

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

A kóros mozgásformák idegsebészeti kezelése

A Parkinson-kór sebészi terápiája

Halász László

VI. évfolyam

Témavezetők:

Prof. Dr. Barzó Pál

Tanszékvezető egyetemi tanár

Dr. Kis Dávid

Klinikai orvos

2014

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	1
1.1.	Sztereotaxiás keretek.....	2
1.1.1.	Leksell-féle sztereotaxiás rendszer	3
1.1.2.	A Riechter-Munding és a Zamorano-Duchovny rendszer.....	4
1.1.3.	Cosman-Roberts-Wells rendszer	4
1.1.4.	Medtronic Nexframe	5
1.2.	A bazális ganglionok funkcionális anatómiája	5
1.2.1.	Felépítés és fiziológiai kapcsolatok	6
1.3.	A bazális ganglionok funkcionális zavarai	7
1.3.1.	Dystonia	9
1.3.2.	A tremor	12
1.3.3.	A Parkinson-kór	14
2.	Módszer	18
2.1.	DBS – Mély agyi stimuláció	18
2.1.1.	A műtéti beavatkozás menete	18
2.1.2.	A beültetett elektródák helyzetének posztoperatív vizsgálata	21
3.	Eredmények	23
4.	Megbeszélés.....	30

1. Bevezetés

A bazális ganglionok rendszerének bonyolult egyensúlyától függő mozgásszabályozás megismerését számos kutató és klinikai szakember tűzte ki céljául. A törzsdúcok elemeinek degeneratív elváltozása következtében megjelenő kóros mozgásformák jelentős mértékben befolyásolják az érintettek és családjuk mindennapjait. Az elmúlt évtizedekben elért új tudományos eredmények megnyitották az utat az említett kórképek háttérében álló sejtbiológiai, szövettani, elektrofiziológiai és molekuláris mechanizmusok tisztázása előtt. A farmakológiai terápiákban rejlő lehetőségek azonban számos esetben korlátozottak és gyakran mindössze a tünetek kezelését célozzák, így a betegségek definitív megoldása sajnos jelenleg is várat magára. A neurológiai és az idegsebészeti ismeretek bővülésével, valamint az informatika fejlődésével olyan új metódusok jelentek meg a mindennapokban, amelyek az említett terápiák kiegészítését vagy akár teljes kiváltását szolgálják, gyakran gyógyszermentes és teljes életet biztosítva a pácienseknek.

A bazális ganglionok funkcionális zavara miatt kialakuló kórképek, mint a Parkinson-kór, a dystonia vagy az esszenciális tremor kezelése a jelen klinikai gyakorlatban is nehézségekbe ütközik. A dopamin szubsztitúciós terápia bevezetése előtt a szakma lehetőségei a tapasztalatok alapján meghatározott célpontok roncsolására korlátozódott. Ezen operációkat a sztereotaxiás célzórendszerek megalkotása és fejlődése biztosította. A dopaminerg szerek felfedezése és széleskörű használatuk, az '50-es éveket követően háttérbe szorította mély agyi struktúrák roncsolásával járó beavatkozásokat. A modern képalkotó eljárások megjelenése azonban újra megnyitotta az utat a sebészeti beavatkozások előtt.

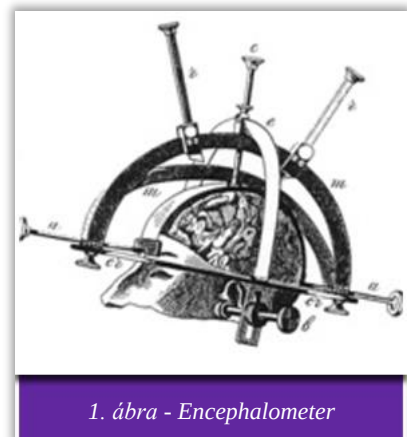
Az MR- és a CT-képalkotás, valamint a számítógépes technológiák fejlődésével a mély agyi területen elhelyezkedő struktúrák identifikálása a rutin gyakorlat részévé vált, a sztereotaxiás kereteken történt módosítások pedig az új képalkotó eljárásokkal való kompatibilitásukat célozta. A keretben már rögzített koponyáról készült felvételekből a tervezőszoftverek alacsony hibahatár mellett képesek a referencia pontok, az ún. fiduciális markerek figyelembe vételével felépíteni azt a háromdimenziós teret, amelyben bármely pont koordinátája igény szerint megadható. Mindez lehetőséget ad mély agyi struktúrák megfelelő vizualizációjára és lokalizációjára. A célpontok meghatározását követően a kívánt képletekbe vezetett elektródákkal az elhelyezkedés elektrofiziológiai regisztráció alapján pontosítható. A véglegesen bevezetett elektródák hatékonyságát bár

számos vizsgálat igazolja, a háttérben zajló folyamatokra még napjainkban is csak elméletek léteznek. Ezek alapján a mély agyi stimuláció valószínűleg a membránpotenciálok és az ionáramlás megváltoztatása, a neurotranszmitterek felszabadulása vagy a neuronok aktiválódási frekvenciájának befolyásolása révén fejt ki gátló hatását. Az ablatív beavatkozásokkal szemben a neuromoduláció kifejezett előnye, hogy jellegéből adódóan potenciálisan reverzibilis. Mindezen okok a mély agyi stimulációt a modern sebészi terápia alacsony kockázatú lehetőségévé teszik a kóros mozgásformák kezelésében.

Ezen szakdolgozat célja, hogy a rendelkezésre álló szakirodalom és klinikai dokumentáció alapján a teljesség igénye nélkül bemutassa a Parkinson-kór sebészi terápiáját és rávilágítson az operatív megoldásban rejlő lehetőségekre. Mindemellett kitér a jelen farmakológiai terápia előnyeire és korlátaira is, valamint említést tesz a legújabb tudományos eredményeken alapuló technikák alkalmazási területeiről.

1.1. Sztereotaxiás keretek

A modern gyakorlatban alkalmazott háromdimenziós koordinátákon alapuló rendszerek az operatőr kezében lehetőséget adnak a legfinomabb agyi struktúrák pontos identifikálására és megközelítésére. Az első eszközök megjelenése az 1800-as évek végére tehető, amikor Dmitrij Zernov (1843 – 1917), a Moszkvai Egyetem antropológus professzora megalkotta az általa encefalométerként (1.ábra) elnevezett célzóeszközt. Tanítványa, Nyikolaj Altuchov, a



bőrfelszínre vetített szélességi és hosszúsági körök alapján határozta meg bizonyos anatómiai képletek elhelyezkedését. Robert Henry Clarke és Sir Victor A. H. Horsley 1906-ban a British Medical Journalban, majd két évvel később a Brain című szaklapban publikálták munkájukat, melyben olyan háromdimenziós koordináta rendszer megalkotásáról nyilatkoztak, amely a tér mindhárom irányában, x, y, valamint z koordináták alapján képes az anatómiai képlet pontos feltérképezésére. A sztereotaxia elnevezés is az említett két kutató nevéhez fűződik és a görög „stereo”, azaz „háromdimenziós”, valamint „taxis”, azaz „elrendezés” szavakból származtatható. Az elkövetkezendő évek számos új, eltérő vagy hasonló eszközök megalkotását

eredményezték, a kutatók céljai mögött pedig esetenként finansziális vagy elméleti problémák álltak.

A komputertomográfia és az MR képalkotás megjelenését követően, valamint a számítógépes szoftverek fejlődésével lehetőség nyílt a mély agyi területeken elhelyezkedő célpontok meghatározására. Mindez megnyitotta az utat a sztereotaxiás beavatkozások széleskörű alkalmazása előtt, betegre szabott, egyéni anatómiai viszonyok alapján, az empirikus standard térképes célmeghatározást háttérbe szorítva.

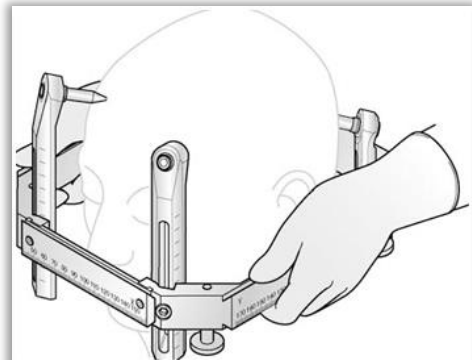
A központi idegrendszer bonyolult kapcsolatrendszerei és szofisztikált felépítése egyaránt megkövetelik az operátor precizitását és a páciens anatómiai sajátosságainak pontos ismeretét a sztereotaxiás keret felhelyezését megelőzően. Az eltérő modalitással készült MR-felvételek és a kontrasztos MR-képalkotás segítségével megjelenített vascularis és parenchymás szerkezetek kiváló tájékozódási pontokként szolgálhatnak a preoperatív tervezés alatt.

1.1.1. Leksell-féle sztereotaxiás rendszer

A Lars Leksell által megalkotott tervezőkeret első változata 1949-ben az egyszerűség és a könnyű kezelhetőség jegyében született. Az elkövetkezendő évek alatt megjelent, számos finomításon átesett verziók is ezen elveket követték, illetve lehetővé tették a kompatibilitást képalkotó eljárások széles skálájával.



2. ábra – A Leksell-féle keret elemei



3. ábra – A Leksell-féle keret felhelyezése

A keret három fő elemből épül fel (2.ábra), amelyek x, y, valamint z koordináták alapján határozzák meg a keret középpontját, ami a célponthoz lehető legközelebb eső pont. A páciens fején rögzített koronához (base ring) (3.ábra) két kiegészítő segítségével kapcsolható az x koordinátának helyet adó ív. Az említett két kiegészítő elemen állítható be az y és a z koordináta. Az x koordináta a bal-jobb, azaz laterolateralis, az y az

anteroposterior, a z pedig a superoinferior pozíciókat jelzi. A keret lokális anesztézia mellett helyezhető fel és a koponyacsontokhoz négy csavar rögzíti.

1.1.2. A Riechter-Mundinger és a Zamorano-Duchovny rendszer

Az 1940-ben Traugott Riechert által kifejlesztett sztereotaxiás rendszert Fritz Mundinger fejlesztette tovább. Az 1990-es években ez az eszköz szolgáltatta az alapot a Zamorano-Duchovny rendszernek. Mindkét eszköz képes az intracranialis beavatkozások széles skáláját kiszolgálni, beleértve az újabb eljárásokat is. Az RM-, valamint a ZD-rendszer előnye, hogy az ívközpontú rendszerekkel szemben a target nem kizárólag a középpontban helyezkedhet el, a hátránya azonban, hogy beállítása bonyolult és bármely koordináta változása a célpont helyzeti eltérését eredményezi.



Az RM-rendszer (4.ábra) alapja egy legtöbbször titánból készült gyűrű, amit négy csavar rögzít a koponyához. A gyűrűhöz kapcsolódó célzóív három ponton illeszkedik, kiváló stabilitást biztosítva ezzel. A rendszer része egy fantom, amelyen az x,y,z koordináták beállításával ellenőrizhetők a szoftver által megadott értékek. Mindez fényt deríthet az esetleges pontatlanságokra is, növelve a rendszer megbízhatóságát.

A ZD-rendszer alapja megegyezik az RM-rendszerénél használt gyűrűvel. A különbség a célzóívben fedezhető fel, ami ebben az esetben nem egy félkör, hanem mindössze 3/8 kör, emellett egy ponton rögzíthető, négy csatlakozási területen.

