



Derin Beyin Stimülasyonu (DBS). Tarihçesi, Etki Mekanizmaları, Kullanım Alanları

Deep Brain Stimulation (DBS): History, Mechanisms of Action and Indications

Başak BOLLUK KILIÇ¹, Selçuk PEKER²

¹Özel Erdem Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Selçuk PEKER / E-posta: peker@selcukpeker.com

ÖZ

Derin beyin stimülasyonu cerrahisi nöroşirürjinin muhtemelen en hızlı gelişen alanıdır. Bu konudaki ilk modern çalışmalar geçen yüzyılın ortalarında başlamıştır. Günümüzde Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve distonideki etkinliği kanıtlanmıştır. Ayrıca bir grup nörolojik ve psikiyatrik hastalıktaki kullanımı da halen araştırılmaktadır. Değişik endikasyonlar için çok umut verici ön bildirimler vardır. Derin beyin stimülasyonu, etkinliği, nondestrüktif nonablatif özelliği, uyum kolaylığı ve geri dönüşümlü olması nedeniyle son yıllarda klinisyenlerin yoğun ilgisini çekmektedir. Derin beyin stimülasyonu cerrahisinin gelişmesi lezyon cerrahisinin daha az kullanılmasına neden olmuştur. Ancak derin beyin stimülasyonunun bu klinik başarısına rağmen etki mekanizması hala tartışmalıdır. Bu yazıda derin beyin stimülasyonunun tarihçesi, gelişimi, olası etki mekanizmaları ve klinik kullanım alanları tartışılacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, Distoni, Parkinson hastalığı, Tremor

ABSTRACT

Deep brain stimulation is the most rapid expanding field in neurosurgery. Modern research on this subject began in the middle of the last century. Parkinson disease, essential tremor and dystonia are well established and evidence-based indications for DBS, and a number of other neurological and psychiatric indications are currently being investigated. There are some encouraging reports on a number of different indications for DBS. The effectiveness, nondestructive and nonablative features, and the adaptability and reversibility of DBS have attracted the interest of clinicians lately. Evolving of DBS surgery has led to less use of ablative surgery. Despite the clinical success of DBS, its therapeutic mechanisms of action remains under debate. In this paper we discuss the historical evolution, the current views on the stimulation mechanisms, and the indications of DBS.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, Dystonia, Parkinsons disease, Tremor

GİRİŞ

Derin beyin stimülasyonu (DBS) cerrahisi nöroşirürjinin muhtemelen en hızlı gelişen alanıdır. Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve distonide etkinliği kanıtlanmıştır ve bir grup nörolojik ve psikiyatrik hastalıktaki kullanımı da araştırılmaktadır. Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığıyla ilişkili tremor tedavisinde talamik DBS 1997'de FDA onayı almıştır. 2003'te Parkinson hastalığı tedavisinde subtalamik nükleus (STN) ve globus pallidus internus (GPI) DBS, FDA onayını almıştır. Primer jeneralize ve segmental distonide 2003'ten itibaren, obsesif kompulsif bozuklukta ise 2009'dan beri FDA'nın "humanitarian device exemption" statüsüyle klinik kullanıma girmiştir (58).

Şüphesiz ki DBS'in modern formunu; 1987'de tremorlu hastalarda talamik DBS ile ilgili yayınlarıyla Fransa Grenoble'dan Benabid ve Pollak tanımlamışlardır (7). Daha sonraları tremor tedavisinde DBS talamotominin yerini almaya başlamıştır (7, 46, 51, 69). Bilateral subtalamik nükleus DBS'in ilerlemiş Parkinson hastalığında dopaminerjik ilaçların dozunu azaltabile-

ceği de 1993'te yine aynı grup tarafından bildirilmiştir. Sonuç olarak STN-DBS; doksanlı yıllarda Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde tercih edilen cerrahi prosedür olan posteroventral pallidotomiye darbe vurmuştur (33).

DBS'in nondestrüktif nonablatif özelliği, uyum kolaylığı ve geri dönüşümlü olması, subkortikal yapıların fonksiyonlarının araştırmalarda kullanabilme potansiyeli nörobilimciler, tarihçiler ve etikçiler gibi birçok başka dalın da ilgisini çekti. 1987'de Benabid ve ark.nın bulduğu yüksek frekanslı stimülasyonun 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 (48, 68, 77). Parkinson hastalarında STN-DBS sonrası psikiyatrik yan etkilerin geliştiğinin gözlenmesi; işlemin nöropsikiyatri alanında da kullanılabilmesine dair görüşleri tekrar canlandırdı.

DBS'nin Kökenleri

1947'de Philadelphia'da Temple Üniversitesi'nden nörolog

Spiegel ve nöroşürjiyen Wycis stereotaktik bir aparat geliştirdiler ve bunun insanlarda ablatif prosedürlerde kullanılabileceğini tanımladılar (74). Bu çalışma insan fonksiyonel stereotaksisinin öncüsü oldu. Başlangıçta bu yöntem bahsedilen yazarlar tarafından "stereoensefalotomi" olarak adlandırılmıştı (76). Çalışmaları çok yaygın ve kabaca yapılan frontal lobotominin yan etkilerinden kaçınmayı hedeflemişti. Yöntemlerini psikoşürjide kullandıklarını yazmışlardır. 1950'lerde bir süre Spiegel ve Wycis'in yanında çalışmış olan Gildenberg'e göre, lezyon oluşturmadan önce beyindeki hedefin doğru olarak belirlenmesi amacıyla intraoperatif elektrik uyarımı kullanılıyordu (29, 30). Spiegel and Wycis kısa zamanda hedeflerini değiştirdiler ve hareket bozuklukları konusuna odaklandılar. Huntington koresi, koreatetoz ile başlayıp sonraları Parkinson hastalığında; daha evvel Meyers, Fenelon ve Guiot'un açık cerrahi yaklaşımla hasarladıkları bölgelere stereotaktik yaklaşımla lezyon oluşturdular (75).

