

Mély agyi stimuláció: új perspektíva a mozgászavarok kezelésében

Kovács Norbert, Balás István, Llumiguano Carlos, Aschermann Zsuzsanna, Nagy Ferenc, Janszky József, Dóczi Tamás, Komoly Sámuel

A 20 éves múlta visszatekintő mély agyi stimuláció jelentős áttörést hozott a gyógyszerrezisztens mozgászavarok kezelésében. A stimuláció bizonyos kórosan túlműködő magvak funkcionális gátlásával fejt ki a hatását. Előnye, hogy a stimulációs paramétereket a beteg saját maga is képes változtatni az aktuális állapota függvényében, az optimális életminőséget elérve.

A módszer évek óta elérhető Magyarországon is. Biztonságos és költséghatékony alternatívát jelent a gyógyszeresen kellő hatékonysággal nem kezelhető esszenciális tremor, Parkinson-kór és a primer dystonia tüneteinek enyhítésére. A műtét elvégzése előtt részletes kivizsgálás szükséges, ennek során a beteg klinikai diagnózisát, a betegség súlyosságát, a műtét kontraindikációk fennállását és a beavatkozás várható hasznát vizsgálják. Multicentrikus, nemzetközi tanulmányok alapján Parkinson-kórban a subthalamicus mag kétoldali stimulációja során nemcsak a betegség bizonyos tünetei (meglassultság, izomreverség, remegés, levodopa-mellékhatások) javulnak, hanem az életminőség is. Esszenciális tremorban a ventralis intermedius thalamicus mag stimulációja a remegés látványos javulását eredményezi. Primer dystoniák esetében a pallidum stimulálásával a gyógyszerrezisztens tünetek és az életminőség javulása mellett a szociális kiszolgáltatottság, az ápolásra szorultság is jelentősen csökkenthető. Gyermekkori dystoniák esetében a műtét már akár hétéves kortól is elvégezhető.

mély agyi stimuláció, Parkinson-kór, esszenciális tremor, dystonia

DEEP BRAIN STIMULATION: A BREAKTHROUGH IN THE TREATMENT OF MOVEMENT DISORDERS

Over the last 20 years, it became clear that deep brain stimulation is a breakthrough in the treatment of drug-resistant movement disorders. Stimulation acts by functional inhibition of certain pathologically hyperactive nuclei. Of advantage is that the patient himself can change stimulation parameters depending on his actual status, thus reaching optimal quality of life.

This option has been available for years in Hungary, as well. It is a safe, effective and cost-effective alternative in the symptomatic management of drug-refractory Parkinson's disease, essential tremor, and primary dystonia. Before surgery, a comprehensive investigation including clinical diagnosis, severity, surgery contraindications, and expected benefit has to be performed. Based on the results of international multicenter studies, bilateral subthalamic nucleus stimulation may improve – besides symptoms, such as tremor, rigidity, bradykinesia and levodopa-induced side effects – also quality of life in Parkinson's disease. In essential tremor, stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus is capable of spectacularly decreasing tremor. For primary dystonias, stimulation of the pallidum can improve drug-resistant symptoms and quality of life, and it substantially reduces social dependency and the amount of nursing required. In childhood dystonias, surgery may be performed at an age of as low as seven years.

deep brain stimulation, Parkinson's disease, essential tremor, dystonia

dr. Kovács Norbert, dr. Aschermann Zsuzsanna, dr. Nagy Ferenc, dr. Janszky József, dr. Komoly Sámuel (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika/University of Pécs, Department of Neurology; H-7623 Pécs, Rét utca 2. E-mail: samuel.komoly@aok.pte.hu

dr. Balás István, dr. Llumiguano Carlos, dr. Dóczi Tamás: Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika/University of Pécs, Department of Neurosurgery; Pécs

Érkezett: 2008. május 27. Elfogadva: 2008. szeptember 2.

A mély agyi stimuláció – deep brain stimulation (DBS) – az elmúlt 20 évben áttörést hozott a különböző gyógyszerrezisztens mozgászavarok kezelésében. Most, hogy már világszerte több mint negyvenezer beültetést végeztek és számos randomi-

zált, multicentrikus, nemzetközi tanulmány is alátámasztotta a módszer hatékonyságát, elmondhatjuk, hogy a mély agyi stimuláció a megfelelő indikációs elvek és műtét technika betartása mellett biztonságos, hatásos és költséghatékony eljárás a gyógyszeresen

nem kezelhető esszenciális tremor, Parkinson-kór és primer dystonia kezelésében. A beavatkozás biztonságossága és hatékonysága magyarázza, hogy a műtétek száma folyamatosan növekszik és az indikációs terület is állandóan bővül. A Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2001 óta több mint 80 beteg részesült DBS-kezelésben. 2004 óta a neurológiai klinikával integrált protokollok alapján végezzük a betegszelekciót és -gondozást. A betegek egy része jelentős távolságra él a műtétet és a posztoperatív követést végző centrumoktól, ezért fontosnak tartjuk a házi orvosokat is megismertetni a módszer jellemzőivel.