1.1.3. Cosman-Roberts-Wells rendszer

CRW-keret az 1970-es évek végén Russer Brown, Ted Roberts és Trent Wells által megalkotott rendszer továbbgondolása. A CRW-rendszer (5.ábra), a Leksellhez hasonlóan ív központú, azaz a célzóív sugarához mérten a bevezetett eszköz vége és így maga a célpont is mindig az ív által definiált kör középpontjában van. A CRW-keret felépítéséből adódóan átmenetet képez a Leksell- és az RM-rendszerek között, mert amellett, hogy kialakítását tekintve ívközpontú, rendelkezik egy az ellenőrzést lehetővé tévő



fantommal is. A rendszer, kialakításának köszönhetően az egyik legsokoldalúbb, és talán az alkalmazott eszközök közül a legnagyobb mértékű szabadságot biztosítja a behatolások szögének és irányának megválasztásában.

1.1.4. Medtronic Nexframe

A Nexframe a Medtronic által kifejlesztett keret nélküli sztereotaxiás rendszer. Az eszköz a páciens koponyájához rögzített „base ring”-ből és az ahhoz csatlakozó „socket assembly”-ből áll. Ez utóbbi szabadon rotálható és elcsúsztatható az ívelt rögzített alapon, ezzel egy 50°-os, kúp formájú szabad mozgásteret biztosít a célzás során. A kúp csúcsa minden esetben a furatlyukhoz illeszkedik. A navigációban egy a „base ring”-hez kapcsolt elemet figyelő optikai követőrendszer és hat lokális anesztézia mellett a



6. ábra - Medtronic Nexframe

koponyába helyezett referencia pont segíti az operatórt. A Nexframe egyik legnagyobb előnye, hogy az említettek következtében nem igényli a páciens fejének állandó rögzítettségét szemben a korábbi elveken alapuló sztereotaxiás eszközökkel, a hátránya azonban, hogy mindössze néhány milliméteres korrekciókat enged a műtét alatt és felépítéséből adódóan, alkalmazása pontatlanságokhoz vezethet. [1] [2]

1.2. A bazális ganglionok funkcionális anatómiája

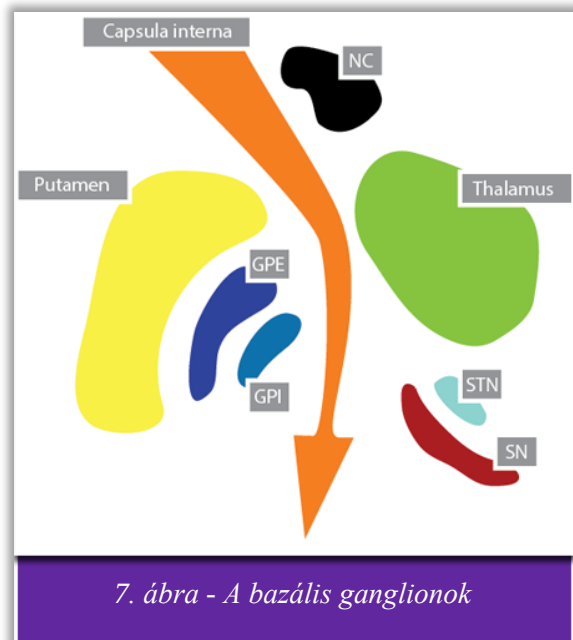
A bazális ganglionok, valamint a mozgáskontrollban résztvevő további struktúrák, mint bizonyos, az agytörzsben és a thalamusban helyet foglaló magok funkcionális kapcsolatának elmélete Samuel Alexander Kinnier Wilson nevéhez vezethető vissza. 1912-ben a Brain című szaklapban publikált eredményei nemcsak a hepatolenticularis degeneratio hátterére világítottak rá, de egyaránt olyan kapcsolatrendszerek létezését is felvetették a neurológia történetében először, amelyre a szerző, mint extrapyramidalis rendszer hivatkozott. [3]

Az ismeretek gyarapodásával azonban a klasszikus, Wilsoni extrapyramidális rendszer fogalma, mint olyan, számos elvi buktató miatt egyre kevésbé használatos. Maga a kifejezés minden, a pyramis pálya mellett létező motoros pályarendszerre és az azokat alkotó elemekre utal. Mivel az utóbbiak feladata nagymértékben eltér, így pontosabb a funkcionális alapú osztályozás használata. Ennek értelmében a bazális ganglionok

rendszerére és a cerebellumra hivatkozhatunk. Az eredeti elnevezéshez ragaszkodva az extrapyramidális rendszer részének tekinthetők a direkt corticalis afferensekkel rendelkező nucleus ruber és formatio reticularis is, amelyek a rubrospinalis, valamint reticulospinalis pályák eredői. Bár Wilson vizsgálatai felvetették a pallidorubralis kapcsolat jelenlétét, ezen elméletét más kutatók több alkalommal támadták. [4] A háttérben meghúzódó bonyolult hálózat felderítésével az eredeti fogalom is átalakulni látszik. Mivel a bazális ganglionok által feldolgozott információk javarészt a premotoros és a supplemotoros motoros területekre, így végül a primer motoros areára vetülnek, egyes szerzők a prepyramidális elnevezést preferálták. [5]

1.2.1. Felépítés és fiziológiai kapcsolatok

A nucleus caudatus (NC), a nucleus lentiformis alkotó putamen és globus pallidus (GP), a nucleus subthalamicus (STN), valamint a substantia nigra (SN), a thalamussal és egymással alkotott szoros kapcsolataik révén építik fel a bazális ganglionok rendszerét. A capsula interna által mindössze részelegesen elválasztott nucleus caudatus és putamen együtt a corpus striatum alkotói. (7. ábra)



Direkt és indirekt útvonal

A fent említett elemek közötti kapcsolatok két élettanilag elkülönülő útvonalat hoznak létre. A *direkt útvonal* esetében az agykéreg számos területéről érkező glutamáterg, valamint a substantia nigra pars compacta (SNpc) által genertált dopaminerg excitátoros impulzusok a striatum aktiválása révén gátolják a globus pallidus internust (GPi). Így az eddig gátlás alatt álló ventralis anterior (VA) és ventralis lateralis (VL) thalamus területek aktiválódása figyelhető meg, amely végeredményképp lehetővé teszi az adott mozgás kivitelezését. A GPi-hoz hasonlóan a substantia nigra pars reticularisra (SNpr) is mint kimeneti magra tekinthetünk, mivel idegsejtjeinek axonjai ugyancsak a thalamus VA, valamint VL magjaihoz haladnak és azokra inhibitoros hatást fejtenek ki. Az *indirekt útvonalnál* ezzel szemben a putamen gamma-amino-vajsavat (GABA) és encephalint

tartalmazó neuronjaiból eredő inhibitoros jelek hatására a globus pallidus externus (GPe) gátlása miatt az STN aktiválódásával kell számolnunk. Az STN aktiválja a GPi-t, ezzel gátlás alatt tartja a VA és VL thalamust.

Hyperdirect pathway

Az elmúlt 10 év kutatásai a cortex, az STN, valamint a GPi közötti közvetlen kapcsolatrendszer lehetőségét vetették fel. A Nambu és munkatársai által 2000-ben közölt eredmények szerint, a cortex direkt stimulálását követően a neuronok aktiválódására utaló jelek rövid latencia mellett az STN-ben majd a GPi-ban is megjelentek. Az STN roncsolása után ez utóbbiak detektálására az elkövetkezendőekben nem volt lehetőség. További vizsgálatok kimutatták, hogy cortex motoros területeiről induló, a striátumot elkerülő útvonal, a direkt és indirekt útvonalakkal ellentétben, jelentősen gyorsabb átvezetéssel képes excitátoros hatást gyakorolni a globus pallidus neuronjaira.

A motoros kéreg felől érkező impulzusok a GPi aktiválásán keresztül a motoros thalamus területek extenzív gátlását eredményezik. Ezalatt a direkt körön keresztül párhuzamosan futó ingerületek a GPi adott neuronjainak gátlásával bizonyos thalamikus idegsejtek aktiválódását okozzák, egy adott motoros program inicializációjának lehetőségét biztosítva. Így az indirekt kör aktiválódásának oka valószínűsíthetően a nem kívánt motoros tevékenység gátlásában keresendő. [6]

Egyéb kapcsolatrendszerek

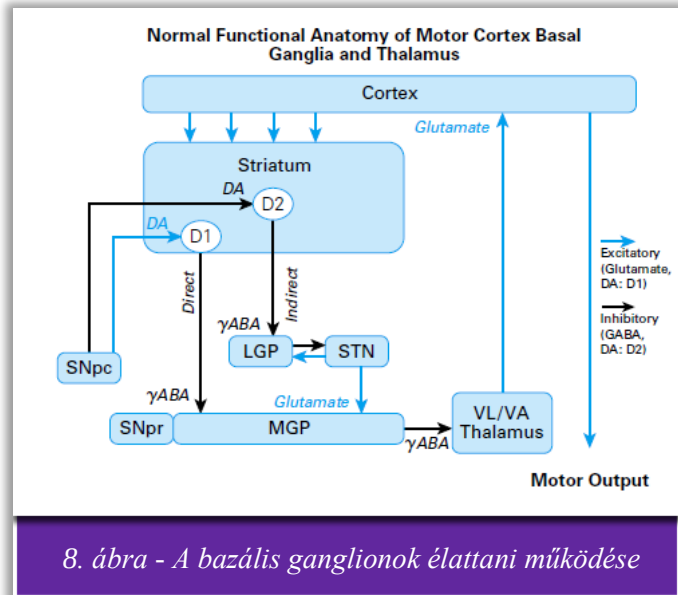
Az elmúlt évek kutatásai rámutattak arra, hogy a bazális ganglionok közvetett corticalis efferenciái számos, egymással párhuzamosan futó pályát foglalnak magukba, amelyek bár a korábban említett prepyramidális rostokkal haladnak, mégis azoktól függetlenül a frontális lebeny eltérő területei felé projiciálnak [7]:

- a premotoros area felé haladó prototipikus motoros kör
- a frontális tekintési központ felé haladó oculomotoros kör
- a dorsolateralis prefrontalis cortex, valamint
- a laterális orbitofrontalis cortex felé haladó pályák
- a medialis orbitofrontalis cortex felé haladó limbikus kör

1.3. A bazális ganglionok funkcionális zavarai

A törzsdúcok közötti kommunikáció számos aktiváló és gátló hatású neurotranszmitternek köszönhető. Az SNpc-ban is szintetizálódó dopamin az utóbbi évek

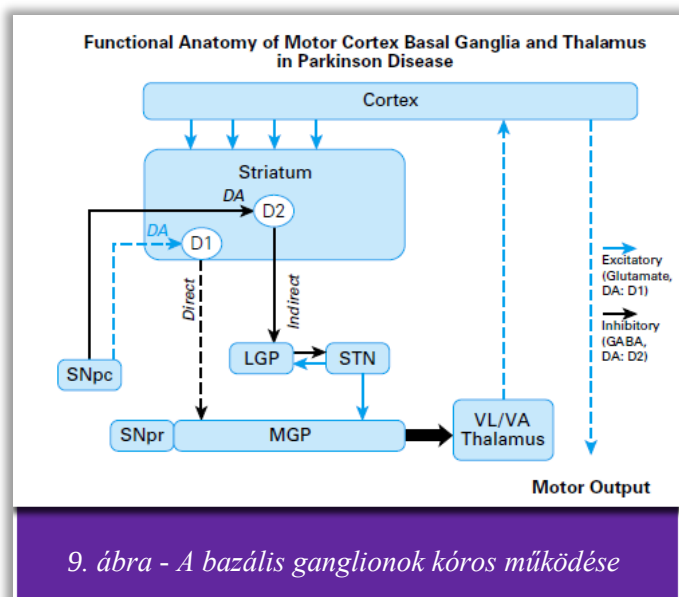
kutatásai alapján szerteágazó szerepet tölt be különféle neurológiai szabályzó folyamatokban, ami főként a dopamint kötő receptorok változatos megjelenésének tulajdonítható. A tudomány mai álláspontja szerint öt postsynapticus dopamin receptor típus ismert. A striatumban ezek közül az adenyl-cikláz aktivitását fokozó



