

Olgu sunumu / Case report**Derin beyin uyarımı sonrası gelişen manik nöbet**

Seda KİRAZ,¹ Meliha ZENGİN EROĞLU,¹ Alişan Burak YAŞAR,¹
Murat KİRAZ,² Akın AKAKIN,³ Kemal TUTKAVUL,⁴ Mecit ÇALIŞKAN¹

ÖZ

Subtalamik nükleusun derin beyin uyarımı (DBU), Parkinson hastalığının belirtilerini hafifletmek için etkili bir yöntemdir; ancak bu tedavinin bazı psikiyatrik yan etkileri olabilmektedir. DBU sonrası görülen mani, depresyon, özkiyım girişimleri, bilişsel sorunlar olası psikiyatrik yan etkilerdendir. Bu etkilerin ortaya çıkma düzeneği tam olarak anlaşılamamıştır. Aşağıda Parkinson hastalığı tedavisinde DBU uygulaması sırasında multidisipliner yaklaşımın önemine dikkat çekmek amacıyla, 73 yaşındaki daha önce psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan Parkinson hastasında DBU uygulanması sonrası gelişen mani kliniği ve tedavisi tartışılmıştır. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2016; 17(3):64-67)

Anahtar sözcükler: Derin beyin uyarımı, manik nöbet, Parkinson hastalığı

Manic episode following deep brain stimulation**ABSTRACT**

Deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nucleus is an effective treatment method for palliating Parkinson's disease. But this treatment has some psychiatric side effects. Mania, depression, suicide attempt and cognitive problems can be seen as side effects of deep brain stimulation. The mechanism of emerging these side effects is not well understood. In the following, in order to attract attention to multidisciplinary approach of DBS application in Parkinson's disease treatment, it is discussed that clinic and treatment of mania developed after DBS treatment of a Parkinson's disease patient who is 73 years old and has not any psychiatric disease in the past. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2016; 17(3):64-67)

Keywords: deep brain stimulation, mania, Parkinson's disease

GİRİŞ

Günümüzde derin beyin uyarımı (DBU) Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde farmakolojik ajanların yetersiz kaldığı durumlarda oldukça etkin ve düşük riskli bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. DBU'nun motor belirtiler ve yaşam kalitesi üzerine ilaç tedavisine göre belirgin olumlu etkileri söz konusudur.¹ Subtalamik nükleus (STN) ve globus pallidus internus (GPi) PH'de en sık DBU uygulanan anatomik bölgelerdir.²

Özellikle STN'nin uyarılması sonucunda bilişsel sorunlar (%41), depresyon (%8), hipomani-mani

(%4) ve özkiyım girişimi (%0.4) gibi bazı psikiyatrik tablolar ortaya çıkabilir.³ Burada ilaç ve cerrahi (talatomi, pallidotomi uygulanmış) tedaviye dirençli bir Parkinson olgusunda DBU uygulaması sonrasında ortaya çıkan bir mani tablosu tartışılmıştır.

OLGU

On iki yıldır PH olan 73 yaşında erkek hasta, 20 gündür süren peygamber olduğu düşüncesi, zehirlenme korkusu, sinirlilik, uykusuzluk, çok konuşma, hareketlilik ve cinsel istekte artış yakınmaları nedeniyle yakınları tarafından acil

¹ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; 4 Haydarpaşa Nöroloji Kliniği, İstanbul

² Bakırköy Dr. Mazhar Osman Uzman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

³ Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr., Meliha ZENGİN EROĞLU, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araşt. Hast. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

E-mail: melihazengin@gmail.com

Geliş tarihi: 16.02.2016, Kabul tarihi: 27.06.2016, doi: 10.5455/apd.218877

Anatolian Journal of Psychiatry 2016; 17(Suppl.3):64-67

servise getirildi. Yapılan ilk ruhsal muayenede çağrışımları dağınıktı. Düşünce içeriğinde peygamber olduğu ve yakınlarının yemeğine zehir koyduğu şeklinde sanrılar vardı. Duygulanımı iritabldı. Psikomotor aktivitesi artmıştı.