Történeti áttekintés

A roncsolásos (ablatív) műtétek megjelenéséig számos – többnyire sikertelen – műtéti technikát dolgoztak ki a Parkinson-kór kezelésére (1, 2). A korszerű stereotaxiás eszközök kifejlesztése (3), a basalis ganglionok patofiziológiájának jobb megismerése (4, 5), a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) és a műtéti tervezéshez szükséges nagy pontosságú szoftverek megjelenése vezetett a műtéti kezelés széles körű elterjedéséhez. Annak ellenére, hogy az ablatív műtétekkel jelentős fokú, több évig tartó (6) tüneti javulás érhető el, a közel 10-15%-os sikertelenségi arány (7, 8) és a kétoldali műtéteknél jelentkező magas morbiditás (nyelészavar, dysarthria, paraesthesia és ataxia) (9) jelentősen korlátozza alkalmazhatóságukat.

Az ablatív műtétek kiváltására Bena-

A stimuláció nem okoz destrukciót, az idegsejteket működésükben gátolja. A gátlás a stimuláció kikapcsolásával bármikor felfüggeszthető.

bid a féloldali thalamotomiát ellenoldali mély agyi stimulációval egészítette ki 1987-ben (10). A módszer hatékonyságának és biztonságosságának köszönhetően az 1990-es évek közepére a mély agyi stimuláció már elsőként választandó idegsebészeti eljárássá vált (11).

A mély agyi stimuláció indikációs területe folyamatosan bővül. Az Amerikai Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) az esszenciális tremor és Parkinson-kór mellett a dystonia (12) és az obszesszív-kompulzív megbetegedések kezelésére (13, 14) is engedélyezte. Ígéretes, de egyelőre még kísérleti stádiumban lévő módszereknek tűnik bizonyos epilepszia- (15, 16) és fejfájástípusok (17), Gilles de la Tourette-szindróma (18), neuropátiás fájdalom (19) és tardív dyskinesziák (20) kezelésére is.

Működési elv

Szemben a szívbe ültetett – egy hiányzó működést pótló – pacemakerrel, a mély agyi stimuláció („neuropacemaker”) funkcionális gátlást hoz létre, ami a betegség bizonyos tüneteinek javulásában nyilvánul meg. Attól függően, hogy hová ültetjük be a stimuláló elektródát és melyik kórosan hiperaktív központ működését gátoljuk, különböző tüneteket tudunk csillapítani.

A bevezető fejezetben említett ablatív (roncsolásos) műtétekkel szemben a mély agyi stimulátor alkalmazása sokkal *korszerűbb*, azonban jelentősen *drágább*, de hosszú távon költséghatékony megoldás (21–23). Mivel a stimuláció az idegsejteket működésükben gátolja és *nem okoz destrukciót*, ezért a gátlás a stimuláció kikapcsolásával bármikor felfüggeszthető (azaz *reverzibilis*), miközben a tünetek súlyosságától függően a stimulációs feszültség, így a gátlás mértéke, *adaptálható*. A kétoldali stimuláció *biztonságosabb* a kétoldali roncsolásnál; a legtöbb mellékhatás a stimulációs paraméterek állításával megszüntethető (1).

Fontos kihangsúlyozni, hogy a mély agyi stimuláció csak tüneti kezelés; a mai ismereteink szerint nem tudja megállítani a betegség progresszióját és nem is képes meggyógyítani azt!

A mély agyi stimulátor szerkezete

A stimulációs rendszer három részből áll:

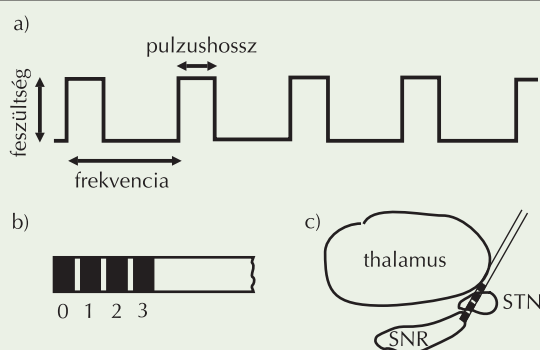
– **Elektróda.** Négypólusú elektródákat alkalmazunk, ez lehetővé teszi a stimulációs paraméterek igen változatos kombinálását (1. ábra). Az elektródákat a koponyacsonthoz egy speciálisan kiképzett műanyag „kupak” rögzíti, megakadályozva az elmozdulást.

– **Impulzusgenerátor.** A DBS-rendszer legfontosabb része, általában a kulcscsont alatti árokba ültetjük be. Mivel az impulzusgenerátor akkumulátora egyszer használatos, ezért a stimulációs értékektől függően három-öt évente kimerül. Ilyen esetben csak az impulzusgenerátor kell cserélni, az elektródákat viszont nem.

– **Összekötő kábel.** Ez teremti meg a kapcsolatot az impulzusgenerátor és az elektróda között; általában a fül mögött egy bőr alatti alagútban halad.