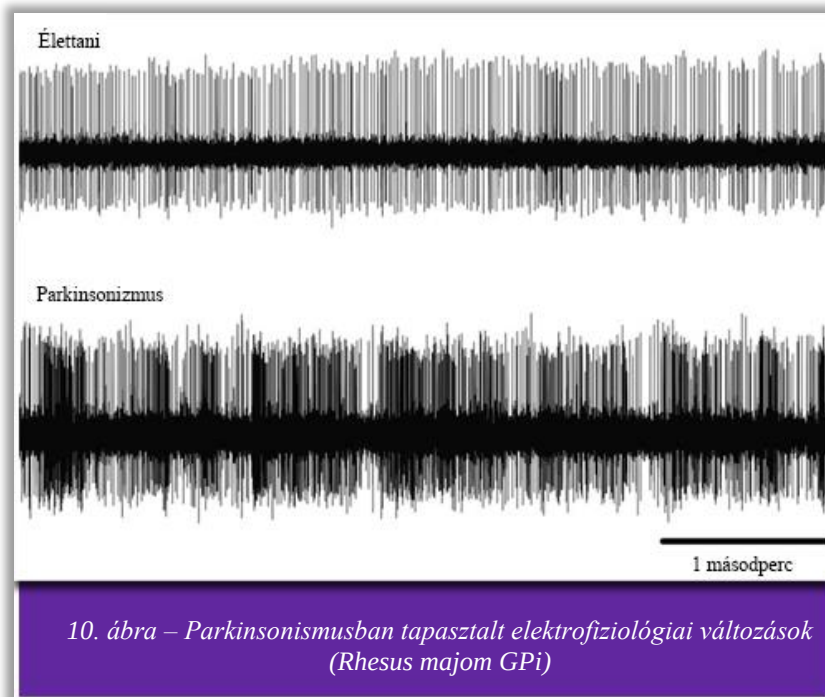
D1 és az említett enzim aktivitását gátló D2 receptorok találhatók. A D1 receptorok dopamin kötése a direkt kör aktivitását fokozza, míg a D2 receptorok konformáció változása az indirekt körre gyakorol gátlást. (8.ábra) A D3 receptorok a nucleus accumbensben, D4 receptorok a frontális lebeny és a limbikus rendszer elemeiben, a D5 receptorok pedig főként a hippocampusban találhatók. Ennek értelmében a dopamin hiánnyal járó kórképek terápiája nemcsak az adott betegség tüneteinek megszűnését eredményezheti, hanem számos egyéb mellékhatás okozója is lehet.

A korábban leírtak alapján a dopamin deficit a direkt és az indirekt útvonal közötti élettani egyensúly felborulását eredményezi. A D1 receptorok dopamin kötése nélkül a direkt kör aktivitása csökken, a D2 receptorok indirekt körre gyakorolt gátló hatása hiányában az indirekt kör aktivitása fokozódik és thalamus VA/VL magjai GPi jelentős mértékű gátlása alá kerülnek. (9.ábra)

Az itt ismertetett elmélet azonban több esetben nem állja meg a helyét, ugyanis a neuronális dysfunctiot nem sikerült a modellnek megfelelően igazolni vagy reprodukálni. Sem a GPe-ban



vagy a VA/VL thalamusban létrehozott léziók, sem a GPi aktivitását befolyásoló szerek lokális adagolása nem váltotta ki a várt tüneteket. Az új szakirodalmi eredmények ezért a különféle magok individuális „tüzelési” mintázatváltozásaival próbálják magyarázni a bazális ganglionok funkcionális zavarát. (10.ábra) [8] [9]



1.3.1. Dystonia

A dystonia elnevezés olyan heterogén betegségcsoportra utal, amelyre akaratunktól független izomkontrakciók jellemzőek. A tünetek jelentős mértékben korlátozhatják a páciensek mindennapjait. A betegség gyógyszeres kezelése sajnos jelen gyakorlatban sem mindig megoldott és csak a betegek elenyésző részénél várható minőségbeli javulás rendszeres terápia mellett.

A primer dystonia háttérében nem fedezhető fel kiváltó ok, nem található strukturális eltérés és nem társul vele egyéb neurológiai kórállapot. Többségük idősebb korban jelentkezik, fokális vagy szegmentális eloszlást mutat és csak 10%-ukban tapasztalható generalizált progresszió. Ezzel szemben a szekunder dystoniák háttérében más kórfolyamatok vagy strukturális eltérések is kimutathatók.

A dystonia kialakulásának elméletei

A dystonia hátterében a basalis ganglionok funkcionális zavara állhat. Egyes elméletek az excitátoros funkcióval bíró direkt és az inhibitoros jelleggel rendelkező indirekt útvonalak közötti egyensúly felbomlásával magyarázzák a kóros mozgások létrejöttét. Más megfontolások szerint a direkt útvonal és az indirekt útvonal az agonista és az antagonist izomszövetek kontrakciójának összehangolását végzi, így a két útvonal közötti funkcionális zavar magyarázná a szimultán kontrakciók megjelenését. [10]

Dystonia musculorum deformans

A kórkép első leírója, Schwalbe, három testvér betegségéről számolt be 1908-ban. Néhány évvel később 1911-ben, Oppenheim a dystonia musculorum deformans elnevezést javasolta a kór állapot leírására. Még ugyanebben az évben Flatau és Sterling eredményeik alapján a betegség örökletes hátterét vették fel, amit Eldridge is megerősített 60 évvel később. Napjainkban, a molekuláris genetikai vizsgálatoknak köszönhetően több, mint 10 dystonia típust különíthetünk el. A kórkép leggyakoribb formáját okozó mutáció a 9-es kromoszóma q karján elhelyezkedő DYT1 génhez köthető és a torsin A fehérjét érinti, illetve domináns öröklődést mutat. A hibás gént hordozók esetében a tünetek már gyermekkorban megjelennek és ezt követően fokozatosan progrediálnak, eleinte csak egy végtagot, később szinte a test összes izmát érintve.

Az izmok kontrakciója következtében akarattól független, természetellenesnek tűnő csavaró mozgások figyelhetők meg, amelyek kezdetben alig, később azonban súlyos mértékben akadályozzák a betegeket mindennapjaikban. Az összehúzódások jellemzően az



11. ábra - Dystonia musculorum deformans

agonista és az antagonist izmokban egyszerre jönnek létre és frekvenciájuk a betegség előrehaladtával fokozatosan növekszik. (11. ábra) A fej és a nyakizmok érintettsége kapcsán a kórkép gyakran blepharospasmus, dysarthria, esetleg dysphagia, vagy torticollis képében kezdődik, de megjelenhet akció tremor és a végtagok choreoathetosisaként is. A spasmusok terjedése és frekvenciájuk növekedése a test

torzióját eredményezi, nem ritka a gerinc háromdimenziós eltérése miatt kialakult scoliosis sem.

A betegség primer jellegéből adódóan a vizsgált alanyokban nem fedezhető fel strukturális eltérés vagy egyéb kiváltó ok. PET scan vizsgálatok egyedüli eltérésként a cerebellumban, a nucleus lenticularisokban, valamint a supplementer motoros területeken felfedezhető hypermetabolismust írták le.

Fokális és szegmentális dystoniák

A fokális dystoniák egy adott testrészt érintenek, a szegmentális dystonia két egymás mellett elhelyezkedő testrész betegségét jelölő fogalom. Mindkét forma létrejöhet primer és szekunder okból egyaránt.

A torticollis (12.ábra) felnőttkorban, általában az 50 évesek körében jelentkezik és a nyakizmok érintettsége miatt a fej elhajlásával vagy egy adott irányba történő csavarodásával jár. A kórkép lassú progressziójával a páciens kezdeti kompenzációs törekvései, mint például a fej ellenkező irányba kényszerítése kézzel, mind kevésbé hatásosak és a kórkép a fej adott irányú rögzülésével végződik, amit a kontraháló izom hypertrophiája és állandó fájdalma kísér.



A blepharospasmus felnőtt korban kialakuló, legtöbbször nőket érintő fokális dystonia. A szemek nyitvatartásának képtelensége megnehezíti a páciensek mindennapjait és az esetek 15%-ában funkcionális vaksághoz vezethet. Megjelenhet önállóan vagy kísérhet torticollist, esetleg más dystoniával járó állapotot.

Dopaminra reagáló dystonia (DRD)

A DRD jellemzően gyermekkorban kezdődő betegség, de megjelenhet felnőttkorban is. A tünetek gyakran a Parkinson-kórban tapasztaltakra emlékeztetnek, posturalis instabilitás és bradykinesia képét mutatják. A kórképek hátterében rejlő mutáció GTP cyclohidroláz 1 enzim funkcióvesztését eredményezi, amely a biogén aminok, köztük a dopamin szintézisében is szerepet játszó tyrozin-hidroxiláz kofaktorának előállítását képtelenségével jár. Alacsony dózisu dopamin exogén pótlásával a betegek tünetei megszüntethetők, a Parkinson-kórban tapasztalt mellékhatások megjelenése nélkül.

A dystonia gyógyszeres terápiája

A generalizált dystonia kezelése komoly akadályokat gördít a kezelőorvos elé, ugyanis a legtöbb terápiás próbálkozás ellenére a tünetek csak kis mértékben javíthatók. Az első választandó szer azokban az esetekben, amikor a tünetek hátterében egyéb kezelhető kórkép nem igazolódik, antikolinerg hatással bíró trihexifenidil vagy biperiden. A fokális dystoniák kezelésében botulinum toxin periodikus adagolása lehet a megfelelő lépés, a blepharospasmus pedig jól reagálhat clonazepamra. A DRD-ben szenvedő betegek, a korábban már említettek alapján kiválóan kezelhetők dopamin szubsztitúcióval. [11]

1.3.2. A tremor

A tremor akaratunktól független, ritmikus, oszcilláló mozgásokkal jellemezhető tünetegyüttes. Fiziológiásan is fennálló formája legtöbbször mindössze kinyújtott ujjak mellett figyelhető meg vagy speciális műszeres vizsgálat segítségével detektálható, frekvenciája pedig 8 – 12 Hz környékére tehető. A hátterében rejlő élettani körülmények jelenleg sem teljesen tisztázottak és aktív kutatások tárgyát képezik. Bizonyos elméletek szerint az egészséges szervezetben is kialakuló tremor a nyújtási reflex, a bazális ganglionokból, valamint thalamusból érkező ingerületek, illetve az adott testrész intrinsic rezonancia jellemzőinek és bizonyos kardiológiai faktorok összességének tulajdonítható. [12]

A patológiás tremor mindezekkel szemben főként a végtagok disztális részén jelentkezik, de érintheti a proximális területeket, a fejet, az állat vagy ritkán a törzset is, illetve csak éber állapotban észlelhető. A modern diagnosztikus elvek szerint a patológiás tremorok öt szempont alapján jellemezhetők, ezek a remegés intenzitása, frekvenciája, szimmetricitása, az érintett területek és a kóros mozgást kiváltó testhelyzet.

