

# MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ: EGY ÚJ PERSPEKTÍVA A MOZGÁSZAVAROK KEZELÉSÉBEN

Összefoglaló közlemény

*Kovács Norbert<sup>1</sup>, Balás István<sup>2</sup>, Llumiguano Carlos<sup>2</sup>, Aschermann Zsuzsanna<sup>1</sup>,*

*Nagy Ferenc<sup>1</sup>, Janszky József<sup>1</sup>, Dóczy Tamás<sup>2</sup>, Komoly Sámuel<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>University of Pecs, Department of Neurology, Pecs, Hungary*

*Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs*

*<sup>2</sup>University of Pecs, Department of Neurosurgery, Pecs, Hungary*

*Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs*

*A Lege Artis Medicinae című folyóiratban megjelent cikk preprint verziója*

*Lege Artis Medicinae 2009; 19:(2) 119-126..*

*[www.lam.hu](http://www.lam.hu), © Lege Artis Medicinae*

## **Levelező szerző:**

Dr. Komoly Sámuel  
Pécsi Tudományegyetem  
Neurológiai Klinika  
7623, Pécs, Rét utca 2,  
Tel: +36 70 222-1178  
Fax: +36 72 535-911  
Email: [samuel.komoly@aok.pte.hu](mailto:samuel.komoly@aok.pte.hu)

**Futócím:** Mély agyi stimuláció mozgászavarokban

**Terjedelem:** 18045 karakter.

## Absztrakt

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

A módszer évek óta Magyarországon is elérhető, biztonságos és költséghatékony alternatívát jelentve a gyógyszeresen kellő effektivitással nem kezelhető esszenciális tremor, a Parkinson-kór és a primer disztónia tüneteinek enyhítésére. A műtét elvégzése előtt egy részletes kivizsgálás szükséges, mely során a beteg klinikai diagnózisát, a betegség súlyosságát, a műtéti kontraindikációk fennállását és a beavatkozás várható hasznát vizsgáljuk. Multicentrikus, nemzetközi tanulmányok alapján Parkinson-kórban a szubtalamikus mag kétoldali stimulációja során nemcsak betegség bizonyos tünetei (meglassultság, izommerevség, remegés, levodopa mellékhatások) javulnak, hanem az életminőség is. Esszenciális tremorban a ventrális intermediusz talamikus mag stimulációja a remegés látványos javulását eredményezi. Primer disztóniák esetében a pallidum stimulálásával a gyógyszer-rezisztens tünetek és az életminőség javulása mellett a szociális kiszolgáltatottság, az ápolásra szorultság is jelentősen csökkenthető. Gyermekkori disztóniák esetében a műtét már akár 7 éves kortól is elvégezhető.

## Abstract

Over the last 20 years, it became clear that deep brain stimulation is a breakthrough in the treatment. Based on the results of several multicenter international studies, one can conclude that deep brain stimulation is a safe, effective and cost-effective treatment for drug-refractory Parkinson's disease, essential tremor and primary dystonia. Bilateral subthalamic nucleus stimulation may improve tremor, rigidity, bradykinesia and most levodopa-induced side effects. Whereas, the deep brain stimulation of ventral intermediate nucleus is capable to decrease the limb and head tremor in case of essential tremor. For primary dystonias, the stimulation of the internal segment of pallidum is required to improve the dystonic symptoms, the quality of life and reduce the amount of the required nursing.

