

A MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ SZEREPE AZ EPILEPSZIA KEZELÉSÉBEN

JANSZKY József^{1, 2}, BALÁS István³, KOVÁCS Norbert¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

A mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) egyre nagyobb teret hódít az idegrendszeri betegségek kezelésében. Indikációs területe folyamatosan bővül, egyre több a széles körben elfogadott és „törzskönyvezett” eljárás, ahol véletlen besorolásos, többcentrumos, nemzetközi vizsgálat is alátámasztotta a DBS hatékonyságát egyes betegségekben.

Az utóbbi időben számos olyan agyi struktúrát („célpontot”) próbáltak keresni, melynek stimulációja gátolja az epilepsziás rohamokat. Mind ez idáig csak az anterior thalamus mag (ANT) krónikus stimulációjának hatékonyságáról van annyi adatunk, hogy európai hatóságok igazolt terápiás eljárásnak tekintik. A subthalamicus mag és az amygdala-hippocampus DBS-kezelésével jelenleg is folynak véletlen besorolásos vizsgálatok. Úgy tűnik, hogy az ANT-DBS-kezeléssel elért eredmények gyógyszerrezisztens epilepsziában valamivel meghaladják az új típusú antiepileptikumokkal elért hatást, de messze elmaradnak a reszektvív műtétek nyújtotta lehetőségektől. A betegek körülbelül 10%-ában várható rohammentesség, és 50%-ukban jelentős javulás. DBS-kezelésre olyan felnőtt, megfelelő intellektusú betegek jönnek elsősorban szóba, akik esetében a kezelés ultima ratio, azaz sem a további gyógyszeres kezeléstől nem várunk eredményeket, és az epilepsziás fókusz eltávolítása sem jön szóba reszektvív műtéti technikákkal.

Kulcsszavak: epilepszia, epilepsziasebészet, DBS, gyógyszer-rezisztencia, thalamus

ROLE OF DEEP BRAIN STIMULATION IN EPILEPSY

Janszky J, MD, Balás I, MD, Kovács N, MD

Ideggyogy Sz 2011;64(9–10):317–320.

The deep brain stimulation (DBS) is an emerging treatment option in brain disorders in which randomized multicenter trials proved its efficacy leading to licensing different DBS methods in various brain diseases.

More recently more and more brain structures have become candidates for being “target” in a possible DBS treatment of epilepsy. At present, only the DBS of the anterior nucleus of the thalamus (ANT) can be considered as a proved method for epilepsy treatment. Other potential targets for DBS treatment in epilepsy are the subthalamic nuclei, and the amygdala-hippocampus complex. There are some ongoing randomized studies to investigating their therapeutical role. The therapeutical outcome of ANT-DBS treatment in drug-resistant epilepsy seems to be better than the new antiepileptic drugs, but much worse than the results of a potential epilepsy surgery. At about 10% of patients may become seizure-free and 50% of patients may have a significant improvement. Nowadays ANT-DBS should be considered as an “ultima ratio” in those adult drug-resistant epilepsy patients with normal intelligence in which neither new antiepileptic drugs nor resective epilepsy surgery are a reasonable therapeutical options.

Keywords: epilepsy, epilepsy surgery, deep brain stimulation, therapy resistance, thalamus

Levelező szerző (correspondent): Dr. JANSZKY József, Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: janszky@index.hu

Érkezett: 2011. július 5. Elfogadva: 2011. július 25.

www.elitmed.hu

Amély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) az idegrendszeri betegségek kezelésében egyre nagyobb teret hódít a világon. A módszer indikációs területe folyamatosan bővül, egyre több véletlen besorolásos, többcentrumos, nemzetközi tanulmány támasztja alá a DBS hatékonyságát különböző betegségekben. A mozgászavarok (Parkinson-kór, esszenciális tremor, dystoniák) kezelésén túl ma már megcsillant a DBS-terápia lehetősége gyógyszerrezisztens epilepsziában és pszichiátriai kórképekben. Ráadásul nemcsak a DBS indikációs köre, hanem a módszere is változatos: újabb és újabb potenciális célpontok (azaz ingerlés célpontjául kiválasztott agyi struktúrák) kerülnek a látótérbe különböző, vagy akár azonos idegrendszeri betegség esetében¹.