A patológiás tremor kialakulása mögött rejlő kórélettani eltéréseket számos tanulmány vizsgálta. Jelen álláspontok szerint, a remegést a törzsdúcokban és a thalamocorticalis kapcsolatokban, valamint a cerebello-thalamo-corticalis pályarendszerekben észlelhető, elektrofiziológiai vizsgálatokkal a tremorral szinkron neuron kisüléseknek imponáló pacemaker impulzusok okozzák. Az elméleteket megerősítik azon sebészeti beavatkozások is, amelyek az említett területek célzott roncsolásával képesek a tünetek megszüntetésére.

Az esszenciális tremor

Az esszenciális tremor az egyik leggyakoribb kóros mozgászavarral járó állapot, incidenciája 20 és 40 éves kor környékére tehető. A betegség tipikus jellemzője, hogy háttérben nem fedezhető fel egyéb neurológiai eltérés és egy adott család több tagjánál is megjelenhet. Tünetek általában mindkét felső végtagon egyszerre, szimmetrikusan kezdődnek és az idő előrehaladtával fokozatosan romló állapot mellett kiterjedhetnek a fejre is, azonban bizonyos esetekben a fejtremor akár meg is előzheti a kezek remegését. A fejtremor poszturális jellegéről árulkodik, hogy a fej támogatása mellett a remegés teljes mértékben megszűnhet. Elektromyographiai vizsgálatok segítségével igazolható, hogy a tremor legtöbbször az agonista és antagonistista izmok szinte szimultán, frekvens kontrakciójának köszönhető és csak ritkábban tapasztalható azok alternáló összehúzódása.

Az esszenciális tremor gyógyszeres terápiája

Az esszenciális tremor különlegességét adja, hogy a nem alternáló izomkontrakciókkal jellemezhető formában szenvedő betegek 70%-ának tünetei már akár kevés etanol tartalmú ital elfogyasztása után is megszűnnek, azonban a hatás elmúltával alkalmanként a tünetek súlyosabb mértékű fellángolása látható. A jelen klinikai gyakorlatban β -adrenerg antagonisták alkalmazhatók, úgymint a propranolol vagy egyéb, kevesebb mellékhatással rendelkező típusok, például a metoprolol vagy az atenolol. Azon páciensek, akik nem tolerálják az említett szereket, nagymértékű hányingerről, bradycardiáról, hypotensioról, szédülésről számolnak be, vagy körükben a terápia hatása elenyésző, anticonvulsiv kezelésben részesíthetők, esetükben primidon, gabapentin vagy esetleg topiramát alkalmazható. Az alternáló összehúzódásokkal járó tremor kezelésében a lehetőségek korlátozottak, néhány beteg megfelelően reagálhat clonazepamra. [13]

1.3.3. A Parkinson-kór

Első leírója, James Parkinson, tiszteletére elnevezett kórkép lassan két évszázada, 1817 óta ismert a neurológiai gyakorlatban. A degeneratív elváltozásokkal kísért kórállapot első tünetei 40 és 70 éves kor között jelentkeznek, a világ lakosságának 0,3%-át érintik és a 60 év feletti populációban előfordulási gyakorisága megközelíti a 2%-ot. A betegség etiológiájában genetikai faktorok és környezeti hatások egyaránt felfedezhetők. Az utóbbi főként az 50 év felett kezdődő esetekre jellemző és a Parkinson-kórban szenvedő betegek 95%-át teszi ki.

A Parkinson-kór genetikai háttere

A Parkinson-kór genetikai predisponáltságának lehetőségét igazolja, hogy bár egypetűjű ikrek esetében, amennyiben a kórkép tünetei mindössze az egyik testvérnél jelennek meg, PET scan vizsgálatok segítségével bizonyos fokú neuronális dysfunkció a tünetmentes testvérek 75%-ánál is kimutatható. [14] A familiáris eredetű esetek megközelítőleg 5%-át adják a Parkinson-kórban szenvedő pácienseknek. A betegség hátterében több mint 12 mutációt azonosítottak. A 4-es kromoszóma q karján elhelyezkedő α -synucleint kódoló PARK1 gén az autoszóm domináns öröklésmentet mutató esetekért felel. Az α -synuclein élettani szerepe jelenleg sem tisztázott és aktív kutatások tárgyát képezi. Egyes elméletek szerint, az agyban nagy mennyiségben előforduló, mindössze 140 aminosavat tartalmazó fehérje a szinaptikus transzport és a neurotranszmitter képzés modulátora. Kóros esetben azonban az α -synuclein az intraneuronális eosinophil cytoplasmatus protein aggregátumok, az úgynevezett Lewy-testek alkotója, amelyek potenciálisan toxikus hatásokkal bírnak a központi idegrendszerben. [15] Az autoszóm recesszív öröklődést mutató, a 6-os kromoszóma q karján ülő PARK2 gén hibás parkin proteint kódol. A parkin fehérje eltéréséből adódó állapot a Parkinson-kór korai kialakulását okozhatja, így a betegség már akár 20 – 40 éves kor környékén is megjelenhet. Más gének, mint az UCH-L1 (PARK5), a PINK1 (PARK6) vagy a DJ-1 (PARK7), az ubiquitin-proteasoma rendszer és a mitochondriumok dysfunkcióját okozzák. Az α -synuclein degradációja az említett rendszerek aktív közreműködésével zajlik. A proteasomák által lebontandó proteinek ATP felhasználása mellett ubiquitint kötnek, de maga a degradációs folyamat is ATP dependens. Ennek értelmében az ubiquitin-proteasoma rendszer eltéréseiből vagy a mitochondriális zavarokból eredő ATP hiány elősegítheti a toxikus tulajdonságokkal rendelkező fehérjék megjelenését és ezzel, a velük kapcsolatos kórállapotok létrejöttét is. [16]

A Parkinson-kór legprominánsabb patológiai eltérése a pigmentált neuronok apoptosisa a substantia nigra, a locus ceruleus és a nucleus dorsalis nervi vagi területén. Az életben maradt sejtek emellett nagy számban tartalmazzák a korábban említett intracelluláris eosinophil Lewy-testeket. A sejtpusztulás ugyancsak megfigyelhető más idegrendszeri struktúrákban, mint például a substantia nigra közelében elhelyezkedő mesencephalikus formatio reticularisban, a putamenben, a nucleus caudatusban, a pallidumban, de a szimpatikus ganglionok egy részében is.

Az ismertetett struktúrák károsodását jelentős dopamin deficit kíséri, a nigrostriatalis rendszerben jelentkező neurotranszmitter hiány pedig a kórkép tipikus tüneteinek megjelenését eredményezi. A betegen nyugalmi tremor figyelhető meg, mozgása lassul, testtartásbeli instabilitások jelentkeznek és rigoros tónusfokozódás tapasztalható. Kezdetben gyakori a hát-, nyak- vagy vállfájdalom, amit a betegek többsége sokszor figyelmen kívül hagy. A kórkép progressziójával egyéb kiegészítő tünetek is megjelenhetnek, mint a ritka pillacsapások, a mimikaszegény arc. A páciensek írásképe jelentős mértékben romlik, ún. mikrographia jelentkezik, a beszédhangjuk pedig monoton, hadaró és elkent jelleget ölt. A posturalis instabilitás következtében a járás csoszogóvá válik és gyors léptekkel jelentkező kompenzáció, ante- vagy retropulzió figyelhető meg a beteg törzsére kifejtett erőhatást követően, ami a test helyzetét biztosító reflexek hatékonyságának csökkenésével magyarázható. A nyugalmi tremor az esetek 20%-ában csak a kezeken figyelhető meg, de megjelenhet a karokon, az állon, a nyelven, a szemhéjakon vagy a lábakon is. A kórkép tipikus jegye, az ujjak ún. pirulasodró remegése. A tremor aszimmetrikus, gyakran a test egyik oldalán kezdődik és ezt a jelleget a betegség progressziója alatt is megtartja. Az alternáló izomkontrakciók akaratlagos mozgások megindításával jelentős mértékben csökkenhetnek, teljes relaxáció mellett pedig akár el is tűnhetnek. A kimerültség vagy az izgalom fokozzák a tremor amplitudóját, azonban frekvenciája mindig állandó marad. Ugyancsak kardinális tünetnek tekinthető, gyakran a betegség előrehaladott állapotában tapasztalható, az alternáló izmokban passzív mozgítás mellett megjelenő tónusfokozódás is. A rigor mellett érzékelhető fogaskerek tünet, azaz a mozgatott végtag rövid ideig tartó „fellazulása” könnyebben kiváltható, amennyiben a páciens a másik kezével valamilyen koncentrációt igénylő akaratlagos mozgást végez. A motoros tünetek mellett előfordulhatnak autonóm zavarok is. Gyakori a vizelettartási zavar, az obstipáció, de

megfigyelhető orthostaticus hypotensio és akár syncope is. Egyes esetekben a felsorolt tünetek mellett kognitív megláthatás, dementia és depresszió is jelentkezik.

A Parkinson-kór gyógyszeres terápiája

A Parkinson-kór ideális terápiája egy olyan szer kifejlesztését kívánja meg, amely meggátolja vagy akár visszafordítja a neuronok degenerációját. Ennek hiányában neurotranszmitter deficit következtében megjelenő tünetek terápiája az egyetlen lehetőség.

Az '50-es években Arvid Carlsson, majd később George Cotzias és munkatársai is igazolták, hogy az L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) adagolása mellett a Parkinson-kór jeleit mutató beteg tünetei megszüntethetők vagy jelentős mértékben csökkenthetők. Az L-DOPA a mai klinikai gyakorlatban is szerves részét képezi a Parkinson-kór kezelésének. A szer decarboxiláz inhibitorokkal, benzarziddal vagy carbidopával kombinált formában ellenáll a periférián is megtalálható DOPA-decarboxiláz enzimnek, így hatása kizárólag a központi idegrendszerre korlátozódik. Emellett az L-DOPA plazma félélet ideje és ezzel együtt hatása is megnyújtható catechol-O-metiltranszferáz inhibitorok (entacapone, tolcapone) párhuzamos adagolásával. A vér-agy gáton átjutott L-DOPA a továbbiakban a még életben maradt nigrális sejtekben dopaminná alakul. A kórkép progressziója során az SNpc sejtjeinek további pusztulása miatt súlyos mellékhatások megjelenésével kell számolni, amelyek 5 éven belül a páciensek 70-75%-át érinthetik. Az On-Off jelenség, a beteg gyors és megújthatatlan állapotromlása, amely során a kezdeti tünetmentes állapotot akár percek alatt dyskinesisek válthatják fel. A háttérben SNpc neuronpusztulása, így az L-DOPA, valamint a dopamin tárolási kapacitásának csökkenése és striatum sejtjeinek dopamin iránti fokozódó hypersensitivitása állhat.

Bár dopamin agonisták, úgymint a bromocriptin, pergolid, ropinirol vagy pramipexol alkalmazásával kivédhetők az említett mellékhatások, használatukat mégis korlátozhatja a receptorokon kifejtett kisebb mértékű hatásuk. Kevésbé potens jellegük miatt bizonyos betegeknek nagyobb dózisok beállítása válhat szükségessé, ami esetenként az L-DOPA-hoz hasonló mellékhatások megjelenését eredményezheti.

A dopamin lebontását gátló, kis dózisban szelektív irreverzibilis monoamino-oxigenáz B (MAO-B) inhibitor szelegilin késleltetheti az L-DOPA vagy a dopamin bevezetésének időpontját, ezért a kórkép korai szakaszaiban javasolható.

