiğinde jeneralize distonili olgularda GPi nörostimulasyonu %60 ile 85 arasında düzelme gözlenmiştir (82). Sekonder (tardif) distoni hastalarında bu düzelem oranı %50-70 arasında iken (83, 84) servikal distonide daha düşük olarak % 40-50 oranında düzelme gözlenmiştir (85).

PH ve tremordan farklı olarak DBS tedavisi yapılan jeneralize distoni olgularında düzelme haftalar içinde aşamalı olarak gerçekleşir. Tam etkinlik genellikle 8-12 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (28, 33).

Son yıllardaki çalışmalarda GPi nörostimulasyonu jeneralize distonisi olan olgularda bradikinezi ortaya çıkardığını belirten yayınlar mevcuttur bu nedenle distoni tedavisinde diğer basal ganglia yapılarına DBS yapılması gündeme gelmiştir. Yine de bununla ilgili birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (86-87).

DBS uygulama bölgeleri ile endikasyon, riskler, avantaj ve dezavantajları arası ilişki Tablo 3'de özetlenmiştir.

## Sonuç

Medikal tedaviden yeterli yanıt alınamaması ve yan etkileri nedeniyle hareket bozukluklarında son yıllarda cerrahiye geri dönüş artmakta iken son 15 yılda DBS gerek hareket bozukluklarında gerekse de diğer nöropsikiyatrik tablolarda devrim niteliğinde gelişmelere neden olmuştur**.** Cerrahi tedavi ve DBS; esansiyel tremor, holmes tremoru ve diğer tremor çeşitleriyle birlikte, jeneralize distoni ve kısmi olarak servikal distonide uygulanmaktadır. Bununla birlikte birçok hareket bozukluğu tablosuna neden olan PH'da medikal tedavinin yetersizlikleri ve komplikasyonlarına bağlı olarak yapılmaktadır. Günümüzde yapılan cerrahi tedavi türleri, tek taraflı talamotomi, pallidotomi ve nörostimulasyon (DBS) dur**.** Nörostimülasyon yöntemi son 10-15 yılda günümüzde kullanıldığı düzeye getirilmiştir. Özellikle iki taraflı STN DBS bradikinezi baskın belirtileri olan hastalar için büyük bir imkân sağlamıştır. Bununla birlikte, esansiyel tremor, PH' a bağlı tremor ve diğer tremor nedenleri için talamik DBS ve talamotomi ile levodopa kullanımına bağlı on-diskinezisi ve jeneralize distoni için GPi DBS ve pallidotomi işlemleri gibi lezyon temelli uygulamalar yapılmaktadır. DBS son yıllarda ön planda olmasına rağmen seçilmiş hastalarda talamotomi ve pallidotominin halen yeri bulunmaktadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - B.E.D., B.Ö.B.; Tasarım - B.E.D.; Denetleme - B.Ö.B.; Analiz ve/veya Yorum - B.Ö.B., Literatür Taraması - B.E.D.; Yazı Yazan - B.E.B.; Eleştirel İnceleme - B.Ö.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - B.E.D., B.Ö.B.; Design - B.E.D.; Supervision - B.Ö.B.; Analysis and/or Interpretation - B.Ö.B., Literature Review - B.E.D.; Writing - B.E.B.; Critical Review - B.Ö.B.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Fahn S, Jankovic J. Principles and Practice of Movement Disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2008.
2. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2007.
3. Selçuk Göçmen, Murat Kocaoğlu, Göksemin Acar, Feridun Acar. Lesion Surgeries in the Movement Disorders. Türk Nöroşir Derg 2014, Cilt: 24, Sayı: 2, 200-203
4. Horsley V.Thefunctions of theso-called motor areas of thebrain. BMJ 124:5-28, 1909
5. Spiegel E, Wycis H, Marks M, et al: Stereo taxic apparatus for operations on the human brain. Science 1947; 106: 349-350. [CrossRef]
6. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M: Multi centre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 289-296. [CrossRef]
7. Cooper I. Surgical alleviation of parkinsonism: Effects of occlusion of the anterior choroidal artery. J Am Geriatr Soc 1954; 11: 691-718. [CrossRef]
8. Hassler R. The influence of stimulations and coagulations in the human thalamus on the tremor at rest and its physiopathologic mechanism. Greenfield Godwin J, Russell D, (ed), Proceedings of the Second International Congress of Neuropathology, London. Amsterdam: Excerpta Medica, 1955
9. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, et al. Treatment of parkinsonism by stereo tactic thermo lesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. Acta Psychiatr Scand 1960; 35: 358-77. [CrossRef]
10. Andy O, Jurko M, Sias F. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. J Neurosurg 1963; 20: 860-70. [CrossRef]
11. Cotzias G, Woert MV, Schiff er L. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. N Engl J Med 1967; 276: 374-79. [CrossRef]
12. Tasker R, Siqueira J, Hawrylyshyn P, Organ LW. What happened to VIM thalamotomy forParkinson's disease? Appl Neurophysiol 1983; 46: 68-83.
13. Laitinen L, Bergenheim A, Hariz M. Ventro postero lateral pallidotomy can abolis hall parkinsonian symptoms. Stereotact Funct Neurosurg 1992; 58: 14-21. [CrossRef]
14. Kuhn J, Gründler TOJ, Lenartz D, Sturm V, KlosterkötterJ, HuffW. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. Dtsch ArzteblInt 2010; 107: 105-13.
15. Schläpfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for psychiatric disorders-state of the art. Adv Tech Stand Neurosurg 2009; 34: 37-57. [CrossRef]

