

OTKA T043005 számú kutatási projekt zárójelentése

Pályázatunkban a különböző etiológiájú mozgászavarok komplex, klinikai, elektrofiziológiai és mágneses rezonancia képalkotáson (MRI) alapuló morfológiai elemzését terveztünk. A négy évre lebontott program keretében három fő célterületet vizsgáltunk mélyebbre hatóan: (1) a tremor genezis vizsgálata elektrofiziológiai és radiomorfológiai eszközök segítségével, (2) az idegsebészeti terápiás beavatkozások hatékonyságának fokozása, továbbá (3) a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének vizsgálata, javítása nem-motoros tünetek (például a depresszió, a kognitív zavarok) tekintetében.

A pályázat keretén belül bevezetett és validált eljárások

A projekt során az alábbi, ismereteink szerint Magyarországon korábban nem alkalmazott, vizsgálati metodikákat vezettük be és validáltuk:

Video-tremorometria

Klinikai kutatásaink egyik legfontosabb eszköze a különböző eredetű, patológiás tremorok elektrofiziológiai vizsgálata volt. Tremorometria során több elektrofiziológiai modalitást vizsgálunk: leggyakrabban az adott végtag mozgását regisztráljuk gyorsulásmérő (akcelerométer) alkalmazásával és vetjük össze a remegésért felelős izomcsoportok aktivitásával, amit felületes elektromiográfiával (surface EMG, sEMG) jellemzünk.

A pályázat segítségével beszerzésre került 32 csatornás, 1-1000x tartományban csatornánként külön erősítést biztosító CED Power 1401 analóg-digitális konverter. A készülék segítségével számítógépre tudtuk menteni a kétoldali, 3 dimenziós akcelerométer és 16 csatornás felületes elektromiográfia jeleit. Ezenkívül a berendezést úgy állítottuk be, hogy képes legyen az adatok szimultán regisztrálására és feldolgozására. Saját fejlesztésű, Spike 2 programnyelven megírt szoftver segítségével a nyugalmi, poszturális, kinetikus és intenciós tremor lineáris (frekvencia, intenzitás, fázis-eltolódás, power-spektrum mintázat) és nonlinearis paraméterei (multiscale entrópia, wavelet analízis) is értékelhetővé váltak.

Tekintettel arra, hogy a mozgászavarokkal kapcsolatos nemzetközi szaklapok egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a videó-felvételek publikálására is, módszerünket 2005-2006 között kénytelenek voltunk továbbfejleszteni egy speciális adat-összeköttetést biztosító digitális videokamera beszerzésével. A regisztráló program átdolgozásával lehetségessé vált real-time, szimultán tremorometria és digitális videofelvétel rögzítése is.

A (videó-)tremorometria segítségével többek között sikerült azonosítani olyan biomarkert, ami a roncsolásos (ablatív) műtéti technikák sikertelenségét képes akár a műtét során előrevetíteni, illetve a mélyagyi stimulátor különböző beállításainak hatékonyságát megítélni²².

Automatizált MRI volumetria

Az MRI vizsgálat az agy anatómiájának in vivo megjelenítésében fontos szerepet játszik. Bizonyos neurológiai betegségek patofiziológiai alapjainak megértésében fontos eszköz lehet az agyi struktúrák szabad szemmel nem látható térfogatváltozásának ismerete. Napjainkban MRI volumetriával legtöbbször tanulmányozott struktúra, a mediális temporális lebeny, melynek morfológiai változása temporális epilepsziában^{1, 2, 3, 4, 5}, Alzheimer-betegségben^{6, 7}, memóriazavarokban^{8, 9}, schizofréniában¹⁰ jól megfigyelhető.

Az MRI képalkotás és volumetria jelentőségét több szerző is kimutatta az egyes parkinsonismust utánzó kórkép differenciál-diagnosztikájában^{11, 12} és patofiziológiájának kutatásában¹³. Több tanulmány egybehangzó állítása szerint a diagnosztika nem elég specifikus és szenzitív, ha csak egy érintett struktúrát vizsgálunk. Amennyiben egyszerre több struktúrán végzünk morfológiai méréseket és a kapott értékeket a teljes agytérfogathoz normalizáljuk, akkor a degeneratív betegségeket nagy érzékenységgel azonosító, hasznos eljáráshoz jutunk. Schultz és munkacsoportja¹¹ csupán a putamen, a caudatus, az agytörzs és a kisagy normalizált térfogatának meghatározásával képes volt az idiopátiás Parkinson-kórt a Steel-Richardson-Olszewszki szindrómától és az olivipontocerebelláris típusú multiszipstémás atrófiától elkülöníteni. A T2-súlyozott felvételeken észlelt putamenben észlelhető hipointenzitás és a protondenzitású felvételek hiperintenzitása alapján a striato-nigralis degeneráció és az idiopátiás Parkinson-kór is elkülöníthetővé válik¹².

A fentiek alapján logikusan tűnt, hogy kutatásaink során egyszerre több, a mozgászavarok szempontjából releváns, agyi struktúrát vizsgáljunk. Sajnos a korábban a pályázat benyújtása előtt kidolgozott és validált manuális volumetriás módszerünk¹⁴, a lassúsága, illetve rendkívüli munkaigénye lehetetlenné tette, hogy betegenként közel 90 koronális MRI felvételen minden agyi struktúrát megfelelő precizitással analizáljunk, ezért automatizált megoldásokat kerestünk a probléma megoldására.

Először egy olyan saját fejlesztésű, mesterséges neuron-hálózaton alapuló programot fejlesztettünk ki, ami alkalmasnak bizonyult szemiautomatikus módon a nagyobb magcsoportok, a fehér- és szürkeállomány megfelelő detektálására, illetve a térfogatok

meghatározására is. A validálás során derült ki, hogy egy adott méretnél kisebb és a mélyebben fekvő agyi struktúrák körvonalának meghatározását a program nem képes megfelelő pontossággal, az anatómiai határok betartásával kijelölni.











Ezt követően sikerült egy nemzetközileg már validált eljárást bevezetnünk, ami megfelelő posztprocesszing eljárást (normalizálást, elforgatást, zsugorítást) követően a Talairach atlasz¹⁵ alapján megfelelő pontossággal, az anatómiai viszonyok respektálásával képes az összes, az atlaszban megjelenített, agyi struktúra határvonalának egyszerre történő megjelenítésére, illetve a térfogatának pontos kiszámítására.

Az automatizált MRI volumetria elvégzését 2005-től betegeinken rutinszerűen alkalmazzuk, miközben megfelelő számú, életkor- és nem-szerint illesztett kontroll adatbázist is sikerült megalkotnunk. A vizsgálatainkat azóta-irodalmi adatok alapján- más betegségekben (úgy mint krónikus fájdalom-szindróma, demenciák) típusának elkülönítésére, szkizofréniás betegek károsodásának megítélésére is rendszeresen alkalmazzuk intézetünkben

Voxel-alapú morfometria

Az MRI volumetria mellett egy újabb, sok tekintetben a volumetriát kiegészítő eljárás a voxel-alapú morfometria (voxel-based morphometry, VBM). VBM a leggyakrabban használt eljárás az MR morfometria eszköztárán belül, amely strukturális különbségeket képes detektálni csoportok között. Az eljárás leggyakoribb alkalmazása a szürkeállomány eltéréseinek vizsgálata, de szintén elvégezhető a fehérállomány és a cerebrospinális folyadékterek közötti összehasonlítás is.

Az eljárás során a vizsgált MRI képsorozatot egy „normál kontrollcsoport” adataiból nyert sablonhoz, templáthoz, hasonlítjuk. Az MRI felvételeket a posztprocesszing első lépéseként „normalizáljuk”: a térben a templáthoz igazítjuk, forgatjuk, nagyítjuk-zsugorítjuk. **(Táblázat 1)**

Bemenet	Funkció	Kimenet
	<p>Translation (áthelyezés) (pl. felfele emelés)</p>	
	<p>Rotáció (pl. lefele forgatás)</p>	
	<p>Nagyítás (pl. nyújtás)</p>	
	<p>Nyírás (shear)</p>	
	<p>Nem-lineáris funkciók (pl. szélek nagyítása)</p>	

Táblázat 1. Normalizáció lépései a voxel-alapú morfológia elvégzése során.

