

Dubinska mozgovna stimulacija i esencijalni tremor u pacijenta starije dobi s izraženom atrofijom mozga: prikaz slučaja

Deep brain stimulation and essential tremor in an elderly patient with brain atrophy: a case report

Klara Radović^{1*}, Vladimira Vuletić^{1,2}

Sažetak. Cilj: Prikazati slučaj pacijenta s medikamentozno refrakternim esencijalnim tremorom kod kojega je duboka mozgovna stimulacija dovela do uspješne kontrole tremora i značajno popravila kvalitetu života unatoč starijoj dobi, izraženoj atrofiji mozga, perioperacijskim i poslijeoperacijskim komplikacijama. **Prikaz slučaja:** Muškarac u dobi od 72 godine došao je na drugo mišljenje zbog dugogodišnjeg bilateralnog tremora ruku, vođenog kao Parkinsonova bolest, koji mu je onemogućavao svakodnevno funkcioniranje. Fizikalnim i neurološkim pregledom utvrđen je posturalni i akcijski tremor, bez bradikineze i povišenog tonusa. Magnetska rezonancija mozga pokazala je atrofiju, a *Dopamin Active Transfer scan* i laboratorijske pretrage bili su uredni. Postavljena je dijagnoza esencijalnog tremora. Tijekom dvije godine pacijent je u terapiji uzimao propranolol, klonazepam, primidon te topiramate, što nije pokazalo učinka. Detaljnom evaluacijom multidisciplinarnog tima indicirana je duboka mozgovna stimulacija ventralne intermedijarne jezgre talamusa bilateralno. Međutim, dok je donosio odluku o zahvatu, u godinu dana pacijent se kognitivno pogoršao. Stanje se intraoperacijski kompliciralo visokim vrijednostima krvnog tlaka. Poslije operacije pacijent je bio smeten, s halucinacijama, što je najvjerojatnije uzrokovano hipertenzivnom encefalopatijom. Za vrijeme boravka na klinici modificirani su stimulacijski parametri i određena je kronična medikamentozna terapija. Unatoč pokazateljima da konačni ishod duboke mozgovne stimulacije možda neće biti dobar, tremor je manji i kvaliteta života ovog pacijenta značajno je bolja. **Zaključak:** U razmatranju pacijenta za duboku mozgovnu stimulaciju nužna je temeljita individualna multidisciplinarna evaluacija. Pažljivim perioperacijskim i poslijeoperacijskim praćenjem i prilagođavanjem stimulacija uz ispravno medikamentozno vođenje može se povoljno utjecati na ishode duboke mozgovne stimulacije kod rizičnih pacijenata. Za vrijeme operacije treba strogo kontrolirati krvni tlak jer on može uvelike zakomplicirati stanje.

Ključne riječi: atrofija; demencija; duboka mozgovna stimulacija; esencijalni tremor; talamus

Abstract. Aim: To report a case of a patient with drug-refractory essential tremor to whom deep brain stimulation led to successful tremor control and significantly improved quality of life despite old age, brain atrophy, perioperative and postoperative complications. **Case report:** A 72-year-old man came for the second opinion due to a long-term bilateral hand tremor, run as Parkinson's disease, that prevented him in daily functioning. Physical and neurological examination revealed postural and action tremor, without bradykinesis or increased muscle tone. Magnetic resonance imaging of the brain showed brain atrophy, *Dopamin Active Transfer scan* and laboratory tests were normal. Diagnosis of essential tremor was set. During the period of two years, the patient took propranolol, clonazepam, primidone and topiramate which showed no effect. After detailed evaluation performed by a multidisciplinary team, bilateral deep brain stimulation of nucleus ventralis intermedius of thalamus was indicated. However, while contemplating the procedure throughout one year, the patient deteriorated cognitively. The condition was complicated by intraoperatively high

¹ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za neurologiju, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Klara Radović
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka,
Hrvatska
E-mail: klara.radovic2334@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

blood pressure. The patient was postoperatively in a disturbed state with hallucinations, most likely caused by hypertensive encephalopathy. During the patients' stay in clinic, stimulation parameters were modified, and chronic drug therapy was determined. Despite indications that the outcomes of deep brain stimulation may not be good, the tremor is reduced, and the quality of the patients' life is significantly better. **Conclusion:** Thorough individual multidisciplinary evaluation is necessary when considering patients for deep brain stimulation. Careful perioperative and postoperative monitoring and adjustment of stimulations with proper medication may have a beneficial effect on the outcomes of deep brain stimulation in at-risk patients. Blood pressure should be strictly controlled during surgery as this can greatly complicate the condition.