16. Stelten BM, Noblesse LH, Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. The neuro surgical treatment of addictions. Neurosurg Focus 2008; 25; E5. [CrossRef]
17. Akgün Y, Peker S. Tremor tedavisinde cerrahi girişimler. ACU Sağlık Bil Derg 2010; 1: 123-127.
18. Barlas O. Hareket bozuklukları cerrahisi. Korfalı E, Zileli M (ed), TND Temel Nöroşirürji 2010; 2: 2073-74
19. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. Movement Disorders 17 supp. 2002; 3: 162-66. [CrossRef]
20. Yavuz C, Hanağası HA, Şahin HA, Emre M, Barlas O. Bilateral Parkinson tremorunun bilateral küçük talamotomi ile tedavisi. Türk Nöroşirürji Dergisi 2002; 12: 242-46.
21. Ali Savaş, Cenk Akbostancı. Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu, Türk NöroşirDerg 2014; 24: 168-72.
22. Tasker RR. Thalamotomy. Neurosurg Clin N Am 1990; 1: 841-864.
23. Hariz MI. Pallidotomy for Parkinson's disease. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery 2009; 1540-41
24. Strutt AM, Lai EC, Jankovic J, Atassi F, Soety EM, Levin HS, et al. Five-yearfollow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. Surg Neurol 2009; 71: 551-58. [CrossRef]
25. Çırak B. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi. Oruçkaptan H, (ed), Greenberg Nöroşirürji El Kitabı, altıncı baskı. Ankara, Güneş 2013; 366.
26. Okun MS, Vitek JL. Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: Update and contra versies. Movement Disorders 2004; 19: 375-89. [CrossRef]
27. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet 1991; 337: 403-06. [CrossRef]
28. Başak Bolluk Kılıç, Selçuk Peker, Deep Brain Stimulation (DBS). History, Mechanisms of Action and Indications, Türk NöroşirDerg 2014; 24: 250-56.
29. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, vanSomeren EJ, de Bie RM. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med 2000; 342: 461-68. [CrossRef]
30. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group: Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med 2001; 345: 956-63. [CrossRef]
31. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Xie J, Benazzouz A, Benabid L. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. Brain 1998; 121: 451-57. [CrossRef]
32. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A,et al. High frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Ann Neurol 1997; 42: 292-99. [CrossRef]
33. Dostrovsky JO, Lozano AM: Mechanisms of deep brain stimulation. MovDisord 2002; 17: 63-68. [CrossRef]
34. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. J Neurosurg 2014; 120: 132-39. [CrossRef]
35. Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardwarerelated infections: incidence and management in a large series. Neurosurgery 2008; 62: 360-66. [CrossRef]
36. Piacentino M, Pilleri M, Bartolomei L. Hardware-related infections after deep brain stimulation surgery: review of incidence, severity and management in 212 single-center procedures in the first year after implantation. Acta Neurochir 2011; 153: 2337-41. [CrossRef]
37. Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL: Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra parsreticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in therat. Neuroscience 2000; 99: 289-295. [CrossRef]
38. Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, et al. Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. Move Disord 2013; 28: 763-771. [CrossRef]
39. Eggington S, Valldeoriola F, Chaudhuri KR, Ashkan K, Annoni E, Deuschl G. The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. J Neurol 2014; 261: 106-116. [CrossRef]
40. Martinez-Ramirez D, Hu W, Bona AR, Okun MS, Wagle Shukla A. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. Transl Neurodegener 2015; 4: 12. [CrossRef]
41. 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. [CrossRef]
42. Murrow RW. Penfield's Prediction: A Mechanism for Deep Brain Stimulation. Front Neurol 2014; 5: 213. [CrossRef]
43. Agnesi F, Johnson MD, Vitek JL. Deep brain stimulation: how does it work? Handb Clin Neurol 2013; 116: 39-54. [CrossRef]
44. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 567-72. [CrossRef]
45. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Longterm results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. J Neurosurg 2010; 112: 1271-76. [CrossRef]
46. Pilitsis JG, Metman LV, Toleikis JR, Hughes LE, Sani SB, Bakay RA. Factors involved in long-term efficacy of deep brain stimulation of the thalamus for essential tremor. J Neurosurg 2008; 109: 640-46. [CrossRef]
47. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. Br J Neurosurg 2007; 21: 504-09. [CrossRef]
48. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg 1996; 84: 203-14. [CrossRef]
49. Favilla CG, Ullman D, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CEt, Okun MS. Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance. Brain 2012; 135: 1455-62. [CrossRef]
50. Paul S. Larson, Deep Brain Stimulation for Movement Disorders, Neurotherapeutics 2014; 11: 465-74. [CrossRef]
51. Blomstedt P, Lindvall P, Linder J, Olivecrona M, Forsgren L, Hariz MI. Reoperation after failed deep brain stimulation for essential tremor. World Neurosurg 2012; 78: 554. [CrossRef]
52. Blomstedt P, Sandvik U, Hariz MI, Fytagoridis A, Forsgren L, Hariz GM, et al. Influence of age, gender and severity of tremor on outcome after thalamic and subthalamic DBS for essential tremor. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17: 617-20. [CrossRef]
53. Paul S. Larson, Deep Brain Stimulation for Movement Disorders, Neurotherapeutics 2014; 11: 465-74. [CrossRef]
54. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. Mov Disord 2005; 20: 224-30. [CrossRef]
55. Damiano AM, McGrath MM, Willian MK, Snyder CF, LeWitt PA, Reyes PF, et al. Evaluation of a measurement strategy for