**Keywords:** deep brain stimulation; Parkinson's disease, essential tremor, dystonia, review

**Kulcsszavak:** mély agyi stimuláció, Parkinson-kór, esszenciális tremor, disztónia, összefoglaló közlemény

## Bevezetés

Mély agyi stimuláció, deep brain stimulation (DBS), az elmúlt 20 évben áttörést hozott a különböző gyógyszer-rezisztens mozgászavarok kezelésében. Most, hogy már világszerte több mint negyvenezer beültetés történt és számos randomizált, multicentrikus, nemzetközi tanulmány is alátámasztotta a módszer hatékonyságát, elmondhatjuk, hogy a mély agyi stimuláció a megfelelő indikációs elvek és műtéti technika betartása mellett biztonságos, hatásos és költség-hatékony eljárás a gyógyszeresen nem kezelhető esszenciális tremor, Parkinson-kór és primer disztónia 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 történik a betegszelekció és gondozás. 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<sup>1, 2</sup>. A korszerű szeterotaxiás eszközök kifejlesztése<sup>3</sup>, a bazális ganglionok patofiziológiájának jobb megismerése<sup>4, 5</sup>, 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<sup>6</sup>, tüneti javulás érhető el, a közel 10-15%-os sikertelenségi arány<sup>7, 8</sup> és a kétoldali műtéteknél jelentkező magas morbiditás (nyelészavar, diszartria, paresztézia és ataxia)<sup>9</sup> jelentősen korlátozza az alkalmazhatóságukat.

Az ablatív műtétek kiváltására 1987-ben Benabid a féloldali talamotómiát ellenoldali mély agyi stimulációval egészítette ki<sup>10</sup>. A módszer hatékonyságának és biztonságosságának köszönhetően az 1990-es évek közepére a mély agyi stimuláció már elsőként választandó idegsebészeti eljárássá vált<sup>11</sup>.

A DBS indikációs területe folyamatosan bővül, az Amerikai Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) az esszenciális tremor és Parkinson-kór mellett disztónia<sup>12</sup> és obszesszív-kompulzív megbetegedések kezelésére<sup>13, 14</sup> is engedélyezte. A DBS ígéretes, de egyenlőre még

kísérleti stádiumban levő, módszernek tűnik bizonyos epilepszia<sup>15, 16</sup> és fejfájás típusok<sup>17</sup>, Gilles de la Tourette szindróma<sup>18</sup>, neuropátiás fájdalom<sup>19</sup> és tardív diszkinéziák<sup>20</sup> kezelésére is.

## Mély agyi stimuláció működési elve

Szemben a szívbe ültetett pacemakerrel (ami egy hiányzó működést pótol), a mély agyi stimuláció (vagy más néven „neuropacemaker”) funkcionális gátlást hoz létre, ami a betegség bizonyos tüneteinek javulásában nyilvánul meg. Attól függően, hogy hova 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 hosszútávon költséghatékony<sup>21-23</sup> megoldás. 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 és a legtöbb mellékhatás a stimulációs paraméterek állításával megszüntethető<sup>1</sup>.

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

## ***A mély agyi stimulátor szerkezeti felépítése***

A stimulációs rendszer három részből áll:

- **Elektróda.** Mély agyi stimulációnál négypólusú elektródákat alkalmazunk, ami 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, ami általában a kulcscsont alatti árokba kerül beültetésre. Mivel az impulzusgenerátor akkumulátora egyszer használatos, ezért a stimulációs értékektől függően 3-5 évente kimerül. Ilyen esetben csak az impulzusgenerátort kell cserélni, az elektródákat viszont nem.

- **Összekötő kábel.** Az összekötő kábel teremti meg a kapcsolatot az impulzusgenerátor és az elektróda között, ami általában a fül mögött egy bőr alatti alagútban halad.

### ***A stimuláció paramétereinek beállítása***

A **polaritás** (pozitív és negatív kontaktok) beállítását követően nagy **frekvenciájú**, általában 130 Hz, 60  $\mu$ 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 gyakorlást 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.

- **Szubtalamikus mag stimulációja.** Idiopátiás (valódi) Parkinson-kór esetében a mozgással kapcsolatos legtöbb tünetet enyhíti: a meglassultság, a végtagmerevség, 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 disztóniák kezelésére használjuk, kedvező hatása több hónappal később alakul ki.
- A **talamikus stimulációt** leggyakrabban esszenciális tremor esetében alkalmazzuk.

### **Műtéti kivizsgálás**

A műtéti kivizsgálás célja, hogy minden esetben, egyénre szabva meghatározzuk 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 történt Magyarországon a mély agyi stimulátor műtéti kivizsgálásában. A négy orvostudományi egyetem képviselői a Parkinson-kór kivizsgálására egy egységes, országos hatáskörű protokollt (szakmai irányelvet) dolgoztak ki, ami irányt mutat, 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, amiknek a teljesülése esetén biztonságosnak, és hatékonyak ítélték 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<sup>24-27</sup>.

