

Mély agyi stimuláció szerepe a mozgászavarok kezelésében

Mély agyi stimuláció, deep brain stimulation (DBS), az elmúlt 20 évben áttörést hozott a különböző gyógyszerrezisztens mozgászavarok kezelésében. Számos randomizált, multicentrikus, nemzetközi tanulmány is alátámasztotta a módszer hatékonyságát, így elmondhatjuk, hogy a DBS a megfelelő indikációs elvek és műtéti technika betartása mellett biztonságos, hatásos és költséghatékony 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 150 beteg részesült DBS-kezelésben.

KOVÁCS NORBERT, ASCHERMANN ZSUZSANNA,
NAGY FERENC, JANSZKY JÓZSEF, KOMOLY SÁMUEL
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

BALÁS ISTVÁN, DÓCZI TAMÁS
Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika,
Pécs

A DBS indikációs területe folyamatosan bővül, az Európai Unió területén az esszenciális tremor és Parkinson-kór mellett disztónia (1), obszesszív-kompulzív megbetegedés és a gyógyszeres kezelésre nem reagáló fokális epilepszia kezelésére engedélyezett eljárás. Azonban a DBS ígéretes, de egyelőre még kísérleti stádiumban levő, módszernek tűnik bizonyos fejfájástípusok (2), Gilles de la Tourette-szindróma (3), neuropátiás fájdalom (4) és tardív diszkinéziák (5) kezelésére is.

MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ MŰKÖDÉSI ELVE, FŐBB INDIKÁCIÓK

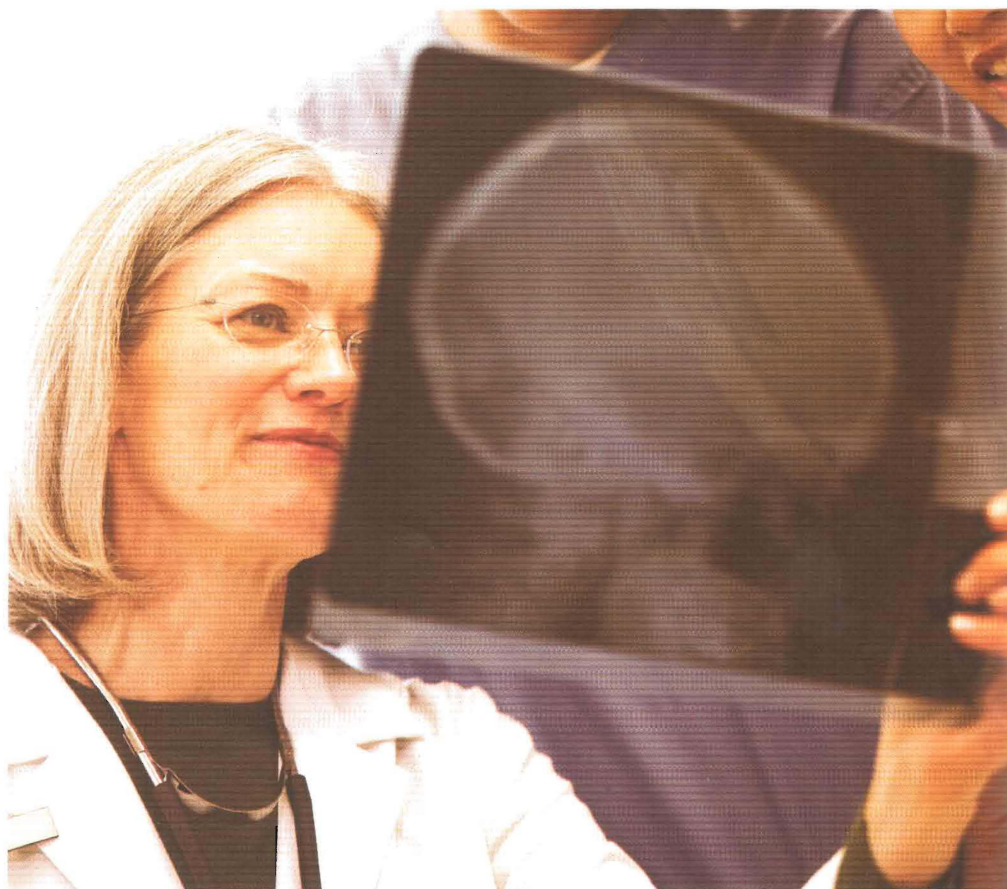
Szemben a szívbe ültetett pacemakerrel (ami egy hiányzó működést pótol), a mély agyi stimuláció (vagy más néven „neuropacemaker”) funkcionális gátlást hoz létre, ami a betegség bizonyos tüneteinek javulásában nyilvánul meg. Attól függően, hogy hova ültetjük be a