1. ÁBRA

A mély agyi stimuláció működése. a) A stimuláció során nagy frekvenciájú, általában 130 Hz, 60 μ s pulzushosszú, 1–3,5 Volt feszültségű elektromos áramot használunk. b) A beültetett elektródán négy, egyenként 1,5 mm széles és 0–3 között számozott kontakt található, ezek külön-külön ingerelhetők. c) A stimuláló elektródát általában úgy ültetjük be, hogy a célterületen belül legalább két kontakt helyezkedjen el



STN: subthalamicus mag, SNR: substantia nigra reticularis része

A stimuláció paramétereinek beállítása

A polaritás (pozitív és negatív kontaktok) beállítását követően nagy frekvenciájú, általában 130 Hz, 60 μ s pulzushosszú, 1-3,5 Volt feszültségű szakított egyenáramot használunk a stimulálásra (1. ábra). A polaritást, a frekvenciát és a pulzushosszt a gondozó neurológus állítja be, azonban a stimuláció feszültségét kellő gyakorlat követően a beteg vagy családtagja képes a tünetek függvényében megváltoztatni.

Műtéti célpontok

Különböző magok stimulációja más és más tüneteket képesek csillapítani. Rutinszerűen jelenleg három műtéti célpontot használunk a mozgászavarok kezelésére.

– *Subthalamicus mag stimulációja.* Idiopathiás (valódi) Parkinson-kór esetében a mozgással kapcsolatos legtöbb tünetet enyhíti: a meglassultság, a végtagme-revség, a remegés, a mozgásindítási nehezítettség, a mozgás hirtelen leállása (lefagyás) és a gyógyszeres kezelés által kiváltott túlmozgások esetében számíthatunk jelentős javulásra. További előnye, hogy általában csökkenthető a korábban szedett gyógyszerek mennyisége is.

– *Pallidális stimuláció.* A primer dystoniák kezelésére használjuk, kedvező hatása több hónappal később alakul ki.

– *A thalamicus stimulációt* leggyakrabban esszenciális tremor esetében alkalmazzuk.

Műtéti kivizsgálás

Minden esetben egyénre szabva határozzuk meg a várható műtéti eredmények, mellékhatások és szövődmények nagyságát. A műtétet az orvosi szakma szabályai szerint csak abban az esetben szabad elvégezni, ha a várható haszon meghaladja a szövődmények kockázatát.

2007-től jelentős változás ment végbe Magyarországon a mély agyi stimulátor beültetése előtti műtéti kivizsgálásban. A négy orvostudományi egyetem képviselői a Parkinson-kór kivizsgálására egységes, országos hatáskörű protokollt (szakmai irányelvet) dolgoztak ki, irányt mutatva, hogy hogyan kell a műtétre váró beteget kivizsgálni. A műtéti javallat felállítása, a műtét utáni programozás, a gyógyszeres kezelés és a gondozás neurológus feladata. Nemzetközi ajánlások alapján meghatároztuk azokat a feltételeket, amelyeknek a teljesülése esetén biztonságosnak és hatékonyan ítéltető a mély agyi stimulátor beültetése. Pontosabban definiáltuk, hogy mely betegségekben, milyen súlyosságú tünetek fennállása esetén indokolt a műtét elvégzése, illetve milyen tünetek jelenléte esetében nem szabad a beteget kitenni a műtéttel járó kockázatoknak (24–27).

A kivizsgálás során megállapítjuk a betegség súlyosságát, ami a későbbiekben kialakítja a várólistán elfoglalt sorrendet. Kedvező műtéti elbírálás esetében a vá-

rólistára való felkerülés automatikus, amit a hatályos törvények betartásával, a kivizsgálásában részt vevő orvosokból álló bizottság kezdeményez.

A műtéti kivizsgálás az alábbi lépésekből áll:

– *Előjegyzés.* A legelső lépés, hogy a kezelőorvos gondoljon a műtéti kezelésre, s a megfelelő centrumba irányítsa a beteget. A műtéti kivizsgálást a kezelőorvos (házi orvos) kezdeményezheti előzetes megbeszélés alapján.

– *A betegség diagnózisának megerősítése.* Számos olyan betegség létezik, ami képes a Parkinson-kórt, az esszenciális tremort, illetve a dystoniát utánozni, ezért a klinikai diagnózis megállapítása az egyik legfontosabb célja a kivizsgálásnak.

– *Az indikáció felállítása.* A műtét elvégzése jelenleg csak azokban az esetekben javasolt, amikor az optimális gyógyszeres kezelés mellett is észlelhetők az életminőséget zavaró mértékű tünetek.

– *A műtéti alkalmasság elbírálása.* A vizsgálati eredmények, a kórtörténet, a neurológiai tünetek és a megfigyelési időszak alapján többtagú orvosi bizottság bírálja el a műtét szükségességét, a várható klinikai hasznot és kockázatot.

– *A műtét típusának meghatározása.* A műtéti célpont kiválasztása a klinikai kép alapján lehetséges.