Key words: atrophy; deep brain stimulation; dementia; essential tremor; thalamus

Esencijalni tremor jedan je od najčešćih poremećaja pokreta sa značajnim utjecajem na kvalitetu života koji u polovice oboljelih ne reagira na prvu i drugu liniju medikamentozne terapije. Duboka mozgovna stimulacija talamusa postaje standard u liječenju medikamentozno refrakternog esencijalnog tremora i Parkinsonove bolesti.

UVOD

Tremor je jedan od najčešćih poremećaja pokreta karakteriziran nevoljnim, ritmičnim, oscilatornim pokretima dijelova tijela¹. Može postojati kao izolirani klinički poremećaj ili se može javiti u sklopu složenih neuroloških bolesti poput Parkinsonove bolesti i distonije ili je pak odraz patoloških stanja malog mozga². Zbog heterogenosti sindroma esencijalnog tremora radna skupina za tremor iz *International Parkinson and Movement Disorder Society* u novom konsenzusu iz 2018. godine definirala je esencijalni tremor kao izolirani bilateralni akcijski tremor gornjih ekstremiteta u trajanju od minimalno tri godine, s pojavom ili bez pojave tremora na drugim dijelovima tijela poput nogu, glave ili glasnice, u odsutnosti drugih neuroloških znakova poput distonije, ataksije i parkinsonizma¹⁻³. Tijek bolesti je progresivan, s postupnim pogoršanjem do razvoja znatne onesposobljenosti u izvođenju svakodnevnih aktivnosti uključujući pisanje, jedenje i pijenje, brijanje i slično. Produženjem životnog vijeka raste prevalencija

tremora u populaciji i sve je češći razlog dolaska pacijenta u ordinaciju. Esencijalni tremor zahvaća oko 1 % svjetske populacije, od koje 4 – 5 % čine stariji od 65 godina².

S obzirom na nejasnu etiologiju i patofiziologiju sindroma esencijalnog tremora, osnovni princip liječenja usmjeren je na kontrolu simptoma. Pritom se primjenjuje farmakološka terapija u kojoj prvu liniju čine beta-blokatori (propranolol) i antikonvulzivi (primidon), uz uvođenje antiepileptika i antipsihotika kao druge linije kada prethodni lijekovi nisu dostatni²⁻⁴. Učinak medikamentozne terapije zadovoljavajući je u tek 50 % pacijenata, a velik dio onih koji su imali pozitivan učinak s vremenom prestane uzimati terapiju zbog razvoja tolerancije ili pojave nuspojava ovisnih od dozi³. Kada se tremor pokaže medikamentozno refrakternim, mogu se primijeniti neurokirurški zahvati među kojima se kao relativno nova metoda ističe duboka mozgovna stimulacija ventralne intermedijarne jezgre talamusa (engl. *deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus*; DBS VIM). Duboka mozgovna stimulacija (engl. *deep brain stimulation*; DBS) prvi put se u literaturi spominje 1991. godine kao moguća metoda liječenja Parkinsonove bolesti i esencijalnog tremora⁴. Za upotrebu je odobrena 1997. godine od Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration*; FDA)⁵. U Hrvatskoj je daleko više primijenjena za Parkinsonovu bolest i distoniju, a u tek nekoliko pacijenata s medikamentozno refrakternim tremorom. Proces odabira pacijenata koji uključuje multidisciplinarni tim te pravilno perioperacijsko i poslijeoperacijsko vođenje važne su komponente jer utječu na prognozu i konačne ishode DBS-a.

Glavni je cilj ovog članka prikazati slučaj pacijenta s medikamentozno refrakternim esencijalnim tremorom kod kojega je DBS doveo do uspješne kontrole tremora i značajno popravio kvalitetu života unatoč starijoj dobi i atrofiji mozga te perioperacijskim i poslijeoperacijskim komplikacijama.

