

Mély agyi stimuláció a mozgászavarok kezelésében

PhD értekezés tézisei

Dr. Deli Gabriella

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Vezető: Prof. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Janszky József

Témavezető: Dr. Kovács Norbert

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar



Pécs
2015

Tartalomjegyzék

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	2
BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK.....	3
KÉTOLDALI SZUBTALAMIKUS MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÁSA PARKINSON-KÓRBAN JELENTKEZŐ ALVÁSZAVARRA	4
KÉTOLDALI MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ SZEREPE A MUNKAKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉBEN	7
UNIPOLÁRIS ÉS BIPOLÁRIS STIMULÁCIÓS MÓDOK HATÉKONYSÁGÁNAK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA PARKINSON-KÓRBAN.....	10
DISZTÓNIA KEZELÉSE MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL: 40 ESET TAPASZTALATAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA	12
KÖVETKEZTETÉSEK.....	14
PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK	15
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	18

Rövidítések jegyzéke

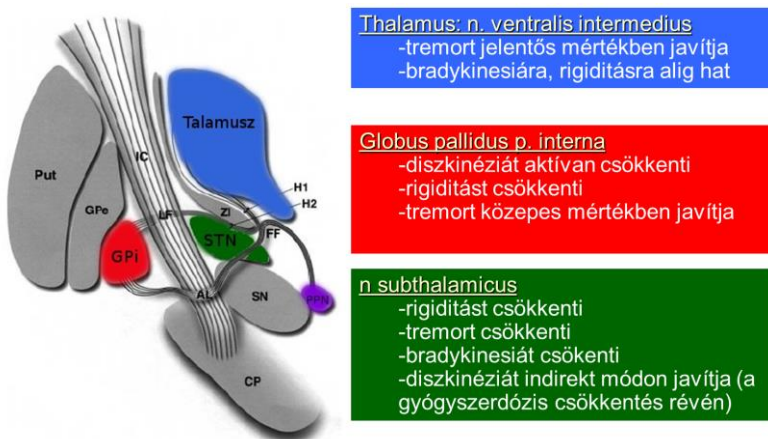
BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depresszió Kérdőív)
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála)
CGI	Clinical Global Improvement (Globális Klinikai Javulás skála)
DBS	Deep brain stimulation or deep brain stimulator (mély agyi stimuláció vagy stimulátor)
ET	Esszenciális tremor
EQ-5D	EuroQol instrument for detecting health outcome (EuroQol életminőséget mérő eszköz)
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth Álmoságérzet Értékelő Skála)
GPI	Globus pallidus pars internus
HRQoL	Health Related Quality of Life (egészséggel összefüggő életminőség)
HYS	Hoehn-Yahr Skála
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála)
MDRS	Mattis Depression Rating Scale (Mattis Depresszió Értékelő Skála)
MOCA	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitív Értékelő Skála)
MDS	Movement Disorders Society
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála)
NMS	Nem-motoros tünetek
NMSS	Nem-Motor Symptoms Scale (Nem-motoros Tüneteket Értékelő Skála)
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale (Parkinson-kór Alvás Skála)
PDSS-2	Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (Parkinson-kór Alvás Skála 2. verziója)
PK	Parkinson-kór
STN	Subthalamic nucleus (n. subthalamicus)
SES	Schwab England Scale (Schwab England Skála)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála)

Bevezetés és célkitűzések

Mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS), az elmúlt 28 évben áttörést hozott a különböző gyógyszer-rezisztens mozgászavarok kezelésében. Most, hogy már világszerte több mint százezer 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 mozgászavarok terápiájában. A beavatkozás biztonságossága és hatékonysága magyarázza, hogy a műtétek száma folyamatosan növekszik és az indikációs terület is állandóan bővül. Fő indikációs terület a gyógyszeresen nem kezelhető Parkinson-kór (PK) és eszenciális tremor, továbbá a primer disztóniák, az obszesszív kompulzív megbetegedések és a rezektív műtetre nem alkalmas, gyógyszer-rezisztens fokális epilepszia kezelésére is engedélyezett.