– *Teljes körű tájékoztatás.* Részletesen megbeszéljük a beteggel, hogy melyek azok a tünetek, amelyekben javulás várható és melyek azok, amelyekre a készülék hatástalan. A műtét kivitelezésével és az esetlegesen előforduló szövődeményekkel kapcsolatban is teljes körűen tájékoztatjuk a beteget, aki ezek után eldönti, hogy vállalja-e a beavatkozást.

– *Várólistára való felvétel.* A mély agyi stimulátor beültetése az impulzusgenerátor magas költsége miatt egyelőre csak korlátozott számban érhető el OEP-finanszírozással, ezért a beültetésre alkalmasnak talált betegek országos várólistára kerülnek.

Műtéti indikációk és hatékonyság

A mély agyi stimuláció fő indikációs területét világszerte a mozgászavarok kezelése képezi. Az említett egyéb betegségek (például epilepszia, Tourette-szindróma) esetében a stimuláció hatékonyságának megítélése további vizsgálatokat igényel, ezért egyelőre nem tekinthetők rutin eljárásnak.

Idiopathiás Parkinson-kór

A leggyakoribb műtéti javallat a gyógyszeres kezeléssel már nehezen befolyásolható idiopathiás Parkinson-kór (iPK). Ennek kialakulási oka ismeretlen, patológiailag a substantia nigra dopamintermelő sejtjeinek pusztulása

A kétoldali stimuláció biztonságosabb a kétoldali roncsolásnál; a legtöbb mellékhatás a stimulációs paraméterek állításával megszüntethető.

1. TÁBLÁZAT

Az idiopathiás Parkinson-kór diagnózisa. A diagnózis felállításához a bradykinesia mellett legalább egy másik fő kritérium és három támogató kritérium jelenléte szükséges. Amennyiben akár egy kizáró kritérium is igazolható, nagy a valószínűsége, hogy Parkinson-kórt utánzó betegséggel állunk szemben

Fő kritériumok:

Bradykinesia és legalább egy másik kritérium az alábbiak közül:

- 4-6 Hz-es nyugalmi remegés,
- rigiditás,
- más neurológiai betegséggel nem magyarázható testtartási instabilitás.

Támogató kritériumok:

Legalább három jelenléte szükséges a diagnózishoz:

- progresszív tünettan,
- aszimmetrikus kezdet,
- tartósan fennálló oldalaszimmetria,
- nyugalmi remegés jelenléte (frekvenciájától függetlenül),
- legalább 10 éves betegségtartam,
- jó levodopahatékonyosság,
- levodopaindukált túlmozgások,
- a levodopa a tüneteket a betegség kezdetétől számított ötödik év után is javítja.

Kizáró kritériumok:

- korábbi gyakori, ismételt fejsérülés (például bokszolás),
- stroke, amit lépcsőzetesen romló parkinsonos tünetek követnek,
- korábbi encephalitis,
- neuroleptikus kezelés alkalmazása a tünetek megjelenésekor,
- tartós tüneti javulás jelentkezik gyógyszeres kezelés nélkül is
- ha több mint egy érintett vér szerinti rokon Parkinson-kóros,
- ha három év után is csak egyoldali tünetek észlelhetők,
- oculogyriás krízis,
- szupranukleáris tekintészavar,
- kisagyi tünetek jelenléte,
- hydrocephalus vagy agydaganat jelenléte,
- nagy dózisú levodopatartalmú gyógyszeres kezelés mellett sem javuló tünetek,
- MPTP-expozíció,
- alsó végtagi piramis jelek jelenléte,
- korán megjelenő dementia vagy gnosztikus zavar,
- korán megjelenő urológiai okkal nem magyarázható vizeleti zavar vagy ortosztatikuss hipotenzio.

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

és az agyvelő különböző részeiben az α -synuclein-tartalmú Lewy-testek megjelenése jellemzi. Általánosságban elmondható, hogy a betegség kevés kivétellel a 40. életév után indul. Leggyakrabban valamelyik felső végtag ügyetlensége, merevsége, esetleg remegése a betegség első jele. A tünetek az évek során lassan, de folyamatosan rosszabbodnak: a meglassultság, a végtagmerevség, a remegés fokozódik és a többi végtagon is megjelenik. Több évvel a betegség megjelenését követően olyan tünetek is kialakulhatnak, amelyek nem

függnek össze a mozgásteljesítménnyel, például a testhelyzet megtartásának zavara, a fokozott nyál- és verejtékképzés, esetleg a szellemi képességek csökkenése.

A többéves levodopakezelést követően késői mellékhatások – például a gyógyszer hatástartamának rövidülése (wearing off), a jó és az elégtelen mozgásteljesítmény váltakozása (on-off fluktuáció), akaratlan túlmozgások (dyskinesia) – jelenhetnek meg, a betegség tüneteivel együtt jelentős életvitelbeli korlátot eredményezve.