1952'de nörofizyolog ve davranışbilimci Delgado ve ark. psikotik hastalarda kayıtlama ve stimülasyon için elektrot implantasyonu tekniğini tanımladılar (18). Ertesi yıl Mayo Clinic'in yayınladığı intraserebral elektrografi konulu çok yazarlı bir yayında yer alan "Derin Elektrografinin Nörolojik ve Nöroşürjikal Uygulamaları" adlı bir yazıda "Pratik önemi olabilecek bir gözleme göre stimülasyon çalışmalarıyla psikotik hastalarımızın bir kısmında düzelmeler izlenmiştir" ifadesi kullanılmıştır (10). Yine aynı yazıda lokal stimülasyonun terapötik etkinliğinin elektroşok ile kıyaslanabilir olduğunu ifade edilmiştir. Aynı dönemlerde New Orleans'ta psikiyatrist Heath önderliğinde Tulane Üniversitesi'nde psikotik hastalarda septal alanın kronik stimülasyonunu da içeren derin elektrot çalışmaları yapılmaya başlanmıştır (16). 1961'de Houston Üniversitesi fizyoloji profesörü Daniel Sheer "Beynin Elektriksel Stimülasyonu" isimli bir kitap yayınladı (20). Bu çok yazarlı kitap; hayvanlarda ve insanlarda epilepsi, obezite, agresiflik ve bazı nörolojik durumlarda subkortikal kayıtlama ve stimülasyon üzerineydi. Böylece derin beyin yapılarının kronik stimülasyonu başlarda davranışsal ve psikiyatrik çalışmalarda kullanılmaktayken zamanla değişik akıl hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaya başlandı.

Psikiyatride DBS

Daha önce belirtildiği gibi implante edilen elektrotlarla kronik subkortikal stimülasyon ilk olarak psikiyatrik hastalarda test edilmiştir.

İspanyol nörofizyolog ve davranışbilimci Jose Delgado Yale Üniversitesi'nde farelerde, keçilerde, maymunlarda ve insanlarda kronik subkortikal stimülasyon üzerine yoğun olarak çalıştı. 1965'te yayınlanan "Beynin Fiziksel Kontrolünün Değerlendirilmesi" başlıklı makalesinde "Otonomik ve somatik fonksiyonlar, bireysel ve sosyal davranış, duygusal ve mental reaksiyonlar hem hayvanlarda hem de insanlarda bazı serebral yapıların elektriksel stimülasyonu ile uyarılabilir ya da modifiye edilebilir." diye bildirdi (19). 1969'da "Akıl Fiziksel Kontrolü: Psikosivilize Topluma Doğru" adlı bir kitap yayınladı. İddialı ismine rağmen kitap; akıl kontrolünden çok insan beyninin çalışmasını anlamaya yönelik bir çalışmaydı.

Delgado "stimoceiver" adını verdiği; radyo dalgalarıyla kontrol edilebilen, saçlı deriye ciltaltına implante edilen bir alıcıyla bağlantı kuran subkortikal kronik stimülasyon elektrodu tekniğini geliştirdi. Bu teknik ilk defa psikiyatrik hastaların tedavisinde kullanılmıştır (20-22). Delgado İspanya'ya döndükten sonra Obrador ve Martin Rodriguez'le çalıştı. Pleksus avulsiyon ağrısı olan bir hastada bilateral kaudat nükleusun başına ve septal nükleusa kronik elektrot implante ettiler. Bu Avrupa'daki ilk DBS implantasyonu olarak kabul edilir (31).

Mayo Clinic'te çalışan Norveçli nörofizyolog ve psikiyatrist Carl-Wilhelm Sem Jacobsen'in ilgi alanı derin elektrografi, derin stimülasyon ve bunların psikiyatrik hastalardaki uygulamalarıydı. Bu gözlemlerine dayanarak 1963'te psikotik hastalardaki derin elektrografik uygulamalar hakkında bir makale yayınladı (70). Çalışmalarının temel amacı lökotomi operasyonlarının daha iyileştirilebilmesi için hedeflenen bölgede kronik implante elektrotların kullanılmasıydı. Frontal lobun ventromedialinin bazı bölgelerinin elektriksel stimülasyonu sonucu semptomların geçici düzelmesinden tamamen yok olmasına kadar değişen sonuçlar elde etti (72). 1972'de "derin elektrografik stereotaktik nörocerrahi" tekniğiyle 1952'den beri izlediği 123'ü mental bozukluk olan toplam 213 hastanın sonuçlarını yayınladı. Bu teknik beynin aktivitesinin anlaşılmasına ve lezyonlamadan önce çeşitli beyin hedeflerine aralıklı beyin stimülasyonu uygulanmasına hizmet etti. Kronik stimülasyon olayı tedavi amaçlı olmasından ziyade hedef bölgeyi değerlendirmek ve bu hedef bölgenin kalıcı lezyon oluşturulmadan önce stimülasyona cevabını değerlendirmek amacıyla yapılmıştı. Sem Jacobsen sonraki zamanlarda ilgi alanını Parkinson hastalarının cerrahi tedavisine çevirdi.