A betegcsoport és a normál kontroll összevetéséből kapott intenzitás-változás tehát nem direkt térfogati különbséget jelent. A térfogati és formai különbségek ugyanis megszűnnek a térbeli normalizáció során, azokat a deformációs mező tartalmazza. Az itt megjelenő és mérhető különbségek abból adódnak, hogy a templát kép és az egyedi mérés képei egymáshoz nemcsak pozíciójukban, hanem méretükben is tökéletesen illesztettek. Így, ha egy helyen volumencsökkenés, illetve formai eltérés jelentkezik a templáthoz képest, akkor a téri normalizáció során a mérete a templát képhez fog igazodni, de megváltozott denzitásúvá válik, más szóval (például szürke állomány) „koncentráció” változás lép fel¹⁶. A voxel-alapú morfometria legegyszerűbb fajtája ezeket a különbségeket méri. Az eljárás egy továbbfejlesztett és szenzitívebb változatában, az optimalizált VBM-ben^{17,18}, olyan moduláció is alkalmazható, amelyik a deformációs mező lokális térfogati adatait is hozzárendeli az intenzitás változás eredményeihez. Ez esetben a módszer által jelzett statisztikai különbségek a térfogati és intenzitásbeli adatokat is egyaránt tartalmazzák.

Morfometriai vizsgálatok alapvetően kétféle módon végezhetőek el:

- életkor - és nem-szerint illesztett csoportok között
- longitudinálisan (ugyanazon személyek között, de előző időben készített MR felvételek alapján)

A csoportok összehasonlítása során a normál kontrolloktól, illetve más betegpopulációktól való morfometriai eltérések az egyes degeneratív idegrendszeri betegségek közötti különbségek meghatározását szolgálják^{17,18}.

Ezzel szemben a longitudinális vizsgálatokban ugyanazon személyek csoportját vethetjük össze különböző, meghatározott időpontokban nyert MR szekvenciáik alapján. A nyomon követéses vizsgálatok a betegség-progresszió mértékének meghatározásában és a kialakult atrófia lokalizációjában játszhatnak szerepet¹⁹.

A kapott képszekvenciákon többféle statisztikai próba is elvégezhető. Két mintás t-próba használható két független képcsoport, és ANOVA, valamint ANCOVA több csoport összehasonlítására. Egyszerű, vagy többszörös lineáris regresszió segítségével vizsgálható az eltérés egy, vagy több folytonos változó, például az életkor, vagy az életkor és betegségtartam mentén. Ez esetben a megjelenő különbség, feltéve, hogy más szempontból a minta homogén, kizárólag a fenti változóknak köszönhető.

2005-ben a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján az automatizált volumetria mellett bevezettük a voxel-alapú morfometriát is a mozgászavarok differenciál-diagnosztikájában, illetve longitudinális változások nyomon követésére is.

A lezárult kutatási periódusban befejezett vizsgálatok

1. A tremor szerveződésének vizsgálata

Parkinson-kórra jellemző nyugalmi tremor szerveződésének vizsgálata

A Parkinson-kórra jellemző nyugalmi tremor klinikailag másodpercről másodpercre változtatja jellegét. Elképzelhető, hogy gyógyszer-megvonás során néhány másodpercen belül a nagy intenzitású, jelentős funkcionális hendikepet okozó remegés szabad szemmel észrevehetetlenné válik. Egyértelműnek tűnik, hogy a klinikailag jellegzetes tremort a patológiás tremor generátorok hozzák létre. Azonban a klinikailag „tremor-mentes” állapot részletes elektrofiziológiai vizsgálata eddig még nem történt meg. Elméleti megfontolások alapján feltételeztük, hogy ilyen esetekben a fiziológiás nyugalmi tremor tér vissza. Azonban az az elgondolás sem vethető el, hogy a patológiás tremor intenzitása csökken le olyan mértékben, hogy szabad szemmel láthatatlanná válik.

A fiziológiás és a parkinsonos nyugalmi tremor elkülönítése elektrofiziológiai módszerekkel nagy biztonsággal elvégezhető. 24 idiopátiás Parkinson-kórban szenvedő beteg nyugalmi tremorát vetettük össze 12 életkor-illesztett egészséges egyén fiziológiás tremorával. Felületes elektromiográfia és szimultán 3 dimenziós akcelerometria alkalmazásával közel fél órás regisztrátumot készítettünk, majd a megjelenés alapján a Parkinsonos tremort szakaszokra bontottuk: vizualizálható és nem vizualizálható részekre. A frekvencia, a multiscale-entrópia, a Fourier-spektrum analízise alapján azt a következtetést vonhattuk le, hogy azokban az esetekben, amikor a parkinsonos tremor klinikailag nem észlelhető, fiziológiás tremorhoz hasonló elektrofiziológiai paraméterek detektálhatók. Eredményeink tehát megerősítették azt a feltevésünket, hogy fiziológiás tremor időszakosan megjelenhet Parkinson-kórban szenvedő betegeknél is. Ennek jelentősége a betegség kialakulásáért felelős bazális ganglionok patofiziológiájának megértésében és klinikailag hatékonyabb gyógyszeres terápia kifejlesztésében rejlik. Eredményeinket bírálatra benyújtottuk a Journal of Neurological Sciences folyóiratnak.

Szubtalamikus mag nagy frekvenciájú stimulációjának hatása a Parkinsonos nyugalmi tremorra

Vizsgálataink²² során kimutattuk, hogy a mélyagyi stimuláció hatására a parkinsonos nyugalmi tremor elektrofiziológiai karakterisztikája megváltozik: frekvencia, entrópia nő, miközben az intenzitás jelentősen csökken. A stimuláció hatására bekövetkező elektrofiziológiai változások nagyfokú hasonlóságot mutatnak az ablatív lézió hatására bekövetkező változásokkal. Ezenkívül a frekvencia-növekedés, az entrópia-növekedés és az intenzitás-csökkenés mértéke az ablatív és a stimulációs betegcsoportban közel azonos volt.

Az a tény, hogy mind a stimuláció, mind pedig az abláció hatására hasonló típusú és mértékű változások zajlanak le a nyugalmi parkinsonos tremor megjelenésében, arra utal, hogy a két műtét valószínűleg ugyanarra a patológiás tremor generátor hat. A különbség feltehetőleg abban rejlik, hogy az ablációs során a generátor destrukciója történik meg, míg a mélyagyi stimuláció során csak funkcionális gátlás alakul ki.

2. A mozgászavarok kezelésére szolgáló idegsebészeti eljárások hatékonyságának vizsgálata

Tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében és a posztoperatív mikroléziós effektus vizsgálatában

Az elmúlt évtizedekben a funkcionális idegsebészeti eljárások reneszánszát éljük. A bazális ganglionok kórélettanának megismerése, az MRI vezérelt célpont meghatározás és a modern sztereotaxiás apparátus bevezetése a műtéti hatéktivitás jelentős mértékű növekedéséhez járult hozzá. Azonban az ablatív beavatkozásoknál még megfelelő indikáció és körültekintő betegszelekció alkalmazása mellett is magas az eredménytelenség aránya, mely akár a 10-15%-t is elérheti²⁰. A sikertelen esetek jelentős részében a műtét alatt, illetve a posztoperatív 1-2 hétben vagy hónapban prominens javulást észlelünk, ami sajnos csak átmenetinek bizonyul. A tünetek lassú visszatérésének hátterében általában nem műtéttechnikai okok, hanem kórélettani jelenségek állnak.

Az elektróda bevezetése a célpontba - akár a lézió elvégzése nélkül- önmagában is átmeneti tüneti javulást eredményezhet, amit mikroléziós-effektusnak nevezünk. Jelenleg nem ismert olyan eljárás, ami képes eldönteni, hogy a műtét során elért tüneti javulás hátterében terápiás lézió vagy átmeneti jellegű mikroléziós-effektus áll. Vizsgálataink során célul tűztük ki olyan

biológiai marker azonosítását, ami korán képes az ablatív műtétek hosszú távú hatékonyságát megjósolni.

2002 és 2004 között 30 egymást követő idiopátiás Parkinson kórban²¹ szenvedő beteg ablatív műtétének (thalamotomia n=18, pallidotomia n=12) rövid és hosszú távú hatékonyságát vizsgáltuk tremorometria (ADXL-105, Analog Devices, USA) segítségével. A rövidtávú tremor csökkentést a preoperatív és a posztoperatív 2. napon, míg a hosszú távú tremor redukciót a preoperatív és posztoperatív 3. hónapban nyert vizsgálati eredmények összehasonlításával határoztuk meg.

Vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy a hosszú távon klinikailag hatékony műtétek esetében is észlelhető a mikroléziós-effektus hatása. A posztoperatív 2. nap és 3. hónap között fizikális vizsgálattal nem detektálható intenzitásnövekedést észleltünk tremorometria segítségével. Az intenzitásnövekedés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, azonban mértéke klinikailag irrelevánsnak mondható. Jelenlegi patofiziológiai ismereteink birtokában a jelenség hátterében a közvetlen posztoperatív időszakban fellépő mikroléziós-effektust valószínűsítjük, ami a definitív lézióhoz képest egy további, kis mértékű, átmeneti tremor csökkentést okoz.

Függetlenül a műtétek hosszú távú kimenetelétől, a posztoperatív második napon minden esetben kifejezett tüneti javulást észleltünk. Az alapvető különbség a hatékony és a hatástalan beavatkozások között a nyugalmi tremor frekvencia változásában mutatkozott. Amíg a hosszú távon is eredményes műtétek esetében a nyugalmi tremor frekvenciája szignifikánsan nőtt a kiindulási értékhez képest, addig az eredménytelen beavatkozásokat követően egyetlen esetben sem észleltünk hasonló jelenséget. Ezzel szemben fizikális vizsgálattal nem találtunk olyan markert, ami összefüggést mutatott volna a hosszú távú eredményességgel. Vizsgálataink alapján a frekvencia emelkedés és a tremor redukció mértékét a lézió célpontja nem befolyásolta (pallidotomia vs. thalamotomia).

Ismert tény, hogy a patológiás tremorok frekvenciája meglehetősen állandó, évtizedek alatt is csak néhány tized Hertz-el változik meg. Logikus feltételezésnek tűnik tehát, hogy a sikeres műtéteknél észlelt jelentős mértékű (átlagosan 2,2 Hz-es) frekvencia növekedés a lézió hatása vagy következménye.

Feltételezhetjük, hogy a patológiás oszcillátor hálózatok funkcionális gátlása (pl. mélyagyi stimulátor) vagy fizikai roncsolása (pl. abláció) során olyan kórélettani folyamatok játszódnak le, melyek a tremor megváltozásához vezetnek. Legvalószínűbbnek az tűnik, hogy az addig elnyomott fiziológiás tremor generátorok ismét előtérbe kerülnek és ezzel párhuzamosan az

addig alacsony frekvenciájú, patológiás intenzitású parkinsonos tremor a fiziológias tremorhoz hasonlóvá válik: frekvenciája megnő, intenzitása pedig a vizualizálhatóság határa alatt marad. A fenti elgondolás alapján megmagyarázható az is, hogy a hatástalan műtéteknél miért nem észleltünk frekvenciaváltozást. Mivel ilyen sikertelen esetekben nem a lézió, hanem csak a mikroléziós-effektus felelős a tüneti javulásért, feltételezhető hogy a patológiás tremor generátorok működése másképpen változik meg: működésük csak részlegesen gátlódik és nem esik ki teljesen, ami ugyan átmenetileg csökkent tremor intenzitásban nyilvánul meg, de a tremor frekvencia változatlan marad.

Annak igazolására, hogy a nyugalmi tremor frekvenciában bekövetkező változás alkalmas –e az ablatív műtétek eredményességének megjósolására további vizsgálatokat tervezünk. Amennyiben a módszer megfelelő specificitással és szenzitivitással intraoperatíván is képes a későbbi sikertelenséget kimutatni, akkor a sikertelen műtétek aránya lényegesen csökkenthetővé válik.

A témával kapcsolatos eredményeinket a Movement Disorders című folyóiratban²² és az Ideggyógyászati Szemlében²³ publikáltuk.

Mélyagyi stimulátor ipszilaterális hatásának megítélése

Ellentmondó adatok állnak rendelkezésünkre, arra vonatkozóan, hogy féloldali mélyagyi stimuláció egyoldali (kontralaterális) vagy kétoldali (kontralaterális és ipszilaterális) hatással rendelkezik –e.

A mélyagyi stimuláció hatásmechanizmusa komplex, valószínűleg több eltérő hatás közös eredőjeként észlelhető a tüneti javulás. Egyik elmélet szerint a magas frekvenciájú stimuláció direkt inhibíció révén képes a célterületen elhelyezkedő neuron-testek hiperpolarizációjára, azaz funkcionális gátlására. Emellett azonban valószínű, hogy a stimulált közel 2 mm átmérőjű gömb alakú területen belül képes az axonok funkcionális gátlására is („jamming” teória). Tehát feltételezhető, hogy nemcsak a stimulált célterületen belül, hanem az axonok érintésével indirekt módon távoli területeken is kifejthet a stimuláció működésbeli eltérést.

Az eddig elvégzett tanulmányok azt a következtetést vonták le, hogy a stimulációnak csak kontralaterális hatása bizonyítható, az ipszilaterális hatást pedig pusztán mechanikus eredetűnek gondolták²⁴. Például, ha a jobb oldali tremort bal oldali talamikus stimulációval megszüntetünk, a bal oldali remegés mértéke is csökkenhet. A fenti közlemények a bal oldali javulást annak tulajdonítják, hogy a stimuláció előtt a jobb oldali tremor „mechanikus”

átvezetése képes a bal oldali tremor nagyságát növelni, tehát a jobb oldali tremor megszüntetése passzív módon a bal oldali tremor csökkenéséhez vezethet.

A kérdés pontosabb megítélésére szisztematikusan elektrofiziológiai módszerekkel megvizsgáltunk minden olyan betegünket, aki gyógyszeresen kezelhetetlen tremor miatt féloldali stimulátor beültetésén esett át. A tremor mint fő tünet azért volt célszerű választás, mert a stimuláció hatása erre a tünetre gyorsan (másodpercek alatt) megjelenik és elektrofiziológiai módszerekkel jól elkülöníthető a kialakulás hátterében álló passzív vagy aktív mechanizmus.

Először szimultán kétoldali akcelerométer és felületes EMG vizsgálatot végeztünk bekapcsolt stimuláció mellett. Ezt követően a stimulátort kikapcsoltuk és a regisztrációt további 30 percig folytattuk. 11 beteg közül találtunk 1 olyan esetet, ahol a stimulátor kikapcsolása kétoldali tremor megjelenését vonta maga után. Mivel a kikapcsolt stimuláció mellett mind a két oldalon a felületes EMG felvételen tremor aktivitás (bursting) jelent meg, bizonyítottuk, hogy esetünkben a féloldali stimuláció kétoldali aktív tremor redukciót hoz létre, azaz előfordulhat olyan eset, hogy a féloldali stimuláció kétoldali hatással rendelkezik. A vizsgálati eredményünket újra megismételtük, ezúttal videó-tremorometria regisztrációval. Az eredmények publikálása folyamatban van (Movement Disorders).

Az Access Therapy Controller rendszeres alkalmazásának hatása a mélyagyi stimulátor hatékonyságára

A mélyagyi stimulátor beültetését követően ritkán, de előfordulhat, hogy a stimulátor a környezet elektromágneses tereinek hatására kikapcsolódik. Ilyen esetben a hirtelen állapotromlást a betegnek önállóan, a kezelő orvostól függetlenül meg kell tudnia oldania. Ezért a stimulátor gyártója kétféle, tulajdonságában jelentősen eltérő, szabályzó eszközt fejlesztett ki, aminek a segítségével a beteg ismételtelen be tudja kapcsolni a stimulátort:

- Mágnes kapcsoló
- Access Therapy Controller (az úgynevezett „betegprogramozó”)

A mágnes kapcsoló jelentősen olcsóbb megoldás, a használatával a beteg csak ki- és bekapcsolni képes a stimulátort. Ezen felül az Access betegprogramozó képes a stimuláció paramétereinek állítására is a kezelőorvos által előre meghatározott módon és feszültség tartományon belül. Megfelelő tréninget követően a beteg képessé válik a betegség tüneteinek megbízható felismerésére és a stimuláció megfelelő állításával a tünetek javítására is. A

nemzetközi irodalomban eddig nem végeztek olyan összehasonlító tanulmányt, ami a betegprogramozó hosszú távú hatásosságát mérte volna a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségére.

Klinikánkon 30 egymást követő DBS implantáción átesett betegek esetében vizsgáltuk a módszer hatásosságát. A megfelelő compliance, intellektus alapján 16 beteg tanulta meg a betegprogramozó használatát és alkalmazta rendszeresen a vizsgált időszakban. Közel 1 éves nyomon követés után a betegprogramozót rendszeresen használó csoportban statisztikailag szignifikáns mértékű életminőségbeli javulást detektáltunk. Eredményeinket nemzetközi workshop keretén belül bemutattuk, az összefoglaló közlemény publikálása még folyamatban van.

