

DİSTONİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Bülent Elibol*

Distoni bükücü nitelikte ve tekralanan hareketlere veya anormal postürlere sebep olan devamlı kas kasılmalarının oluşturduğu bir sendrom olarak tanımlanır. Bu özellikleri ile diğer hiperkinetik hareket bozukluklarından ayrılabilirse de fenomenolojik olarak oldukça geniş bir çeşitlilik gösterir. Ritmik olduğunda tremor ile, hızlı kasılmalarla gittiğinde kore ve myoklonus ile karıştırılabilir veya bu bozukluklarla bir arada olabilir. Bu nedenle tedavi planlanırken öncelikle iyi bir fenomenolojik analizin yapılması, distoninin ayrıntılı tanımı gerekir. Bu konuda klinik gözlemler yeterli olmazsa EMG analizinden yararlanılır. İkinci aşama distoni tipinin belirlenmesidir. Distoni başlama yaşı, vücut dağılımı ve etyolojiye göre sınıflandırılır. Başlama yaşı primer distoninin gelecekteki seyri için indikatör olarak, dağılım paterni ise distoninin şiddetini ve tedavi stratejisini belirlemede yardımcı olarak etyolojik sınıflamaya ek dikkate alınır. Primer veya sekonder olarak gruplandırılan etyolojik nedenler son genetik bulguların eşliğinde daha netleşmekle beraber distonili bir hastanın etyolojik tanımlanması güç olabilir (fenomenolojik analiz, ayrıntılı sınıflama, son genetik tiplleme ve atipik distonilerde ayrıntılı tanı yaklaşımları için bkz ref. 2, 7, 19). Tedavi mümkün olan tüm araştırmalar yapıldıktan sonra en fazla yaklaşılan taniye göre planlanır.

Distonide tedavi, tedavi edilebilir sekonder distoni nedenlerinin- Wilson hastalığı, ilaca veya strüktürel lezyonlara bağlı olanlar- ekarte edilmesinden sonra temelde semptomatik olarak yapılır. Hangi tedavi yönteminin seçileceği genel olarak kabul gören bazı prensiplere dayanmakla beraber, ampirik denemelerin ve kişisel deneyimlerin hekimin kararını önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Burada ele alınan yöntemler tablo 1'de özetlendiği şekilde yaygın olarak kabul edilen (3, 23) ve bizim de klinikte uyguladığımız esaslara uygun olarak sıralanmıştır.

Farmakolojik Tedaviler:

Primer distonide hemen her nörofarmakolojik ajan denenmiş, dopa-cevaplı distonide (DRD) levodopanin etkisi dışında hiçbirinin kesin etkinliği gösterilememiştir. Aşağıda belirtilen ajanlara alınacak cevap benzer hastalar hatta aynı aile üyelerinde bile tam olarak öngörülemez.

Primer distonide patofizyolojik önemi olan biyokimyasal değişiklikler yeterince bilinmemekle beraber dopaminerjik sistemin bir şekilde rolü olduğunu düşündüren bulgular vardır (dopa-cevaplı distoninin dopamin yapımındaki metabolik defekte bağlılığı; distoninin dopamin eksikliği veya fazlalığı ile ilişkili olarak parkinsonizme eşlik etmesi; dopamin reseptör bloke edici ajanların akut veya tardif olarak distoni oluşturması; bu ajanların veya dopamin depletörü ajanların distonik semptomları azaltmaları gibi). Bu nedenle dopaminerjik ve antidopaminerjik tedaviler öncelikle ele alınacaktır.

Dopaminerjik Tedavi:

Erken yaşta başlayan primer distonilerin yaklaşık %5 kadarını oluşturan dopa-cevaplı distonide (DRD) levodopanin dramatik ve komplikasyonsuz etkisi nedeniyle kural olarak tüm erken başlangıçlı primer distonilerde tedaviye levodopa ile başlanır (3, 23). Aslında penetransı düşük otozomal dominant geçişli olan DRD klinik bazı özellikleri ile (en az %50 vakada fluktuasyon görülmesi-sabah iyiliği-; hipertonsite/hiperrefleksi gibi psödopiramidal bulguların varlığı gibi) ayırt edilebilir ve genetik olarak tanımlanabilir (tirozil hidrosilazın kofaktörü olan tetrahidrobiyopiterin sentezinde görevli GTP-siklohidrolaz 1 enzimindeki mutasyonlar) (16, 27). Ancak çok sayıda heterojen mutasyonlar nedeniyle genetik çalışma pratik değildir. Diğer taraftan erken çocukluk yaşlarında benzer klinikle seyreden otozomal resesif geçişli tirozil hidrosilaz gen mutasyonunda ve diğer bazı ender görülen piterin ve dopamin metabolizması bozukluklarında da levodopaya ve/veya dopamin agonistlerine cevap alınabilir (2). Bu nedenlerle erken başlangıçlı ve jeneralize olan her idyopatik distoni vakasında en az 1 aylık levodopa tedavisi (100 mg, 25mg dekarboksilaz inhibitörü ile b.i.d. veya t.i.d, genelde yeterli ancak bazı vakalarda 1000 mg'a kadar çıkmak gerekebilir) denenmelidir. Bazı DRD'li ailelerde yetişkin yaşta ve fokal başlayan (genellikle yazıcı krampi veya kolda distoni gibi) vakaların da tanımlanması bu denemenin pratik olarak ekstremitte başlangıçlı tüm primer distonilerde yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Diğer taraftan bu gruplar dışında levodopaya veya dopamin agonistlerine kısmen cevap veren primer ve hatta sekonder distonili hastalar bildirilmiştir (10, 25). Bu nedenle bazı otoriteler her distoni vakasında

*: Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Tablo 1. Distonide tedavi

Temel prensipler:

- Tedavi edilebilir sekonder nedenlerin tanımlanması
- Kesin veya olası genetik tanıya göre aileye danışma verilmesi
- Medikal tedavinin yaşa, şiddete ve dağılıma göre seçimi
- Cerrahi tedavinin tüm medikal tedavi imkanları (farmakoterapi ve botulismus A toksin enjeksiyonları) denendikten sonra seçilmesi

Terapötik seçenekler:

- Levodopa/karbidopa (benzerazid):* çocukluk çağı distonilerinde (özellikle DRD, biyopiterin eksikliği, distoni-parkinson sendromlarında)
- Antikolinergikler (biperiden, triheksifenidil):* fokal ve jeneralize primer veya sekonder distonilerde 80-140mg/gün doza kadar
- Baklofen:* kranial distonilerde, diğer fokal ve jeneralize vakalarda gerektiğinde 60-160mg/gün doza kadar p.o; seçilmiş şiddetli jeneralize distonide intratekal
- Diğer medikal ajanlar:* benzodiazepinler, tetrabenazin (lityumla ve tipik nöroleptiklerle beraber veya değil), klozapin, karbamazepin
- Botulismus toksini:* Fokal ve segmental distonilerde
- Cerrahi:* periferik denervasyon, talamotomi, pallidotomi, derin beyin stimülasyonu

semptomatik olarak levodopanin yüksek dozlarda denenmesi önermektedirler (10).

Antidopaminergik tedavi:

Paradoksik olarak dopamin reseptör blokörleri de primer distonide etkili bulunmuştur (0'dan %78'e kadar değişen oranlarda) (3, 23, 25). Ancak tipik nöroleptikler (flufenazin, haloperidol, pimozid, risperidol) tardif sendrom oluşturma riskleri nedeniyle kısıtlı olarak kullanılmaktadır. Atipik nöroleptik klozapin tardif sendroma yol açmadığı için tercih edilmiş ve primer ve sekonder distonilerde -özellikle tardif distonilerde- etkili bulunmuştur (31). Yan etkileri yakından takip edilerek 200-300 mg/gün dozlarına kadar güvenle kullanılabilir. Diğer atipik nöroleptik olan ziprasidon ile tecrübeler henüz yeterli değildir.

Temel olarak dopamin depleksiyonu yaptığı için tardif sendroma neden olmayan tetrabenazin (TBZ) primer ve sekonder distonilerde uzun süredir kullanılmaktadır. "Marsden kokteyli" olarak isimlendirilen bir tipik nöroleptik (pimozid), antikolinergik (triheksifenidil) ve tetrabenazin üçlü kombinasyonu şeklinde uygulanımı yaygın olarak kabul görmüştür (3, 18, 23, 27). Burada tetrabenazin 75-200 mg günlük dozda (3'e bölünmüş olarak) özellikle depresyon yan etkisi kontrol edilerek verilir. Antikolinergikler her iki antidopaminergik ajanın oluşturabileceği parkinsonizmi engellemeye yeter. Lityum'un tedaviye eklenmesi TBZ'nin depresif etkisini azaltmakta ve ayrıca distoni üzerinde de etkili olmaktadır (3). TBZ'nin dopamin depletör etkisini potansiyelize eden ve temelde Ca⁺⁺-bağımlı dopamin ve norepinefrin salınımını engelle-

yerek antidistonik etki gösteren lityum tek başına fazla etkili bulunmamıştır (3). Tetrabenazin özellikle tardif distonide tolere edilebilecek en yüksek dozlara kadar denenmelidir, yeterli olmazsa klozapin ile kombine edilir.