Tulane Üniversitesi'nde psikiyatrist Roberth Heath, subkortikal çekirdeklere ve onların yollarına çok kanallı elektrotlar implante ederek, stimülasyonun davranış üzerine olan etkilerini inceledi ve muhtemelen elektriksel selfstimülasyon kavramına öncülük etti. 1950'lerin ilk yarısında çalışması şizofreni, ağrı ve epilepsi tedavileri üzerine DBS programı başlattı (4). Şizofrenik hastalardaki stimülasyonun faydaları kısıtlıydı. Ancak ilginçtir ki bu hastaların bazıları bu selfstimülasyon deneyimini hoş, neşe verici veya keyifli olarak değerlendirmişlerdi. Heath bu hastalarda elektrotların septal bölgede lokalize olduğunu fark ederek sonraki çalışmalarında septal bölge DBS uygulamalarına yönelmiştir (4, 79). Beynin bu zevk verici bölgesinin stimülasyonu ile fiziksel ağrının azaldığını söylemiş ve gelişen çalışmalarda bu bölgenin uyarılmasının seksüel uyarılma ve orgazm ile ilgili olduğunu iddia etmiştir (4, 79, 38). 1972'de Moan ve Heath homoseksüel bireylerde heteroseksüel davranışın uyarılması amaçlı septal stimülasyonu tarif etmişlerdir (59). Heath bu tarz çalışmaları sıkça uygulamıştır. Son yayınlarından biri "Beyin Pili ile Duyguların Modülasyonu, Dirençli Psikiyatrik Hastalıkların Tedavisi" başlıklı bir makedir (39). Pektoral bölgeye cilt üzerinde anteni olan bir alıcının yerleştirildiği ve DBS sisteminin de verici olarak kullanıldığı bir illüstrasyon tasarlamıştır (Xtrel Medtronic sistem). Heath'in "Duyguların Modülasyonu" çalışmaları o yıllarda olduğu gibi

30 yıl sonra da psikiyatristler ve etikçiler tarafından sıkça tartışılmış ve eleştirilmiştir (38, 48). 2000 yılında Baumeister tarafından yazılan bir makalede bu deneylerin bilimsel ya da klinik olarak anlamlı olmadığı, sonuçların şüpheli ve güvenilir olmadığı söylenmiştir (4). Heath'in çalışmalarına etik olarak karşı çıkanlardan biri olan Finli nöroşirürjiyen Laitinen; DBS için seçilmiş hastalarla kontrollü bir çalışma planlanmasını önermiş ve psikocerrahinin uzun yıllar boyunca deneysel bir tedavi yöntemi olarak kalacağını öne sürmüştür. Bu yöntemin sadece psikocerrahi araştırma ünitelerinde konuyla ilgili bilim adamlarınca uygulanması gerekliliğini savunmuştur (48).

Bu arada 1970'lerde nadir de olsa DBS'in psikiyatrik semptomlar üzerinde başka uygulamaları da olmuştur. Escobedo ve ark. 1972'de epilepsi, mental retardasyon ve agresif davranışları olan 2 hastada kaudat nükleusun her iki başına quadripolar elektrotlar implante etmiş ve bu hastalarda vejetatif motor ve davranışsal cevaplar tanımlamışlardır(26). 1979'da Dieckman fobili bir kadında nondominant talamusu unilateral stimüle etmek için quadripolar Medtronic DBS elektrodu kullanmıştır. Düşük frekansta (5 Hz) ve aralıklı stimülasyon uygulamıştır. Düşük frekanslı stimülasyon fobilerin kaybolmasıyla sonuçlanmış ancak 50 Hz frekansındaki stimülasyon hasta tarafından kabullenemez olarak deneyimlenmiştir (23).

Ağrı Tedavisinde DBS

1970'lerde birbirinden bağımsız iki takım tarafından ağrı tedavisinde DBS kullanımı başlatılmıştır (Mazars ve ark. Fransa ve Hosobuchi ve ark. ABD (41, 53, 54, 55). Yazarlar ağrıda duysal talamusu hedeflemişler. Adams ve ark. ağrı için internal kapsül DBS yöntemini raporlamışlar fakat bu hiçbir zaman popülerite kazanmayan bir hedef olmuştur (1). Diğer bir hedef olan periventriküler ve periaquaduktal gri madde Richardson ve ark. tarafından 1977'de ilk defa tanımlanmıştır (64,65). Bu hedefe DBS uygulamasıyla oluşan ağrı iyileşmesinin opioid antagonisti Nalokson tarafından geri döndürülebilir olduğu Hosobuchi ve ark. tarafından gösterilmiştir (40). Hosobuchi 1970'lerin ortasında ağrı için, kronik subkortikal stimülasyon için "Medtronic DBS" terimini kullanmıştır. Çünkü kronik ağrıda hem talamik hem santral gri hedefte derin beyin stimülasyonu oldukça popülerleşmiştir (13). Buna rağmen ağrıda etkinliğine dair kontrollü çalışmaların azlığından ötürü hiçbir zaman Amerikan FDA tarafından onaylanmamıştır. Kronik ağrıda DBS kullanımı seçilmiş hastalarda ablatif stereotaktik cerrahi yöntemi Avrupa'da kullanılmaya devam etmiştir (32).