A mély agyi stimuláció működési elvének alapja, hogy magas frekvenciával történő stimuláció a kóros, hiperaktív mag funkcionális gátlását eredményezi, míg alacsony frekvenciával történő stimuláció a hipoaktív mag csökkent vagy kiesett funkcióját képes pótolni. Attól függően, hogy melyik kórosan hipo-, vagy hiperaktív magba ültetjük az elektródát, más- és más betegséget, illetve tüneteket kezelhetünk.

Különböző magok stimulációja más- és más tüneteket képes befolyásolni. Rutinszerűen három műtéti célpontot használunk a mozgászavarok kezelésére. A szubtalámius mag (STN) stimulációja Parkinson-kóros betegek esetén a mozgással kapcsolatos legtöbb tünetet enyhíti (rigor, tremor, bradikinézia, lefagyás, diszkinéziák). A pallidális stimulációt a primer disztóniák kezelésére használjuk, ekkor a globus pallidus pars interna (GPi) történik az elektródák implantációja. A talámius stimulációt leggyakrabban esszenciális tremor kezelésekként alkalmazzuk. Tremoros betegeknél a talamusz ventralis intermedius magjába történik a stimuláció.



Eltérő célpontok esetén a Parkinson-kór más-más tüneteit tudjuk kezelni.

A Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2001 óta több mint 350 beteg részesült DBS kezelésben. A betegszelekció és gondozás 2004 óta a Neurológiai Klinikával integrált protokollok alapján történik. Doktori értekezésemben a Pécsi Tudományegyetemen mély agyi stimulációval kezelt Parkinson-kóros, és disztóniás betegek klinikai vizsgálatait foglalom össze.

Kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció hatása Parkinson-kórban jelentkező alvászavarra

Az utóbbi időben a PK nem-motoros tüneteinek (non-motor symptoms, NMS) egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak, mint az egészséggel kapcsolatos életminőséget (Health-related Quality of Life, HRQoL) befolyásoló tényezőnek. A nem-motoros tünetek közül az alvászavarral kapcsolatos problémák igen fontosak, és nagymértékben befolyásolják az életminőséget. Annak ellenére, hogy az alvászavar a PK-os betegek több mint 90%-ánál jelen lehet, csak néhány tanulmány foglalkozott a PK-ban használatos terápiás lehetőségek alvásminőséget javító hatásával. Korábbi kutatások és felmérések kimutatták az STN DBS alvásminőségre gyakorolt kedvező hatását. 2002-ben tették közzé az első alvás skálát, mely PK-os betegeknél alkalmazható (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS). Ennek hosszabbtávú használatakor fényderült néhány gyenge pontjára, például a skála alapján nehezen meghatározható és mérhető az alvási apnoéhoz, a REM magatartászavarhoz, és a nyugtalan lábak szindrómához kapcsolódó tünetek jelenléte és súlyossága. Ezen hátrányosságok kiküszöbölése végett 2011-ben kifejlesztésre került a Parkinson-kór Alvás Skála 2. verziója (Parkinson's Disease Sleeping Scale 2nd version, PDSS-2). Ezen skála 15 kérdésből áll és három területet vizsgál. Az első rész az éjszakai motoros tüneteket, a második rész az éjszakai PK-ral kapcsolatos tüneteket, a harmadik az általános alvászavarral kapcsolatos tüneteket vizsgálja. A pontozás Likert- típusú skálán történik. A teszt megbízhatósága és rekonstruálhatósága jó, és lehetővé teszi a hosszútávú követést. A skála jó alkalmazhatósága és megbízhatósága ellenére ez idáig még nem alkalmazták STN DBS kezelés hatására bekövetkező változások követésére. Jelen tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgálja, hogy milyen módon befolyásolja az STN DBS kezelés PK-os betegek alvásminőségét, segítségül hívva a PDSS-2-t, a Nem-Motoros Tüneteket Pontozó Skálát (Non-Motor Symptoms Scale, NMSS), és a Mozgászavar Társaság által kifejlesztett Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skálát (MDS-UPDRS).