Az életminőséget és a rehabilitálhatóságot jelentősen non-motoros tünetek vizsgálata

Mélyagyi stimulátor és a mágneses rezonancia képalkotás (MRI) kölcsönhatásának vizsgálata

Kutatásaink jelentős része a mélyagyi stimulátor hatásának, hatékonyságának megítélését célozta meg, mely vizsgálatokhoz az egyik legfontosabb eszköznek az MRI képalkotás bizonyult. Az MR készülék által gerjesztett elektromágneses tér potenciálisan életveszélyt is okozó kölcsönhatásba képes lépni a stimulátor alkatrészeivel: az elektródával, az összekötő kábellel és az impulzus generátorral. Az interferencia következtében a stimulátor ki- és bekapcsolása, a programozás elállítása mellett az elektróda túlhevülése, elmozdulása, az impulzus generátor torziós mozgása is potenciális kockázatot jelent.

A nemzetközi irányelvek csak 1.5 Tesla térerejű MRI készülék segítségével, megfelelően beállított és validált szekvenciák alkalmazásával engedélyezi DBS implantált betegek posztoperatív koponya MRI felvételének elvégzését^{25,26}. Tekintettel arra, hogy centrumunkban csak 1.0 Tesla térerejű MRI szkennerek áll rendelkezésünkre, elméleti megfontolások alapján ki kellett dolgoznunk, illetve validálnunk kellett egy MRI protokollt a biztonságosság szempontjából. A Kaposvári Egyetem Diagnosztikai Központjával kooperálva sikerült teoretikus és empirikus alapon ilyen eljárást kidolgoznunk és bevezetnünk. Eredményeinket és tapasztalatainkat a Journal of Magnetic Resonance Imaging című folyóiratban tettük közzé²⁷.

Az idiopátiás Parkinson-kór és a depresszió közötti kapcsolat igazolása voxel-alapú morfometria segítségével

Több neurodegeneratív megbetegedéshez hasonlóan, az életkor az egyik leggyakoribb és legjelentősebb rizikófaktora a Parkinson-kór kialakulásának. Mivel a depresszió prevelanciája is az életkor előrehaladtával nő, ezért nem meglepő, hogy a depresszió előfordulása is gyakori a Parkinson-kóros betegek között²⁸. A korai betegség kezdet, az akinetikus-rigid altípus, a jobb oldali kéz dominancia, az egyensúlyzavar és a kognitív zavar jelenléte szintén predisponál a depresszió megjelenésére²⁹. Emellett jól megfogható funkcionális eltérések is kimutathatók a Parkinson-kór és a depresszió koincidenciája esetén: PET segítségével csökkent glükóz metabolizmus mutatható ki a nucleus caudatus és inferior orbitofrontális kéregállományban³⁰. A dopaminerg, szerotoninerg és noradrenerg pályák érintettsége is bizonyítható funkcionális módszerekkel^{31,32,33}, azonban a voxel-alapú morfometria által detektálható változások eddig még nem kerültek leírásra.

Vizsgálataink során 28 idiopátiás Parkinson-kórban szenvedő személy és 16 életkor- és nem-szerint igazított kontroll csoport voxel-alapú morfometriás mérését végeztük el. A kontroll csoportban nem volt kimutatható korábbi pszichiátriai, depresszív illetve neurológiai megbetegedés. A morfometriás mérések mellett Mini-mental Scale (MMSE), Montgomery-Asberger Depresszió Pontozó Skála (MADRS scale), Addenbrook Kognitív Pontozó Skála (ACE), Wechsler-féle felnőttkori intelligencia pontozó skála (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) és a RAVEN-teszt lett meghatározva. Azokat a betegeket, akiknél kognitív hanyatlás jelei is megmutakoztak, kizártuk a vizsgálatból, mivel a demencia jelenléte megváltoztathatja a morfometriás eredményeket³⁴.

Meglepetésünkre a Parkinson-kóros csoport és a kontroll csoport között nem lehetett statisztikailag szignifikáns különbségeket kimutatni. Azonban a depressziós és a nem-depressziós Parkinsonos alcsoport között több helyen volt igazolható térfogat, nagy valószínűséggel atrófiából származó különbség. A depresszió és Parkinson-kór koincidenciája esetén kétoldali orbitofrontális kéregállományban, jobb oldali (szubdomináns) mediális temporális lebeny struktúrákban atrófia volt detektálható. További megfigyelésünk, hogy az atrófia mértéke szoros korrelációt mutatott a Parkinson-kóros beteg depressziójának mértékével.

A fenti vizsgálati eredmények jelentősége abból adódik, hogy a Parkinson-kór esetében a depresszió a vártnál jelentősebb mértékben tudja rontani a betegek életminőségét. Mivel ez a

fajta depresszió klinikai megjelenése és kezelhetősége is eltér a „szokványos” depressziótól, ezért a különbségek mögött megbújó eltérő patomechanizmus vizsgálatát fontosnak tartjuk. A fenti eredményeket összegezve a Movement Disorders folyóiratnak küldtük el bírálatra. A közeljövőben tervezzük a kísérlet folytatását, amikor is a depresszív Parkinsonos csoportot depresszív nem Parkinsonos csoporttal tervezzük összehasonlítani, hogy a kétféle affektív zavar között fennálló különbségeket jobban megfigyelhessük.

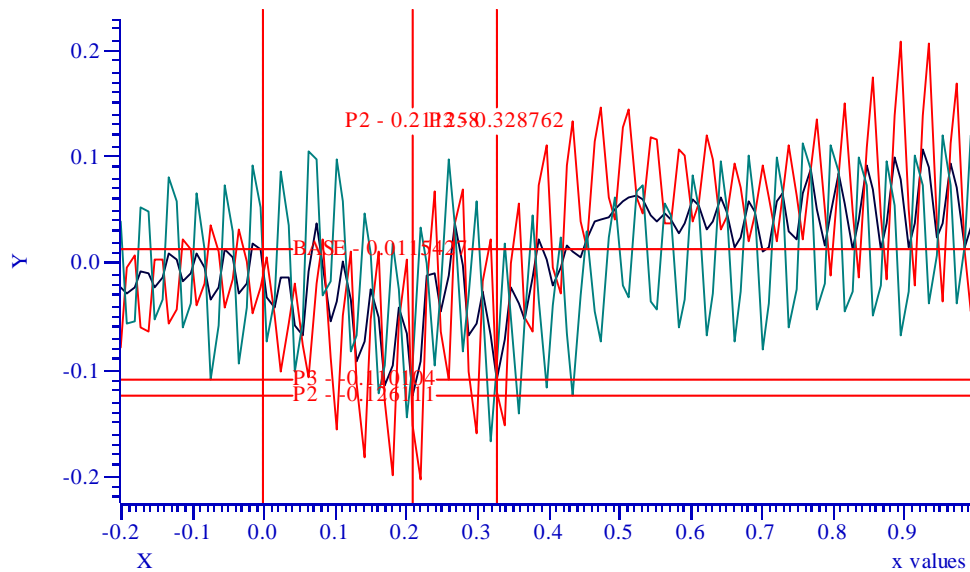
A bilaterális szubtalamikus mélyagyi stimulátor (DBS) hatása az eseményfüggő potenciálokra (ERP)

Bilaterális szubtalamikus mélyagyi stimulátor beültetést követően bizonyos esetekben kognitív hanyatlást sikerült kimutatni. A demetálódás hátterében a Parkinsonos neurodegeneráció mellett felmerült a mélyagyi stimuláció oki szerepe is. Azonban az irodalmi adatok a stimuláció szerepére vonatkozóan nem egyértelműek, több esetben teljesen ellentmondóak: bizonyos tanulmányok arra utalnak, hogy a DBS képes lehet kognitív hanyatlás folyamatának felgyorsítására, míg más publikációk nem észleltek hanyatlást, sőt bizonyos területeken javulást mutattak ki.