Diagnózis

Fontos tudni, hogy nem csak az idiopathiás Parkinson-kór idézhet elő Parkinson-kórra jellemző tüneteket. A műtét előtti kivizsgálás egyik legfontosabb feladata, hogy megállapítsuk, vajon a beteg tüneteit iPK okozza-e vagy pedig olyan egyéb neurológiai betegség, amely csak utánozza azt (például multiszipisztémás atrofia, progresszív szupranukleáris paresis, kortikobazális degeneráció vagy a Lewy-testes dementia). Mivel a Parkinson-kórt utánzó betegségek esetében a mély agyi stimuláció hatástalan (28), ezért ilyen esetekben a műtétet nem szabad elvégezni.

Az idiopathiás Parkinson-kór diagnózisa jelenleg csak szövettani vizsgálattal állítható fel teljes biztonsággal, azonban a klinikai tünetek gondos elemzése alapján megfelelő pontossággal lehet a diagnózist megerősíteni. A kivizsgálás során a nemzetközi Mozgászavar Társaság (Movement Disorders Society) 2003. évi ajánlását követjük (29, 30). Az ajánlás lényege, hogy az idiopathiás Parkinson-kór diagnózisának kimondásához a rá jellemző tüneteknek (például tartós oldalaszimmetria) fenn kell állniuk, miközben a Parkinson-kórt utánzó betegségekre jellemző tüneteknek nem szabad jelen lenniük. Amennyiben a Parkinson-kórt utánzó betegségekre jellemző tünetek közül akár egy is észlelhető, nagy a valószínűsége annak, hogy a beteg nem idiopathiás Parkinson-kórban szenved, hanem egy Parkinson-betegséget utánzó kórképben (1. táblázat).

Az indikáció felállítása

A műtét elvégzése jelenleg csak azokban az esetekben javasolt, amikor az optimális gyógyszeres kezelés mellett az életminőséget zavaró mértékű mozgásképtelenség (akinesia, bradykinesia), izommerevség (rigiditás), remegés (tremor), akaratlan görcsös kényszerített állás (dystonia), illetve gyógyszerbevételel követően megjelenő akaratlan túlmozgás (dyskinesia) jelenik meg.

A műtét optimális idejének meghatározása a beavatkozást végző DBS-centrumok feladata. A jelenlegi irányelvek szerint nem szabad túl korán elvégezni a műtétet, amikor még gyógyszeres kezelés módosításával javíthatunk az életminőségen, illetve túl későn sem, amikor már súlyos DBS-rezisztens tünetek (például kognitív zavar, vegetatív zavar, gyakori elesések) észlelhetők.

Kontraindikációk

Mint minden orvosi beavatkozásnak, a DBS-implantációnak is vannak kontraindikációi, amikor a szövődmények és mellékhatások előfordulási aránya jelentősen meghaladja a várható haszon mértékét. A műtéti szövődmények minimalizálására az Európai Unió 1996-ban – a Biomed 2 program keretei között – nemzetközileg elfogadott kivizsgálási, nyomon követési rendszert dolgozott ki (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson’s Disease, CAPSIT-PD) (31). Lényegében a Mozgászavar Társaság ajánlása is a CAPSIT-PD kritériumokra épül, ezt a 2. táblázatban foglaltuk össze. A protokoll betartásával a szövődmények előfordulási valószínűsége minimalizálható.

Várható hatékonyság

A subthalamicus mag stimulációja során reálisan olyan állapot elérését várjuk, mint ami a jól beállított gyógyszeres kezeléssel érhető el (32). Általánosságban a következő eredmények várhatók:

– A műtétet követően átlagosan napi hat órával nőtt az „on” (hasznos mozgással töltött) időtartam.

– „On” állapotban a tünetek súlyossága is csökkent, vagyis a jó mozgásállapot során kisebb mértékű bradyciniát, rigort és tremort észleltek, mint a műtét előtti on állapotban.

– Közel a felére csökkent a dyskinesiaival járó „on” állapot hossza.

– Az „off” („kikapcsolt”) állapot, vagyis a meglassultsággal járó állapot időtartama is közel 60%-kal csökkent.

– Az életminőség is javult, a Parkinson-kór életminőség-pontozó (PDQ-39) skálán (33) mérve 25%-kal.

– Nem mellékes, hogy a betegek jelentős részénél csökkenthető a szükséges gyógyszer mennyiség (az úgynevezett levodopa-egyenérték dózisban kifejezve átlagosan 50-60%-kal), ami a módszer hosszú távú költséghatékonyságának egyik alapját képezi.

Mivel a DBS a levodopa hatását „utánozza”, ezért a levodopakezelésre nem reagáló tünetek – beszédzavar, nyálfolyás, testtartási zavar, gyakori elesések – a legtöbb esetben nem javulnak számottevő mértékben a műtét után.

