

III./3.4. Mély agyi stimuláció mozgászavarokban

Tamás Gertrúd, Eröss Loránd



Ebben a fejezetben a mély agyi stimuláció alapjait, indikációit, hatékonyságát ismertetjük.

Az olvasó megismeri a mély agyi stimuláció működését, elsajátítja a terápiás indikációkat.

Bevezetés



Az 1950-es évektől roncsoló, ablatív idegsebészeti beavatkozásokat alkalmaztak a súlyos mozgászavarok kezelésére. Az 1960-as évek végén, a levodopa kezelés bevezetésekor a Parkinson-kórban végzett beavatkozások száma lecsökkent. A tömeges MPTP mérgezéseket követően, állatkísérletekben derült fény Parkinson-kórban a nucleus subthalamicus (STN) és a globus pallidus internus (GPi) kóros túlműködésére. Az állatkísérletek felismerései, illetve jelentős technikai fejlődés vezetett a mai neuromodulációs technikák alkalmazásához. A mély agyi stimulációt (deep brain stimulation, DBS) az 1980-as évektől vezették be az essentialis tremor, majd Parkinson-kór, és a harmadik évezred elejétől a primer dystoniák kezelésében.

Kulcsszavak: neuromoduláció, levodopa terápia szövődményei Parkinson-kórban, gyógyszerre nem reagáló tremor, dystonia

A fejezet felépítése

III./3.4.1. Hatásmechanizmus

III./3.4.2. A DBS rendszer implantációja

III./3.4.3. Betegszelekció mozgászavarokban

III./3.4.3.1. Parkinson-kór

III./3.4.3.2. Essentialis tremor

III./3.4.3.3. Primer generalizált és segmentális dystonia

III./3.4.1. Hatásmechanizmus



A mély agyi stimuláció tüneti terápia, a betegség progresszióját nem befolyásolja. Azon a megfigyelésen alapul, hogy a magas frekvenciájú (>100Hz) elektromos ingerlés a lézióhoz hasonlóan a környező szövetek működését gátolja. Több előnye miatt szinte teljesen felváltotta az ablatív műtéteket:

1. az eljárás nem okoz irreverzibilis szöveti károsodást
2. a basalis ganglionok, thalamus kétoldali stimulációja mellett kevésbé észleltek irreverzibilis beszéd, nyelészavart, kognitív funkciózavart, mint a kétoldali roncsoló műtetet követően
4. a stimuláció paraméterei non-invazív módon változtathatók

az optimális klinikai hatás és legkevesebb mellékhatás eléréséhez, a betegség progressziójának megfelelően

5. a DBS implantáció jól képzett centrumokban kevés műtéti szövődémmel jár (2-3%), a célpont körüli szövetek stimulációjából adódó mellékhatások megfelelő programozással kiiktathatók.

A mély agyi stimuláció hatásmechanizmusa még nem teljesen ismert. Az elektromos ingerlés legnagyobb mértékben a katód mellett, párhuzamosan elhelyezkedő, vastag myelinizált rostokat ingerli. A lehetséges hatásmechanizmusok között szerepel a feszültség-függő ioncsatornák non-szinaptikus gátlása; GABA-erg afferens pályák aktiválása; az efferens rostok szinaptikus gátlása; kóros hálózati működés megszakítása; helyi gátló körök működésének serkentése. A DBS hatásmechanizmusa a célpont anatómiai felépítésétől és a stimuláló elektród pontos elhelyezkedésétől függ. Klinikai tapasztalat, hogy a stimuláció optimális helye gyakran nem a cél mag, hanem az afferens és efferens rostok be- és kilépő pontjai, illetve a szomszédos rostok kereszteződései.

III./3.4.2. A DBS rendszer implantációja



A bőr alá implantált neurostimulációs rendszer a neurostimulátorból, a distalis végén négy érintkezést tartalmazó elektródokból és az összekötő kábelekből áll. Az elektródok implantációját sztereotaxiás módszerrel végzik. A célpont koordinátáit és a behatolás helyének kiválasztását lehet MR kompatibilis, illetve CT kompatibilis célzókészülékkel végezni. Utóbbi esetben a műtét előtti MR képeket és a sztereotaxiás CT felvételeket fúzionálják, melyhez koponya MR és CT képeken meghatározott referencia pontokat használnak. A végleges stimuláló elektróda megfelelő helyét a műtét alatt, egymástól 2mm távolságban, a célpontba levezetett, 3-5 mikroelektródával végzett regisztrációval (MER) is alátámasztják.