Nörolojik muayenede konuşması dizartriği, bradikinezi ve bradimimisi vardı. Hafif istirahat tremoru ve ellerde hareketle ortaya çıkan aksiyon tremoru vardı. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) puanı uyarılma durumunda 30 olarak saptandı.

Hasta manik nöbet ön tanısı ile psikiyatri kliniğine yatırıldı. Yatışında uygulanan Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) puanı 40'tı. Öyküsü derinleştirildiğinde PH'nın ilaç tedavisine yeterince yanıt vermediği, sekiz yıl önce sol tala-tomi ve pallidotomi uygulandığı, ancak belirgin yarar görmediği öğrenildi. Elinde bulunan sağlık kayıtlarından başka bir merkezde dokuz ay önce yapılan nörolojik muayenesinde iki üst ekstremitede de rijidite, bradikinezi, her iki elde yüksek amplitüdü dinlenme tremoru, dizartriği konuşmasının olduğu ve UPDRS puanının kapalı dönem için 61, açık dönem için 45 olduğu öğrenildi. Hasta o dönemde levadopa/karbidopa/entakapon 450/112.5/600 mg/gün, levadopa+bense-razid 125 mg/gün, amantadin sülfat 300 mg/gün, pramipexol 0.75 mg/gün kullandığını belirtti.

Tedaviye rağmen iki el ve ayakta da dirençli yüksek amplitüdü tremor olması nedeniyle başka bir merkezin beyin cerrahisi bölümünde altı ay önce bilateral STN DBU uygulanmış. Uygulamadan bir gün sonra ilaçları levadopa/karbidopa/entakapon 50/12.5/200 mg/gün, amantadin sülfat 100 mg/gün, pramipexol 0.25 mg/gün şeklinde düzenlenmiş. Bir hafta sonra düşük doz ilk uyarı verilmiş ve ikinci haftada frekans artırılmış. Frekans artırıldıktan iki hafta sonra uykusuzluk, hareketlilik ve çok konuşma yakınmaları başlamış; üç hafta içinde şiddeti giderek artmış, kullandığı levadopa/karbidopa/entakapon, amantadin sülfat, levadopa+bense-razid ve pramipexol kesilmiş. Uygulamayı yapan merkezle görüşülerek ilk uyarımın bilateral STN bölgesine 107 Hz. 65µs sonrasında kademeli olarak artırılarak, son uyarımın ise 180 Hz. 91µs olarak uygulandığı öğrenildi.

Hastanın rutin hemogram ve kan biyokimya incelemeleri normal sınırlardaydı. Tiroit işlev testleri ve tam idrar tetkiki normaldi. Yaşamsal bulguları doğaldı. Elektrokardiyografi ve akciğer grafisi doğaldı. Kraniyal bilgisayarlı tomografide (BT) merkezi kortikal atrofi, bilateral sentrum semio-vale ve korona radyata içinde iskemik değişiklikler, bilateral bazal ganglionlardan geçip

serebral pedinküllere doğru uzanan tıbbi materyale ait metalik opasiteler saptandı. Ancak saptanan bulgular klinik tabloyu açıklayacak düzeyde değildi. Ayırıcı tanı için hasta bunama açısından değerlendirildi. Yakınlarından alınan öyküden unutkanlığının olmadığı öğrenildi. Hastanın Mini Mental Test puanı 28/30 olarak saptandı. Alınan öykü ve yapılan incelemeler sonrasında bunama dışlandı. Özgeçmişinde psikiyatrik bozukluk öyküsünün olmadığı öğrenildi. Ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsüne rastlanmadı, babasının da PH olduğu öğrenildi.