Antikolinergikler:

Pek çok açık veya çift-kör çalışmanın ortaya koyduğu gibi antikolinergik tedavi jeneralize veya fokal-segmental primer distonili çocuklarda ve yetişkinlerde orta veya iyi derecede etkili olmaktadır (14, 17, 27, 30). Tartışmalı olmakla beraber özellikle erken yaşda başlayan distonilerde ilk 5 yıl içinde kullanıldığında, jeneralize distonide, tonik distonide (klonik tipin aksine) ve blefarospazmda daha etkili olduğu bildirilmiştir (14). Yaygın olarak kullanılan formlarda triheksifenidil (Artane), yetişkinlerde daha iyi tolere edilebilen etopropazin veya ülkemizde mevcut olan biperiden ile benzer sonuçlar elde edilebilir (14, 17, 30). Antikolinergik tedavide esas, düşük dozlarda (2-5mg/gün) başlanarak haftada 2.5mg gibi yavaş bir artırma stratejisi ile tolere edilebilen en yüksek doza kadar (çocuklarda ortalama 80-100mg, maksimum-180 mg'a kadar-; yetişkinlerde daha düşük dozlarda) yaklaşık 6 aylık bir sürede ulaşma şeklindedir. Etki geç başladığı için belli dozlarda 2-3 haftalık plato dönemleri oluşturarak beklemek (mesela 20,30, veya 40mg seviyelerine ulaşıldığında) uygun olur. Ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, akomodasyon kusuru, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi periferik yan etkilerin bazıları pridostigminle veya pilokarpin damlaları ile kontrol edilebilir, ancak unutkanlık, konfüzyon, hallüsinasyonlar, kişilik değişiklikleri gibi santral yan etkiler

doz azaltmayı, hatta tedaviyi kesmeyi gerektirebilir. Antikolinergiklerin neden geç ve ancak çok yüksek dozlarda etki ettiği henüz bilinmemektedir, ancak bu nitelikleri nedeniyle özellikle daha fazla etkili olduğu düşünülen primer distoni tiplerinde ısrarla ve gerekirse ilaç tipi değiştirilerek denenmesi gerekir. Biz öncelikle ülkemizde mevcut biperideni yeterince yüksek dozlarda deneyip, etkili olmazsa triheksifenidile geçmeyi tercih ediyoruz.

Diğer taraftan, difenhidramin (antikolinergik etkili H1 antihistaminik) az sayıda primer myoklonik distonili vakada etkili bulunmuştur (33). Biz de benzer gözlemlerimiz nedeniyle bu tip hastalarda diğer farmakolojik ajanlara cevap alınmazsa 500mg/gün gibi yüksek dozlarda denenmesini uygun buluyoruz (6).

Diğer farmakolojik tedaviler:

Benzodiazepinler (diazepam, klonazepam ve lorazepam) antikolinergiklerin yararlı olmadığı durumlarda denenmektedir. Yararlı olduklarını gösteren kontrollü çalışmalar olmamakla beraber klonazepamın kranial dağılımlı distonide %20 kadar vakada etkili olduğu, yine benzer şekilde myoklonik distonide de kullanılabilceği, buna karşılık jeneralize distonide etkisinin %6'yı geçmediği bildirilmiştir (14). Biz de aynı endikasyonla öncelikle klonazepamı, yan etkileri görüldüğünde (kişilik değişiklikleri gibi) veya etki zamanla azaldığında diazepamı yüksek dozlarda kullanmaktayız. Karbamazepin de ilk raporlardaki olumlu etkisi daha sonraları doğrulanmamakla beraber denebilir.

Son olarak lidokainin oral formu olan "mexiletine" az sayıda hastada spazmodik tortikolliste ve muhtemelen diğer fokal ve segmental distonilerde oldukça etkili bulunmuştur (29). Antiaritmik dozuna göre daha yüksek dozda kullanılmasına rağmen tolere edilebildiği belirtilmektedir, kardiyak sorunu olmayan hastalarda alternatif olarak düşünülebilir.