A kivizsgálás során megállapítjuk a betegség súlyosságát, ami a későbbiekben kialakítja a várólistán elfoglalt sorrendet. Kedvező műtéti elbírálás esetében a várólistára való felkerülés automatikus, amit a hatályos törvények betartásával, a kivizsgálásában résztvevő orvosokból álló bizottság kezdeményez.

A műtéti kivizsgálás az alábbi lépésekből áll:

- **Előjegyzés.** A legelső lépés, hogy a kezelőorvos gondoljon a műtéti kezelésre, illetve, hogy megfelelő centrumba irányítsa a beteget. A műtéti kivizsgálást a kezelőorvos (házi orvos) kezdeményezheti előzetes megbeszélés alapján. A pécsi Neurológiai Klinikán az előjegyzés a 72/535940-es telefonszámon történik.
- **A betegség diagnózisának megerősítése.** Számos olyan betegség létezik, ami képes a Parkinson-kórt, az esszenciális tremort, illetve a disztóniát 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 az életminőséget zavaró mértékű tünetek észlelhetők.
- **A műtéti alkalmasság elbírálása.** A vizsgálati eredmények, a kórtörténet, a neurológiai tünetek és a megfigyelési időszak alapján egy 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, amikben javulás várható és melyek azok, melyekre a készülék hatástalan. A műtét kivitelezésével és az esetlegesen előforduló szövődményekkel kapcsolatban is teljes körűen tájékoztatjuk a beteget, aki ezek után eldönti, hogy vállalja-e a műtétet.

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

## Műtéti indikációk és hatékonyság

Világszerte a mozgászavarok kezelése képezik a mély agyi stimuláció fő indikációs területét. A bevezetőben említett egyéb betegségek (pl. epilepszia, Tourette szindróma) esetében a stimuláció hatékonyságának megítélése további vizsgálatokat igényel, ezért egyelőre nem tekinthetők rutin eljárásnak.

### ***Idiopátiás Parkinson-kór***

Leggyakoribb műtéti javallat a gyógyszeres kezeléssel már nehezen befolyásolható idiopátiás Parkinson-kór (iPK). Az iPK kialakulásának oka ismeretlen, patológiailag a substantia nigra dopamin termelő sejtjei pusztulása és az agyvelő különböző részeiben az  $\alpha$ -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 az első tünet. Évek alatt a tünetek lassan, de folyamatosan rosszabbodnak: a meglassultság, a végtagmerevség és a remegés fokozódik és a többi végtagon is megjelenik. Több évvel a betegség megjelenését követően olyan tünetek is kialakulhatnak, amelyek nem függenek össze a mozgásteljesítménnyel, mint például a testhelyzet megtartásának zavara, a fokozott nyál- és verejték-képzés, esetleg a szellemi képességek csökkenése.

A több éves levodopa kezelést követően késői mellékhatások, mint például gyógyszer hatástartamának rövidülése (wearing off), a jó és az elégtelen mozgásteljesítmény váltakozása (on-off fluktuáció), akaratlan túlmozgások (diszkinézia), jelenhetnek meg, amik a betegség tüneteivel együtt jelentős életvitelbeli korlátot eredményeznek.

### **Diagnózis felállítása**

Fontos tudni, hogy nem csak az iPK képes Parkinson-kórra jellemző tüneteket előidézni. A műtét előtti kivizsgálás egyik legfontosabb feladata, hogy megállapítsuk, vajon a beteg tüneteit iPK okozza-e vagy pedig olyan egyéb neurológiai betegség, ami csak utánozza azt (pl. multiszipstémás atrófia, progresszív szupranukleáris paresis, kortikobazális degeneráció vagy a Lewy-testes demencia). Mivel a Parkinson-kórt utánozó

betegségek esetében a mély agyi stimuláció hatástalan<sup>28</sup>, ezért ilyen esetekben a műtétet nem szabad elvégezni.

