

OBEZİTE VE DERİN BEYİN STİMÜLASYONU

İlker Deniz CİNGÖZ¹

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, obezite anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Yağ kütlesindeki artış önemli bir sağlık sorunudur ve çeşitli metabolik komplikasyonların gelişimi için bir risk faktörüdür. Obezitenin etiyojisi, sosyoekonomik durum, genetik, epigenetik, kültürel özellikler ve yaşam tarzı gibi çeşitli faktörlerin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanır.

Lezzetli ve yoğun kalorili gıdalar beyni ve hipotalamustaki enerji metabolizmasının kontrol mekanizmasını etkiler. Yatkın bireylerde, bu kombinasyon aşırı yeme kalıplarına neden olabilir ve "gıda bağımlılığı" veya "gıda kötüye kullanımı" olarak ortaya çıkabilir. Bu fenomen, farmakolojik olmayan ve farmakolojik yaklaşımlarla kalori alımının uzun vadeli başarılı bir şekilde azaltılmasının zorluğunu artırabilir. Homeostatik ve hedonik beslenmenin düzenlenmesi için nöromodülasyon potansiyel bir yaklaşım olarak önerilmiştir.

Hipotalamus, Beslenme ve Obezite

Hipotalamustaki nöronal bağlantıların proopiomelanokortin (POMC) ve agoutirelated protein/nöropeptid Y (AgRP/NPY) üzerinden enerji homeostazına güçlü etkileri vardır ⁽¹⁾. Ancak son zamanlarda tirozin hidroksilaz eksprese eden ve oreksijenik özelliklere sahip üçüncü bir nöronal bağlantı olduğu tespit edilmiştir ⁽²⁾. Bu nöronal bağlantı yüksek düzeyde hormon reseptörlerini (örneğin, insülin, leptin, ghrelin, GLP-1, diğerleri arasında) içerir ve enerji homeostazını kontrol etmenin yanı sıra metabolik sinyallere yanıtı kolaylaştırır. Bu durum organizmanın enerji durumunu yansıtır.

POMC nöronlarının aktivasyonunun vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir ⁽³⁾. Ghrelin esas olarak açlıkta mide hücreleri tarafından üretilir. Ghrelin, ghrelin reseptörü aracılığıyla beslenme davranışını ve metabolizmayı modüle eder.

Bu nedenle, hipotalamik yapıların DBS ile hedeflenmesi, uygun devreler seçici olarak aktive

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, i.d.cingoz@hotmail.com

Gıda ile ilgili ipuçlarına açlık maruziyeti sırasında, beta/düşük gama aktivitesinde indüklenen bir artış vardı. Tokluk sırasında, kayıtlar alfa ritimleri ile işaretlendi. Bir alfa frekansı gıda alımından önce ve sırasında DBS teslim edildi. Hasta dolgunluk hissi bildirdi, ancak sürekli bir gıda özlemi vardı. Uzun vadeli etkiler henüz bildirilmemiştir⁽¹⁴⁾. Franco et al. lateral hipotalamus DBS ile tedavi edilen Prader–Willi sendromlu dört hastayı (iki erkek) tanımladı⁽¹⁵⁾. Kohortların yaşı 18 ila 28 arasında değişiyordu ve ortalama (SD) başlangıç VKİ 39.6 (11.1) idi. İki hasta daha önce bariatrik cerrahi geçirdi. Tüm hastalarda cilt toplama, tırnak ısırma, agresif davranış, hiperseksüellik, hipomani atakları, psikoz ve dürtüsellik dahil olmak üzere psikiyatrik komorbiditeler vardı. Bu davranışların ilaçlarla yeterince kontrol edildiği bildirildi. DBS implantasyonundan sonra, tedavi aşağıdaki aşamaları içeriyordu: titrasyon (1-2 ay), stimülasyon (2 ay), düşük frekanslı DBS (40 Hz; 1 ay), yıkama (15 gün), yüksek frekanslı DBS (130 Hz; 1 ay) ve uzun süreli takip (6 ay). Hormon seviyeleri ve kan testi sonuçları, uyku çalışmaları ve daha fazlasının yapılan nöropsikolojik değerlendirmeler sonucunda DBS tedavisi ile değişmediği gözlemlendi. İki hasta titrasyon aşamasında manik semptomlar geliştirdi, biri DBS programlaması ile düzeldi ve biri topiramatta bir artış gerektirdi. Bir hasta, nadiren priapizm ile sonuçlanan hipogonadizm için preoperatif testosteron enjeksiyonları aldı. Titrasyon aşamasında bir priapizm atağı drenaj gerektiriyordu. Bir hasta tedaviden 7 ay sonra, cilt toplama ile ilişkili olduğu düşünülen konektör bölgesi üzerinde bir enfeksiyon geliştirdi. Aile, cihazın obezite için etkisiz olduğu için eksplantasyon istedi. Başka bir hasta, implanttan 1 ay sonra IPG 1 üzerinde yüzeysel bir enfeksiyon geliştirdi ve bu konu antibiyotiklerle başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Sonuç