Epilepside DBS

DBS'in kullanımını başlatan endikasyonlardan biri de epilepsiydi. Epileptik odakların araştırılmasında ve tanınmasında stereotaktik elektrot implantasyonları kayıt ve aralıklı stimülasyon için kullanılmıştır (73). Aslında ilk insan stereotaktik aparatı 1947'de Jean Talairach tarafından dizayn edilmiştir. Medial temporal yapıları elektrot implantasyonuna tam olarak izin veren double grid sistemiyle epilepsi hastalarında kayıtlamaya ve stimülasyona yardımcı olmuştur. Epilepside kronik stimülasyon tedavisi serebellar olduğu kadar talamik ve diğer beyin yapılarında da tanımlanmıştır. İlk DBS hedefle-

rinden birisi talamusun anterior çekirdeğiydi (15, 66, 78). Son yıllarda bu hedef yeniden ortaya çıkmıştır ve DBS'in epilepside kullanımının yararları çok merkezli, randomize kontrollü kör çalışmalarda gösterilmiştir (27). Rosenow ve ark. Cooper'ın 1979'da dirençli kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalarda DBS elektrotlarını talamusun anterior çekirdeğine implante ettiğini söylemişlerdir (66). Başlangıçtaki 6 hastanın 5'inde 3,5 volt ve 60-70 Hz ile stimülasyonu sonucu nöbet frekansında % 60 azalma gösterilmiştir. Velasco ve ark. 1987'de epilepside median talamik nükleus çekirdek DBS sonuçlarını yayınlamışlardır (80). Bu tarihi yazılı gerçekler DBS'in bugünün epilepsi tedavisinde yeni bir yaklaşım olduğu söylemleriyle çelişmektedir (63). DBS'in kullanılmaya başladığı yıllardan beri epilepsi de tedavi hedefleri arasında yer almıştır.

Hareket Bozukluklarının Tedavisinde DBS

Kronolojik olarak bakıldığında eski kronik subkortikal stimülasyon çağının son endikasyon alanı Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozukluklarıdır. Başlangıçta bazal ganglionların ve talamusun kronik stimülasyonu, kronik implante elektrotlarla lezyonlama işleminden önce tatmin edici sonuçları garantiye almak için günlük veya haftalık aralıklı olarak uygulandı. Bu teknik ilk olarak Norveçli nörofizyolog Sem Jacobsen tarafından 1965 ve 1966 yıllarında uygulandı (70,71). Foramen monro ve corpus pineale'nin ortasında talamusun etrafında bir bölgeye multipl elektrotlar yerleştirdi. Kronik stimülasyon lezyon oluşturulacak optimal bölgenin belirlenmesine imkan verdi. Sem Jacobsen yerleştirdiği elektrotların herhangi bir rahatsızlık vermeden hastalarda birkaç ay boyunca kalabildiğini, hastaların bu elektrotlar başlarındayken rahatlıkla eve, tatile gidebileceklerini yazmıştı. Hareket bozukluklarında kronik subkortikal stimülasyonun kalıcı bir tedavi olarak kullanılabileceği fikri ilk olarak 1970'lerde Bechtereva tarafından ortaya atıldı (4,5). Bechtereva SSCB'den Leningradlı bir nörofizyologdu. Elektrotları talamusun ventrolateraline ve sentromedian çekirdeğe eski eşik değerlerin çok üzerinde yüksek atımlı elektrik stimülasyonu verecek şekilde yerleştirdi. Bu tekniği tanımlamak için "terapötik elektrostimülasyon" terimini buldu. O dönemlerde SSCB'de implante edilebilen nörostimülatörlere ulaşamadığı için en iyi stimülasyon sonuçlarını alabilmek için küçük lezyonlar oluşturdular.

Mundinger ve ark. 1977'de servikal distonide DBS deneyimlerini bildirdiler. Elektrotlar talamusun ventraline unilateral olarak yerleştirilmişti ve zona incertaya da 390 Hz'e kadar olan yüksek frekanslı stimülasyonla etki ediliyordu (61). 1982'de "Derin beyin yapılarının stimülasyonu için stereotaktik olarak yerleştirilen stimülasyon sistemlerinin kronik ağrıyı ve motor bozuklukları tedavi edebileceği, komplikasyonlarının olmaması ve reversible bir tedavi olmasıyla da fonksiyonel bir tedavi olduğunu yazmışlardır (60).

Cooper da çeşitli hareket bozukluklarında talamusta ve internal kapsülde kronik stimülasyon uygulamıştır (15,16). 1980'de yazdığı "Kronik Nörolojik Defisitlerin Geri Dönüşümlülüğü: Elektriksel Stimülasyonun Talamus ve İnternal Kapsüldeki Bazı Etkileri" başlıklı makalesinde modern DBS'in en önemli özelliği olan geri dönüşümlülük ilkesini vurgulamıştır. Muhtemelen

“Medtronic Derin Beyin Stimülasyonu Elektrotları” terimini de hareket bozuklukları cerrahisinde ilk kullanan kişidir. Tortikollisli bir hastada internal kapsül stimülasyonu ile baş ve boyun pozisyonun düzeldiğini göstermiştir (15).