PRIKAZ SLUČAJA

Muškarac u dobi od 72 godine došao je po drugo mišljenje u ambulantu za degenerativne bolesti Klinike za neurologiju KBC-a Rijeka zbog dugogodišnjeg tremora objiju ruku koji mu je onemogu-

ćavao svakodnevno funkcioniranje, točnije nije mogao pisati niti svirati više harmoniku. Iz anamneze se doznalo da je pacijent unazad 10 godina vođen pod dijagnozom Parkinsonove bolesti za koju je uzimao levodopu i ropinirol u redovitoj terapiji. Od ranijih bolesti imao je anksioznost i blagu depresiju te arterijsku hipertenziju reguliranu terapijom. Pozitivna je bila obiteljska anamneza tremora u brata i sestre. Fizikalnim i neurološkim pregledom utvrđen je posturalni i akcijski tremor obiju ruku, gotovo nezamjetan u mirovanju. S obzirom na odsutnost bradikineze i rigora te obostrano uredne i sinkinetske brze alterirajuće kretnje, pojavila se sumnja da se u ovog pacijenta ne radi o Parkinsonovoj bolesti. Stoga je pacijent upućen na dodatnu dijagnostičku obradu uključujući magnetsku rezonanciju mozga (MR), *Dopamin Active Transfer scan (DaTSCAN)* i laboratorijske pretrage. U terapiju je uključen propranolol dva puta dnevno u dozi od 20 mg za kupiranje tremora uz kontrolu frekvencije srca i krvnog tlaka. Telefonski je preporučeno povećanje doze koju, međutim, nije tolerirao te se doza vratila na početne vrijednosti. Na sljedećoj kontroli, sedam mjeseci kasnije fizikalni nalaz bio je isti. Učinjen je mini mental test (engl. *mini mental status exam*; MMSE) koji je iznosio 27/30. Učinjeni MR mozga pokazao je vaskularne lezije periventrikularno i difuznu atrofiju mozga. Nalaz *DaTSCAN* bio je uredan, što je potvrdilo sumnju da se ne radi o Parkinsonovoj bolesti. Vrijednosti bakra i ceruloplazmina bile su uredne. Postavljena je dijagnoza esencijalnog tremora. Preporučeno je u terapiju uvesti klonazepam od 0,5 mg i postupno smanjivati levodopu do isključenja iz terapije, uz kognitivni trening. Četiri mjeseca kasnije na kontroli je fizikalni nalaz ostao nepromijenjen te se nakon potpunog isključenja levodope iz terapije nije pojavila bradikineza i održan je tonus. Preporučeno je probati primidon u dozi od 250 mg. Na kontroli pet mjeseci kasnije nije bilo poboljšanja na terapiju koju nije dobro podnosio (pojava ošamućenosti navečer). Pacijentu je propisan topirammat u dozi od 25 mg, jedna tableta dnevno, s postupnim povećanjem doze svaka dva tjedna za 25 mg, do najveće primijenjene doze topiramata od 2 x 50 mg dnevno, kada je razvio nuspojave. Deset mjeseci kasnije opisana medikamentozna

terapija nije pokazala učinka te je pacijent primljen na kliniku radi dodatne obrade u svrhu procjene indiciranosti DBS-a. Provedena je detaljna neurološka, internistička, radiološka, psihološka i psihijatrijska obrada koja je pokazala početno reducirane mnestičke i kognitivne funkcije te poteškoće u kupiranju anksioznosti uz organski afektivni poremećaj, za što je propisan selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*; SSRI). Pacijentu je indiciran DBS VIM te je upućen u Zavod za neurokirurgiju KBC-a Zagreb, gdje su mu postavljene elektrode stimulatora u VIM jezgri bilateralno. Pacijent je radi obiteljske situacije i infekcije virusom SARS-CoV-2 odgađao operaciju nešto više od godine dana, a u međuvremenu se kognitivno pogoršao prema MMSE s rezultatom 23/30 te mu je psihijatar u terapiju uveo antidepresiv. Neurologu se nije javljao u tom periodu. Prilikom operacije pacijent je imao izrazito visok krvni tlak. Poslije operacije je bio smeten, uz halucinacije, najvjerojatnije uzrokovane hipertenzivnom encefalopatijom. Pacijent je zatim premješten na Kliniku za neurologiju KBC-a Rijeka radi modifikacije stimulacijskih parametara i određivanja kronične medikamentozne terapije. U statusu je bio blago vremenski dezorijentiran, psihomotorno ubrzan, govor je bio blago disfatičan s posturalnim tremorom ruku te smetnjama ravnoteže. Učinjena je kompjutorska tomografija (CT) mozga koja nije pokazala nikakve promjene. Za vrijeme boravka modificirani su stimulacijski parametri do zadovoljavajućih rezultata. Točnije, prema *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM TRS)* pacijent je prije postavljanja DBS-a i kada je uređaj bio isključen imao ukupan zbroj 54, a nakon postavljanja DBS-a i kada je uređaj bio uključen ukupni zbroj bio je 10, što znači poboljšanje prema skali za 81,4 %. Unatoč pokazateljima da kod ovog pacijenta konačni ishod DBS-a možda neće biti dobar, pacijent je otpušten kući bez encefalopatskih smetnji sa značajnim smanjenjem tremora. Kvaliteta života pacijenta znatno je poboljšana.