GABA-B reseptör agonisti olan baklofen oral kullanımında %30 kadar çocuk hastada ortalama 90 mg/gün (40-180 aralığında) dozda kalıcı etki gösterirken, kranial distonili erişkinlerde başlangıçta %50 oranında gözlenen etki zamanla azalmış ancak %20 vakada devamlı olabilmektedir (8, 14). Tolerans sorunu ve kan-beyin bariyerini güç geçmesi baklofeni oral kullanımında zor tolere edilebilir dozlara kadar çıkmayı gerektirmektedir. Bu nedenle intratekal uygulamanı bazı şiddetli primer veya sekonder jeneralize distonili hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olabilir. Kontrollü çalışmalar yetersiz olmakla beraber son yıllarda artan gözlemler özellikle diğer tedavi yöntemlerine dirençli, spastisitinin de eşlik ettiği jeneralize sekonder

distonili vakalarda kronik intratekal baklofen uygulamanının uzun süreli ve güvenli etkisini ortaya koymuştur (11). Temel kullanım yeri olan spinal spastisititeye oranla distonide etkisi daha sınırlı olup daha yüksek dozlara gerek duyulmaktadır. Bu nedenle yan etki ve tolerans problemleri daha ön plana çıkmaktadır. Test doza cevap yetersiz olursa daha yüksek dozlarda birkaç kez daha deneme yapılması, az da olsa etki görülürse pompanın kalıcı olarak yerleştirilmesi önerilmektedir (11). Vaka seçimindeki zorluklar ve kronik kullanımda sık ortaya çıkan problemler nedeniyle bu tedavi ancak deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Lokal Botulismus toksin-A enjeksiyonları

Botulismus toksin A (BTX-A) fokal distonilerde dramatik etkisi belirlendikten sonra blefarospazm, servikal distoni, mandibular distoni, spazmotik disfonni ve ekstremiteleri tutan fokal distonilerde ilk tedavi seçeneği olarak yerini aldı. BTX-A bu durumlar dışında da (jeneralize distonilerde kritik bölgelerde lokal olarak ve distonik tremorda) medikal tedaviye ek veya alternatif seçeneği olarak kullanılmaktadır (3, 20-23). Ayrıca distonik olmayan artmış kas aktivitesi ile giden pek çok durumda -hemifasyal spazm, spastisitite, myokimi, bruksizm, tikler, parkinsoniyen veya esansiyel tremor, temporo-mandibüler eklemlerle ilgili kas spazmları, detrusör-sfinkter dissinerjisi, anismus, vajinismus, rektal spazm ve fissürler, kekemelik ve hatta cilt kıvrıklığına yol açan kas aktivitesi gibi kozmetik endikasyonlarla da kullanılmaktadır (3, 23). BTX toksininin bilinen 7 tipinin hepsi nöromusküler kavşakta asetilkolin salıverilmesini değişik kademelerde inhibe etmek yolu ile etki eder. Halen yaygın kullanılan A tipine benzer klinik etkinlikte B tipi ve daha kısa etki süreli (1 ay kadar) F tipi de ticari olarak temin edilebilir. BTX-A iki farklı preparat halinde mevcuttur. İngiltere orijinli Dysport ve ABD orijinli BOTOX değişik etkinlik dozları nedeniyle düzeltme oranı (son kabullere göre Dysport: BOTOX=2.5:1 oranında) yardımı ile aynı şekilde uygulanabilir. Kullanım doz ve tedavi ilkeleri ayrıntılı olarak çeşitli derlemelerde ve bilimsel komitelerce tespit edilmiş kılavuzlarda bulunabilir (3, 23).

Genel olarak BTX'un en etkili olduğu fokal distoni tipi blefarospazm ve adduktör tipde spazmodik disfonni olup burada başarı %90'lar civarındadır. Servikal distoniler genel olarak daha düşük oranlarda (%60-70 civarı) başarı ile tedavi edilirken bu oran yazıcı krampı ve diğer ekstremitte distonilerinde %40 civarına kadar inmektedir (20-23). Ülkemizde giderek yaygınlaşan uygulama pratiği hemen her bölgede deneyimli merkezlere hasta referansını mümkün kılmaktadır. Burada genel tedavi prensiplerinden söz

edilecektir.