Hastaya olanzapin 10 mg/gün başlandı. Yatışının ilk günlerinde servis içinde zaman zaman ağlama nöbetlerinin ve huzursuzluğunun olduğu gözlemlendi. Ajitasyonları için klonazepam 2 mg/gün eklendi. Tedavinin yedinci gününde çok konuşma, hareketlilik, uykusuzluk belirtileri sürdüğü için olanzapin 20 mg/güne çıkarıldı. Yatışının ikinci haftasından itibaren belirtilerinde azalma olduğu gözlemlendi. Tedavinin yirminci gününde yinelenen Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı 12 olarak saptandı. Nöroloji kliniği tarafından değerlendirilen hastaya PH için ilaç önerilmedi. Klinik içi uyumu artan hasta yatışının 19. gününde ayaktan kontrol muayenesi önerilerek çıkarıldı.

TARTIŞMA

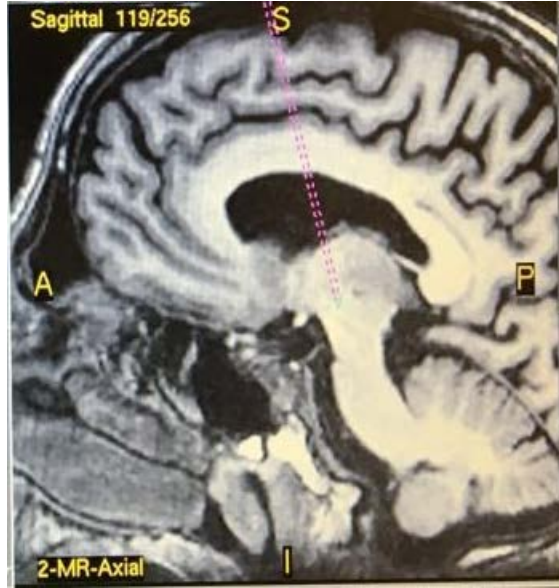
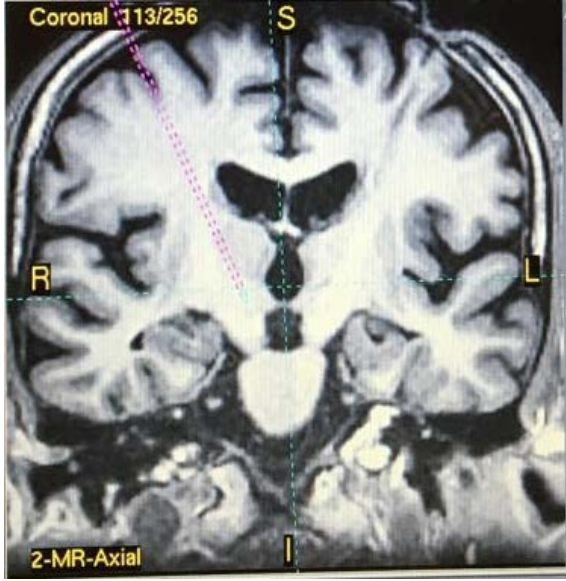
STN anatomik olarak bazal ganglion-talamo-kortikal bağlantı ve limbik bölge içinde merkezi bir yerleşime sahiptir. Küçük bir yapı olmasına rağmen bazal ganglion motor bölgenin girdi ve çıktılarında büyük rol oynar. STN dorsolateral motor alan, ventromedial bilişsel alan ve mediyal limbik alan olmak üzere anatomik olarak üç alt birimden oluşur. PH'de dorsolateral motor alana DBU uygulanması substansiya nigra da dopaminerjik hücrelerde aktivite artışına ve dorsal sitriyatundan dopamin salınımında artışına yol açarak terapötik etkiyi ortaya çıkarır.⁴

Literatürden elde edilen veriler, DBS sırasında elektrotların STN'nin ventromediyal kısmına yerleştirilmesiyle hipomani/mani benzeri tablo arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ventral uyarılma ile maninin yeniden üretilebilir olması ve dorsal stimülasyon ile manik belirtilerin gerilemesi bu ilişkiyi desteklemektedir.⁴ DBU uygulaması sonucunda mani belirtilerinin ortaya çıkışı bazı araştırmacılar tarafından sadece STN uyarılmasıyla ilişkili olduğu öne sürülse de, diğer araştırmacılar tarafından STN'nin yanı sıra özellikle substantiya nigra ve GPi'nin uyarılmasıyla da ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.⁵ Nükleusun özellikle yüksek voltaj ve/veya unilateral