RASPRAVA

Duboka mozgovna stimulacija talamusa postaje standard u liječenju medikamentozno refrakter-

nog esencijalnog tremora i Parkinsonove bolesti. Međutim, u literaturi još nema jedinstvenih konkretnih kriterija za odabir pacijenata niti su još sasvim poznati prognostički čimbenici koji bi utjecali na kratkoročne i dugoročne ishode ovog oblika liječenja⁶. U aktualnim smjernicama *American Academy of Neurology* istaknuto je da odabir pacijenta ovisi o individualnim karakteristikama svakog pacijenta i riziku za razvoj intraoperacijskih komplikacija u usporedbi s mogućnostima provedbe redovitih kontrola prilagođavanja stimula-

U razmatranju pacijenata za duboku mozgovnu stimulaciju nužna je temeljita individualna multidisciplinarna evaluacija. Inicijalnu evaluaciju provodi neurolog, neurokirurg i neuropsiholog. Pažljivim perioperacijskim i poslijeoperacijskim praćenjem i prilagođavanjem stimulacija uz ispravno medikamentozno vođenje može se povoljno utjecati na ishode duboke mozgovne stimulacije kod rizičnih pacijenata.

cijskih parametara. Dva osnovna preduvjeta za DBS su dijagnoza esencijalnog tremora koji ometa svakodnevne aktivnosti te umanjuje kvalitetu života i neuspjeh prve i druge linije medikamentozne terapije unatoč maksimalnim primijenjenim dozama⁷⁻⁹. U ovom slučaju nisu se mogle postići maksimalne preporučene doze zbog nastupa nuspojava (bradikardija uzrokovana propranololom, ošamućenost uzrokovana primidonom itd.) te su primijenjene maksimalne podnošljive doze za ovog pacijenta.

Najvažniji prvi korak jest postavljanje prave dijagnoze, u čemu može pomoći spomenuti konsenzus radne skupine za tremor iz *International Parkinson and Movement Disorder Society* koja klasificira tremor u dvije osi: prema kliničkim karakteristikama i etiologiji. Dijagnoza esencijalnog tremora postavlja se klinički na temelju detaljne anamneze i fizikalnog pregleda. Kao objektivno mjerilo težine samog tremora u uporabi su ljestvice poput FTM TRS. Dodatne pretrage mogu se učiniti da se isključe drugi podliježući poremećaji u kojih je tremor sastavni dio kliničke slike. To uključuje elektrofiziološke testove, slikovne pretrage te serumske i tkivne biomarkere. U prikazanoj pacijenta učinjen je MR mozga, *DaTSCAN* koji

je isključio Parkinsonovu bolest, izmjerene su razine bakra i ceruloplazmina u serumu što je isključilo tremor u sklopu Wilsonove bolesti. Dodatno obilježje koje je govorilo u prilog da se u ovog pacijenta ne radi o Parkinsonovoj bolesti, bila je izolirana pojava tremora bez drugih obilježja parkinsonizma, uz izostanak odgovora na levodopu i ropinirol. Odabir pravog pacijenta za DBS potpuno je individualiziran proces. Ovisi ponajprije o omjeru između stupnja funkcionalne nesposobnosti pacijenta i očekivanim rezultatima ove metode liječenja. Najvažniji ishod liječenja jest bolje funkcioniranje pacijenta, s minimalnim nuspojavama. U kontekstu praktične procjene pacijenta, nesposobnost postaje neprihvatljiva kada ometa osnovne aktivnosti poput jedenja i pijenja, pisanja, brijanja ili kada ometa komunikaciju u slučaju tremora glave i glasnica. To utječe na interpersonalne odnose i pridonosi socijalnoj stigmatizaciji pacijenta, što umanjuje kvalitetu života⁹.