BTX-A'nın distonide terapötik etkisini kas-sinir kavşağındaki bilinen etkisi yanında kas iççiklerindeki muhtemel etkisi nedeniyle Ib kas afferentlerini azaltmak yolu ile de yaptığı düşünülmüştür (9). Ayrıca retrograd aksonal transportla ön-boynuz motor nöronlarının da etkilendiği ileri sürülmüştür. Bu bilgiler tekrarlayan BTX-A enjeksiyonları ile distoni patofizyolojisine yönelik santral etkilerin olabileceği ihtimalini desteklemekle beraber pratik uygulama bulguları BTX-A'nın temel olarak kaslarda kimyasal denervasyonla etki ettiğini göstermektedir. Bu nedenle kasların seçimi ve hedeflenen güçsüzlük dereceleri her tekrarlayan enjeksiyonda (kasa ve hastaya göre değişmek üzere 3-6 ay aralarla) yeniden gözden geçirilerek uygun stratejiler belirlenir. Aynı kasa tek veya multipl noktalarda enjeksiyonların karşılaştırmalı etkileri tartışmalı olmakla beraber, denervasyon alanı ve yan etki profili uygulanan doza bağlı değiştiğinden birden çok nokta enjeksiyonları daha avantajlı görülmektedir (3, 23). EMG rehberliği komplike servikal distonilerde ve ekstremitte distonilerinin hepsinde gerekir. Hastaların antikor geliştirme oranı %5 civarında olup ilk uygulamada etkili dozu bulma amacı ile düşük dozlarda sık enjeksiyonların yapılması, enjeksiyonlar arasında kısa aralıklar olması (3 aydan az) ve yüksek dozlarda kullanım gibi kolaylaştırıcı faktörler söz konusudur. Bu durum pratik olarak denervasyon olmadığının muayene veya EMG ile tespiti ve tek taraflı korrugator kasına uygulanan test dozun etkisizliği ile teşhis edilebilir (3). Bu durumda önerilen antijenitesi farklı diğer preparatlar (BTX-B ve BTX-F) ülkemizde mevcut değildir. Bazı hastalar birkaç yılda antikor negatif hale gelip yeniden tekrarlanan enjeksiyonlara bir süre daha cevap verebilir. Ancak genelde diğer alternatif medikal veya cerrahi tedavi seçeneklerine gerek duyulur.

BTX enjeksiyonlarının yan etkileri lokal olup genellikle birkaç haftada düzelir. Bunlardan disfaji nadiren ciddi olabilir. BTX'un sistemik olarak yayıldığı ve diğer kaslarda ancak tek lif EMG'si ile saptanabilen değişiklikler yaptığı bilinmektedir. Bu durum çok sayıda enjeksiyona rağmen klinik sorun yaratmaz. Kavşak patolojileri (myastenia gravis, Eaton-Lambert sendromu) relatif kontrendikasyon teşkil etse de dikkatle kullanılabilir. Çocukluk yaşında kullanımında sakınca yoktur, gebelikte ve laktasyon sırasında güvenlik çalışmaları yapılmadığı için önerilmemektedir (3).

Cerrahi tedavi:

Distonide cerrahi tedavi yaklaşımları çok eski tarihlere kadar uzanmakla beraber sonuçların belirsizli-

ği nedeniyle her zaman tartışmalı ve en son tercih edilen yöntemler olmaktadır.