A Parkinson-kór tremor domináns formájában anticholinerg szerek használatával megfelelő eredmények érhetők el, azonban figyelemmel kell kísérni az esetleges mellékhatások, a szájszárazság, a homályos látás, a mentális meglassulás vagy a memóriazavarok megjelenését, amelyek a toxikus szint elérését jelzik. [17]

2. Módszer

2.1. DBS – Mély agyi stimuláció

A sebészi terápiára alkalmasnak ítélt Parkinson-kórban szenvedő betegek válogatása pontosan részletezett kritériumok alapján történik. A CAPSIT-PD, azaz a „Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease” 1996-as létrehozását követően lefektették mindazon elveket, amelyek a megfelelő kiválasztás alapjául szolgálhatnak. Ezek alapján a páciens legalább öt éve szenved idiopátiás Parkinson-kórban, L-DOPA kezelésre kielégítően reagál, demenciára vagy súlyos depresszióra utaló jelet nem mutat.

A beteg aktuális állapotát meghatározott kritériumrendszer alapján értékelik. A Parkinson-kór tüneteinek részletes felmérésére alkalmazott UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale) motoros skálája (part III) bizonyos források szerint már önmagában elegendő indikációként szolgálhat, azonban alkalmazását a legtöbben módosított Hoehn-Yahr kritériumrendszerrel kiegészítve ajánlják. [18]

2.1.1. A műtéti beavatkozás menete

A Szegedi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2010 óta elvégzett műtétek Leksell- és Riechert-Mundinger-keretek alkalmazásával történtek. A sztereotaxiás eszközök felhelyezése és azok koponyacsontokhoz történő rögzítése lokális érzéstelenítés mellett zajlott, külön figyelmet fordítva a commissura anterior és commissura posterior (AC-PC) síkjával párhuzamos helyzet elérésére. A megfelelő pozicionálást követően elhelyezésre kerültek a CT vizsgálat alatt, az anatómiai szerkezet mellett egyaránt rögzített, fiduciális markerek, amelyek a későbbiekben a háromdimenziós koordináták referenciájaként szolgáltak. Mivel a képalkotás során keletkező műtermékek megnehezítik a célpontok koordinátáinak meghatározását, ezért a CT-felvételek elkészítésekor kontrasztanyag alkalmazása is szükséges volt.

A célpontok pontos identifikálása MR-felvételek felhasználásával, direkt célzás alapján történt. Az MR-képalkotás korszaka előtt a nucleus subthalamicus pozícióját tapasztalatokon alapuló koordináták szerint határozták meg, amely a szakirodalomban jegyzettek szerint a magot az AC-PC síkja alatt 3,2 – 6,1 mm-re, az intercommissuralis ponttól 0,2 – 2,6 mm-re hátra és 9,1 – 12,7 mm-re laterálisan helyezi el, külön figyelmet fordítva az STN dorsolateralis területének. A tervezés a jelen gyakorlatban is az AC-PC

síkjával párhuzamosan haladva történik. A direkt célzás során a célpontot az STN-ben a T2 súlyozott MR-felvételeken határozzuk meg. Az implantálandó elektróda helyeként a nucleus ruber anterior és lateralis felszínének találkozásától 3 mm-re lateralisán elhelyezkedő képlet szolgál. A megfelelő behatolási szög megválasztásának, így az elektródák útvonalának feltétele az agyfelszínen és a mélyebb területeken futó erek ábrázolása. Ennek hiányában jelentősen emelkedik a potenciális vérzéses szövődmények lehetősége. A gyirusokra, a dús érhálózattal rendelkező sulcusokkal szemben, mint az elektródák legideálisabb elhelyezkedési területére tekintenek. Egyaránt kiemelt figyelmet érdemel az oldalkamrák és a nucleus caudatus helyzete is a tervezés során. A behatolás és a célpont által meghatározott egyenes iránya lehetőség szerint az STN dőlésszögét követi, ezzel a behelyezett elektróda a lehető leghosszabb szakaszon kerül a magba.

A célpontok identifikálására és a sztereotaxiás koordináták meghatározására a Medtronic FrameLink és StealthMerge szoftverek adtak lehetőséget. A rendszer képes az aktuálisan használt keretek és a fiduciális markerek helyzetének automatikus felismerésére, emellett az MR- és CT-felvételek fúziójára is. A szoftver a markerek követése mellett felépíti a képalkotás adta háromdimenziós teret, valamint meghatározza az operáció alatt használatos sztereotaxiás koordinátákat. Továbbá képes az MR- és CT-felvételek fúziójára, amely a külön modalitásokon identikus pontokat hoz létre. Így az MR-felvételeken megjelölt célpont sztereotaxiás koordinátái is identifikálhatók.

Mivel az operáció a páciens aktív közreműködését kívánja, ezért a beteg éber állapota mellett zajlik. Megfelelő steril izolálást követően a fejbőr megnyitása után, a sztereotaxiás keret pontos beállítása mellett meghatározható az elkészítendő furatlyuk pontos pozíciója. A 14 mm-es csonthiány elkészítését követően, valamint az esetleges vérzések csillapítása mellett felhelyezésre kerül a későbbiekben beültetett elektródákat fix pozícióban tartó Stimlock alapgyűrűje. A sztereotaxiás keret repozíciója után a kereten elhelyezkedő microdrive-ba illeszkedő guidetube-ok mentén bevezetésre kerülnek az elektrofiziológiai regisztrációhoz szükséges mikroelektródák. Az öt csatornán végzett regisztráció 10 mm-rel az STN felett kezdődik és a célponton történő áthaladás után legfeljebb további 10 mm-en keresztül zajlik, lehetőséget adva ezzel a végleges elektróda megfelelő helyzetének meghatározására. Az STN, helyzetét tekintve, két elektrofiziológiailag néma fehérállományi terület között elhelyezkedő 5-6 mm hosszan detektálható mag. Az első „jelmentes” terület az AC-PC síkjától 2-3 mm-re, míg a második megközelítőleg 9-10

mm-re helyezkedik el. A mélyebb területen történő áthaladást az SNr-re jellemző elektrofiziológiai mintázat jelzi.



13. ábra – Modell 3387

Az STN helyzetének meghatározását követően, a páciens aktív közreműködése mellett a megfelelő hatás érdekében, valamint a nem kívánt mellékhatások elkerülésének céljából teszt stimuláció történik. Az STN dorsolaterális területén elhelyezkedő elektródák a szomszédos pályák ingerlését válthatják ki, amelyek nem kívánt mellékhatásokkal járhatnak. A capsula internán áthaladó corticospinalis pálya ingerlésével izomkontrakciók, míg a corticobulbaris pályák aktiválásával conjugált deviáció idézhető elő. Posterior irányú ingerléssel a lemniscus medialis érintettsége miatt zsibbadás, inferior túlsúly mellett az oculomotorius aktiválása okozta egyoldali szemmozgás figyelhető meg. Az adatok kiértékelése és megfelelő helyzet meghatározása után elhelyezésre kerül a végleges platina-irídium elektróda (átmérője: 1,27 mm, 4db 1,5 mm-es, érzékelő, közöttük 1,5 - modell 3387 (13. ábra)- vagy 0,5 mm-es - modell 3389 (14. ábra) - távolság), amelynek pozícióját intraoperatívan röntgenkép-erősítő, posztoperatívan CT-vizsgálat mellett validálják. A beavatkozást bilaterális, így az előbb leírt lépéseket az ellenkező oldali STN tekintetében is elvégzik.



14. ábra – Modell 3389



15. ábra – Medtronic Activa RC

Az elektródák beültetését követően infraclaviculárisan, közvetlenül a bőr vagy a musculus pectoralis major alatt létrehozott tasakba implantálásra kerül az intracranialis elektródákkal összeköthető impulzusgenerátor. A pacemakerek legújabb generációját Medtronic Activa rendszerei képviselik. Az Activa PC a Medtronic jelenleg elérhető legkisebb kétszatórnás pacemaker eszköze,

amely bilaterális stimulációt tesz lehetővé. Az Activa RC (15.ábra), a PC modellhez hasonlóan, bilaterális stimulálást és a termékpaletta egyedüli tagjaként vezeték nélküli újratöltési lehetőséget biztosít. Az Activa SC-ből egycsatornás mivolta miatt bilaterális ingerlés esetén két darab szükséges. Mindhárom típus eleget tesz az MR-vizsgálatokkal kapcsolatos szigorú feltételeknek, ezért koponya MR-vizsgálatok az implantáción átesetteken is elvégezhetők, figyelembe véve a gyártó szigorú ajánlásait.

A műtétet követő időszakban kerül sor a beültetett neuromodulációs eszköz finomhangolására. A megfelelő stimulációs paraméterek beállítása időigényes és gyakran több próbálkozást igénylő feladat. A programozó bőrfelszínre helyezhető része a subcutan elhelyezett impulzusgenerátorral kommunikálva állítja be a kívánt paramétereket az optimális ingerlés eléréseért. Amennyiben a páciens megfelel a kívánalmaknak, rendelkezésére bocsátható egy lényegesen egyszerűbb programozó eszköz, amellyel akár otthonában is változtathat a stimulátor bizonyos beállításain. [19] [20]



16. ábra –N'Vision Clinical Programmer

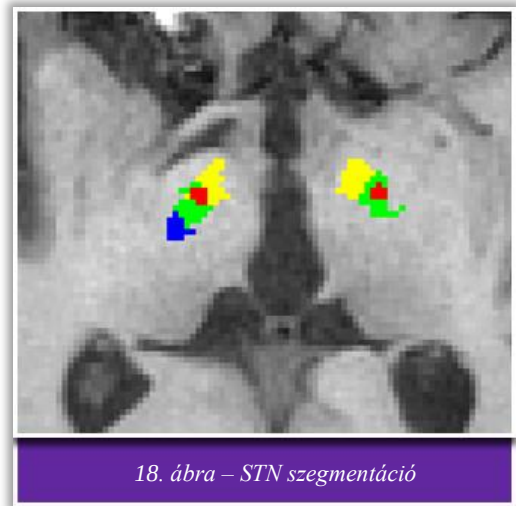
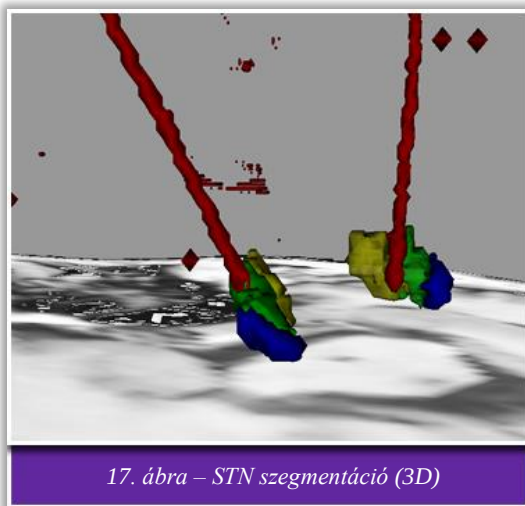
2.1.2. A beültetett elektródák helyzetének posztoperatív vizsgálata

Az operációt követő időszakban tapasztalható változások sok esetben az elektróda pozíciójának és az aktuális stimulációs paramétereknek tudhatók be. Míg a neuromodulációs eszköz beállítása a mindennapos gyakorlatban fájdalommentes és rövid időn belül látványos eredményekhez vezethet, addig az elektródák repoziója költséges és újabb sebészeti beavatkozást igénylő folyamat. Mindezen okokból ez utóbbi tényező intraoperatív követése tűnhet a legcélravezetőbb opciónak.

A jelen klinikai gyakorlatban az operáció alatt történt elektrofiziológiai regisztráció és tesztstimuláció behatárolja és előkészíti a műtétet követő időszakban elvégzendő programozási folyamatot. Az adott magasságokban zajló stimulálással elért hatások és nem kívánt mellékhatások meghatározzák a végleges elektróda pozícióját és rávilágítanak

azon kontaktok elhelyezkedésére, amelyek kitüntetett figyelmet igényelnek az értékek finomhangolása során.