İngiltere’de Brice ve McLellan da 1980’de yayınladıkları bir makalede intansiyonel tremorlu 3 hastada DBS’i uyguladıklarını bildirmişlerdir (14).

1983’te Andy hareket bozukluğu olan 9 hastada DBS uygulamasının sonuçlarını bildiren bir yayın yapmıştır (3). Hastaların 5’i parkinson tremoruydu. Andy talamusun ventralintermedial (Vim) nükleusunu ve subtalamusu hedeflemiştir. Stimülasyon frekansını 50-200 Hz arası olarak bildirmişti. Dirençli motor bozukluklarda, yüksek riskli yaşlı hastalarda ve travmaya sekonder diffüz lezyonu olan hastalarda stimülasyondan birkaç ay sonra bile geri dönüşlü olması nedeniyle tercih edilebilir bir yöntem olduğunu söylemiştir. Lezyon çalışmalarıyla Vim ve diğer talamik, subtalamik alanların hasarlanmasından Parkinson tremoru ve diğer hareket bozukluklarında bulguları azaltılabileceği gösterilmiştir. Stimülasyon elektrotlarının yine bu bölgelere implantıyla benzer sonuçlar alınabileceğini bildirilmiştir (3).

HAREKET BOZUKLUKLARINDA DBS (Son durum)

Tremor

DBS tremor tedavisinde iyi bir cerrahi alternatiftir. Talamusun ventral intermedial çekirdeğinin cerrahi ablasyonu 1950’lerden beri tremor tedavisinde kullanılmaktadır. Bilateral talamotomi ise yutma ve konuşma defisiti risklerinden ötürü tercih edilmemektedir. Talamik DBS’in esansiyel tremor ve Parkinson tremorundaki etkinliği kanıtlanmıştır. Stimülasyonun temel yan etkileri parestezi, baş ağrısı, dizatri, yürüme bozuklukları ve ataksi olarak bildirildiyse de bu yan etkileri genellikle hafiftir ve stimülasyon parametrelerinin ayarlanmasıyla düzeltilebilirler (46). Aksiyon tremoru tedavisinde ise etkinliği sınırlıdır. Multipl skleroz, travma ya da iskemiye bağlı ortaya çıkabilen aksiyon tremorunda DBS ile düzelme sınırlı ve kısa sürelidir ve bazen hastalığın progresyonu ile komplike olabilme riskine sahiptir (36,52). Tremor tedavisinde Vim çekirdeği ana hedef olmasına rağmen; son yıllarda posterior subtalamik bölgenin daha iyi bir alan olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (67).

Parkinson Hastalığı

DBS’in primer klinik kullanım alanlarından biridir. Levadopaya güçlü motor yanıt başarılı bir DBS için ön koşul gibidir. Medikal tedavi altındayken motor dalgalanmalar ve diskineziler gelişen hastalarda düşünülmelidir. Talamik stimülasyon tremoru kontrol altına almakta başarılıyken diğer motor semptomlar üzerine etkisi sınırlıdır (9). Günümüzde STN ve GPI Parkinson hastalığında en sık kullanılan hedeflerdir. STN hedefi ile motor skorlardaki düzelme ve antiparkinson ilaç dozlarındaki azalma GPI’ye göre çok daha iyi olarak bildirilmiştir (17, 47). Sonraki çalışmalar GPI’nin diskineziler ve motor dalgalanmalar üzerine etkinliği kadar kardinal motor semptomları da düzelttiğini de göstermiştir (11, 12,

28, 62). Yine de STN hala ilk tercih edilen hedefdir. Konuşma bozukluğu, kognitif ve mood bozukluğu olan hastalarda STN bu semptomları kötüleştirilebileceği için GPI tercih edilebilir (2, 28). Son yıllarda pedinkülopontin nükleus (PPN) da yürüyüş bozukluklarındaki olumlu etkileriyle gündeme gelen hedefler arasındadır.

Distoni

DBS distonide de etkili bir tedavi yöntemidir. 1990’ların başında Parkinson hastalığında pallidotomiye yeniden ilgi duyulması, bu yöntemin Parkinson hastalığındaki distonik semptomları iyileştirmesi primer jeneralize distonide de pallidotominin kullanılmasına yol açmıştır. Daha sonraları GPI DBS’in primer jeneralize ve segmental distonideki etkinliği farklı yayınlarda bildirilmiştir (11, 81). Tremorun aksine distonide tedavi yanıtı stimülasyondan sonraki haftalar veya aylar içinde gittikçe artan bir trend göstermektedir. Hastalık süresi kısa olanlarda tedavi yanıtının arttığı gösterildiyse de dirençli servikal distonilerde düzelmenin bildirildiği olgu serileri mevcuttur (45).