A sejtek karaszterisztikus kisülési mintázata segít azonosítani a célpontot, illetve annak anatómiai határait. Teszt stimulációval a mozgászavarokban tapasztalt neurológus a klinikai tünetek javulását, és a szomszédos szövetek ingerléséből adódó mellékhatásokat értékeli, mellyel szintén a célpontot, illetve határait azonosítja. A műtét ezen részét a legtöbb DBS centrumban localis anaesthesia alkalmazása mellett, éber állapotban végzik. A neurostimulátort az infraclavicularis árokba ültetik be, és az összekötő kábelekkel csatlakoztatják az elektródokhoz, altatásban. A műtétet követően 3-4 héttel kerül sor a stimulátor első programozására, az elektród beültetésekor jelentkező microlesions effektus megszűnését követően. A programozó orvos az optimális klinikai hatást kiváltó paramétereket állítja be, változtathatja a localizációt, a stimuláció frekvenciáját, impulzus szélességét, amplitúdóját.

III./3.4.3. Betegszelekció mozgászavarokban



A betegek szelekciójakor elsődleges szempont, hogy a terápia által kiváltott elvárható előny jelentősen meghaladja a műtéti kockázatot.

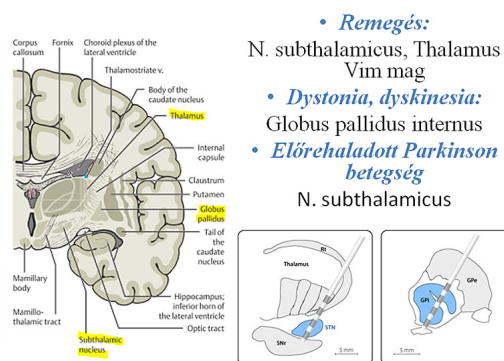
A DBS terápia jelenleg elfogadott indikációi mozgászavarokban:

1. idiopathiás Parkinson-kór

2. essentialis tremor

3. primer generalizált és segmentalis dystonia.

Az egyes tünetek esetén választandó célpontokat az 1. ábra mutatja be.



1. ábra: DBS indikációi és a választandó célpontok.

III./3.4.3.1. Parkinson-kór

A mély agyi stimuláció hatékonyságát a Parkinson-syndromák között idiopathiás Parkinson-kórban igazolták. Jelentősen csökkenti a gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolható remegést, a levodopa terápia hosszú távú mellékhatásait, mint a motoros fluktuációt, súlyos dyskinesiót. Nincs hatással a dysarthrophoniára, micrographiára, tartási instabilitásra, az ON fázisban jelentkező freezing-re, vegetatív tünetekre. A műtét beválasztási kritériuma a levodopa kedvező hatása, kizáró kritérium a 75 év feletti kor, jelentős agyi atrophia, organikus károsodás, jelentős kognitív hanyatlás (frontalis dysexecutiv syndroma), súlyos pszichiátriai tünetek (psychosis, depresszió, az antiparkinson szerek kontrollálatlan szedése-dopamin diszregulációs szindróma, személyiségzavar).

A stimulálás célpontja előrehaladott Parkinson-kórban a nucleus subthalamicus (STN) és a globus pallidus internus (GPi). Bilateralis STN stimuláció az OFF állapotban felvett UPDRS motor score értéket átlagosan 60%-kal csökkenti, megszünteti az OFF fázisban jelentkező fájdalmas dystoniát. A Parkinson-kór miatt szedett gyógyszerek dózisa átlagosan 50-60%-kal csökkenthető, mely hozzájárul a levodopa indukálta hyperkinesisek csökkentéséhez. A GPi stimuláció jelentősen csökkenti a levodopa indukálta dyskinesiót. A klinikai vizsgálatok azt bizonyították, hogy az STN stimuláció bradykinesióra kifejtett hatása kifejezettebb, a terápia mellett a gyógyszerek dózisa kétszer, háromszor nagyobb mértékben csökkenthető, mint a GPi stimuláció mellett. Az optimális klinikai hatás eléréséhez STN stimulációval kisebb energia szükséges, mint Gpi stimulálás alatt.