A posztoperatív időszak egyik fontos lépese a beültetett elektródák helyzetének ellenőrzése MR- és CT-vizsgálattal. Bár ezen eljárás megfelelő képet ad az implantált rendszer anatómiai helyzetéről, a funkcionális pozíciójáról azonban nem nyújt tájékoztatást. Így előfordulhat, hogy az elektróda megfelelő helyzetűnek tűnik, mégis érintettek az STN egyéb, például asszociációs területei is. Korszerű MR-technikákkal, mint a valószínűségi tractographián alapuló konnektivitási szegmentáció segítségével az STN funkcionális területei is elkülöníthetők és így az elektródák funkcionális helyzete is meghatározható (17.ábra,18.ábra). [21] [22]

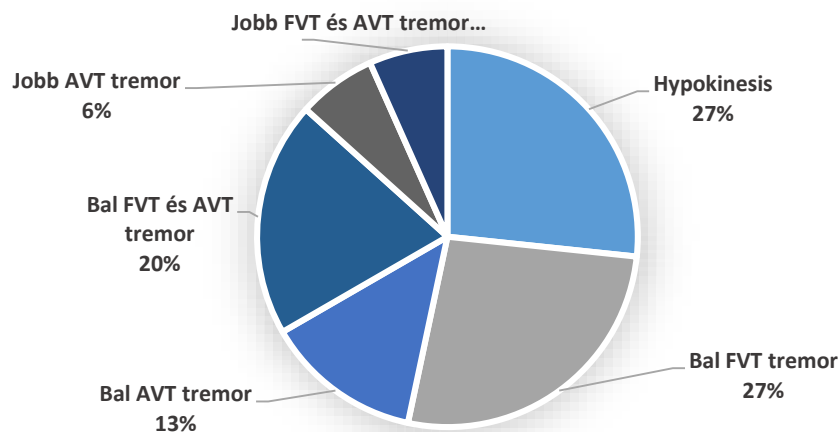


■ elektróda ■ prefrontalis area ■ primer motoros area ■ premotoros area

3. Eredmények

A 2010. októberétől 2013. októberéig tartó három évet felölelő időszak alatt 17 Parkinson- kórban szenvedő beteg esett át mély agyi elektródák implantációján a Szegedi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján. A három nőből és tizennégy férfiből álló vizsgálati csoport átlag életkora a műtét időpontjában 64,4 év volt, a legfiatalabb páciens 50, míg a legidősebb 73 éves volt a beavatkozás időpontjában. A pácienseket sújtó kórkép első tünetei esetükben átlagosan 52,6 éves korban jelentek meg, és bár a Parkinson-kór megjelenése a betegek 70,6%-ában 50 és 60 éves kor közé volt tehető, két esetben 40 év előtti megjelenéssel találkozhattunk.

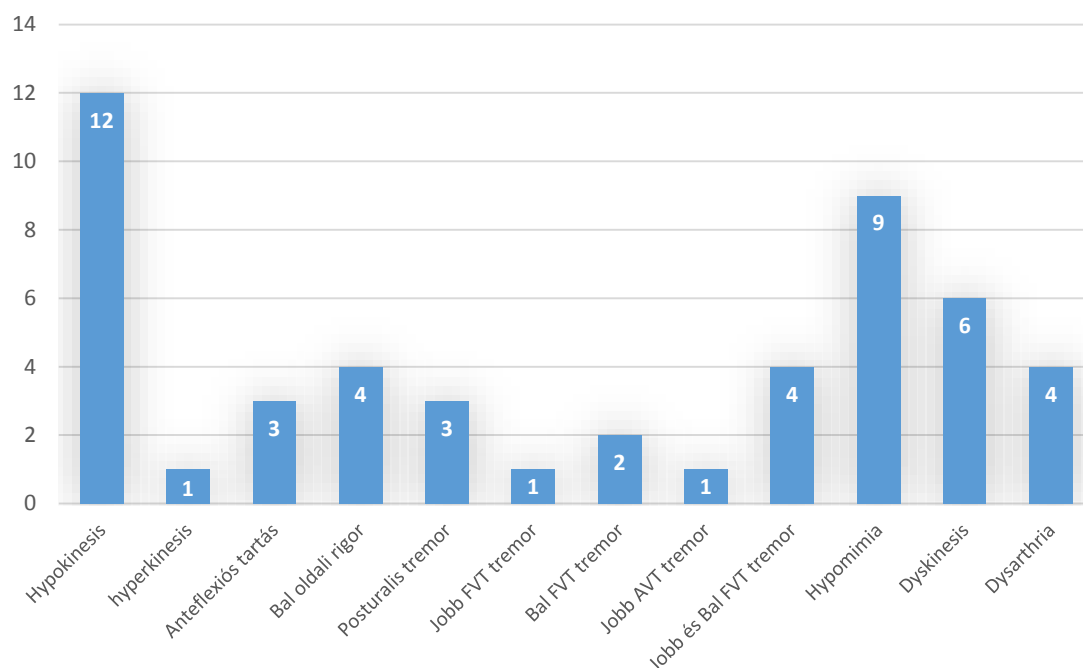
A kórkép, a szakirodalmi leírásoknak is megfelelően aszimmetrikus tünetekkel jelentkezett minden betegnél. A betegdokumentáció áttekintését követően megfigyelhető, hogy a legtöbb esetben a betegség valamelyik bal oldali végtag remegésével kezdődött, de gyakori volt a hypokinesis is a diagnózis időpontjában. Két páciens esetében nem állt rendelkezésünkre az első tünetek mibenlétét leíró dokumentáció. Ugyancsak két beteg esetében találkozhattunk olyan korábbi ablatív jellegű beavatkozással, amelyekkel korábban már orvosolni kívánták a kórállapottal kapcsolatos, a páciensek mindennapjait jelentős mértékben korlátozó tüneteket (thalamothomia, pallidotomia).



1. diagram – A Parkinson-kór megjelenését jelző első tünet

Parkinson-kór progressziójával a kezdetben izoláltan megjelenő, gyakran egy végtagra korlátozódó, enyhébb tünetek felerősödtek és más testrészekre is kiterjedtek. Az alábbi diagram a műtési beavatkozást megelőzően felfedezhető leggyakoribb tünetek fennállását hivatott ábrázolni, a vizsgált 17 beteg esetében. A betegek többségénél a tünetek a hypokinesis, a hypomimia, valamint a különféle testtájakon megjelenő nyugalmi

tremorok domináltak. Mindemellett a betegdokumentációk kivétel nélkül, minden páciens esetében a gyógyszeres terápia mellett is gyakori túlmozgásokról, fluktuáló állapotokról és lefagyásokról számoltak be.



2. diagram – Az operációt megelőző leggyakoribb tünetek megoszlása

A már korábban említettek szerint, a mély agyi stimuláció kritériumainak eleget tevő betegek legalább öt éve szenvednek idiopátiás Parkinson-kórban, de L-DOPA kezelésre még kielégítően reagálnak. Az általunk vizsgált páciensek napi levodopa szubsztitúciós terápiáját az alábbi összesítő táblázat szemlélteti. Mindenképp megjegyzendő, hogy több esetben számoltak be az adott gyógyszerkombinációk gyakori módosításáról, így ezen adatok az operációt megelőző farmakológiai terápiát hivatottak szemléltetni.

1. táblázat – Preoperatív terápia

1	2	3	4	5	6	7	8
Stalevo 50/12.5/200x4	Stalevo 4x200 mg	Ralnea 8+8+4 mg	Stalevo 7x150 mg	Madopar 5x3/4	Madopar 7x1/2	Stalevo 5x125 mg	Madopar 5x1
Stalevo 100/25/200x4		Stalevo 4x50 mg		Mirapexin 3x1/2	Azilect 1 mg	Mirapexin 1,05 mg	
Madopar 4x1/4+1		Azilect 1 mg		5x1/2 Comtan			

2. táblázat – Preoperív terápia (folytatás)

9	10	11	12	13	14	15	16	17
n.a.	n.a.	Stalevo 100/25/200x5	Stalevo 4x100 mg	Stalevo 6x200 mg	Stalevo 4x200 mg	Madopar 5x250 mg	Stalevo 6x200 mg	Stalevo 5x150 mg
n.a.	n.a.	Madopar 1x125 mg	Stalevo 2x150 mg			Comtan 5x1	Azilect 1 mg	Stalevo 3x125 mg
n.a.	n.a.					Azilect 1 mg		

n.a. – nincs adat

Az operációt követően, a primer programozás után a betegek 88%-ánál kielégítő hatás volt megfigyelhető és mindössze 2 beteg esetében számoltak be enyhe motoros fluktuációkról. A beavatkozást megelőző állapotokkal szemben, a betegek 47%-a már a primer programozást követő időszakban sem igényelt dopaminerg szubsztitúciót, a fennmaradó 53% pedig jelentős mértékben csökkentett levodopa adagok mellett is kiváló hatásról számolt be.

3. táblázat – Postoperatív terápia

1	2	3	4	5	6	7	8
n.sz.	Stalevo 4x100 mg	Stalevo 3x50 mg	Stalevo 3x150 mg	n.sz.	Madopar 3x1/2	n.sz.	n.sz.

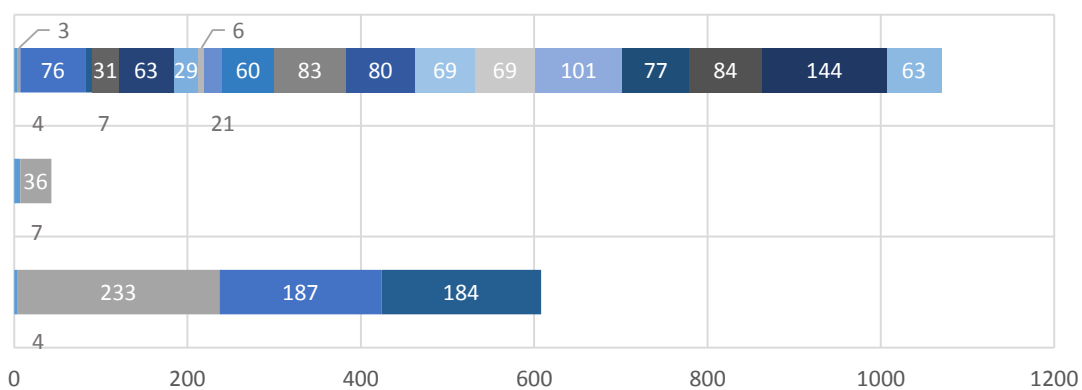
4. táblázat – Postoperatív terápia (folytatás)

9	10	11	12	13	14	15	16	17
n.sz.	n.sz.	Stalevo 100 mg	Stalevo 550 mg	n.sz.	n.sz.	Madopar 2x250 mg	n.sz.	Stalevo 5x150 mg

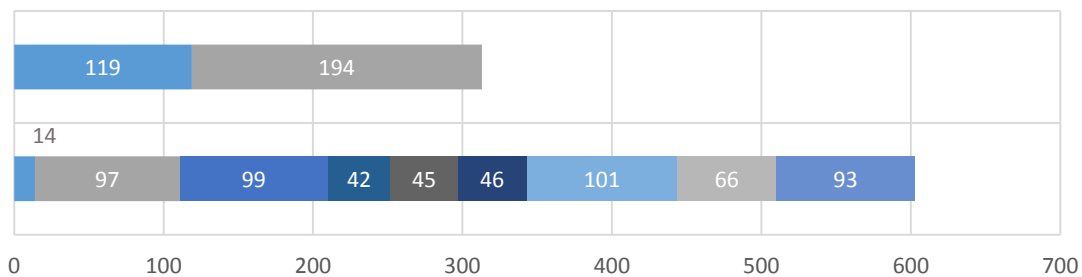
n.sz. – dopaminerg szer nem szükséges

A mély agyi stimuláció effektivitását jelezheti a beültetett eszközzel rendelkező páciens kontroll intervallumainak vizsgálata. A legtöbb nem tervezett vizit oka, a stimulátor finomhangolása a kívánt hatás elérése érdekében. Az alábbi ábrák időben egymáshoz közel, legfeljebb öt hónapos eltéréssel történt operációkon átesett betegek látogatásait szemléltetik.