Parkinson's disease: assessing patient health-related quality of life. Qual Life Res 2000; 9: 87-100. [CrossRef]
56. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. Brain 2010; 133: 2664-76. [CrossRef]
57. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. Arch Neurol 2011; 68: 1550-56. [CrossRef]
58. Alexia-Sabine Moldovan, Stefan Jun Groiss, Saskia Elben, Martin Südmeyer, Alfons Schnitzler, Lars WojteckiThe treatment of Parkinson's disease with deep brain stimulation: current issues Neural Regeneration Research 2015; 10: 1018-22. [CrossRef]
59. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. Neurology 2012; 79: 55-65. [CrossRef]
60. 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. [CrossRef]
61. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. Neurology 2001; 56: 548-51. [CrossRef]
62. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010; 362: 2077-91. [CrossRef]
63. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21: 284-89. [CrossRef]
64. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. Neurology 1998; 51: 1063-69. [CrossRef]
65. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg 1996; 84: 203-14. [CrossRef]
66. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain 2007; 130: 1596-1607. [CrossRef]
67. FerrayeMU, Debu B, Fraix V, Krack P, Charbardes S, Seigneuret E, et al. Subthalamic nucleus versus pedunculopontine nucleus stimulation in Parkinson disease: synergy or antagonism? J Neural Transm 2011; 118: 1469-75. [CrossRef]
68. Stamelou M, Hoeglinger GU. Atypical parkinsonism: an update. Curr Opin Neurol 2013; 26: 401-05. [CrossRef]
69. 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. [CrossRef]
70. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2011; 68: 165. [CrossRef]
71. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology 2002; 59: 932-34. [CrossRef]
72. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. Neurology 2004; 63: 1952-54. [CrossRef]
73. Wojtecki L, Vesper J, Schnitzler A. Interleaving programming of subthalamic deep brain stimulation to reduce side effects with goodmotor outcome in a patient with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17: 293-94. [CrossRef]
74. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 140-49. [CrossRef]
75. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, et al. Neuropsychologicaland psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2008; 7: 605-14. [CrossRef]
76. Demetriades P, Rickards H, Cavanna AE. Impulse control disorders following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: clinical aspects. Parkinsons Dis 2011; 658415. [CrossRef]
77. Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 517-19. [CrossRef]
78. deSouza RM, Moro E, Lang AE, Schapira AH. Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: a need for reappraisal? AnnNeurol 2013; 73: 565-75. [CrossRef]
79. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013; 368: 610-22. [CrossRef]
80. Ameer L Elaimy, Benjamin J Arthurs, Wayne T Lamoreaux, John J Demakas, Alexander R Mackay, Robert K Fairbanks et al. Gamma knife radiosurgery for movement disorders: a concise review of the literature World Journal of Surgical Oncology 2010; 8: 61 [CrossRef]
81. Niranjan A, Kondziolka D, Baser S, Heyman R, Lunsford LD. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. Neurology 2000; 55: 443-446. [CrossRef]
82. Valldeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, Lezcano E, Garcia-Ruiz P, Rojo A, et al. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 65-69. [CrossRef]
83. Damier P, Thobois S, Witjas T, Cuny E, Derost P, Raoul S, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 170-176. [CrossRef]
84. 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.[CrossRef]
85. Skogseid IM, Ramm-Pettersen J, Volkmann J, Kerty E, Dietrichs E, Roste GK. Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. Eur J Neurol 2012; 19: 610-15. [CrossRef]
86. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. JNeurosurg 2007; 107: 977-982. [CrossRef]
87. Ghika J, Villemure JG, Miklossy J, Temperli P, Pralong E, Christen-Zaech S, et al. Postanoxic generalized dystonia improved by bilateral Voa thalamic deep brain stimulation. Neurology 2002; 58: 311-13. [CrossRef]