Az irodalmi adatok ellentmondása hátterében nagy valószínűséggel metodikai problémák állhatnak. A DBS hosszú távú hatásának megítéléséhez műtét előtt és után kell hosszadalmas neuropszichológiai tesztek felvenni. A rövidtávú hatás megítéléséhez pedig a stimulátor ki- és bekapcsolt állapotában kell a tesztek alkalmazni. Mivel a legtöbb helyen rutinszerűen használt neuropszichológiai tesztek együttes felvétele igen hosszadalmas és nagyfokú figyelmet igényel, ezért megkérdőjelezhető a tesztek értelmezése akkor, ha a például a stimulátor kikapcsolt állapota miatt a beteg fizikális állapota miatt kevésbé képes a koncentrációra és a kooperációra.

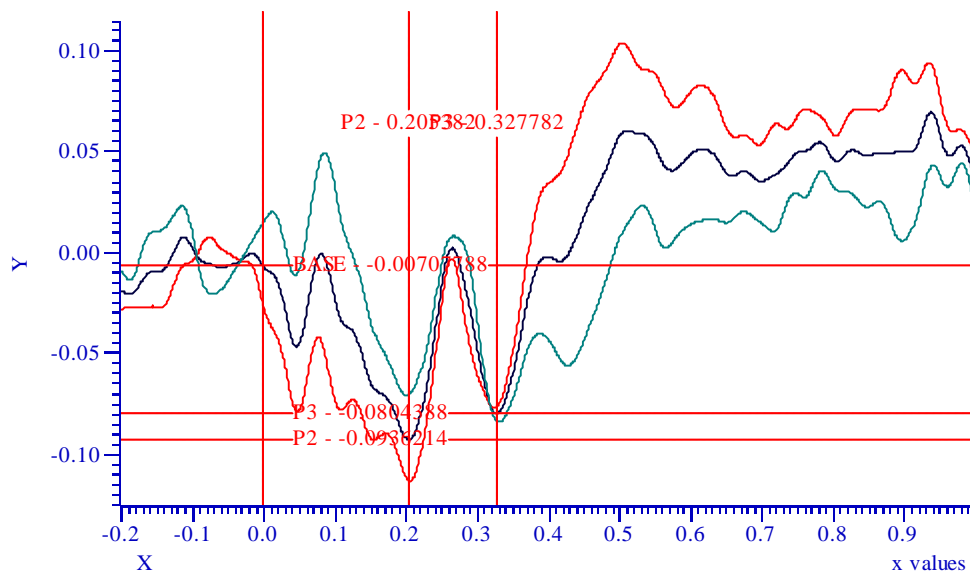
A probléma gyors és objektív kiküszöbölésére alkalmazható az eseményfüggő potenciálok elektrofiziológiai vizsgálata. Amennyiben a DBS képes a kognitív folyamatok negatív irányú befolyásolására, feltételezhetjük, hogy a P300 látencia növekedése is megfigyelhető. Az irodalomban található hasonló tanulmány, azonban az International Federation of Clinical Neurophysiology ajánlásával ellentétben az odd-ball paradigmához nem megfelelő paramétereket alkalmazott³⁵.

Célul tűztük ki, hogy meghatározzuk a P200 és P300 komponensek amplitúdóját és látenciáját a DBS ki- és bekapcsolt állapotában. Sajnos a stimuláció során olyan artefaktok jelennek meg az EEG felvételen, ami a konvencionális ERP meghatározást lehetetlenné teszi.



1. ábra. Bekapcsolt mélyagyi stimuláció során az EEG-n megjelenő artefaktok miatt a P200 és P300 azonosítása lehetetlenné válik még akkor is ha a nemzetközi irányelvek alapján végezzük a szűrést. (EEG mintavételezési frekvencia 300 Hz)

Ezért először ki kellett fejlesztenünk egy olyan metodikát, ami megfelelő pontossággal, reprodukálható módon képes az eseményfüggő potenciálok megjelenítésére bekapcsolt stimuláció mellett is. Tapasztalataink szerint ahhoz, hogy értékelhető jeleket kapjunk, legalább 1000-1500 Hz-es mintavételezési frekvenciát kell alkalmaznunk, ami a standardot (200-400 Hz-et) jelentősen meghaladja.



2. ábra. 1000 Hz-es mintavételezési frekvencia esetében az eseményfüggő potenciálok jól azonosíthatók. Az Egyebekben azonos szűrési, stimulációs paramétereket alkalmaztunk, mint az 1. ábrán ábrázolt szignál kiértékelésekor. (Piros: első 32 stimulus átlaga, világoskék: második 32 stimulus átlaga, sötétkék: mind a 64 stimulus átlaga)

A metodika validálását követően 12 jobb kezes bilaterális szubtalamikus DBS implantált Parkinson-kóros beteg esetében műtét előtt, illetve a műtét után 3 hónappal végeztük az eseményfüggő potenciálok meghatározását. Auditoros odd-ball paradigma alkalmazása mellett az Oz és C3 elvezetésekben észleltünk amplitúdó csökkenést a P300 nagyságában azonban látencia megnyúlást nem detektáltunk. Vizsgálataink tehát arra utalnak, hogy megfelelő betegszelekció esetén a mélyagyi stimuláció nagy valószínűséggel nem okoz jelentős kognitív eltérést. Az eredmények publikálása folyamatban van.

Az OTKA pályázat keretében elindított, azonban még teljesen be nem fejezett prospektív vizsgálatok

Unipoláris és a bipoláris stimuláció eltérő hatása a tremorra

A mélyagyi stimuláció során alapvetően két fajta stimulációs módszer alkalmazható: Unipoláris stimuláció során az aktív kontaktot katódnak, míg a stimulátor fém vázát anódnak programozzuk be. Unipoláris stimuláció során jóval nagyobb, gömb alakú területet ingerlünk, ami általában már alacsonyabb feszültség alkalmazásánál klinikai hatást mutat. Ezzel szemben bipoláris stimuláció során az aktív kontaktot katódnak, míg a mellette levő kontaktot anódnak állítjuk be, ami jóval keskenyebb, fókuszáltabb elektromos áram leadást eredményez.

Bizonyos klinikai esetekben (például stimuláció-függő mellékhatások megjelenése során) az unipoláris stimulációról bipoláris stimulációra vagyunk kénytelenek váltani. Tapasztalat alapján tudjuk, hogy ilyenkor nagyobb feszültséget kell beállítani azonos klinikai hatás eléréséhez, azonban az eddig nem készült olyan tanulmány, ami megjósolná, hogy mekkora legyen ez a változtatás. Szisztematikusan tremor-domináns Parkinson-kórban szenvedő betegeknél videó-tremorometria alkalmazásával tervezzük megítélni az uni- és a bipoláris stimuláció között feltételezett feszültség-függő klinikai hatékonyság különbséget. A vizsgálat során kalkulált váltószám jól hasznosítható lehet a rutin klinikai gyakorlatban.

Unipoláris és a bipoláris stimuláció eltérő hatása az eseményfüggő kiváltott válaszokra

Munkánk során meghatároztuk az unipoláris stimuláció hatását a P300 és P200 komponensek amplitúdó és látencia értékeire. Tekintettel arra, hogy a bipoláris stimuláció sokkal fókuszáltabb elektromos áram leadást eredményez, ezért várható, hogy a bipoláris stimuláció kisebb mértékben képes befolyásolni a neurokognitív folyamatokat és azt kísérő

eseményfüggő potenciálokat. A feltevésünk bizonyítására bipoláris stimuláció mellett is el kívánjuk végezni a P300 meghatározást.

Mélyagyi stimuláció költséghatékonyságának kiszámítása

A mélyagyi stimuláció elterjedésének egyik gátja, hogy az egyszer használatos impulzus generátor (implantable pulse generator, IPG) ára egyoldali stimuláció esetében közel 3, míg kétoldali stimuláció esetében 6 millió forint. Az IPG élettartama a stimulációs paraméterek függvényében 4-6 év körül mozog, az akkumulátor kimerülését követően újabb készülék beszerzése válik szükségessé.

Nemzetközi viszonylatban több tanulmány bizonyította a módszer költség-hatékonyságát, ami főleg gyógyszeres kezelés csökkentéséből, a hospitalizáció elkerüléséből, fiatal betegek esetén az ismételt munkába állás során megspórolt rokkantsági járulékból tevődik össze. Magyarországon eddig hasonló elemzés még nem készült. A PTE, ÁOK, Neurológiai és Idegsebészeti Klinikán implantált betegek több éves nyomon követése után elindítjuk a költségelemzés elvégzését. Az adatgyűjtés folyamatos, azonban még további 1-2 évre van szükség a megfelelő esetszám összegyűjtéséhez.