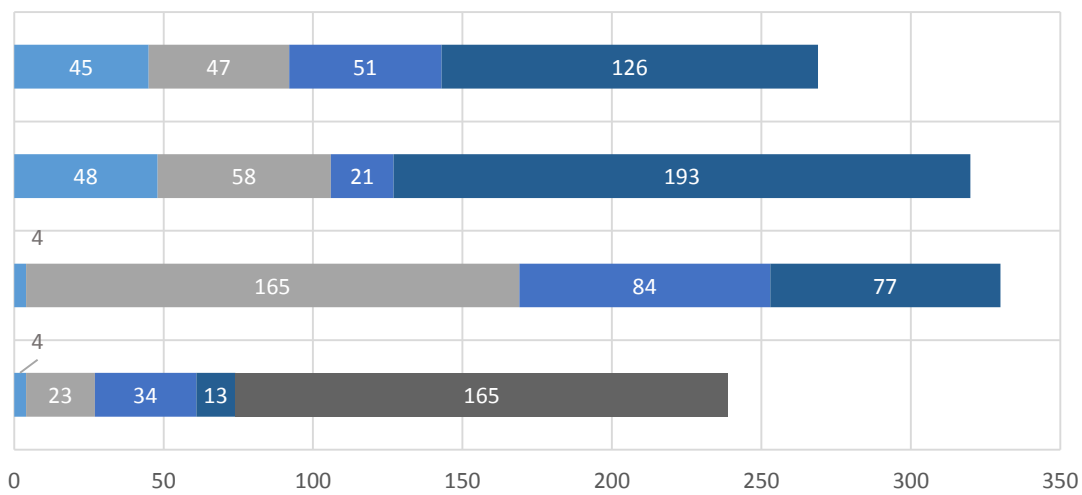
A sávok egy-egy adott pácienszt reprezentálnak, míg a számok a megjelenések között eltelt időt mutatják. A 0. időpillanat minden esetben a primer programozás időpontja, a sávok végpontja az utolsó vizit időpontja.



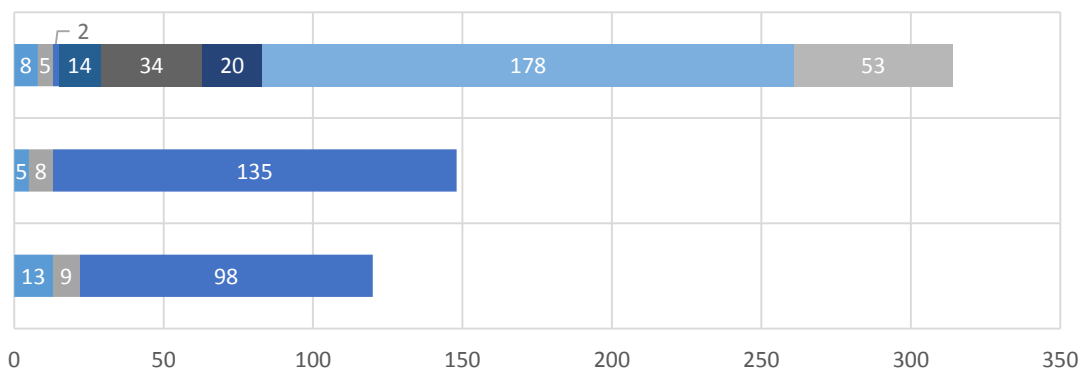
3. diagram – 2011. július és 2011. október között beavatkozáson átesettek megjelenései



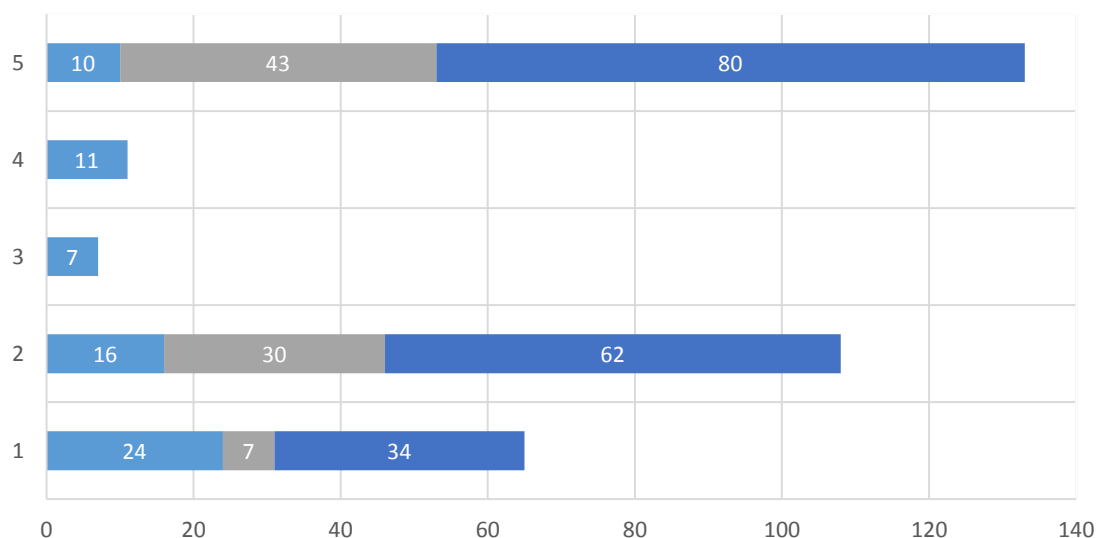
4. diagram – 2012. árpilis és 2012. június között beavatkozáson átesettek megjelenései



5. diagram – 2012. október és 2012. november között beavatkozáson átesettek megjelenései



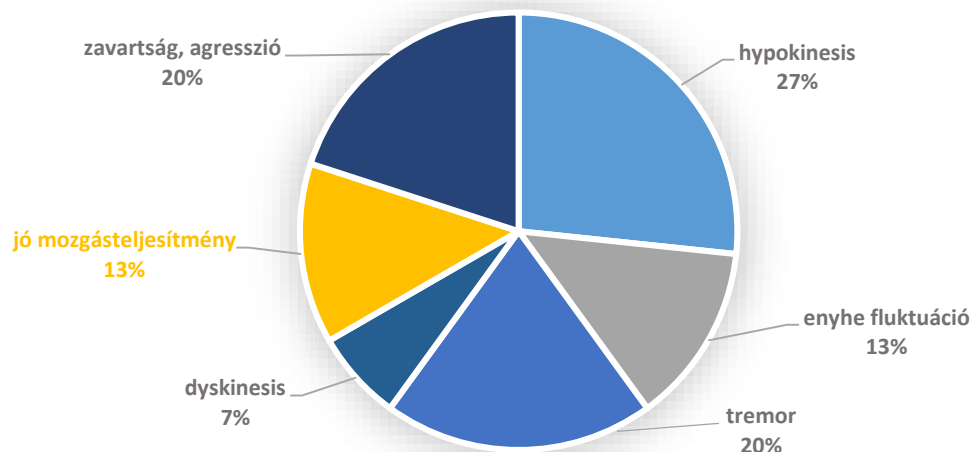
6. diagram – 2013. február és 2013. május között beavatkozáson átesettek megjelenései



7. diagram – 2013. június és október között beavatkozáson átesettek megjelenései

A megjelenések között a legtöbb esetben nem fedezhető fel szembetűnő összefüggés, azonban kitűnik, hogy a primer programozást követő első két hétben a betegek 70%-a jelentkezett a stimulációs paraméterek finomhangolása miatt, a második vizit esetében ez az érték mindössze 29,4% volt. Az egy évre vonatkoztatott látogatások száma három páciensnél mutatott kimagasló értéket a vizsgált csoportban (5,45/év, 9,30/év, 6,48/év).

A nem tervezett kontrollok oka a látogatások számához hasonlóan nem rendelkezik egységes információ tartalommal. A betegek a tünetek széles skáláját jelezték, amelyek oka a stimulációs paraméterek túl alacsony vagy túl magas mivoltának voltak betudhatók. A leggyakoribb panaszokat az alábbi ábra szemlélteti.



8. diagram - A primer programozást követő leggyakoribb tünetek

Az utánkövetés során egyetlen esetben volt szükség az impulzusgenerátor kikapcsolására, amit a páciens zavart, mániás viselkedése indokolt. A rendelkezésre álló dokumentáció alapján az operációt megelőző időszakban a beteg nem állt pszichiátriai kezelés alatt és a kiválasztás közben sem merült fel kizárásának lehetősége. A heteroanamnézis azonban a későbbiekben igazolta a már korábban is fennálló pszichátriai kórállapotot. A posztoperatív vizsgálatok nem támasztották alá a neuromodulációs eszköz közvetlen tudatmódosító hatását.

Ugyancsak egyetlen esetben tapasztaltak spontán eszközeállást, amely a páciens mágneses mezővel történt kapcsolatának volt tulajdonítható.

A Szegedi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján jelenleg az elektródák pozícióját posztoperatív CT- és preoperatív MR-felvételek fúziója segítségével határozzák meg. A vizsgálatok alapján az elektródák jó helyzetben vannak, a primer műtéti tervtől maximálisan 0-2 mm közötti eltérés volt látható a végleges pozícióban (15 betegnél 0-1 mm, 2 betegnél 1-2 mm között).

Legalább fél évet felölelő utánkövetés mellett nyolc betegnél van lehetőség a tünetek és a gyógyszerelés hosszabb távú vizsgálatára. Fél év elteltével három, egy év után újabb kettő, míg másfél évvel az operáció után a fennmaradó két beteg esetében is szükségessé vált a dopamin szubsztitúciós terápia ismételt bevezetése. Egy páciensnél a gyógyszeres terápia elhagyása figyelhető meg az első hat hónapot követően.

5. táblázat – A gyógyszeres terápia változása két és fél év utánkövetés alatt

Primer programozás				6 hónap			12 hónap		
1	3.6V	3.6V	n.sz.	3.5V	3.5V	Madopar 5x1/2 Comtan 5x1 200 mg	3.5V	3.5V	Madopar 4x1/4
2	3.0V	3.0V	Stalevo 3x50 mg	2.0V	3.0V	Stalevo 3x100 mg			
3	3.0V	2.7V	Stalevo 3x150 mg	3.0V	3.0V	Stalevo 3x100 mg			
4	2.3V	2.3V	n.sz.	3.0V	3.1V	Madopar 3x1/2			
5	3.0V	3.0V	Madopar 3x1/2	3.3V	3.3V	Madopart elhagyja, mert izomgörcs jelentkezik			
6	3.6V	3.0V	n.sz.	3.7V	3.7V	Stalevo 3x100 mg	3.7V	3.7V	Stalevo 3x100 mg
7	2.0V	2.0V	n.sz.	2.7V	2.7V	n.sz.	2.9V	2.9V	n.sz.
8	1.5V	2.0V	n.sz.	1.5V	2.4V	n.sz.	1.4V	2.3V	n.sz.

n.sz. – dopaminerg szer nem szükséges

6. táblázat – A gyógyszeres terápia változása két és fél év utánkövetés alatt (folytatás)

18 hónap				24 hónap			30 hónap		
1	4.4V	4.4V	Madopar 1/4 - 1/2 - 1/4						
			átállítva Ralneára 1X4 mg						
7	3.3V	3.1V	Stalevo 3x1						
8	1.5V	2.5V	Stalevo 5x1	1.5V	2.6V	Stalevo 4x1	1.5V	2.6V	Stalevo 3x1,
			Madopar 5x1/4						Azilect

4. Megbeszélés

A Parkinson-kór a világ lakosságának 0,3%-át, míg a 60 év feletti populáció 2%-át érintő kórállapot. A betegség definitív terápiája a mai klinikai gyakorlatban sem megoldott és a gyógyszeres kezelés hatásfokának csökkenésével, a pácienseket sújtó tünetek jelentős mértékben rontják az érintettek életminőségét. A sebészi és képalkotó technológiák fejlődésével lehetőség nyílt a mély agyi területek elhelyezkedő célpontokon végzett beavatkozásokra.