U literaturi su opisani brojni faktori koji mogu utjecati na prognozu i ishode DBS-a^{7,9-11}, a ovisе o svakom individualnom pacijentu. Najčešće opisani jesu razina nesposobnosti i funkcionalna dobit, očekivanja pacijenta, dob, sistemski komorbiditeti, neurološki komorbiditeti i neurokirurške kontraindikacije. Postoje studije koje navode da učinkovitost DBS-a ne mora ovisiti o distribuciji tremora, dobi pacijenta niti o trajanju bolesti¹². Ipak DBS pokazuje bolji učinak na distalni tremor udova za razliku od proksimalnog tremora glave i glasnica. Proksimalni tremor može se umanjiti bilateralnim DBS-om, no nema jasnih dokaza o učinkovitosti DBS-a kod tremora glave i glasnica⁷. U bilateralnom pristupu veća je vjerojatnost nuspojava poput dizatrije, ataksije hoda, parestezije i pada kognicije. Dizatrija je najčešća nuspojava DBS-a koja se pojavila i u prikazanom pacijentu. Budući da su to nuspojave povezane sa stimulacijom, prilagođavanjem parametara stimulacije i praćenjem pacijenta, ove nuspojave mogu se umanjiti ili otkloniti u potpunosti. Međutim, treba biti oprezan kada su dizatrija i disfagija prisutne prije operacije jer može doći do pogoršanja postojećeg stanja. Starija dob povećava rizik za razvoj kognitivnih oštećenja, ali nema dokaza da dob sama po sebi utječe na ishode liječenja DBS-om⁷. Opisani su slučajevi kada je DBS primijenjen u osamdesetogodišnjih pacijenata i

starijih, no zbog komorbiditeta koji prate stariju dob preporučuje se da pacijenti budu biološki mlađi od 70 godina, a neki centri prihvaćaju pacijente do 75 godina⁹. Iako nema formalnih istraživanja, sistemske bolesti poput dijabetesa melitusa, kardiovaskularne bolesti i pretilost koje značajno utječu na životni vijek, predstavljaju veći rizik za razvoj općih kirurških komplikacija. Kod primjene DBS-a moguće su komplikacije poput perioperacijske konfuzije, glavobolje, ishemijske i konvulzije. Intrakranijalna hemoragija s trajnim neurološkim deficitom javlja se u 1 % slučajeva, a rizik raste u osoba s izraženom atrofijom mozga^{7,9}. Demencija, izraženi kognitivni deficit, teški poremećaji ličnosti i alkoholizam smatraju se kontraindikacijama jer pridonose razvoju delirija u perioperacijskom periodu i mogu se pogoršati nakon zahvata. Pacijenti sa srednjim kognitivnim deficitom mogu se uzeti u obzir, ali za to je važna psihološka i neuropsihijatrijska procjena pacijenta⁹. Prikazanom se pacijentu kognitivno stanje pogoršalo u razdoblju dok je donosio odluku hoće li učiniti DBS, što je potvrđeno promjenom MMSE koji je početno iznosio 27/30, a pred sam zahvat 23/30. Poslije operacije bio je smetenog stanja, dezorijentiran, psihomotorno ubrzan i imao je halucinacije, no u ovom slučaju najvjerojatniji razlog tome bio je nagli porast tlaka intraoperacijski i posljedična hipertenzivna encefalopatija. Aktivne psihijatrijske bolesti poput anksioznosti i velike depresivne epizode razlog su za odgađanje DBS-a dok se ne reguliraju terapijom. One više nisu apsolutna kontraindikacija za primjenu DBS-a^{7,9}. Sve navedeno razlog je potrebe za temeljitom multidisciplinarnom evaluacijom pacijenta koja je provedena u prikazanom slučaju. Inicijalnu evaluaciju provodi neurolog, neurokirurg i neuropsiholog¹³. U literaturi postoje studije s dugoročnim praćenjem pacijenata koje govore o sigurnosti i učinkovitosti DBS-a u liječenju medikamentozno refrakternog esencijalnog tremora. Rezultati studija pokazali su ukupno poboljšanje kontralateralnog posturalnog i kinetičkog tremora udova na TRS prosječno 60 – 90 % u prvih godinu dana od implantacije, što je i kod našeg pacijenta zabilježeno. Također, bolja je kvaliteta života sa smanjenom funkcionalnom nesposobnosti pacijenata i boljim općim funkcioniranjem^{12, 14-19}.