Az iPK diagnózisát jelenleg csak szövettani vizsgálattal lehet teljes biztonsággal felállítani, 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<sup>29, 30</sup>. Az ajánlás lényege, hogy az iPK diagnózisának kimondásához az idiopátiás Parkinson-kórra jellemző tüneteknek (pl. tartós oldal-aszimmetria) 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 idiopátiás 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 (akinézia, bradikinézia), izommerevség (rigiditás), remegés (tremor), akaratlan görcsös kényszertartás (disztónia), illetve gyógyszerbevételt követően megjelenő akaratlan túlmozgás (diszkinézia) jelenik meg.

A műtét optimális idejének meghatározása a DBS centrumok feladata. 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 (pl. kognitív zavar, vegetatív zavar, gyakori elesések) észlelhetők.

#### Kontraindikációk vizsgálata

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, egy nemzetközileg elfogadott kivizsgálási, nyomon követési rendszert dolgozott ki („Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease”, CAPSIT-PD)<sup>31</sup>. Lényegében a Mozgászavar Társaság ajánlása is a CAPSIT-PD kritériumokra épül, amit a **2. táblázatban** foglaltunk össze. A protokoll betartásával a szövődmények előfordulási valószínűsége minimalizálható.

### Várható hatékonyság

A szubtalamikus mag stimuláció során reálisan olyan állapot elérését várjuk, mint ami a jól beállított gyógyszeres kezeléssel érhető el<sup>32</sup>. Általánosságban a következő eredmények várhatók:

- A műtétet követően átlagosan napi 6 órával nőtt az „ON” (hasznos mozgással töltött) időtartam.
- „ON” állapotban a tünetek súlyossága is csökkentek, vagyis a jó mozgásállapot során kisebb mértékű bradikinéziát, rigort és tremort észleltek, mint a műtét előtti ON állapotban.
- Közel a felére csökkent a diszkinéziával 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<sup>33</sup> mérve 25%-kal.
- Nem mellékes, hogy az esetek egy jelentős részében a szükséges gyógyszer mennyiség csökkenthető (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 levodopa **kezelésre nem reagáló tünetek**, úgymint a beszédzavar, nyálfolyás, testtartási zavar, gyakori elesések, a legtöbb esetben nem javulnak számottevő mértékben a műtét után.

### **Esszenciális tremor**

Az esszenciális tremor esetében az egyetlen domináns neurológiai tünet a remegés, ami főként a kéz használatakor (evés, öltözködés, tisztálkodás) jelenik meg. 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 már a második évtizedben megjelenik, azonban ekkor még csak pszichés feszültség, exponált helyzet (pl. vizsga, nyilvános szereplés) esetén válik zavaró mértékűvé és orvoshoz is csak idősebb korban fordulnak a betegek, amikor már a tremor zavaró mértékben felerősödik. Gyakran megfigyelhető, hogy az alkohol hatására a remegés jelentősen javul. A betegség néha családi halmozódást, öröklődést mutat, amit **familiáris tremornak** is nevezünk. A

talamusz stimulálásával a tremor intenzitása jelentősen csökkenthető, ami az életminőség javulásában mutatkozik meg<sup>34</sup>. Természetesen itt is követendő a szabály, hogy csak a gyógyszeresen nem kezelhető esetekben jön szóba a műtét, hiszen propranolollal, primidonnal a remegés a betegek döntő többségében jól csökkenthető.

## **Disztónia**

Disztónia alatt kóros, akaratlan izom-összehúzódások által kiváltott kóros testtartással, végtagtartással járó állapotokat értünk. A disztónia ritka betegség, amely leggyakrabban vagy gyermekkorban, vagy idősebb korban jelenik meg. A betegség eredete alapján két csoportra oszthatjuk: **Primer disztóniák** esetében kizárólag a disztónia észlelhető tünetként, más megbetegedés nem mutatható ki etiológiaként. **Szekunder disztóniák** esetében más megbetegedés okozza a disztóniát. Leggyakrabban (pl. réz, vas) anyagcserében bekövetkező genetikai hiba, illetve agykárosodás (pl. agyi infarktus, vérzés) vezethet szekunder disztónia kialakulásához.