Periferik cerrahi yaklaşımları

Periferik cerrahinin en çok kullanıldığı yer olan servikal distonide bilateral anterior servikal rizotomi ve selektif 11. sinir kesileri yaygın olarak uygulanan yöntemlerdir (13, 26). Bazı vakalarda oldukça iyi sonuçlar alınmakla beraber ağır yan etki riski (kalıcı servikal instabilite, boyun ve omuzda güçsüzlük, hareket kısıtlılığı, disfaji gibi) başka yöntem arayışlarına yol açmıştır. Selektif C1-6 posterior ramisektominin (tek veya iki taraflı) 11. sinir kesisi ile beraber veya tek başına daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (1). Özellikle komplike olmayan tortikollisde sonuçlar retrokollis ve laterokollise göre daha yüz güldürücü bulunmuştur. Bir başka seride 11. sinir kesisi C1 ve C2 dorsal köklerle yaptığı anastomozların da kesilmesi ile beraber yine "pure" torkitollis vakalarında etkili bulunmuştur (12). Daha yeni olarak rapor edilen serilerde 11. sinir üzerindeki muhtemel vertebral arter veya posterior inferior serebellar arter basısının mikrovasküler dekompresyonla (beraberinde ilk spinal dallarında kesilmesi ile beraber veya tek başına) ortadan kaldırılması etkili bulunmuştur (24). Bu vakalarda etki mekanizması açık olmamakla beraber, etkinin aylar içinde gelişmesi vasküler kompresyonun veya C1/2 dorsal kök anastomozlarının spinal aksesuar sinir üzerinde kronik irritasyonla propiyoseptif informasyonu bozarak distoniye yol açtığı hipotezini destekler görünmektedir. Botulismus toksin enjeksiyonlarından sonra çok daha seyrek endikasyon konulmakla beraber, antikor geliştiren vakalarda veya sosyal güvencesi olmadığı için toksin enjeksiyonları yapılamayan servikal distonili hastalarda bu tipde cerrahi yaklaşımlar öncelik kazanır. Stereotaktik cerrahinin servikal distonide daha sınırlı etkisi de göz önüne alındığında mikrovasküler dekompresyon dahil tüm periferik cerrahi seçeneklerinin ayrıntılı EMG ve anjiyografi çalışmaları rehberliğinde gözden geçirilmesi gerekir.

Stereotaksik cerrahi yaklaşımlar

Periferik cerrahide olduğu gibi distonide stereotaksik yaklaşımlar da uzun süreli ve çok sayıda deneyime rağmen kesin bir değerlendirmeye imkan vermemektedir. Burada hastaların heterojen yapısı yanında çok çeşitli lezyon yer ve büyüklüğünün söz konusu olması ve sonuçların yeterince nesnel yöntemlerle kontrol edilememesi rol oynamaktadır (26). En çok seçilen hedef talamusda kritik lezyon yeri tam belirlenmemiş olmakla beraber rostral ve dorsale doğru genişletilmiş büyük Vim lezyonunun daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak diğer talamik nükle-

usları hedefleyen hatta zona inserta lezyonunu öne alan çalışmalar da oldukça etkili bulunmuştur (4,5, 26, 32). Cooper'ın jeneralize distonideki geniş talamotomi serisinin çarpıcı sonuçları daha sonraki çalışmalarda tekrarlanamamakla beraber genel olarak talamotominin distal ekstremitelerde ve hemidistonide daha etkili olduğu, aksiyal distonilerde başarının düşüğü bilinmektedir (4, 26). Bilateral uygulamalarda oldukça yüksek oranda konuşma bozukluğu gelişmesi özellikle bu işlemi gerektiren sevikal distonilerde talamotomi yaklaşımını kısıtlamıştır. Sonuçlar da jeneralize distonide olduğundan daha başarısız bulunmuştur. Cooper'ın ailevi idyopatik vakalarda daha iyi sonuç alındığı şeklindeki gözlemi daha sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir. Ancak yakın gelecekte DYT1 mutasyonunun tespiti ile kombine edilen çalışmaların daha kesin sonuç vermesi beklenmektedir (yeni gözlemler mutasyon gösterenlerde sonuçların daha iyi olduğu yönündedir).

Parkinson hastalığında posteroventral medial pallidotomi sonrası levodopa'ya bağlı distonilerin büyük ölçüde düzelmesi distonide pallidotominin yeniden düşünülmesine yol açmıştır. Henüz çok az sayıda vaka rapor edilmekle beraber sonuçlar ümit verici gözükmektedir (34). Bu vakalarda operasyon sırasında elde edilen pallidal kayıtlar distoni fizyopatolojisinin striato-talamo-kortikal devreler içinde anlaşılmasını kolaylaştıran önemli veriler sunmuştur. Normaldeki tonik pallidal aktivitenin genel olarak hızını kaybetmiş olması yanında gruplar halinde ateşlemelerin varlığı ve sensoriyel reseptif alanların genişlemiş bulunması distonide mediyal pallidumun bozulmuş aktivitesinin önemi olduğuna, dolayısı ile cerrahi lezyonun bu durumu düzelterek etki ettiğine işaret etmektedir (34). Derin beyin stimülasyonu ile deneyimler daha kısıtlı olmakla beraber bilateral yaklaşım gerektiren vakalarda ikinci pallidum için iyi bir seçenek olabilir. Parkinson hastalığındaki geniş deneyimlerin de katkısı ile distonide pallidal yaklaşımların yakın gelecekte hızla gelişeceği ve endikasyon alanlarının daha kesinlikle belirlenebileceği beklenmektedir.