Uzevši u obzir sve navedeno iz dostupne literature, u prikazanog pacijenta postojali su pokazatelji da konačan ishod DBS-a možda neće biti dobar. Usprkos tome rezultati su odlični i šest mjeseci nakon zahvata. Starija dob pacijenta, atrofija mozga, razvoj kognitivnih teškoća i hipertenzivna encefalopatija bili su čimbenici rizika za razvoj težih komplikacija. No, pažljivim poslijeoperacijskim vođenjem i postupnim prilagođavanjem stimulacija ishodi liječenja u ovog su pacijenta promijenjeni.

Pacijent je otpušten kući bez encefalopatskih smetnji, sa značajnim smanjenjem tremora prema FTM TRS u odnosu na stanje prije DBS-a te posljedično boljom kvalitetom života. Dakle, uz pažljivo biranje, poslijeoperacijsko vođenje i prilagođavanje stimulacija može se povoljno utjecati na konačne ishode DBS-a. Treba napomenuti da za vrijeme operacije treba strogo kontrolirati krvni tlak jer on može dodatno zakomplicirati stanje.

ZAKLJUČAK

Esencijalni tremor jedan je od najčešćih poremećaja pokreta sa značajnim utjecajem na kvalitetu života koji u polovice oboljelih ne reagira na prvu i drugu liniju medikamentozne terapije. U tim slučajevima treba kao mogućnost liječenja razmotriti DBS VIM. Specifičnost je ovog slučaja to što se u pacijenta s početnim rizičnim čimbenicima starije dobi i atrofijom mozga u procesu obrade razvilo dodatno kognitivno propadanje te intraoperacijski hipertenzivna encefalopatija. Usprkos tome konačan ishod DBS-a bio je odličan. To znači da se pažljivim perioperacijskim i poslijeoperacijskim vođenjem i prilagođavanjem stimulacija može povoljno utjecati na ishode DBS-a. Treba napomenuti da za vrijeme operacije treba strogo kontrolirati krvni tlak jer on može uvelike zakomplicirati stanje.

Izjava o sukobu interesa: Autorice izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33:75-87.
2. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ* 2019;366:4485.

3. Wong JK, Hess CW, Almeida L, Middlebrooks EH, Christou EA, Patrick EE et al. Deep brain stimulation in essential tremor: targets, technology, and a comprehensive review of clinical outcomes. *Expert Rev Neurother* 2020;20:319-331.
4. Larson PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics* 2014;11:465-74.
5. Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 2008;5:26-36.
6. Sandoe C, Krishna V, Basha D, Sammartino F, Tatsch J, Picillo M et al. Predictors of deep brain stimulation outcome in tremor patients. *Brain Stimul* 2018;11:592-599.
7. Chou KL, Tarsy D. Surgical treatment of essential tremor. *U: UpToDate*, Hurtig HI ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 19.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-essential-tremor?source=autocomplete&index=0~1&search=deep%20brain%20stimulation#H1>.
8. Whiting BB, Whiting AC, Whiting DM. Thalamic Deep Brain Stimulation. *Prog Neurol Surg* 2018;33:198-206.
9. Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, Bruno V, Panisset M, Honey CR et al. Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. *Can J Neurol Sci* 2016;43:462-71.
10. Rodriguez RL, Fernandez HH, Haq I, Okun MS. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *Neurologist* 2007;13:253-60.
11. Deuschl G, Bain P. Deep brain stimulation for tremor [correction of trauma]: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17:102-11.
12. Lu G, Luo L, Liu M, Zheng Z, Zhang B, Chen X et al. Outcomes and Adverse Effects of Deep Brain Stimulation on the Ventral Intermediate Nucleus in Patients with Essential Tremor. *Neural Plast* 2020;2020:2486065.
13. Shah N, Leventhal D, Persad C, Patil PG, Chou KL. A suggested minimum standard deep brain stimulation evaluation for essential tremor. *J Neurol Sci* 2016;362:165-8.
14. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008;23:1146-53.
15. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:1550-9.
16. Hyam JA, Pereira EA, McCulloch P, Javed S, Plaha P, Mononey L et al. Implementing novel trial methods to evaluate surgery for essential tremor. *Br J Neurosurg* 2015;29:334-9.
17. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology* 2017;89:1416-23.
18. Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloot P, Fomenko A, Hamani C, Hodaie M et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:474-482.
19. Iorio-Morin C, Fomenko A, Kalia SK. Deep-Brain Stimulation for Essential Tremor and Other Tremor Syndromes: A Narrative Review of Current Targets and Clinical Outcomes. *Brain Sci* 2020;10:925.