stimuláló elektródát és melyik kórosan hiperaktív központ működését gátoljuk, különböző tüneteket tudunk csillapítani.

A módszer hosszú távon költséghatékony (6–8.) 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 biztonságos, miközben a legtöbb mellékhatás a stimulációs paraméterek állításával megszüntethető (9).

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

– Szubtalamikus mag stimulációja. Idiopátiás Parkinson-kór esetében a mozgással kapcsola-



tos 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, ritkábban a Parkinson-kór kezelésére használjuk. Kedvező hatása több hónapos késéssel jelentkezik.

– A talamikus stimulációt leggyakrabban esszenciális tremor esetében alkalmazzuk.

IDIOPÁTIÁS PARKINSON-KÓR

Leggyakoribb műtéti javallat a gyógyszeres kezeléssel már nehezen befolyásolható idiopatiás Parkinson-kór (iPK). Az iPK kialakulásának oka ismeretlen, patológiailag a substantia nigra dopamintermelő sejtjei pusztulása és az agyvelő különböző részeiben az α -synuclein tartalmú Lewy-testek megjelenése jellemzi. 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 verejtékképzés, esetleg a szellemi képességek csökkenése.

A többéves 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.

A szubtalamicus mag stimuláció során reálisan olyan állapot elérését várjuk, mint ami a jól beállított gyógyszeres kezeléssel érhető el (10). Általánosságban a következő eredmények várhatók:

– A műtétet követően átlagosan napi 6 órával nő az „ON” (hasznos mozgással töltött) időtartam.

– „ON” állapotban a tünetek súlyossága is csökken, vagyis a jó mozgásállapot során kisebb mértékű bradikinézia, rigor és tremor észlelhető, mint a műtét előtti ON állapotban.

– Közel a felére csökken a diszkinéziával járó „ON” állapot hossza.

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

– Az életminőség is javul, a Parkinson-kór Életminőség-pontozó (PDQ-39) skálán (11) mérve kb. 25%-kal.

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

Pécsi Tudományegyetem keretein belül 2001 óta 101 Parkinson-kóros beteg részesült DBS-kezelésben, eredményeinket több közleményben foglaltuk össze (12, 13).

ESSZENCIÁLIS TREMOR

Az esszenciális tremor esetében az egyetlen domináns neurológiai tünet a remegés, ami főként a kéz használata (evés, öltözködés, tisztálkodás, illetve írás) során 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. Ekkor 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 (14). 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-összehúzódnások által kiváltott kóros testtartással, végtagtartással járó állapotokat értünk. A disztónia

általában 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 (15).

Disztónia indikációval 7 éves kornál idősebb gyermekek esetében már elvégezhető a DBS-beültetés, ugyanis a koponya növekedése ekkor már eléri a felnőttkori nagyság 90%-át, és nagy valószínűséggel a későbbiekben már nem lesz szükség az elektroda helyzetének korrekciójára. Lehetőleg minél korábban kell a műtétet elvégezni, hogy a következményes ortopédiai szövődéseket (pl. ízületi deformitásokat) és a pszichoszociális károsodásokat megelőzhessük (16, 17).

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 (1) a disztónia



www.ILMTALKLINIK.DE

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Technischen Universität München mit 220 Betten

Für die Abteilung für **Unfallchirurgie** (Chefarzt Dr. med. Roland Burgert) und für die Abteilung **Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie** (Chefarzt Priv. Doz. Dr. med. Reinhard Lange) suchen wir ab sofort eine/einen

Assistenzärztin/Assistenzarzt

Die Chirurgie verfügt über 80 Betten. Bei etwa 3.500 stationären Patienten jährlich kommen über das gesamte Fachbereichsspektrum alle modernen Operationsverfahren in den jeweiligen Fachabteilungen zur Anwendung.