Neurostimuláció epilepsziában

Az akut elektromos stimuláció (AES) rohamgátló hatását már *Penfield* és *Jasper* is igazolta². Az elektrokortikográfiával detektált elektromos roham esetében egy újabb elektromos stimuláció gátolhatja a rohamot. De nem csak lokális elektromos stimulációval lehet rohamot gátolni. *Rajna* és *Lona* (1989) munkája volt az első, melyben szisztematikusan igazolták, hogy külső stimulusok is leállíthatják a rohamokat³. A betegek 10%-a képes az aura-intervencióra, azaz a rohamok akaratlagos megállítására az aura (esetleg prodroma) fázisában⁴. Tehát a betegek egy része akaratlagosan tudja izolált aurává „szelídíteni” az amúgy tudatzavarral vagy motoros aktivitással járó rohamait. *Gyógyszerrezisztens epilepsziás betegeknek*, akik rendszeresen gátolni képesek rohamaikat az aurafázisban, átlagos rohamfrekvenciája harmada, összehasonlítva azokkal, akik erre nem képesek⁵.

Az első neurostimulációs eljárás, melyet epilepsziában „törzskönyveztek”, a vagus ideg stimuláció (VNS). Több véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálat is igazolta hatékonyságát^{6,7}. Tehát elvileg kétféle stimulációs eljárás létezik: 1. lokális (azaz a fókuszt direkt ingerlésén alapuló) és 2. távolhatású (az ingerlés nem közvetlenül a fókuszt érintő). Az előbbire példa lehet az AES, az utóbbira a VNS.

Mindazonáltal, a neurostimulációs eljárásokat másik tengely mentén is lehet kategorizálni: 1. roham alatti (closed loop vagy „zárt hurok”) technika: a roham detektálása indítja be a rohamgátló stimulátort vagy 2. rohamtól független (open loop vagy krónikus stimuláció). VNS esetében például mindkét módszert lehet alkalmazni, de a fő hatást a krónikus (tehát a rohamtól független állandó vagy periodikus) stimulációtól várjuk^{6,7}. E két tengely mentén (roham alatti vs. rohamtól független; illetve

lokális vs. távolhatású) gondolkodva epilepsziában a stimulációs technikákat négy kategóriára lehet bontani, és elvileg valamennyi kategóriára található példát. Napjainkban leginkább a távolhatású és krónikus (rohamfüggetlen) stimuláció az, ami igazoltan hatékonynak és a mindennapi gyakorlat szintjén is alkalmazhatónak tartható.

A többi kategóriának megfelelő módszer jelenleg inkább csak kísérleti fázisban van. Ilyen például az automatikus rohamdetektáláson alapuló AES-sel történő rohamgátlás. A stimulálás a feltételezett fókuszt vagy fókusztok köré helyezett subdurális vagy mélyelektrodákon keresztül történik, AES formájában. Mindezt automatikus rohamdetektáló szoftver vezényli és a koponyán kívüli generátor ad impulzusokat rohamészlelés esetén. A módszer jelenleg is fejlesztés alatt áll, indikációs területe és hosszú távú hatékonysága még nem ismert².

DBS epilepsziában

KÜLÖNBÖZŐ AGYI STRUKTÚRÁK STIMULÁCIÓJA ÉS EREDMÉNYESSÉGE

Az utóbbi időben számos olyan agyi struktúrát („célpontot”) próbáltak keresni, melynek stimulációja meggátolja a rohamokat. Mind ez ideig csak az elülső thalamusmag krónikus stimulációjának hatékonyságáról van annyi adatunk, hogy az európai hatóságok igazolt terápiás eljárásnak tekintik. Kis esetszámú vizsgálat alapján sem a cerebellum-DBS, sem a caudatum-DBS jelenleg nem bizonyult hatékony módszernek: a vizsgálati adatok egymásnak ellentmondóak, a véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálatok rendszerint nem mutattak ki tartós eredményességet. Ugyancsak ellentmondóak az adatok a subthalamicus nucleus (STN) és centromedialis thalamusmag DBS-stimulációja esetében². Az STN-DBS, úgy tűnik, jelentős javulást hozhat progresszív myoclonosus epilepsziában⁸: a 20-as ring kromoszómával járó epilepszia STN-DBS-sel történő kezelésével jelenleg is folyik véletlen besorolásos vizsgálat⁹. Az epilepsziás fókuszt lokális stimulációjának hatékonyságára sem áll rendelkezésünkre kellő számú és minőségű adat, de úgy tűnik, hogy a krónikus amygdala-hippocampus stimuláció hatékony lehet mesiotemporalis epilepsziában. Ennek bizonyítását egy jelenleg is folyó, nagy, véletlen besorolásos vizsgálatban célozzák meg^{9,10}.