Általánosságban elmondható, hogy a primer disztóniák műtéti kezelése sokkal hatékonyabb, mint a szekunder disztóniáké<sup>35</sup>. A generalizált primer disztóniák egyik leggyakoribb oka egy mutáció (DYT-1). Kimutatták, ha valaki ilyen génhibával születik, akkor a mély agyi stimuláció eredményessége még az átlagosnál is jobb<sup>36</sup>.

Disztónia indikációval 7 éves kornál idősebb **gyermek**ek esetében már elvégezhető a DBS beültetés, ugyanis a koponya növekedése ekkor már eléri a felnőttkori nagyság 90%-t és nagy valószínűséggel a későbbiekben már nem lesz szükség az elektróda helyzetének korrekciójára. Lehetőleg minél korábban kell a műtétet elvégezni, hogy a következményes ortopédiai szövődményeket (pl. ízületi deformitásokat) és a pszichoszociális károsodásokat megelőzhessük<sup>37, 38</sup>.

A legtöbb esetben a disztónia tüneti enyhülése nem mindig alakul ki azonnal; gyakran több hónappal, akár évvel a műtétet követően jelentkezik számottevő javulás. Egyik legátfogóbb nemzetközi tanulmány szerint<sup>12</sup> a disztónia súlyossága közel 40%-kal csökkent, a disztónia által okozott korlátozottság mértéke pedig 41%-kal. Ezzel párhuzamosan a fájdalom (59%-kal), a depresszív tünetek (30%-kal) csökkentek, miközben az életminőség (30%-kal) javult<sup>12, 38, 39</sup>.

## **Műtét**

A mély agyi stimulátor beültetése hosszadalmas, nagy pontosságot igénylő beavatkozás, ami feltételezi a beteg és az idegsebészből és neurológusból álló team

közötti szoros együttműködést. A beavatkozás jól tolerálható annak ellenére, hogy a műtét gyógyszermentes állapotban történik és esetenként akár 4 órát is igénybe vehet.

Miután a szterotaxiás keretet felhelyeztük a beteg fejére, speciális MRI felvétel készül. Navigációs szoftver segítségével az idegsebész a szubtalamikus mag esetében a 4-6 mm átmérőjű célterületet azonosítja és olyan elektróda behatolási útvonalat tervez, ami elkerüli az elokvens áréákat, az oldalkamrákat és a sulcusokat. A beavatkozás minimálisan invazív, mind két oldalon 14 mm átmérőjű furat lyukon keresztül történik. Mivel a radiomorfológiai target és a funkcionális target nem mindig esik egybe, a műtét során mikroelektródás regisztrációval pontosítjuk a célpont helyzetét. **(2. ábra)** Ezt követően teszt-stimuláció segítségével határozzuk meg a hatékonyságot és a stimulációs-mellékhatásokat, majd a stimuláló elektróda végső pozícióját. Amíg az elektróda beültetés lokális anesztéziában, addig az összekötő kábel és az impulzusgenerátor beültetése már altatásban történik.

## Műtét utáni gondozás

Általában 4-5 héttel a műtét után kerül sor a Neurológiai Klinikán egy hosszabb osztályos kezelésre. Legelőször a stimulátor tesztelését végezzük el. Minden elektródán 4-4 elektromos kontakt található **(1. ábra)**, melyek mindegyike képes az ingerlésre. A tesztelés célja, hogy kiválasszuk a legmegfelelőbb ingerlési pontot és konfigurációt. Ezért minden kontaktot végig tesztelünk 0 és 4.5 Volt feszültség tartományban és megkeressük az a beállítást, aminek a használata mellett a lehető legnagyobb klinikai javulás érhető el.

A javulás mértékét figyelembe véve a gyógyszerelést is megváltoztatjuk. A műtét előtt a legtöbb iPK-os beteg 4-5 típusú gyógyszert szed. Kétoldali szubtalamikus stimuláció alkalmazása esetén bizonyos gyógyszer csoportokat megpróbálunk teljesen elhagyni (pl. antikolinerg gyógyszerek, MAO inhibitorok), mások dóziséát pedig csökkenteni (levodopa tartalmú gyógyszerek és dopaminagonisták).