Hochmoderne Ausstattung mit MRT und CT, die unfallchirurgische Abteilung ist zum Schwerverletztenverfahren der BG zugelassen.

Wir bieten:

Volle Weiterbildungsberechtigung Chirurgie nach WBO 93 und Allgemein-Chirurgie WBO 04; Weiterbildungsberechtigung Visceralchirurgie und Unfallchirurgie/Orthopädie jeweils common trunk plus 2 Jahre WBO 04; Chirurgische Intensivmedizin; Vergütung nach dem TV-MB plus Zulagen; Privatliquidation der Notarzteinsätze; mitarbeiterorientiertes Arbeitszeitmodell unter Umsetzung des Arbeitszeitgesetzes; Unterstützung bei Fortbildungen; Umzugskosten werden nach Absprache übernommen. Es sind sehr gute Deutschkenntnisse erforderlich.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an die Personalabteilung der Ilmtalklinik (Herr Theurer). Telefonische Auskünfte erhalten Sie unter der Rufnummer der Chefarzte 0049 8441/79-1115 oder der Personalabteilung 0049 8441/79-1005.

Ilmtalklinik GmbH Pfaffenhofen
Krankenhausstr. 70, D-85276 Pfaffenhofen

súlyossága közel 40%-kal csökkent, a disztónia által okozott korlátozottság mértéke pedig 41%-kal. Ezzel párhuzamosan a fájdalom (59%-kal) és a depresszív tünetek (30%-kal) csökkentek, miközben az életminőség (30%-kal) javult (1,17,18). A Pécsi Tudományegyetemen 2001 óta 41 disztóniás beteg részesült DBS-kezelésben, primer disztóniákban átlagosan 59%-os javulást érve el (19).

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 praktizáló orvosok figyelmét szeretnénk felhívni a módszer magyarországi elérhetőségére.

Köszönetnyilvánítás
KN és JJ Bolyai-ösztöndíjas.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G, Poewe W et al: Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1978–1990.
2. Bartsch T, Pinsker M, O, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener H. C. et al: Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia.* 2008;28(3):285–295.
3. Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson M. M.: 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.
4. Cruccu G, Aziz T. Z., Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen T. S., Lefaucheur J. P. et al: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2007;14(9):952–970.
5. Damier P, Thobois S, Witjas T, Cuny E, Derosier 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.
6. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Martí M. J., Martínez-Martin P.: Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(15):2183–2191.
7. Meissner W, Schreiber D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider G. H., 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.
8. Tomaszewski K. J., Holloway R. G.: Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology.* 2001;57(4):663–671.
9. Kovács N, Balás I, Janszky J, Aschermann Z., Nagy F., Dóczi T. et al: Mély agyi stimulátor beültetést követő beteg gondozás speciális kérdései. *Ideggyógy Sz.* 2008;61(1-2):4–15.
10. 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.
11. 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.
12. Kovacs N, Balás I, Janszky J, Aschermann Z., Nagy F., Dóczi T. et al: Mély agyi stimulátor beültetést követő beteg gondozás speciális kérdései. [Special aspects of patient care after implantation of deep-brain stimulator]. *Ideggyógy Sz.* 2008;61(1-2):4–15.
13. Feher G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z. et al: [Analysis of antiparkinsonian drug reduction after bilateral subthalamic deep brain stimulation]. *Ideggyógy Sz.* 2010;63(9-10):314–319.
14. Bryant J. A., 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.
15. Zhang J. G., Zhang K., Wang Z. C., Ge M., Ma Y.: Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl).* 2006;119(24):2069–2074.
16. 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.
17. 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.
18. Mueller J., Skogseid I. M., 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):131–131.
19. Kovács N, Balás I, Llumiguano C., Aschermann Z., Poné B., Tasnádi E. et al: Mély agyi stimuláció – a disztónia kezelésének egy új perspektívája [Deep brain stimulation: a new perspective on the treatment of drug-resistant dystonia]. *Gyermekorvos Továbbképzés.* 2008;7(Suppl A):1–20.