AZ ANTERIOR THALAMUSMAG STIMULÁCIÓJA

Egy 2010-ben publikált tanulmány (SANTÉ tanulmány) alapján az anterior thalamusmag krónikus

DBS-stimulációját (ANT-DBS) Európában törzskönyvezték mint a gyógyszerrezisztens epilepszia egyik kezelési lehetőségét¹¹. A SANTE tanulmány 110 gyógyszerrezisztens beteg kezelésének véletlen besorolásos vizsgálatára alapul. Kétéves (tehát a gyógyszervizsgálatokhoz képest szokatlanul hosszú) kontroll során a betegek 54%-a adott terápiás választ (>50%-os rohamcsökkenés), többségének javult az életminősége és sok esetben a rohamok súlyossága is. Tizennégy beteg (12%) lett rohammentes¹¹. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy az ANT-DBS-kezeléssel elért eredmények gyógyszerrezisztens epilepsziában valamivel meghaladják az új típusú antiepileptikumokkal elért hatást, de messze elmaradnak a reszekatív műtétek nyújtotta lehetőségektől, ahol a rohammentesség esélye 60–90%¹². Az ANT-DBS- és VNS-kezelés hatékonyságára összehasonlító vizsgálat nem történt, de a rohammentessé váló betegek aránya hasonló nagyságrendű (körülbelül 10%)⁷.

Az anterior thalamusmag a Papez-gyűrű része, amely számos mesiotemporalis és egyéb limbicus struktúrával áll közvetlen összeköttetésben. Mivel a DBS alapvetően a funkcionális modulációra, azaz a gátlás és a serkentés egyvelegére épül¹, ezért logikusnak tűnik, hogy a limbicus rendszer egyik központi magjának állandó, DBS által történő „zavarásával” gátlódhat a limbicus rohamok kialakulása vagy terjedése. Mindazonáltal nem világos, hogy valóban csak a temporomedialis/limbicus epilepsziás betegek profitálnak a kezeléssel, mivel erre a SANTE nem ad választ.

A DBS technikai felépítése, indikációi és kontraindikációi epilepsziában

A DBS rendszer technikai szempontból három részből áll: 1. *Elektróda*. Négypólusú elektródákat alkalmazunk, ez lehetővé teszi a stimulációs paraméterek igen változatos kombinálását. Az elektródákat speciálisan kiképzett műanyag „kupak” rögzíti a koponyacsonthoz, megakadályozva az elmozdulást. 2. *Impulzusgenerátor*. A DBS-rendszer legfontosabb része, általában a kulcscsont alatti árokba ültetjük be. Mivel az impulzusgenerátor akkumulátora egyszer használatos, ezért a stimulációs értékektől függően kettő-öt évente kimerül. Ilyen esetben csak az impulzusgenerátort kell cserélni, az elektródákat viszont nem. 3. *Összekötő kábel*. Ez teremti meg a kapcsolatot az impulzusgenerátor és az elektróda között¹.

Jelenleg az ATN-DBS kizárólag felnőtt, gyógyszerrezisztens epilepsziások esetében jön szóba. Mivel a törzskönyvezés alapjául szolgáló vizsgálat-

ban a minimum 70-es IQ, a parciálisan induló epilepsziás rohamok és a pszeudorohamok hiánya voltak a beválasztási kritériumok, ezért jelenleg csak az ezeknek a feltételeknek megfelelő betegek esetében szabad rutinszerűen alkalmazni¹¹. Hozzá kell tennünk, hogy a műtéttel kezelhető epilepsziában mi a magunk részéről etikátlannak tartjuk a készülék beépítését, mivel a DBS viszonylag drága és sokkal kevesebb eséllyel vezethet rohammentességhez, mint a reszekatív műtét. Tehát *jelenleg Magyarországon* olyan felnőtt, megfelelő intellektusú betegek jönnek elsősorban szóba, akik esetében a kezelés ultima ratio, azaz sem a további gyógyszerkezeléstől nem várunk eredményeket, és az epilepsziás fókuszt eltávolítása sem jön szóba reszekatív műtéti technikákkal. Tehát a kezelést kötelezően meg kell előznie egy lege artis epilepsziaműtéti kivizsgálásnak, beleértve a nagy felbontású „epilepsziaprotokoll” MRI-t és a videó-EEG-vel regisztrált rohamfelvételt. Ez utóbbira a pszeudorohamok „kizárása” céljából is szükség van.