ETKİ MEKANİZMALARI

DBS’in klinik başarısına rağmen etki mekanizması hala tartışmalıdır. İlk hipotezler yüksek frekanslı stimülasyonun ablatif süreçleri taklit eden etkisine dayanarak ortaya atılmıştır. Yüksek frekanslı stimülasyonun nöronları inhibe ettiği ve etkilediği bölgeden veri çıktısında azalmaya yol açtığı düşünülmüştür (8). Aktivitenin inhibisyonu ilk olarak fare STN-DBS çalışmalarında gösterilmiştir. Benzer bulgular insan ve maymunlarda STN ve GPI uyarımında da gözlenmiştir (24, 57). Uyarılan bölgede presinaptik inhibitör afferentlerin aktivasyonunun bu etkinin altında yatan mekanizma olabileceği iddia edilmiştir. Talamik DBS ile ilgili bir çalışmada ağırlıklı olarak exitatör afferent alan talamik nöronların stimülasyonla uyarılabilir olduğu gösterilmiştir. Uyarılan çekirdeğin veri çıktısının artmış olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (25). Hashimoto ve ark. parkinsonlu maymunlara STN-DBS uygulamışlar, GPI’da ve eksternal globus pallidusta artmış aktivite görmüşlerdir. Bu bölgelerin her ikisi de exitatör glutamaterjik afferentler alırlar (35). Benzer bulgular inhibitör afferentlerde de görülmüştür. Ek olarak insan PET çalışmalarında STN DBS esnasında GPI bölgesinde artmış kan akımı ve talamik DBS esnasında kortikal kan akımında artış gösterilmiştir. Benzer bir şekilde fonksiyonel MRI çalışmasında STN DBS’li hastalarda GPI’da kan oksijen seviyesi artışı gösterilmiştir (42).

Uyarılan çekirdekdeki ateşlemenin inhibisyonu ve diğer yapılarıdaki aktivitenin eş zamanlı artışının birlikteliği bir paradoks yaratmaktadır. Modelleme çalışmalarında elektriksel uyarımın aksonları direkt olarak aktive ederken; hücre gövdelerini baskıladığı gösterilmiştir. Bunu inhibitör sinaptik terminallerin aktivasyonu aracılığıyla sağlamaktadır. Etki, elektrottan uzaklıkla doğru orantılıdır (56). Nöron bir uyarıya maruz kaldığı zaman, aksiyon potansiyeli başlangıcını hücreden ziyade aksonda yapar. Böylelikle hücre gövdesinin inhibisyonu ile aksonal aktivasyon eş zamanlı olur. Çalışmalar

nöronal aktivasyonun düzenlenmesine yol açan aksonal cevabın zaman bağımlı olduğunu göstermiştir (35, 56).

Bu bilgiler bizi şu sonuca götürür: DBS ile alınan terapötik etki; hedefteki düzensiz ve patolojik aktivitenin ortadan kaldırılıp uyarı bağımlı düzenin yerine konması durumudur. Bu etki aşağıya doğru tüm bazal ganglionlara ve talamokortikal yollara yayılır. Örneğin, STN-DBS sadece pallidal aktiviteyi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda talamustaki pallidal ve serebral bölgedeki nöronların aktivitelerinin de daha periyodik ve regüler olmalarını sağlar (44). Parkinson hastalığı bazal ganglionlarda 15-30 Hz aralığında değişen ritmik ossilatör aktivite gelişimi ile karakterizedir. Levodopa tedavisi bu ossilatör aktivite üzerine etkilidir. STN-DBS de benzer şekilde pallidal ve talamik ossilatör aktivite üzerine etkide bulunur.

Uyarılan bölgedeki direkt etkilere odaklanan ilk hipotezler rağmen son dönemlerdeki çalışmalar; uyarılan bölgelere komşu fiber yolların aktivasyonunun da gözlenen klinik etkilere katkıda bulunabileceğini göstermiştir (43). STN'in uyarımı nigrostriatal, pallidotalamik, serebellotalamik ve pallidonigral yolları aktive edebilir ve tüm bunlar terapötik etkinliğe katkıda bulunurlar.

Özet olarak DBS uyarılan çekirdeklerden veri çıktısını artırır, kompleks aktivatör ve inhibitör bir modelle komşu yolları aktive eder ve tüm bazalgangliotalamokortikal ağı modüle eder. Bu yolla hastalık semptomlarının düzelmesine neden olur (58).