A Szegedi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2010 és 2013 októbere között elvégzett sztereotaxiás beavatkozások eredményei alapján a nucleus subthalamicus hosszútávú stimulációjával már közvetlenül az operációt követő időszakban jelentős mértékű javulás tapasztalható. A motoros fluktuációk és a debilitáló tünetek megszűnése mellett a páciensek 47%-a már a primer programozás időpontjában sem igényelt további gyógyszeres kezelést. Két és fél éves utánkövetés alatt megfigyelhető volt a gyógyszeres terápia ismételt bevezetésének igénye, azonban szembetűnően alacsonyabb terápiás dózisok mellett. A substantia nigra pars compacta sejtjeinek további degenerációja mellett tapasztalható változások vizsgálata jelentősen hosszabb időintervallumot felölölő utánkövetést igényelne.

A páciensek 88%-a a primer programozás időpontjában jó mozgásteljesítményről és a korábbi tünetek megszűnéséről vagy azok jelentős mértékű csökkenéséről számolt be. Mindössze két esetben volt enyhe motoros fluktuáció megfigyelhető.

Hosszútávú utánkövetés mellett a betegek megjelenése és az említett panaszok háttérében koherens rendszer nem volt felfedezhető. A vizsgált csoport átlagához mérten három beteg esetében lehetett kimagasló vizit számokat megfigyelni, ami nagy valószínűséggel a stimulátor hirtelen, valamint szokatlan életminőség javító hatásának volt betudható. Valószínűsíthető, hogy mindez megfelelő betegtájékoztatással vagy rendszeres visszahívások mellett elkerülhető.

Az implantáción átesett betegek közül mindössze egy esetében volt szükség a pacemaker leállítására, amit a páciens pszichiátriai állapota indikált. A további vizsgálatok nem találtak kapcsolatot neuromodulációs eszköz és a tünetek között.

A 17 beteg bevonásával végzett vizsgálataink eredményei a szakirodalomban leírtaknak megfelelően igazolták a nucleus subthalamicus hosszútávú stimulációjának

eredményességét a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Parkinson-kórban szenvedő betegekben. Az alkalmazott sebészeti módszernek köszönhetően a beültetések nagy pontossággal végezhetők el. Továbbá megállapítható, hogy a precíz műtéti technika mellett a terápia hatékonyságát elsősorban a jó és szigorú betegszelekció, a páciensek műtét előtti tájékoztatása, oktatása és felkészítése, valamint rendszeres, figyelmes követése és gondozása határozza meg.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindenekelőtt témavezetőmnek, Dr. Kis Dávidnak, aki az elmúlt évek alatt odaadó oktatói munkájával és tanácsaival segítette a szakdolgozatom elkészültét.

Külön köszönettel tartozom Dr. Klivényi Péter docens úrnak és Dr. Erőss Loránd főorvos úrnak, akik számos hasznos ismeretanyaggal és szakmai tanáccsal láttak el.

Emellett köszönöm Dr. Máté Adriennek, akinek a segítsége nélkül a dokumentáció feldolgozása nehezebb feladatnak bizonyult volna.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom Dr. Barzó Pál professzor úrnak, aki lehetőséget adott a szakdolgozatom elkészítéséhez.

Hivatkozások

- [1] A. M. Lozano, P. L. Gildenberg és R. R. Tasker, in *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Springer, 2009, pp. 453-530.
- [2] D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr és M. S. Okun, in *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*, Springer, Humana Press, 2008, pp. 101-103.
- [3] E. Broussolle, J.-M. Trocello, F. Woimant, A. Lachaux és N. Quinn, „Samuel Alexander Kinnier Wilson. Wilson's disease, Queen Square and neurology,” *Revue Neurologique*, %1. kötet169, %1. szám12, pp. 927-935, 2013.
- [4] W. J. Nauta és W. R. Mehler, „Projections of the lentiform nucleus in the monkey,” *Brain Research*, %1. kötet1, %1. szám1, pp. 3-42, 1966.
- [5] J. W. Mink, „The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs,” *Progress in Neurobiology*, %1. kötet50, %1. szám4, pp. 381-425, 1996.
- [6] A. Nambu, H. Tokuno és M. Takada, „Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal ‘hyperdirect’ pathway,” *Neuroscience Research*, %1. kötet43, pp. 111-117, 2002.
- [7] A. H. Ropper és R. H. Brown, in *Adams and Victor's Principles of Neurology Eight Edition*, McGraw-Hill, 2005, pp. 55-58.
- [8] A. M. Lozano, P. L. Gildenberg és R. R. Tasker, in *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Springer, 2009, pp. 1497-1502.
- [9] A. H. Ropper és R. H. Brown, in *Adams and Victor's Principles of Neurology Eight Edition*, McGraw-Hill, 2005, pp. 58-61.
- [10] A. M. Lozano, P. L. Gildenberg és R. R. Tasker, in *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Springer, 2009, pp. 1779 - 1800.

- [11] A. H. Ropper és R. H. Brown, in *Adams and Victor's Principles of Neurology Eight Edition*, McGraw-Hill, 2005, pp. 929-931.
- [12] S. Morrison, J. J. Sosnoff, K. S. Heffernan, S. Y. Jae és B. Fernhall, „Aging, hypertension and physiological tremor: The contribution of the cardioballistic impulse to tremorgenesis in older adults,” *Journal of the Neurological Sciences*, %1. kötet326, pp. 68-74, 2013.
- [13] A. H. Ropper és R. H. Brown, in *Adams and Victor's Principles of Neurology Eight Edition*, McGraw-Hill, 2005, pp. 80-83.
- [14] P. Piccini, D. Burn, R. Ceravolo, D. Maraganore és D. Brooks, „The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins,” *Annals of Neurology*, 1999.
- [15] G. A. Czapski, M. Gąssowska, A. Wilkaniec, M. Cieřlik és A. Adamczyk, „Extracellular alpha-synuclein induces calpain-dependent overactivation of cyclin-dependent kinase 5 in vitro,” *FEBS letters*, %1. kötet587, p. 3135–3141, 2013.
- [16] D. Martins-Branco, A. R. Esteves, D. Santos, D. M. Arduino, H. S. Russell, C. R. Oliveira, C. Januario és S. M. Cardoso, „Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: A keeper or a witness?,” *Experimental Neurology*, %1. kötet238, pp. 89-99, 2012.
- [17] A. H. Ropper és R. H. Brown, in *Adams and Victor's Principles of Neurology Eight Edition*, McGraw-Hill, 2005, pp. 915-924.
- [18] G.-L. Defer, H. Widner, R.-M. Marie, P. Re´my és M. Levivier, „Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson’s Disease (CAPSIT-PD),” *Movement Disorders*, %1. kötet14, %1. szám4, pp. 572-584, 1999.
- [19] A. M. Lozano, P. L. Gildenberg és R. R. Tasker, in *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Springer, 2009, pp. 1603-1630.
- [20] „Medtronic for Healthcare Professionals,” Medtronic, 2014. [Online]. Available: <https://professional.medtronic.com/pt/neuro/scs/prod/index.htm#.UvE8hLv-ut9>. [Hozzáférés dátuma: 30 január 2014].

- [21] K. Yamada, K. Sakai, K. Akazawa, S. Yuen és T. Nishimura, „MR Tractography: A review of Its Clinical Applications,” *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, %1. kötet8, %1. szám4, pp. 165-174, 2009.
- [22] D. Kis, A. Máté, T. Kincses, L. Erőss, P. Klivényi és P. Barzó, „Validation of the electrodes’ location by probabilistic tractography in Parkinson’s disease patients who underwent bilateral subthalamic deep brain stimulation (DBS) surgery,” in *WSSFN*, Tokyo, Japan, 2013.

Ábrajegyzék

1. ábra - Encephalometer	2
http://brainmapping.org/IOTDGallery.php	
2. ábra – A Leksell-féle keret elemei	3
Stereotactic and Functional Neurosurgery (2009, Springer) 474. oldal	
3. ábra – A Leksell-féle keret felhelyezése	3
Stereotactic and Functional Neurosurgery (2009, Springer) 474. oldal	
4. ábra - Az RM-rendszer	4
Stereotactic and Functional Neurosurgery (2009, Springer) 489. oldal	
5. ábra - A CRW-rendszer	4
Stereotactic and Functional Neurosurgery (2009, Springer) 464. oldal	
6. ábra - Medtronic Nexframe.....	5
Stereotactic and Functional Neurosurgery (2009, Springer) 530. oldal	
7. ábra - A bazális ganglionok	6
Saját munka	
8. ábra - A bazális ganglionok élettani működése	8
Adams and Victor's Principles of Neurology (2005, McGraw-Hill) 59. oldal	
9. ábra - A bazális ganglionok kóros működése	8
Adams and Victor's Principles of Neurology (2005, McGraw-Hill) 59. oldal	
10. ábra – Parkinsonismusban tapasztalt elektrofiziológiai változások (Rhesus majom GPi).....	9
Stereotactic and Functional Neurosurgery (2009, Springer) 1500	
11. ábra - Dystonia musculorum deformans	10
http://www.tremorjournal.org/index.php/tremor/article/view/132/html	
12. ábra - Torticollis.....	11
http://www.sentinihospitals.com/neurology.html	

13. ábra – Modell 3387	20
www.medtronic.com	
14. ábra – Modell 3389	20
www.medtronic.com	
15. ábra – Medtronic Activa RC	20
www.medtronic.com	
16. ábra –N’Vision Clinical Programmer	21
www.medtronic.com	
18. ábra - STN szegmentáció	22
Dr. Kis Dávid, Dr. Máté Adrienn	
17. ábra - STN szegmentáció (3D)	22
Dr. Kis Dávid, Dr. Máté Adrienn	

NYILATKOZAT

Alulírott a
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának hallgatója ezennel
büntetőjogi felelősségem tudatában kijelentem és aláírással igazolom, hogy

.....
.....
.....

című szakdolgozatom **saját, önálló munkám**; az abban hivatkozott nyomtatott és
elektronikus szakirodalom felhasználása a szerzői jogok nemzetközi szabályainak
megfelelően készült.

Tudomásul veszem, hogy szakdolgozat esetén plágiumnak számít:

- szószerinti idézet közlése idézőjel és hivatkozás megjelölése nélkül;
- tartalmi idézet hivatkozás megjelölése nélkül;
- más publikált gondolatainak saját gondolatként való feltüntetése.

Alulírott kijelentem, hogy a plágium fogalmát megismertem, és tudomásul veszem, hogy
plágium esetén szakdolgozatom visszautasításra kerül.

Szeged,év hó nap

.....

aláírás