Esszenciális tremor

Esszenciális tremor esetében az egyetlen domináns neurológiai tünet a – főként a kéz használatakor (evés, öltözködés, tisztálkodás) megjelenő – remegés. A betegség elsősorban a felső végtagokat érinti (többnyire szimmetrikusan), azonban a fej- és a hangszálak remegése is megjelenhet. A tünetek néha fiatalon (a 20-30-as években), jellemzően azonban idősebb korban (az 50-60-as években) kezdődnek, és az évek alatt egyre kifejezettebbé válnak. Jellemző példa, hogy a remegés

2. TÁBLÁZAT

A mély agyi stimuláció beültetésének relatív és abszolút kontraindikációi

Relatív kontraindikációk:

- coagulopathia,
- terhesség,
- 75 év feletti életkor,
- minimális kognitív érintettség (minimal cognitive impairment) jelenléte,
- enyhe fokú depresszió,
- korábbi gyakori koponyasérülés,
- szívritmusszabályzó jelenléte,
- irreális (túlzó) elvárások a műtéttel szemben,
- gyógyszeres kezelés által kiváltott pszichotikus tünetek (zavartság, érzékcsalódások, téveszmék).

Abszolút kontraindikációk:

- jelentős fokú demencia,
- súlyos depresszió,
- életkilátást jelentősen csökkentő súlyos kísérőbetegség,
- koponya-MRI-n észlelhető, a műtétet zavaró agyállományi eltérés, sorvadás,
- pszichotikus tünetek, amelyeket nem gyógyszerek indukáltak,
- sikertelen tesztstimuláció,
- ha gerinc-, nyaki, hasi, mozgásszervi stb. MRI elvégzése indokolt a műtétet követően,
- a beteg és a közvetlen környezete nem képes a betegprogramozó készülék kezelésére,
- diatermiás kezelés szükségessége a mély agyi stimulátor beültetését követően,
- nem megfelelő együttműködés.

Parkinson-kórra specifikus kontraindikációk:

- a betegség tartam kevesebb öt évnél,
- levodopatartalmú gyógyszerek nem javítják a tüneteket.

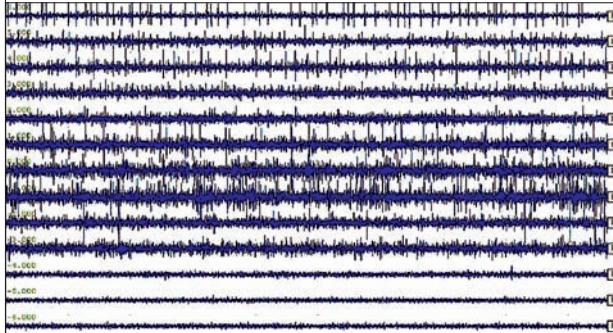
már a második évtizedben megjelenik, ekkor még csak pszichés feszültség, exponált helyzet (például vizsga, nyilvános szereplés) esetén zavaró mértékben; orvoshoz is csak idősebb korban fordulnak a betegek, amikor már a tremor zavaró mértékben felerősödik. Gyakran megfigyelhető, hogy alkohol hatására a remegés jelentősen javul. A betegség néha családi halmozódást, öröklődést mutat, amit *familiáris tremornak* is nevezünk. A thalamus stimulálásával a tremor intenzitása jelentősen csökkenthető, ezáltal javul az életminőség (34). Természetesen itt is követendő szabály, hogy csak a gyógyszeresen nem kezelhető esetekben jön szóba a műtét, hiszen propranolollal, primidonnal a remegés a betegek döntő többségénél megfelelő mértékben csökkenthető.

Dystonia

Dystonia alatt kóros, akaratlan izom-összehúzódások által kiváltott kóros testtartással, végtagtartással járó állapotokat értünk. A dystonia ritka betegség; leggyakrabban vagy gyermekkorban, vagy idősebb korban jelenik meg. A betegség eredete alapján két csoportra oszthatjuk: *Primer dystoniák* esetében kizárólag a dystonia észlelhető tünetként, más megbetegedés nem mutatható

2. ÁBRA

Mikroelektródás regisztráció subthalamicus elektróda beültetése során. Az ábrán a tervezett célponttól +6 és -6 mm távolságra levő területek 8 másodperc hosszú elektromos aktivitása látható. A bal oldali számok a tervezett célponttól való távolságot (mélységet) jelölik; a negatív értékek proximalis (a koponyafurathoz közelebb levő), míg a pozitív értékek distalis pozíciót jelentenek. -6 és -4 mm mélységben fehérrázkódásra jellemző jelet kaptunk. A -2 és -3 pozíciókban határozóan, míg a -1 és +1 között típusos, kórosan túlműködő subthalamicus magra jellemző szignál látható; +4 és +6 között a substantia nigra jellemző aktivitást regisztráltunk



tó ki etiológiaként. Szekunder dystonia fennállásakor más megbetegedés okozza a tünetet. Leggyakrabban (például a réz-, vas-) anyagcserében bekövetkező genetikai hiba, illetve agykárosodás (például agyi infarktus, vérzés) vezethet szekunder dystonia kialakulásához.