Egyénre szabott gyógyszerelési stratégiák mélyagyi stimulációt követően

Kétoldali szubtalamikus mélyagyi stimulációt követően a Parkinsonos gyógyszerelés dózisének csökkentésére kényszerülünk, hogy a stimuláció és a gyógyszeres kezelés additív, diszkinézia induktív hatását mérsékeljük. Azonban nemzetközi irányelvek egyenlőre nem léteznek a DBS implantációt követő gyógyszeres kezelés módosítására vonatkozóan. Irodalmi adatok arra utalnak, hogy bizonyos betegek esetében elérhető a teljes antiparkinsonos gyógyszeres kezelés teljes elvonása, míg más esetekben még a dózis csökkentés sem jön szóba.

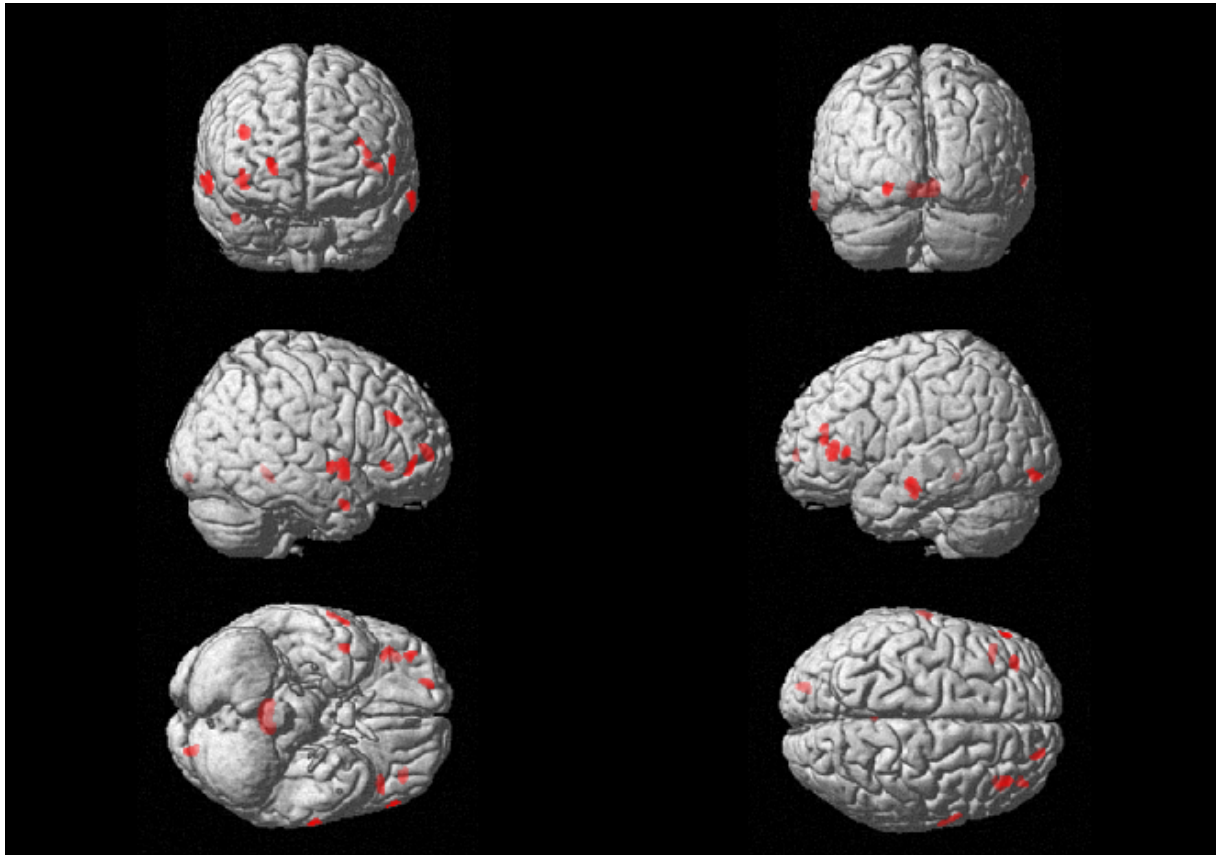
Terveink között szerepel a posztoperatív gyógyszeres kezelés átfogó tanulmányozása, azonban a lehetőségeinket limitálja az éves szinten alacsony számú DBS beültetés és a betegek heterogén csoportja (betegségtartam, mellékhatások, kognitív érintettség különbsége.) Az adatgyűjtés folyamatos, azonban előreláthatólag még 1-2 éves követési periódus szükséges a konklúziók levonásához.

Voxel-alapú morfometria és automatizált volumetria szerepe a Parkinson-kór korai differenciál-diagnosztikájában

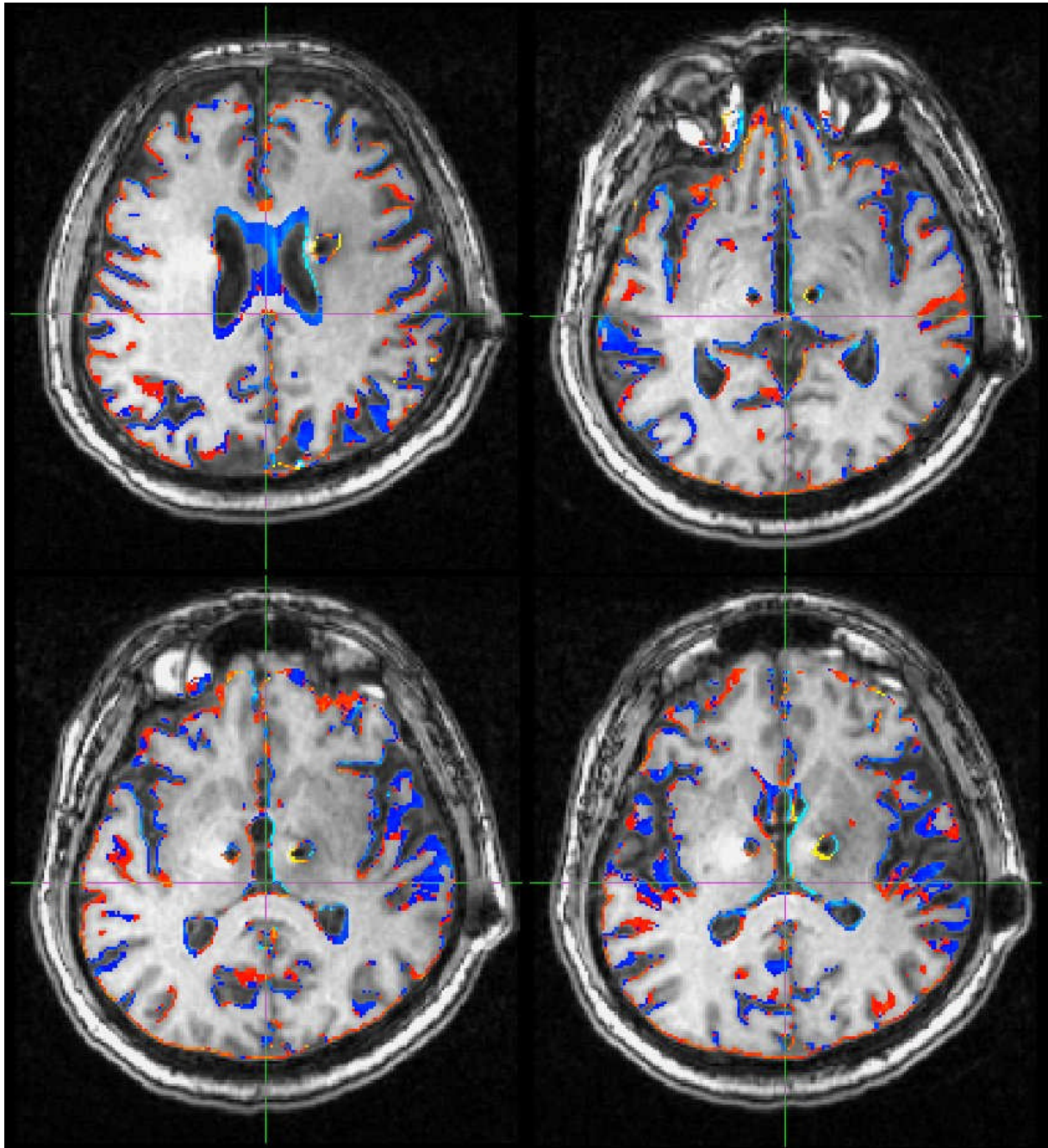
Több tanulmány foglalkozik a Parkinson-kór és a Parkinson Plusz szindrómák VBM alapú elkülönítésével, azonban ezek a vizsgálatok az előrehaladt, klinikailag egyértelmű eseteket hasonlították össze. A VBM-nek és volumetriának, mint klinikai vizsgálati eljárásnak, csak akkor lehet szerepe, ha a korai fázisban el lehet különíteni a Parkinson-kórt a többi betegségtől. A metodika bevezetése óta (2005), klinikánkon minden de novo Parkinson-kór gyanúja miatt megvizsgált beteg esetében elvégezzük a VBM-t és a volumetriát. Az adatgyűjtés folyamatos, azonban a csoportok közötti és a longitudinális analízisek elvégzése legalább 3-5 éves nyomon követés után végezhető el, amikor a diagnózis klinikailag már egyértelművé válik.