Obezitenin önlenmesi dünya çapında bir sorundur. Bu, dünya çapında gıda alımı ve fiziksel aktivite düzeninde geniş değişiklikler gerektire-

cektir. Yeniliklerin maliyet etkinliği epidemiyolojik açıdan dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, bazı morbid obezite vakalarında, gastrik cerrahiye benzer şekilde DBS'te gelecekte terapötik bir modalite haline getirilebilir. Obezite için hipotalamik DBS'nin iyi seçilmiş hastalarda makul derecede güvenli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, etkinliğin sağlam veya tekrarlanabilir olduğu gösterilmemiştir. Hem biyolojik inandırıcılığa hem de gözlemsel çalışmalara dayanarak, NA alternatif bir obezite DBS hedefi olarak ortaya çıkmıştır. Gelecekteki çalışmalar ayrıca obezite DBS'den yararlanma olasılığı en yüksek olan hasta özelliklerini daha iyi anlamaya odaklanmalıdır⁽¹⁶⁾. Spesifik DBS hedefleri, spesifik klinik fenotipler için optimal olabilir. Böylece terapi daha kişisel hale gelebilir. Elektrik kontrol sinyallerinin tanımlanması, kapalı döngü adaptif DBS sistemlerinin obeziteyi ele alması için bir fırsat sağlayabilir⁽¹⁷⁾. Glisemik seviyeler gibi metabolik ve hormonal sensörler, leptin ve ghrelin seviyeleri DBS için aday kontrol sinyalleridir. Obezite DBS için daha yeni yaklaşımlar araştırılmalıdır. Hipotalamus bölgelerinin odaklanmış uyarılması veya alternatif olarak inhibisyonu, seçici olmayan DBS'e kıyasla daha iyi sonuçlar verebilir. Delta salınımının kullanımı veya obezite ağındaki bir veya daha fazla bölgeden diğer fizyolojik belirteçler umut verici bir yaklaşımdır.

KAYNAKÇA

1. Timper, K., and Bruning, J. C. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis. Model. Mech.* 10, 679–689.
2. Zhang, X., and van den Pol, A. N. (2016). Hypothalamic arcuate nucleus tyrosine hydroxylase neurons play orexigenic role in energy homeostasis. *Nat. Neurosci.* 19, 1341–1347. Alberts, W. W., Feinstein, B., Levin, G., and Wright, E. W. Jr. (1966). Electrical stimulation of therapeutic targets in waking dyskinetic patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 20, 559–566. doi: 10.1016/0013-4694(66)90020-4
3. Mountjoy, K. G. (2015). Pro-opiomelanocortin (POMC) neurones, POMC-derived peptides, melanocortin receptors and obesity: how unders-

- tanding of this system has changed over the last decade. *J. Neuroendocrinol.* 27, 406–418.
4. Whiting, D. M., Tomycz, N. D., Bailes, J., De Jonge, L., Lecoultre, V., Wilent, B., et al. (2013). Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J. Neurosurg.* 119, 56–63.
 5. Shukla, A. W., Bona, A. R., and Walz, R. (2015). “Troubleshooting in DBS,” in *Deep Brain Stimulation*, ed. R. Mehanna (New York, NY: Nova Science Publishers), 213–261.
 6. Okun, M. S. (2014). Deep-brain stimulation—entering the era of human neural-network modulation. *N. Engl. J. Med.* 371, 1369–1373.
 7. Fenoy, A. J., Schulz, P., Selvaraj, S., Burrows, C., Spiker, D., Cao, B., et al. (2016). Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: distinctive responses in resistant depression. *J. Affect. Disord.* 203, 143–151.
 8. Creed, M., Pascoli, V. J., and Lüscher, C. (2015). Addiction therapy. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology. *Science* 347, 659–664.
 9. Mastro, K. J., Zitelli, K. T., Willard, A. M., Leblanc, K. H., Kravitz, A. V., and Gittis, A. H. (2017). Cell-specific pallidal intervention induces long-lasting motor recovery in dopamine-depleted mice. *Nat. Neurosci.* 20, 815–823.
 10. Barbosa, D. A. N., De Oliveira-Souza, R., Monte Santo, F., De Oliveira Faria, A. C., Gorgulho, A. A., and De Salles, A. A. F. (2017). The hypothalamus at the crossroads of psychopathology and neurosurgery. *Neurosurg. Focus* 43:E15.
 11. Hamani, C., McAndrews, M. P., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C. M., et al. (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann. Neurol.* 63, 119–123.
 12. De Salles, A. A. F., Barbosa, D. A. N., Fernandes, F., Abucham, J., Nazato, D. M., Oliveira, J. D., et al. (2018). An open-label clinical trial of hypothalamic deep brain stimulation for human morbid obesity: BLESS study protocol. *Neurosurgery* 83, 800–809.
 13. Wilent, W. B., Oh, M. Y., Buetefisch, C. M., Bailes, J. E., Cantella, D., Angle, C., et al. (2010). Induction of panic attack by stimulation of the ventromedial hypothalamus. *J. Neurosurg.* 112, 1295–1298.
 14. Talakoub, O., Paiva, R. R., Milosevic, M., Hoexter, M. Q., Franco, R., Alho, E., et al. (2017). Lateral hypothalamic activity indicates hunger and satiety states in humans. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 4, 897–901.
 15. Franco, R. R., Fonoff, E. T., Alvarenga, P. G., Alho, E. J. L., Lopes, A. C., Hoexter, M. Q., et al. (2018). Assessment of safety and outcome of lateral hypothalamic deep brain stimulation for obesity in a small series of patients with prader-willi syndrome. *JAMA Netw. Open* 1:e185275.
 16. Tronnier, V. M., Rasche, D., Thorns, V., Alvarez-Fischer, D., Munte, T. F., and Zurowski, B. (2018). Massive weight loss following deep brain stimulation of the nucleus accumbens in a depressed woman. *Neurocase* 24, 49–53.
 17. Kuhn, A. A., and Volkmann, J. (2017). Innovations in deep brain stimulation methodology. *Mov. Disord.* 32, 11–19.