SONUÇ

Derin beyin stimülasyonu (DBS) muhtemelen nöroşirürjinin en hızlı gelişen alanıdır. Benabid, Pollak ve Grenoble'daki multidisipliner grubun öncü çalışmaları sonucu DBS hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde özellikle Parkinson hastalığı'nda STN dünyada muazzam bir yayılım göstermiştir. 1999'da psikiyatrik hastalıklarda DBS'in modern çağını başlatan ilk iki makaleden beri bu alanda da büyük bir akademik aktivite başlamıştır. DBS'in psikiyatri ve davranış hakkındaki etkileri üzerine yazılan makaleler obsesif kompulsif bozukluk, Tourette sendromu, depresyon, agresif davranış, obezite ve bağımlılık tedavisinde çeşitli hedef bölgeler ve çeşitli uygulama yöntemleri üzerinde tartışılmaktadır. Yine Parkinson hastalığı için PPN gibi çeşitli yeni hedef bölgeler tartışılmaktadır. DBS öncelikle Parkinson hastalığı, distoni ve diğer hareket bozukluklarında kullanıldıysa da gelecekte psikiyatri alanında da kendine iyi bir yer bulacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL: Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J Neurosurg* 41:740-744, 1974
2. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP: Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 62:554-560, 2005
3. Andy OJ: Thalamic stimulation for control of movement disorders. *Appl Neurophysiol* 46:107-111, 1983
4. Baumeister AA: The Tulane Electrical Brain Stimulation Program a historical case study in medical ethics. *J Hist Neurosci* 9:262-278, 2000
5. Bechtereva NP, Bondarchuk AN, Smirnov VM, Meliucheva LA: Therapeutic electric stimulation of deep brain structures. *Vopr Neurokhir* 36:7-12, 1972 (Russian)
6. Bechtereva NP, Bondartchuk AN, Smirnov VM, Meliutcheva LA, Shandurina AN: Method of electrostimulation of the deep brain structures in treatment of some chronic diseases. *Confin Neurol* 37:136-140, 1975
7. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J: Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403-406, 1991
8. 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 pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 99:289-295, 2000
9. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL: Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17 Suppl 3:S145-S149, 2002
10. Bickford RG, Petersen MC, Dodge HW Jr, Sem-Jacobsen CW: Observations on depth stimulation of the human brain through implanted electrographic leads. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 28:181-187, 1953
11. 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* 21:504-509, 2007
12. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP: Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: Results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 45:1375-1382, 1999
13. Coffey RJ: Deep brain stimulation devices: A brief technical history and review. *Artif Organs* 33:208-220, 2009
14. Cooper IS, Amin I, Upton A, Riklan M, Watkins S, McLellan L: Safety and efficacy of chronic stimulation. *Neurosurgery* 1:203-205, 1977
15. Cooper IS, Upton ARM, Amin I: Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol* 43:244-258, 1980
16. Cooper IS, Upton ARM, Amin I: Chronic cerebellar stimulation (CCS) and deep brain stimulation (DBS) in involuntary movement disorders. *Appl Neurophysiol* 45:209-217, 1982
17. 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* 345:956-963, 2001
18. Delgado JM, Hamlin H, Chapman WP: Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients. *Confin Neurol* 12:315-319, 1952
19. Delgado JM: Evolution of physical control of the brain. James Arthur Lecture on the Evolution of the Human Brain. New York: American Museum of Natural History, 1965

20. Delgado JM, Mark V, Sweet W, Ervin F, Weiss G, Bach-Y-Rita G, Hagiwara R: Intracerebral radio stimulation and recording in completely free patients. *J Nerv Ment Dis* 147:329–340, 1968
21. Delgado JM, Obrador S, Martín-Rodríguez JG: Two-way radiocommunication with the brain in psychosurgical patients. Laitinen LV, Livingstone KE (ed), *Surgical Approaches in Psychiatry*, Lancaster: Medical and Technical Publishing Co, 1973:215–223
22. Delgado JM: Therapeutic programmed stimulation in man. Sweet WH, Obrador S, Martín-Rodríguez JG (ed), *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*, Baltimore: University Park Press 1977: 615–637
23. Dieckmann G: Chronic mediotthalamic stimulation for control of phobias. Hitchcock ER, Ballantine HT Jr, Meyerson BA (ed), *Modern Concepts in Psychiatric Surgery*, Amsterdam: Elsevier, 85–93, 1979
24. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM: Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 84:570-574, 2000
25. Dostrovsky JO, Lozano AM: Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17 Suppl 3:S63-S68, 2002
26. Escobedo F, Fernández-Guardiola A, Solís G: Chronic stimulation of the cingulum in humans with behaviour disorders. Laitinen, LV, Livingstone KE (ed), *Surgical Approaches in Psychiatry*, Lancaster: Medical and Technical Publishing Co, 1973:65–68
27. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N; SANTE Study Group: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899-908, 2010
28. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group: Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 362:2077-2091, 2010
29. Gildenberg PL: History repeats itself. *Stereotact Funct Neurosurg* 80:61–75, 2003
30. Gildenberg PL: Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 83:71–79, 2005
31. Guridi J, Manrique M: History of stereotactic surgery in Spain. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR (ed), *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlin:Springer-Verlag, 2009:179–191
32. Hariz MI, Bergenheim AT: Thalamic stereotaxis for chronic pain: ablative lesion or stimulation? *Stereotact Funct Neurosurg* 64:47–55, 1995
33. Hariz M: From functional neurosurgery to “interventional” neurology: Survey of publications on thalamotomy, pallidotomy, and deep brain stimulation for Parkinson's disease from 1966 to 2001. *Mov Disord* 18:845–853, 2003
34. Hariz M, Blomstedt P, Zrinzo L: Deep brain stimulation between 1947 and 1987: The untold story. *Neurosurg Focus* 29: E1, 2010
35. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL: Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23:1916-1923, 2003
36. Hassan A, Ahlskog JE, Rodriguez M, Matsumoto JY: Surgical therapy for multiple sclerosis tremor: A 12-year follow-up study. *Eur J Neurol* 19: 764-768, 2012
37. Heath RG: Depth recording and stimulation studies in patients. Winter A (ed), *The Surgical Control of Behavior*. Springfield: Charles C Thomas, 1971:21–37
38. Heath RG: Pleasure and brain activity in man. Deep and surface electroencephalograms during orgasm. *J Nerv Ment Dis* 154:3–18, 1972
39. Heath RG: Modulation of emotion with a brain pacemaker. Treatment for intractable psychiatric illness. *J Nerv Ment Dis* 165:300–317, 1977
40. Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R: Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 197:183–186, 1977
41. Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B: Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 29:158–161, 1973
42. Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebulzelsky J, Liscak R, Roth J, Ruzicka E: Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: A pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 16:1126-1132, 2001
43. Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL: Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics*. 5:294-308, 2008
44. Johnson MD, Vitek JL, McIntyre CC: Pallidal stimulation that improves parkinsonian motor symptoms also modulates neuronal firing patterns in primary motor cortex in the MPTP-treated monkey. *Exp Neurol* 219:359-362, 2009
45. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O; Functional and Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical Society; Canadian Movement Disorders Group: The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 130:2879-2886, 2007
46. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW: High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 42:292-299, 1997
47. 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* 121(pt 3):451-457, 1998
48. Kuhn J, Gründler TOJ, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W: Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int* 107:105–113, 2010
49. Laitinen LV: Ethical aspects of psychiatric surgery. Sweet WH, Obrador S, Martín-Rodríguez JG (ed), *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*. Baltimore: University Park Press, 1977:483–488

50. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M: Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:289–296, 1999
51. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339:1105–1111, 1998
52. Matsumoto J, Morrow D, Kaufman K, Davis D, Ahlskog JE, Walker : Surgical therapy for tremor in multiple sclerosis: an evaluation of outcome measures. *Neurology* 57(10): 1876–1882, 2001
53. Mazars G, Mérienne L, Ciolocca C: Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note. *Rev Neurol (Paris)* 128:273–279, 1973 (in French)
54. Mazars G, Mérienne L, Cioloca C: Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators. *Neurochirurgie* 20:117–124, 1974 (in French)
55. Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4:93–95, 1975
56. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV: Cellular effects of deep brain stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 91(4):1457–1469, 2004
57. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, Boraud T: Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128 (pt 10): 2372–2382, 2005
58. Micinovic S, Somayajula S, Chitnis S: History, applications, and mechanisms of Deep Brain Stimulation. *JAMA Neurol* 70(2):163–171, 2013
59. Moan CE, Heath RG: Septal stimulation for the initiation of heterosexual behavior in a homosexual male. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 3:23–30, 1972
60. Mundinger F, Neumüller H: Programmed stimulation for control of chronic pain and motor diseases. *Appl Neurophysiol* 45:102–111, 1982
61. Mundinger F: New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl). *Med Klin* 72:1982–1986, 1977 (in German)
62. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson CE 4th, Wang X, Gordon CW Jr, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL, Foote KD: Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE trial. *Ann Neurol* 65:586–595, 2009
63. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A: Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 149:175–176, 1993 (in French)
64. Richardson DE, Akil H: Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg* 47: 178–183, 1977
65. Richardson DE, Akil H: Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: Chronic self administration in the periventricular gray matter. *J Neurosurg* 47:184–194, 1977
66. Rosenow J, Das K, Rovit RL, Couldwell WT: Irving S. Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 78:95–112, 2002
67. Sandvik U, Koskinen LO, Lundquist A, Blomsted P: Thalamic and subthalamic DBS for essential tremor: Where is the optimal target? *Neurosurgery* 70(4):840–845, 2012
68. Schläpfer TE, Bewernick BH: Deep brain stimulation for psychiatric disorders—state of the art. *Adv Tech Stand Neurosurg* 34:37–57, 2009
69. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 342:461–468, 2000
70. Sem-Jacobsen CW: Depth-electrographic observations in psychotic patients. *Proc Gaustad Ment Hospital (Oslo)*: 412–416, 1963
71. Sem-Jacobsen CW: Depth-electrographic observations related to Parkinson's disease. Recording and electrical stimulation in the area around the third ventricle. *J Neurosurg* 24:388–402, 1966
72. Sem-Jacobsen CW, Styri OB: Depth-electrographic stereotaxic psychosurgery. Hitchcock E, Laitinen L, Vaernet K (ed), *Psychosurgery*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1972:76–82
73. Sheer DE: *Electrical Stimulation of the Brain. An Interdisciplinary Survey of Neurobehavioral Integrative Systems*. Austin, TX: University of Texas Press, 1961
74. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106:349–350, 1947
75. Spiegel EA, Wycis HT: Pallidothalamotomy in chorea. *Arch Neurol Psychiatry* 64:295–296, 1950
76. Spiegel EA, Wycis HT, Baird HW: Studies in stereoencephalotomy. I. Topical relationships of subcortical structures to the posterior commissure. *Confin Neurol* 12:121–133, 1952
77. Stelten BM, Noblesse LH, Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V: The neurosurgical treatment of addictions. *Neurosurg Focus* 25(1):E5, 2008
78. Upton ARM, Cooper IS, Springman M, Amin I: Suppression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus. *Int J Neurol* 19–20:223–230, 1985–1986
79. Valenstein ES: *Brain Control. A Critical Examination of Brain Stimulation and Psychosurgery*. New York: John Wiley & Sons, 1973
80. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G: Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: A preliminary report. *Epilepsia* 28:421–430, 1987
81. Vercueil L, Krack P, Pollak P: Results of deep brain stimulation for dystonia: A critical reappraisal. *Mov Disord* 17 Suppl 3:S89–S93, 2002