Uyarımı, yakınındaki anatomik bölgelerin (substantia nigra, ventral tegmental alan ve lateral hipotalamus) de uyarılmasına neden olabilir. Ayrıca STN'nin uyarılması, mani belirtilerine neden olan orbitofrontal bazal ganglion, orta beyin orbitofrontal bölge, anterior singulat striyato-pallido-talamo-kortikal bölge veya ventral

tegmentum alandan limbik sitriyatuma uzanan liflerin olası uyarılması ile ilişkilidir.²

Olgumuzda STN DBU ile bu yapıların etkilenmiş olmasıyla mani belirtilerinin ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Olgunun kraniyal MR görüntülemesi aşağıda gösterilmiştir.



Tanısal açıdan bakıldığında, olgu bir haftadan uzun süren taşkın duygudurum, uyku gereksiniminde azalma, konuşmada artış, fikir uçuşmaları, büyüklük sanrıları ve bu belirtilerin sosyal işlevselliği hastaneye yatmayı gerektirecek kadar bozması ile birlikte; belirtilerin DBU uygulaması sonrasında ortaya çıkması nedeniyle DSM-5 tanı ölçütlerine göre DBU'ya bağlı iki uçlu ve ilişkili bozukluk (mani özellikleri gösteren) olarak değerlendirildi. Organik manide başlıca bulgu anormal, ısrarcı yükselmiş veya iritabl duygudurumdur.⁶ Organik nedene bağlı mani genellikle 35 yaşından sonra görülür, oysa bipolar bozukluk genellikle 25 yaş civarında ve geç adolesan dönemde başlar.⁶ Olgumuz da yaş özelliği açısından bu bulguyu desteklemektedir.

Yaşlı hastalarda organik nedene bağlı maninin genellikle 60 yaşından sonra başladığı ve nörolojik bozukluklarla birlikte olma sıklığının artmış olduğu bulunmuştur.⁷ Ayrıca manik belirtilerle depresif belirtilerin birlikteliği STN uyarılmasına bağlı gelişen organik bipolar bozukluğu tanısında yol göstericidir.⁸ Bizim olgumuzda da zaman zaman ağlama nöbetleri şeklinde benzer özellikler olduğu gözlemlendi. Yaşlılarda mani gençlerden farklıdır, daha atipik gider. Öfori ve elevasyon

daha az görülmektedir. Tipik olarak konfüzyon, iritabilite, disfori, paranoya ve dikkat dağınıklığı bulunur ve belirtilerin yadsınması ile gider. Yaşlı manik hastalar sıklıkla karma belirtiler taşır.⁹ Olgumuzda da paranoya, dikkat dağınıklığı, iritabilite, disfori gözlemlendi.

Literatürde DBU'ya bağlı mani kliniği tedavisinde çeşitli ilaçların kullanıldığı görülmektedir. Klozapin (150 mg/gün) ve karbamazepin kombinasyonu,¹⁰ haloperidol (2 mg/gün) ve olanzapin (10 mg/gün) ile tedavi edilen üç olgu bildirilmiştir.⁸ Çalışmalar PH'de ortaya çıkan psikoz tedavisinde klozapin kullanımının PH belirtilerini kötüleştirmede etkin ve güvenilir olduğunu kanıtlamıştır.¹¹ Klozapinin akut manide belirtileri azaltıp ilaçlara dirençli duygudurum bozuklukları tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir;¹² fakat acil durumlar için kullanışlı olmayabilir. Ciddi ajitasyon durumlarında hastalar ağızdan ilaçları sıklıkla reddederler. Haloperidolün parenteral formu olmasına rağmen, PH'de motor belirtileri kötüleştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.¹³ Bizim olgumuzda hastanın sosyal desteğinin iyi olmaması ve kendisinin de ilaca uyum sağlayamayacağı düşüncesiyle klozapin yeğlenmedi. Yaşlılarda kullanılmasının güvenli olması,

ekstrapiramidal yan etkilerinin az olması need- niyle yeni kuşak antipsikotiklerden olanzapin yeğlendi.

Hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde, olgumuz şiddetli bir manik nöbet geçirmişti (Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı: 40). Tedaviye 10 mg/gün olanzapin ile başlandı, daha sonra 20 mg/güne çıkılarak nöbet kontrol altına alınabildi. Hastamızın ileri yaşı ve çoklu ilaç kullanımının olası ilaç etkileşimi riskleri nedeniyle tedavisine duygudurum düzenleyicisi ilaç

eklenmemesine karar verildi.

SONUÇ

PH'de DBU uygulamasının oldukça güvenli olduğuna ilişkin veriler olsa da, sonrasında psikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.¹⁴ Bu nedenle DBU uygulanması planlanan hastaların operasyon öncesinde ve sonrasında psikiyatrik açıdan yakından izlenmesi önem taşımaktadır.

Yazarların katkıları: S.K.: Olgunun klinik izlenmesi, literatür toplanması ve makalenin yazılması; M.Z.E.: Olgunun klinik izlenmesi, literatür toplanması ve makalenin yazılması; A.B.Y.: Literatür toplanması ve makalenin yazılması; M.K.: Literatür toplanması ve makalenin yazılması; A.A.: Olgunun daha önceki klinik izlenmesi, literatür toplanması ve makalenin yazılması; K.T.: Olgunun klinik izlenmesi ve makalenin yazılması; M.Ç.: Olgunun klinik izlenmesi ve makalenin yazılması.

KAYNAKLAR

1. Chopra A, Abulseoud OA, Sampson S, Lee KH, Klassen BT, Fields JA, et al. Mood stability in Parkinson Disease following deep brain stimulation: a 6-month prospective follow-up study. *Psychosomatics* 2014; 55:478-484.
2. Chopra A, Tye SJ, Lee KH, Sampson S, Matsumoto J, Adams A, et al. Underlying neurobiology and clinical correlates of mania status after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's Disease: a review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24:102.
3. Claeys I, Santens P, Abbeele VD, Roost VD, Lemmens GA. Manic episode after bilateral subthalamic stimulation in a patient with advanced Parkinson's Disease. *Acta Neuropsychiatrica* 2013; 25:367-369.
4. Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Müller D et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2003; 18:1382-1384.
5. Kılıç BB, Peker S. Derin beyin stimülasyonu (DBS) tarihçesi, etki mekanizmaları, kullanım alanları. *Türk Neurosurg* 2014; 24:250-256.
6. Kulaksızoğlu IB. Yaşlılık ve psikiyatrik hastalıklar. *Klinik Gelişim* 2009; 22:65-74.
7. Larson EW, Richelson E. Organic causes of mania. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:906.
8. McDonald WM, Nemeroff CB. The diagnosis and treatment of mania in the elderly. *Bull Menninger Clin* 1996; 60:174-196.
9. Pollak P, Tison, Rascol O, Destee A, Pere JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's Disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:689-695.
10. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson Disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12:265-272.
11. Ugurlu TT, Acar G, Karadag F, Acar F. Manic episode following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's Disease: a case report. *Türk Neurosurg*. 2014; 24:94-97.
12. Ulla M, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, et al. Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's Disease: evidence of substantia nigra implication? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1363-1366.
13. Weizman R, Weizman A. Use of atypical antipsychotics in mood disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:940-945.
14. Widge AS, Agarwal P, Giroux M, Farris S, Kimmel RJ, Hebb AO. Psychosis from subthalamic nucleus deep brain stimulator lesion effect. *Surg Neurol Int* 2013; 4:7.