Voxel-alapú morfometria és volumetria szerepe a mélyagyi stimulátor implantált betegek nyomon követésében

Nem eldöntött kérdés, hogy a mélyagyi stimuláció okoz-e kognitív eltéréseket. Amennyiben feltételezzük, hogy igen, akkor több éves stimulációt követően bizonyos kortikális területeken atrófia megjelenését várjuk. A kérdés eldöntésére olyan longitudinális vizsgálatot terveztünk meg, mely a DBS implantáció során megjelenő atrófia lokalizációját és mértékét vizsgálja több éves távlatban. Kontroll csoportként olyan hasonló életkorú és nemű Parkinsonos betegek voxel-alapú morfometriás és volumetriás vizsgálatát tervezzük, akik nem részesülnek stimulációs terápiában. A két csoport összevetéséből a neurodegeneráció progressziójából fakadó eltérések kiegyenlítődnek és ezáltal meghatározható válik a stimuláció által okozott különbség.



3. ábra. Bilaterális szubtalamikus mélyagyi stimulátor beültetése után 1 évvel később elvégzett longitudinális voxel-alapú morfometria eredménye egyik betegünkénél. A piros színnel jelzett kortikális területeken detektáltunk atrófiát. Annak eldöntésére, hogy az észlelt elváltozások a stimulációnak vagy pedig a parkinsonos neurodegenerációnak tudható be, prospektív longitudinális VBM vizsgálatot kezdtünk.



4. ábra. Longitudinális voxel-alapú morfometria eredménye 1 évvel a DBS beültetést követően egy Parkinson-kóros beteg esetében. Kék színnel a statisztikailag szignifikáns, míg piros színnel a nem szignifikáns kortikális atrófia került ábrázolásra.

Tremorok diurnális ritmusának meghatározása

Klinikai megfigyeléseink alapján Parkinson-kórban szenvedő betegeink egy részénél a nyugalmi tremor teljesen megszűnik alvás alatt, míg vannak olyan betegeink is akiknél az éjszakai tremor jelenléte is jelentős gondot okoz. A parkinsonos tremor diurnális ritmusának meghatározására egy speciális készüléket fejlesztettünk ki, ami alkalmas a kétoldali tremor

(akcelerométer) és izomaktivitás (felületes EMG) szimultán 24-órás regisztrálására. Sajnos az adatok kiértékelését megnehezíti a számos mozgási eredetű műtermék jelenléte.

A probléma áthidalására olyan mesterséges neuron-hálózaton alapú programot fejlesztettünk ki, ami képes a tremor és a műtermékek megbízható elkülönítésére. A módszer validálása folyamatban van, a közeljövőben tervezzük a diurnális ritmussal kapcsolatos vizsgálatok elkezdését.

Bizonyos részfeladatok késedelmes elvégzését előidéző problémák

1. A nemzetközi publikálás egyik legnagyobb gátjának az bizonyult, hogy az elektrofiziológiai adataink nem párosultak megfelelő minőségű videofelvétellel. A problémát 2006-ban sikerült áthidalnunk, amikor is extenzív programozással lehetővé vált, hogy a tremorometria mellett párhuzamosan, szimultán videó-regisztrálást végezhessünk. A bevezetett videó- tremorometria egy split-screen EEG-hez hasonló eljárás, ami az elektrofiziológiai jelek és a videó-szignál megfelelő precizitású időzítésén alapul.
2. Kutatásaink során szükségessé vált a mélyagyi stimulátor implantáción átesett betegek koponya MRI vizsgálata. A nemzetközi ajánlások szerint csak 1.5 Tesla-s MR készüléken, speciális szekvenciák alkalmazásával készíthető koponya MRI. Mivel a Pécsi Diagnosztikai Központban csak 1.0 Tesla-s MRI készülék elérhető, ezért a nemzetközi irányelvek szerint először meg kellett bizonyosodnunk a vizsgálat biztonságosságáról. A differenciál-diagnosztikai, illetve a longitudinális voxel-alapú morfometriás és automatizált volumetriás vizsgálatok a biztonsági és a validálási méréseket követően kerülhettek csak bevezetésre.
3. A különböző etiológiájú, korai fázisú mozgászavarok differenciál-diagnosztikájára kidolgozott VBM és automatizált volumetriás vizsgálati metodikával nyert eredmények csak több éves (átlagosan 3-5 év) nyomon követés után értékelhetők ki, amikor a klinikai kép már egyértelművé válik. Ezért a folyamatos betegbevonás és vizsgálat ellenére, a módszer klinikai alkalmazhatósága egyelőre még nem ítéltető meg.
4. Klinikai Idegtudományi Központunkban éves szinten 7-10 kétoldali szubtalamikus mélyagyi stimulátor beültetésre kerül sor gyógyszeresen már csak nehezen kezelhető Parkinson-kór miatt.. Mivel a betegek egy része már korábban féloldali vagy

kétoldali ablatív beavatkozáson is átesett, ezért éves szinten 4-6 beteget tudtunk csak a klinikai kutatásainkba bevonni. A megfelelő esetszám elérése így csak több éves prospektív adatfeldolgozást követően vált elérhetővé, ezért a tervezettnél kevesebb klinikai projektet tudtunk a pályázat végéig befejezni, kiértékelni és publikálni.

A vizsgálatokból származó főbb új megállapítások

Az OTKA pályázat keretében a tremor szerveződésére, illetve a mozgászavarok kezelésére alkalmazható idegsebészeti eljárások hatékonyságának fokozására sikerült következtetéseket levonnunk.

1. A parkinsonos nyugalmi tremor hosszú ideg tartó, szimultán akcelerometriás és felületes elektromiográfiás analízisével kimutattuk, hogy a betegségre jellemző patológiás tremor szerveződése eltér az eddig feltételezett álláspontról. Bizonyítottuk, hogy gyógyszermentes állapotban is észlelhető fiziológiás tremor a többi kardinális tünet jelenléte ellenére is, ami a tremor genézis eltérő szervezettségére utal.
2. Elméleti és gyakorlati megfontolások alapján igazoltuk, hogy a mélyagyi stimulátor beültetését követően nemcsak 1.5 hanem 1.0 Tesla térerejű MRI berendezéssel is lehet biztonsággal koponya MRI felvételt készíteni, feltéve, ha speciális szekvenciákat alkalmazunk és meghatározott biztonsági szabályokat betartunk. Ajánlásaink útmutatóként szolgálhatnak azon Parkinson Centrumok számára is, akik hozzánk hasonlóan csak 1.0 Teslás MR készülékkel rendelkeznek.
3. Több éves nyomon követéssel bizonyítottuk, hogy az idiopátiás Parkinson-kór kezelésére szolgáló bilaterális szubtalamikus mélyagyi stimuláció hatékonysága tovább fokozható, amennyiben a betegeket megtanítjuk a stimuláció feszültségének otthoni állítására is. A feszültség önálló állításával a beteg képessé válik a bradikinézia és a diszkinézia kezelése mellett kora reggeli disztónia javítására is. Mivel a betegprogramozó készülék hordozható, ezért ezek a betegek nagyobb önállóságra tehetnek szert. Jellegzetes példa, hogy újra használni kezdik a tömegközlekedési eszközöket, mivel az esetlegesen fellépő hirtelen lefagyást („freezing”) a programozóval rögtön kezelni tudják. A témával kapcsolatosan eddig nem került publikálásra hasonló összehasonlító elemzés.
4. Az eseményfüggő kiváltott válaszok eszköztárával sikerült eredményeket elérnünk a kétoldali mélyagyi stimulációval kapcsolatban felmerülő kognitív hanyatlással

kapcsolatban. Vizsgálataink az újabb nemzetközi adatokat támasztják alá, miszerint megfelelő betegszelekció mellett számottevő kognitív eltérés nem alakul ki az operációt követően.