Ha a beteg mozgásteljesítménye stabil, akkor megtanítjuk a betegprogramozó készülék használatára. A betegprogramozó segítségével a betegség tüneteinek kisebb-nagyobb hullámszását lehet kezelni az otthoni körülmények között a stimuláló feszültség megfelelő állításával.

Hasonlóan a szívritmus-szabályzókhöz, a DBS esetében is szükség van néhány óvintézkedésre. A legjelentősebb környezeti hatások, amik bizonyos esetekben képesek a DBS működését befolyásolni, az elektromágneses terek. Kerülendő a hegesztő, fűrészkészülékek használata és a rádió adó-vevő tornyok megközelítése.

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

## Összefoglalás

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

## Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok és az Egészségügyi Tudományos Tanács támogatta. (Az OTKA T043005 projekt KN és NF munkáját, az OTKA F68720 és ETT 219/2006 projektek és a Magyar Neuroimaging Alapítvány JJ munkáját támogatta). JJ Bolyai Ösztöndíjas.

## Irodalomjegyzék

1. 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.
2. Kovács N, Balás I, Nagy F. A mély agyi stimuláció: betegtájékoztató. Pécs: POTE Nyomda; 2008.
3. Spiegel EA, Wycis HT, Marks MJ, Lee AJ. Stereotactic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947;106:349-350.
4. Hassler R. Zur Normal Anatomie der Substantia Nigra, Versuch einer architektonischen Gliederung. *J Psychol Neurol* 1937;48:1-55.
5. Albin RJ, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:336-375.
6. 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):337-344.
7. Kovacs N, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Doczi TP, Czopf J, et al. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006;21(3):318-324.
8. Kovács N, Balás I, Illés Z, Kellényi L, Nagy F. Tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében. *Ideggyogy Sz* 2006;59(11-12):438-440.
9. Lohr 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.

10. 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):344-346.
11. 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):403-406.
12. 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):1978-1990.
13. Larson PS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics* 2008;5(1):50-58.
14. 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):2384-2393.
15. 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.
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):1551-1560.
17. 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):285-295.
18. 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):136-142.
19. Cruccu 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):952-970.
20. 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):170-176.
21. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Marti MJ, Martinez-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):2183-2191.
22. 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):218-223.
23. Tomaszewski KJ, Holloway RG. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2001;57(4):663-671.
24. Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S116-122.
25. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S112-115.
26. Deuschl G, Bain P. Deep brain stimulation for tremor: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S102-111.
27. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S171-196.
28. 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):553-556.
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):467-486.
30. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56(1):33-39.
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):572-584.

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):353-357.
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):479-484; 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):2069-2074.
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):433-444.
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):52-55.
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):189-194.
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):131-134.
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):1409-1412.

## Táblázat

**1. táblázat.** Az idiopátiás Parkinson-kór diagnózisának felállításához a bradikinézia 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	Támogató kritériumok	Kizáró kritériumok
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bradikinézia</li> </ul> <p>és legalább egy másik kritérium az alábbiak közül</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4-6 Hz-es nyugalmi remegés</li> <li>Rigiditás</li> <li>Más neurológiai betegséggel nem magyarázható testtartási instabilitás</li> </ul>	<p><i>Legalább 3 jelenléte szükséges a diagnózishoz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progresszív tünettan</li> <li>Aszimmetrikus kezdet</li> <li>Tartósan fennálló oldal-aszimmetria</li> <li>Nyugalmi remegés jelenléte (frekvenciájától függetlenül)</li> <li>Legalább 10 éves betegségtartam</li> <li>Jó levodopa hatékonyság</li> <li>Levodopa-indukált túlmozgások</li> <li>Levodopa a tüneteket a betegség kezdetétől számított 5. év után is javítja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Korábbi gyakori, ismételt fejsérülés (pl. bokszolás)</li> <li>Stroke, amit lépcsőzetesen romló parkinsonos tünetek követtek</li> <li>Korábbi encephalitis</li> <li>Neuroleptikus kezelés alkalmazása a tünetek megjelenésekor</li> <li>Tartós tüneti javulás jelentkezik gyógyszeres kezelés nélkül is</li> <li>Ha több mint 1 érintett vészerinti rokon PK-s</li> <li>Ha 3 év után is csak egyoldali tünetek észlelhetők</li> <li>Oculogyriás krízis</li> <li>Szupranukleáris tekintés zavar</li> <li>Kisagyi tünetek jelenléte</li> <li>Hydrocephalus vagy agydaganat jelenléte</li> <li>Nagy dózisú levodopa tartalmú gyógyszeres kezelés mellett sem javuló tünetek</li> <li>MPTP expozíció</li> <li>Alsó végtagi piramis jelek jelenléte</li> <li>Korán megjelenő demencia vagy gnosztikus zavar</li> <li>Korán megjelenő urológiai okkal nem magyarázható vizeelési zavar vagy ortosztatikuss hipotenzió</li> </ul>