Általánosságban elmondható, hogy a primer dystoniák műtéti kezelése sokkal hatékonyabb, mint a szekunder dystoniáké (35). A generalizált primer dystoniák egyik leggyakoribb oka egy mutáció (DYT-1). Ha valaki ilyen génhibával születik, akkor a mély agyi stimuláció eredményessége még az átlagosnál is jobb (36).

Dystoniaindikációval hétéves kornál idősebb gyermekek esetében már elvégezhető a DBS-beültetés, ugyanis a koponya növekedése ekkor már eléri a felnőttkori nagyság 90%-át és nagy valószínűséggel a későbbiekben nem lesz szükség az elektróda helyzetének korrekciójára. Lehetőleg minél korábban kell a műtétet elvégezni, hogy megelőzhessük a következményes ortopédiai szövődeményeket (például ízületi deformitásokat) és a pszichoszociális károsodásokat (37, 38).

A legtöbb esetben a tünetek enyhülése nem mindig alakul ki azonnal; gyakran több hónappal, akár évvel a műtétet követően következik be számottevő javulás. Az egyik legátfogóbb nemzetközi tanulmány szerint (12) a dystonia súlyossága a műtétet követően közel 40%-kal csökkent, a dystonia által okozott korlátozottság mértéke pedig 41%-kal. Ezzel párhuzamosan mérséklődtek a fájdalom (59%-kal) és a depresszív tünetek (30%-kal), s javult az életminőség (30%-kal) (12, 38, 39) is.

Műtét

A mély agyi stimulátor beültetése hosszadalmas, nagy pontosságot igénylő beavatkozás, feltételezi a beteg és az idegsebészből és neurológusból álló team közötti szoros együttműködést. A beavatkozás annak ellenére jól tolerálható, hogy a műtét gyógyszermentes állapotban történik és esetenként akár négy órát is igénybe vehet.

Miután a stereotaxiás keretet felhelyeztük a beteg fejére, speciális MRI-felvétel készül. Navigációs szoftver segítségével az idegsebész azonosítja a - subthalamicus mag esetében 4-6 mm átmérőjű - célterületet, és olyan elektródabehatolási útvonalat tervez, amely elkerüli az elokvensz áréákat, az oldalkamrákat és a sulcusokat. A beavatkozás minimálisan invazív, mindkét oldalon 14 mm átmérőjű furatlyukon keresztül végzik. Mivel a radiomorfológiai és a funkcionális célpont nem mindig esik egybe, a műtét során mikroelektródás regisztrációval pontosítjuk a célpont helyzetét (2. ábra). Ezt követően tesztstimuláció segítségével határozzuk meg a hatékonyságot és a stimulációs mellékhatásokat, majd a stimuláló elektróda végső pozícióját. Amíg az elektródabeültetés lokális anesztéziában, addig az összekötő kábel és az impulzusgenerátor beültetése már altatásban folyik.

Műtét utáni gondozás

Általában négy-öt héttel a műtét után kerül sor a neurológiai klinikán egy hosszabb osztályos kezelésre. Legelőször a stimulátor tesztelését végezzük el. Minden elektródán négy-négy elektromos kontakt található (1. ábra), ezek mindegyike képes az ingerlésre. A tesztelés célja a legmegfelelőbb ingerlési pont és konfiguráció kiválasztása. Ezért minden kontaktot végig tesztelünk a 0-4,5 Volt feszültségtartományban, és megkeressük azt a beállítást, amelynek a használata mellett a lehető legnagyobb klinikai javulás érhető el.

A javulás mértékét figyelembe véve a gyógyszerelést is megváltoztatjuk. A műtét előtt a legtöbb idiopathiás Parkinson-kóros beteg négy-ötféle hatóanyagú gyógyszerrel szed. Kétoldali subthalamicus stimuláció alkalmazása esetén bizonyos gyógyszercsoportokat megpróbálunk teljesen elhagyni (például antikolinerg gyógyszerek, MAO-inhibitorok), mások dózisát pedig csökkenteni (levodopartartalmú gyógyszerek és dopaminagonisták).

Ha a beteg mozgásteljesítménye stabil, megtanítjuk a betegprogramozó készülék használatára. A betegprogramozó segítségével - a stimuláló feszültség megfelelő állításával - kezelhető otthoni körülmények között a betegség tüneteinek kisebb-nagyobb fokú hullámsága.

Hasonlóan a szívritmusszabályzókhöz, a mély agyi stimuláció esetében is szükség van néhány óvintézkedésre. A legjelentősebb, a DBS működését bizonyos esetekben befolyásolni képes környezeti hatások az elektromágneses terek. Kerülendő a hegesztő-, fűrés-

A mély agyi stimuláció forradalmasította a Parkinson-kór, az esszenciális tremor és dystonia kezelését.

szülékek használata és a rádió adó-vevő tornyok megközelítése. Mivel stimulátor artefaktok megjelenését okozza, minden esetben ki kell kapcsolni az EEG- és EKG-regisztrátum készítése során. Műtéti beavatkozás során elektromos szike használata nem ajánlott. Defibrillátor, sugárterápia, elektrosokk, diatermia, vesekőzúzás és MR-vizsgálat bizonyos esetekben akár maradandó károsodást is okozhat a betegnek (1, 40). Ha szükséges a fenti beavatkozások egyikének elvégzése, mindig konzultálni szükséges a DBS-t gondozó neurológussal.