5. Szisztematikus elektrofiziológiai nyomon követéses vizsgálattal sikerült igazolnunk, hogy féloldali stimuláció esetén bizonyos esetekben kétoldali tüneti javulás léphet fel. Kutatásaink alanyaiként olyan féloldali talamikus stimulációban részesülő betegeket vizsgáltunk, akik tremor miatt részesültek a kezelésben. Sikerült olyan esetet találnunk, ahol a stimulátor kikapcsolása kétoldali, felületes EMG-vel detektálható aktív tremor genezist okozott, ami esetünkben a féloldali stimuláció kétoldali hatását bizonyította.
6. Voxel-alapú morfometria segítségével a Parkinson-kórban megjelenő depresszióra patomorfológiájára vonatkozóan is sikerült megállapításokat nyernünk. Ismert tény, hogy a Parkinson-kórral társuló depresszió a nem parkinsonos depressziótól a megjelenésében és a kezelésében is jelentősen különbözik. Vizsgálatainkkal kétoldali orbitofrontalis kéreg atrófia jelenlétét sikerült bizonyítanunk azoknál a Parkinsonos betegeknél, akik depresszióban is szenvedtek és ez a volumencsökkenés a depresszió súlyosságával arányos volt.

Összefoglalás

Pályázatunk céljaként a mozgászavarok elektrofiziológiai és radiomorfológiai jellemzését tűztük ki azzal a céllal, hogy a műtéti eljárások hatékonyságát objektíven mérni tudjuk és a beavatkozások pontosságán javítsunk. A munkához Magyarországon eddig még nem alkalmazott három új vizsgálati eljárást vezettünk be: a voxel alapú morfometriát, az automatizált volumetriát és video tremorometriát. Kutatásunk jelenlegi szakaszában levonható legfontosabb következtetések az alábbiak:

A tremor paramétereinek egy eddig fel nem ismert, jellegzetes megváltozását észleltük műtéten átesett betegeken. A műtét után talált változások alkalmasak -már a beavatkozás pillanatában- a műtét hosszú távú sikerének becslésére és ezáltal a sikertelen műtét elkerülésére.

A tremor paramétereinek követését továbbá azért tartjuk fontosnak, mert segítenek a tünet fiziológiájának megértésében is. Az a tény, hogy mind az agyi pacemaker stimuláció,

mind pedig az abláció hatására hasonló típusú és mértékű változások következnek be, arra utal, hogy a két műtéti eljárás valószínűleg ugyanarra a patológiás tremor-generátorra hat. A különbség feltehetőleg abban rejlik, hogy az ablációs során a generátor destrukciója történik meg, míg a mélyagyi stimuláció során csak funkcionális gátlás alakul ki.

A kognitív kiváltott válasszal (P300) vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a DBS beültetést és a stimulátor működését nem kíséri számottevő kognitív hanyatlás.

A mélyagyi stimulátor beültetésén átesett betegek követésére kidolgozott speciális MR vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a magyarországi berendezésekkel is biztonságosan elvégezhetőek az agyi pacemakeres betegek koponya MRI vizsgálata.

Voxel-alapú morfometriás (VBM) vizsgálataink nagy érzékenységgel találnak rá a primer agyi degenerációkat kísérő sorvadás helyére. A bevezetett módszer intézetünkben rutin diagnosztikus vizsgáló eljárássá vált nem csak mozgászavarokban, hanem más központi idegrendszeri degeneratív és funkcionális betegségekben is.

VBM vizsgálatainkkal kétoldali orbitofrontalis kéreg atrofiát sikerült azonosítanunk azoknál a Parkinsonos betegeknél, akik depresszióban is szenvedtek. A talált volumencsökkenés a depresszió súlyosságával szoros korrelációt mutat.

Irodalom

¹ Watson C, Jack RC, Cendes F. Volumetric Magnetic Resonance Imaging: Clinical applications and Contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Neurological Review. Arch Neurol* 1997; 54:1521-1531.

² Tien RD, Felsberg GJ és Crain B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *Am J Roentgenol* 1992;159:1309-1313.

³ Cendes F, Andermann F, Gloor P és mtsai. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993; 43:719-725.

⁴ Juhász C, Nagy F, Watson C és mtsai. Glucose and [¹¹C]flumazenil positron emission tomography abnormalities of thalamic nuclei in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1999; 53:2037-2045.

⁵ Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD és mtsai. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115:1001-1015.

⁶ Geroldi C, Laakso M, DeCarli C és mtsai. Apolipoprotein E genotype and hippocampal asymmetry in Alzheimer's disease: a volumetric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:93-96.

⁷ Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC és mtsai. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:183-188.

⁸ Press GA, Amaral DG, Squire LR. Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature* 1989; 341:54-57.

⁹ Trenerry MR, Jack CR, Ivnik RJ és mtsai. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology* 1993; 43:1800-1805.

¹⁰ Breier A, Buchanan RW, Elkashef és mtsai. A. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:921-926.

¹¹ Schultz JB, Skalej M, Wedekind D et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear Palsy. *Annals of Neurology* 1999; 45:65-74.

¹² Righini A, Antonini A, Ferrarini M et al. Thin section MR study of the basal ganglia in the differential-diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson disease. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:266-271.

¹³ Kassubek J, Juengling FD, Hellwig B et al. Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2002; 323:29-32.

¹⁴ Horvath K, Kover F, **Kovacs N**, Kallai J, Nagy F. [Volumetric measurements of the hippocampus and amygdala with MRI in healthy adults]. *Orv Hetil* 2002;143(37):2145-2151.

¹⁵ Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, Stuttgart, 1988.

¹⁶ Ashburner, J., and Friston, K. Voxel based morphometry—The methods. *Neuroimage* 1999; **11**: 205–821

¹⁷ Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N.A., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 2001; 14: 21–36.

¹⁸ Good, C.D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., 2001. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 2001; 14: 685– 700.

¹⁹ Chetelat G., Landeau B., Eustache F., Mezenge F., Viader F, F de la Sayette, Desgranges B., and Baron J. C Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: A longitudinal MRI study *NeuroImage* 2005; 27: 934 – 946.

²⁰ Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995;37(4):680-686; discussion 686-687.

²¹ Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13 Suppl 3:2-23

²² **Kovacs N**, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Doczi T, Czopf J, Poto L, Nagy F. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006;21(3):318-324.

²³ Kovacs N, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Nagy F. [The role of tremorometry in predicting the outcome of ablative surgeries] *Ideggyogy Sz.* 2006 Nov 20;59(11-12):438-40.

-
- ²⁴ Ondo W, Dat Vuong K, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: effects on the nontarget limbs. *Mov Disord* 2001;16(6):1137-1142.
- ²⁵ Medtronic. MRI and Activa therapy. Minneapolis, MN: Medtronic Inc.; 2005
- ²⁶ Rezai AR, Baker KB, Tkach JA, et al. Is magnetic resonance imaging safe for patients with neurostimulation systems used for deep brain stimulation? *Neurosurgery* 2005;57(5):1056-1062;
- ²⁷ **Kovacs N**, Nagy F, Kover F, Feldmann A, Llumiguano C, Janszky J, Doczi TP, Kotek G, Balas I. Implanted deep brain stimulator and 1.0 Tesla magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Dec;24(6):1409-12.
- ²⁸ Cummings JL. Depression and Parkinson's disease a review. *Am J Psychiatry*1992;149:443-454.
- ²⁹ Sawabini KA, Watts LR. Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2004; 10:37-41
- ³⁰ Mayberg H, Starkstein SE, Sadzot B. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;28:57-64.
- ³¹ Ring HA, Bench CJ, Trimble MR. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychol* 1994;165:333-339.
- ³² Zesiewicz TA, Hauser RA. Depression in Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4: 69-73.
- ³³ Brooks DJ, Piccini P. Imaging in Parkinson's disease: The role of monoamines in behavior. *Biol Psychiatry* 2006;59:908-918.
- ³⁴ Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127:791-800.
- ³⁵ Heinze H, Münte T, Kutas M, Butler S, Naatanen R, Nuwer M. Cognitive event-related potentials. In: Deuschl G, Eisen A, eds. *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2nd revised and enlarged edition ed. Amsterdam: Elsevier, 1998:91-95.