Kaynaklar

- 1- Bertrand C, Molina-Negro P, Bouvier G, et al. Observations and analysis of results in 131 cases of spasmodic torticollis after selective denervation. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 319-323
- 2- Bressman S, de Leon D, Raymond D, et al. Clinical-genetic spectrum of primary dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong M. eds. *Advances in Neurology*, vol 78. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 79-91
- 3- Brinn MF. Treatment of dystonia. In: Jankovic J, Tolosa E. eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders* 3. edition, Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 553-578
- 4- Cooper IS. 20-Year follow-up study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol* 1976;14:423-452
- 5- Cooper IS. Neurosurgical treatment of dyskinesias. *Clin Neurosurg* 1977;24:367-390
- 6- Elibol B, Demirci E, Saka E. "Essential myoclonus vs. Myoclonic Dystonia" *J. Neurology*, 1997, 244 (Supp 3):S144 (Abst)
- 7- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong M. eds. *Advances in Neurology*, vol 78. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:1-10
- 8- Fahn S, Henning WA, Bressman S et al. Long-term usefulness of baclofen in the treatment of essential blepharospasm. *Adv Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 1985;4:219-226
- 9- Filippi GM, Errico P, Santarelli R et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993;113:400-404
- 10- Fletcher NA, Thompson PD, Scadding JW, Marsden CD. Successful treatment of childhood symptomatic dystonia with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:865-867
- 11- Ford B, Greene PE, Louis E. et al. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong M. eds. *Advances in Neurology*, vol78. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:199-210
- 12- Freckmann N, Hagenah R, Herrmann HD. et al. Bilateral microsurgical lysis of the spinal accessory nerve roots for treatment of spasmodic torticollis. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;83:47-53
- 13- Gauthier S, Perot P, Bertrand G. Role of surgical anterior rhizotomies in the management of spasmodic torticollis. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Dystonia 2. Advances in Neurology*, New York: Raven Press, 1988:633-636
- 14- Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosage of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord* 1988;3:46-60
- 15- Greene PE. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:276-288
- 16- Ichinose H, Ohye T, Takahi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994;8:236-242
- 17- Jabbari B, Scherokman B, Gunderson CH, et al. Treatment of movement disorders with trihexyphenidyl. *Mov Disord* 1989;4:202-212
- 18- Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48:358-362
- 19- Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E. eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders* 3. edition, Baltimore: Williams&Wilkins, 1998:513-551

- 20- Jankovic J, Schwartz K. Longitudinal follow-up of botulinum toxin injections for the treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology* 1993;43:834-836
- 21- Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45:1743-1746
- 22- Jankovic J, Schwartz K. The use of botulinum toxin in the treatment of hand dystonias. *J Hand Surg* 1993;18A:883-887
- 23- Jankovic J. Medical therapy and botulinum toxin in dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong M, eds. *Advances in Neurology*, vol 78. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:169-183
- 24- Jho HD, Janetta PJ. Microvascular decompression for spasmodic torticollis. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;134:21-26
- 25- Lang AE. Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Dystonia: Advances in Neurology*, vol 50. New York: Raven Press, 1988:561-570
- 26- Lang AE. Surgical treatment of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong M, eds. *Advances in Neurology*, vol 78. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:185-198
- 27- Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1166-1173
- 28- Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: Long-term treatment response and prognosis. *Neurology* 1991;41:174-181
- 29- Ohara S, Hayashi R, Momoi H et al. Mexiletine in the treatment of spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1998; 13:934-940
- 30- Oztekin NS, Saygi SS, Dalkara T, et al. High dose anticholinergic therapy (biperiden) in dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:35-37
- 31- Shapleske J, Mickay AP, McKenna PJ. Successful treatment of tardive dystonia with clozapine and clonazepam. *Br J Psychiatry* 1996;168:516-518
- 32- Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Dystonia 2. Advances in Neurology*, New York: Raven Press, 1988:615-631
- 33- Truong DD, Sandromi P, van der Noort S et al. Diphenhydramine is effective in the treatment of idiopathic dystonia. *Arch Neurol* 1995;52:405-407
- 34- Vitek JL, Zhang J, Evatt M, et al. GPi pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong M, eds. *Advances in Neurology*, vol 78. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:211-219