## 2. táblázat. A mély agyi stimuláció beültetésének relatív és abszolút kontraindikációi.

Relatív kontraindikációk	Abszolút kontraindikációk
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koagulopátia</li> <li>• Terhesség</li> <li>• 75 év feletti életkor</li> <li>• Minimális kognitív érintettség (minimal cognitive impairment) jelenléte</li> <li>• Enyhe fokú depresszió</li> <li>• Korábbi gyakori koponyasérülés</li> <li>• Szívritmus-szabályzó jelenléte</li> <li>• Irreális (túlzó) elvárások a műtéttel szemben</li> <li>• Gyógyszeres kezelés által kiváltott pszichotikus tünetek (zavartság, érzékcslódások, téveszmék)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jelentős fokú demencia</li> <li>• Súlyos depresszió</li> <li>• Életkilátást jelentősen csökkentő súlyos kísérőbetegség</li> <li>• Koponya MRI-n észlelhető, a műtétet zavaró agyállományi eltérés, sorvadás</li> <li>• Pszichotikus tünetek melyeket nem gyógyszerek indukáltak</li> <li>• Sikertelen teszt-stimuláció</li> <li>• Ha gerinc, nyaki, hasi, mozgásszervi stb. MRI elvégzése indokolt a műtétet követően</li> <li>• A beteg és a közvetlen környezete nem képes a betegprogramozó készülék kezelésére</li> <li>• Diatermiás kezelés szükségessége a mély agyi stimulátor beültetését követően</li> <li>• Nem megfelelő együttműködés</li> </ul> <p><i>Parkinson-kórra specifikus kontraindikációk</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betegség tartam kevesebb 5 évnél</li> <li>• Levodopa tartalmú gyógyszerek nem javítják a tüneteket</li> </ul>