DBS-kezelés mellett néhány orvosi kezelés ellenjavallt vagy óvatosan alkalmazható. *Cardialis pacemaker és/vagy beültethető kardiofibrillátor* és a mélyagyi stimulátor generátora között elektromos interferencia jöhet létre, ami kiszámíthatatlan működészavarhoz is vezethet. Egyedi elbírálás szükséges a DBS beültetésének megítélése szempontjából. A lehető legnagyobb távolságra kell egymástól beültetni ezeket a készülékeket¹³. *Vagus-idegstimulációt* és DBS-t együttesen nem javasolt használni, a már beépített VNS-t ki kell kapcsolni. A *radioaktív sugárzás* maradandó károsodást okoz az impulzusgenerátorban, ezért radioterápia esetén a generátort ólomárnyékolóval kell letakarni. Epe- és vesekőzúzásra alkalmazott *nagy energiájú ultrahang* károsítja a generátor áramköreit. Nem vizsgálták a *transcranialis mágneses stimuláció* hatását a készülékre és a betegre, elméletileg az erős elektromágneses tér az impulzusgenerátort károsíthatja és az elektródát diszlokálhatja. *MR-vizsgálat* általában ellenjavallt, de bizonyos körülmények között el lehet végezni, olyankor követni kell a hatóságok, illetve a gyártó ajánlásait. A *diathermia* egyértelműen kontraindikált. Nagyfokú körültekintés indokolt *mammográfia* esetében, mivel nem szabad túl szorosra összenyomni a szöveteket, mert fizikálisan károsíthatja a készüléket¹³.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény megjelenését az OTKA-NKTH (OTKA F68720), a Magyar Neuroimaging Alapítvány, az MTA Bolyai Kutatási Ösztöndíja (K. N., J. J.) és a TÁMOP-4.2.1.B-10/2/KONV-2010-0002 támogatta.

IRODALOM

1. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, et al. Mély agyi stimuláció: új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. LAM (Lege Artis Medicinae) 2009;19:119.
2. Nagel SJ, Najm IM. Deep brain stimulation for epilepsy. Neuromodulation 2009;12:270-80.
3. Rajna P, Lona C. Sensory inhibition for epileptic seizures. Epilepsia 1989;30:168-74.
4. Rajna P, Clemens B, Csibri E, et al. Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. Seizure 1997;6:361-8.
5. Janszky J, Schulz R, Ebner A. Simple partial seizures (isolated auras) in medial temporal lobe epilepsy. Seizure 2004;13:247-9.
6. Müller K, Fabó D, Entz L, et al. Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. Epilepsia 2010;51 (Suppl 3):98-101.
7. Janszky J, Hoppe M, Behne F, Tuxhorn I, Pannek HW, Ebner A. Vagus nerve stimulation: predictors for seizure freedom. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:384-9.
8. Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM, et al. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood – report of five cases. Epilepsia 2011;52:489-96.
9. Zhong XL, Yu JT, Zhang Q, Wang ND, Tan L. Deep brain stimulation for epilepsy in clinical practice and in animal models. Brain Res Bull 2011 Mar 30. [Epub ahead of print]
10. Boëx C, Seeck M, Vulliémoz S, et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. Seizure 2011 Apr 11. [Epub ahead of print]
11. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia 2010;51:899-908.
12. Janszky J, Kovacs N, Gyimesi Cs, Fogarasi A, Doczi T, Wiebe S. Epilepsy surgery, anti-epileptic drug trials and the role of evidence. Epilepsia 2010;51:1004-9.
13. Kovács N, Balás I, Janszky J, et al. Mély agyi stimulátor beültetést követő beteggondozás speciális kérdései. Ideggyogy Sz 2008;61:4-15.

KATTINTSON RÁ!

eLitMed.hu



A GYÓGYÍTÁS
MŰVÉSZE

LEGE ARTIS
MEDICINÆ



www.elitmed.hu MOST!