A nucleus subthalamicus stimuláció a prefrontalis körök működésének befolyásolása révén fokozhatja a frontalis executiv zavart Parkinson-kórban. A leggyakoribb postoperatív mellékhatások között szerepelnek a hangulatzavarok. Klinikai vizsgálatokban a postoperatív első hónapokban 25% volt a depresszió incidenciája, mely néhány betegnél suicid gondolatokhoz is vezetett. Mániát a betegek 5-10%-ában észleltek, műtét után impulzus kontroll zavar, hypersexualitás, apathia is előfordulhatnak. A hangulatzavarok gyakran átmenetiek, megfelelő programozással és gyógyszeres kezeléssel csökkenthetők.

Parkinson-kórban a thalamus ventralis intermedius (Vim) mag chronicus ingerlése csökkenti a contralateralis végtag tremorát, de a betegség többi tünetére nincs hatással. Idős betegnél jöhet szóba ennek a célpontnak a stimulációja, akinek unilaterális tremor-domináns betegsége van.



1.videó: Parkinson-kóros beteg műtét előtti, gyógyszer megvonást követő OFF állapotban, levodopa bevételt követő legjobb ON állapotban, illetve műtétet követően optimális gyógyszeres kezelés és stimuláció alkalmazása mellett.

III./3.4.3.2. Essentialis tremor

DBS terápia azoknak a betegeknek ajánlható, akiknek optimális gyógyszeres kezelés mellett az életminőséget jelentősen rontó, a munkavégzésben, mindennapi életben (evés, ivás, stb.) jelentősen korlátozó tremoruk van (a betegek kb. 10%-át érinti). A thalamus ventralis intermedius (Vim) mag stimulációja a kézremegést 80-90%-kal képes csökkenteni, míg a fej, hangszalag, nyelv tremor tapasztalat szerint kisebb mértékben javul kétoldali stimuláció mellett². A műtét kizáró kritériuma a 75 év feletti kor, jelentős demencia, pszichiátriai kísérő betegségek, agyi atrophia és egyéb sebészeti kizáró kritériumok.



2.videó: Essentialis tremoros beteg műtétet követően, a stimulátor ki-, majd bekapcsolt állapotában.

III./3.4.3.3. Primer generalizált és segmentalis dystonia

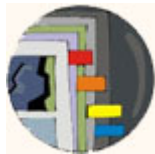
A primer generalizált és segmentalis dystoniát a GPi kétoldali stimulációja átlagosan 60%-kal csökkenti³. A műtét elvégzésére akkor kerülhet sor, ha a még tolerálható gyógyszeres kezeléssel a dystonia nem kezelhető, és ez a beteg életminőségét jelentősen rontja. A dystonia fázisos komponensei (choreiform, ballisztikus) a kezelésre jobban (75%) ragálnak, mint a tónusos (40-50%) komponensek. Előnyösebb műtéti kimenetelt észleltek a DYT1 pozitív esetekben, illetve a betegség

korai szakaszában, amikor irreverzibilis contracturák, csont deformitások még nem alakultak ki. Torticollis kezelését követően átlagosan 48%-os javulást észleltek. A heredodegeneratív dystoniák között a PKAN betegek (pantothenate kinase-associated neurodegeneration) kétoldali GPi stimulációja átlagosan 30%-os javulást eredményezett. A secunder dystoniák DBS kezelésének hatékonyságára még nem áll rendelkezésre elég adat. A tardív dystonia GPi stimulációra kedvezően reagál, a kezelés 65-70%-os javulást idézhet elő. A post-traumás, encephalitist követő dystoniák esetriportjai mindössze 10-30%-os javulásról számoltak be.

Dystoniás betegcsoportban is a műtét kizáró kritériuma a sebészeti szempontok mellett a jelentős demencia és pszichiátriai kísérő betegség. A Parkinson-kór és az essentialis tremor tüneteivel szemben, melyek a stimuláció bekapcsolása után néhány másodpercen belül javulnak, a dystonia csökkenése néhány nap, hét után várható.

A mély agyi stimuláció a megfelelően kiválasztott betegcsoportokban az életminőség jelentős javulását okozza. A terápia sikerességének kulcsa a megfelelő betegkiválasztás, az individuális hatás/mellékhatás arány becslése, melyhez multidiszciplináris munkacsoport szükséges, mozgászavarokban tapasztalt neurológus, idegsebész, pszichiáter bevonásával. Az utóbbi idők vizsgálatai arra irányulnak, hogy a betegség mely szakaszában alkalmazzák a DBS-t. A korábban elvégzett implantáció ugyanis megóvhatja a beteget a szociális izolációtól és hosszabb időre munkaképesé, önállóvá teheti.

Irodalom



Groiss SJ, Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2:20-28.

Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:1550-1559.

Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1383-1389.