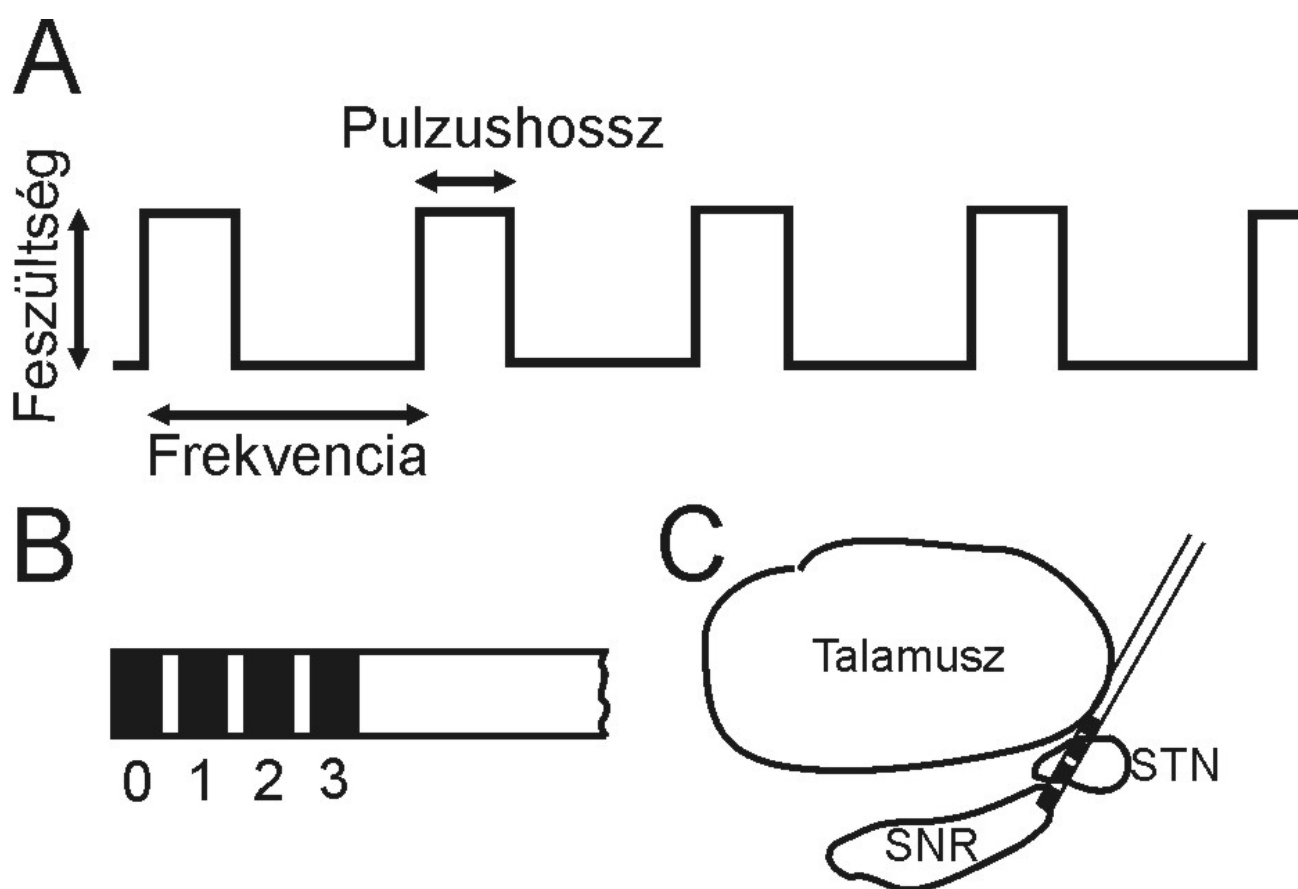
Keretes kiemelés:

Az alkalmasság megítélése a mély agyi stimulátor beültetéshez kezdeményezhető az alábbi központokban:

- PTE, ÁOK, Neurológiai Klinika (Pécs)
- SZTE, ÁOK, Neurológiai Klinika (Szeged)
- DE, ÁOK, Neurológiai Klinika (Debrecen)
- SE, ÁOK, Neurológiai Klinika (Budapest)

## Ábrák

**1. ábra.** A mély agyi stimuláció működése. (A) A stimuláció során nagy frekvenciájú, általában 130 Hz, 60  $\mu$ s pulzushosszú, 1-3,5 Volt feszültségű elektromos áramot használunk. (B) A beültetett elektródán 4, egyenként 1,5 mm széles és 0-3 között számozott kontakt található, melyek külön-külön ingerelhetők. (C) A stimuláló elektróda általában úgy kerül beültetésre, hogy a célterületen belül legalább 2 kontakt helyezkedjen el. STN = szubtalamikus mag, SNR = szubsztancia nigra retikuláris része



**Figure 2.** Mikroelektródás regisztráció szubtalamikus elektróda beültetése során. Az ábrán a tervezett célponttól +6 és -6 mm távolságra levő területek 8 másodperc hosszú elektromos aktivitása látható. Bal oldali számok a tervezett célponttól való távolságot (mélységet) jelöli; a negatív értékek proximális (a koponyafurathoz közelebb levő), míg a pozitív értékek disztális pozíciót jelentenek. -6 és -4mm mélységben fehérállományra jellemző jelet kaptunk. -2 és -3 pozíciókban hátárzónára, míg -1 és +1 között típusos, kórosan túlműködő szubtalamikus magra jellemző szignál látható. +4 és +6 között a szubsztancia nigrára jellemző aktivitást regisztráltunk.