Összegzés

A mély agyi stimuláció célzott agyi struktúrák funkcionális gátlásán alapuló korszerű és biztonságos eljárás, képes javítani a gyógyszeresen már nem vagy alig kezelhető Parkinson-kór, esszenciális tremor és dystonia tüneteit. Jelen összefoglaló közleményünkkel szeretnénk felhívni a háziorvosok és házi gyermekorvosok figyelmét a módszer magyarországi elérhetőségére.

AZ ALKALMASSÁG MEGÍTÉLÉSE A MÉLY AGYI STIMULÁTOR BEÜLTETÉSÉHEZ AZ ALÁBBI KÖZPONTOKBAN KEZDEMÉNYEZHETŐ:

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs
[Előjegyzés a (72) 535-940-es telefonszámon.]
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Debrecen
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok és az Egészségügyi Tudományos Tanács támogatta. (Az OTKA T043005 projekt K. N. és N. F. munkáját, az OTKA F68720 és ETT 219/2006 projektek és a Magyar Neuroimaging Alapítvány J. J. munkáját támogatta.) J. J. Bolyai-ösztöndíjas.

IRODALOM

- Kovács N, Balás I, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Dóczi T, et al. Mélyagyi stimulátor beültetést követő beteggondozás speciális kérdései. *Ideggyogy Sz* 2008;61(1-2):4-15.
- Kovács N, Balás I, Nagy F. A mély agyi stimuláció: betegtájékoztató. Pécs: POTE Nyomda; 2008.
- Spiegel EA, Wycis HT, Marks MJ, Lee AJ. Stereotactic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947;106:349-50.
- Hassler R. Zur Normal Anatomie der Substantia Nigra, Versuch einer architektonischen Gliederung. *J Psychol Neurol* 1937;48:1-55.
- Albin RJ, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:336-75.
- Pal PK, Samii A, Kishore A, Schulzer M, Mak E, Yardley S, et al. Long term outcome of unilateral pallidotomy; follow up of 15 patients for 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(3):337-44.
- Kovács N, Balás I, Illes Z, Kellenyi L, Dóczi TP, Czopf J, et al. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006;21(3):318-24.
- Kovács N, Balás I, Illes Z, Kellenyi L, Nagy F. Tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében. *Ideggyogy Sz* 2006;59(11-12):438-40.
- Loher TJ, Pohle T, Krauss JK. Functional stereotactic surgery for treatment of cervical dystonia: review of the experience from the lesional era. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004;82(1):1-13.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50(1-6):344-6.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337(8738):403-6.
- Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355(19):1978-990.
- Larson PS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics* 2008;5(1):50-58.
- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(11):2384-93.
- Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, Grossman M, Won M, Baltuch G. Deep brain stimulation in neurologic disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(1):1-16.
- Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(8):1551-60.
- Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008;28(3):285-95.
- Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(2):136-42.
- Crucu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14(9):952-70.
- Damier P, Thobois S, Witjas T, Cuny E, Derost P, Raoul S, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(2):170-76.
- Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumiá J, Martí MJ, Martínez-Martin P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(15):2183-91.
- Meissner W, Schreiber D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005;252(2):218-23.
- Tomaszewski KJ, Holloway RG. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2001;57(4):663-71.
- Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17(Suppl3):S116-122.
- Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):S112-5.
- Deuschl G, Bain P. Deep brain stimulation for tremor: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17(Suppl3):S102-11.
- Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21(Suppl14):S171-96.
- Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH.

- Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. Case report. *J Neurosurg* 2004;100(3):553-6.
29. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18(5):467-86.
 30. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56(1):33-9.
 31. Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14(4):572-84.
 32. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9):896-908.
 33. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26(5):353-7.
 34. Bryant JA, De Salles A, Cabatan C, Frysinger R, Behnke E, Bronstein J. The impact of thalamic stimulation on activities of daily living for essential tremor. *Surg Neurol* 2003;59(6):479-84; discussion 484-475.
 35. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006;119(24):2069-74.
 36. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13(5):433-44.
 37. Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, Hemm S, Hardouin E, Gannau A, et al. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci* 2003;47(1):52-5.
 38. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004;101(2):189-94.
 39. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, Poewe W, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* 2008;23(1):131-4.
 40. Kovacs N, Nagy F, Kover F, Feldmann A, Llumiguano C, Janszky J, et al. Implanted deep brain stimulator and 1.0-Tesla magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(6):1409-12.

Gratulálunk a **Dávid Károly Díj**
2008. évi nyerteseinek:

FIGAMU - A Fiala Gasztroenterológusok
Munkacsoportjának,

a **Májbetegekért Alapítványnak,**
Horváthné Csorna Gabriellának
és **Nagyné Bodnár Emmának.**



Schering-Plough Hungary Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 53.