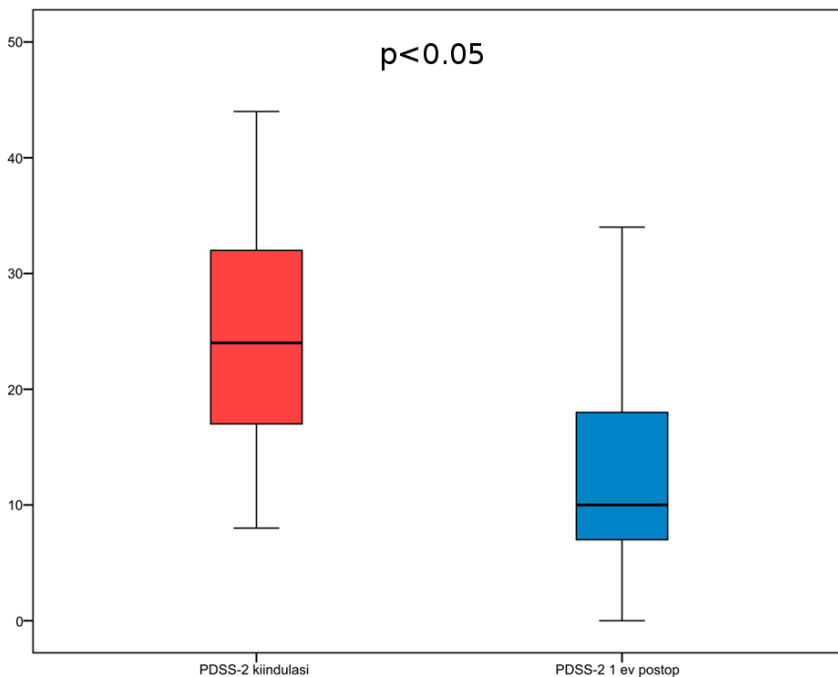
Módszertan

Prospektív vizsgálatunkba 25 idiopatiás PK-ban szenvedő beteg került bevonásra (18 férfi, életkor: $59,9 \pm 8,7$ év, betegségstartam $11,0 \pm 4,8$ év). A betegeket 2 alkalommal vizsgáltuk: egy héttel a beültetés előtt, majd egy évvel a DBS beültetést követően. Az MDS-UPDRS-t használtuk a parkinsonos tünetek súlyosságának felmérésére, a motoros, a nem-motoros tünetek, és a motoros komplikációk súlyosságának megítélésére, továbbá az első (nem-motoros) rész két kérdése az alvással kapcsolatos tünetekre is kitér. A betegség súlyosságának átfogó meghatározásához a Klinikai Globális Összbenyomás Skála (Clinical Global Impression-Severity) is felhasználásra került. A nem motoros tüneteket az NMSS alapján mértük fel, mely az alvásproblémák mellett számos más vegetatív funkcióval kapcsolatos problémával is foglalkozik. Az alvászavarok meglétét és súlyosságát a már említett PDSS-2 segítségével határoztuk meg, a nappali álmoságérzés foka az Epworth Álmoságérzet Értékelő Skálán (Epworth Sleepiness Scale, ESS) értékeltük. A depresszió mértékét Beck Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory, BDI), és Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála (Montgomery-Asberg

Depression Rating Scale, MADRS) állapítottuk meg. A kognitív teljesítmény a Mattis Demencia Pontozó Skála (Mattis Demencia Rating Scale, MDRS) és a Montreal Kognitív Értékelő Skála (Montreal Cognitive Assessment, MOCA) alapján került le mérésre. Az életminőséget (HRQoL) a PK-ra specifikus PDQ-39 Magyarországon validált verziója segítségével értékeltük.

Eredmények

A PK súlyosságát tekintve az MDS-UPDRS minden részében és a CGI-S skálán is szignifikáns javulás volt megfigyelhető 12 hónappal a DBS műtétet követően. Az MDS-UPDRS összpontszám 81 (medián, IQR: 63-103) pontról 55 pontra (medián, IQR: 46-75, $p < 0.001$) csökkent. A HRQoL is jelentős mértékben javult, a PDQ-39 Összesítő Index alapján 29 pontról (IQR: 18-40) 15 pontra (IQR: 9-28, $p = 0.002$). Az NMSS alapján a hallucináción és a szexuális diszfunkción kívül minden nem-motoros tünet javulást mutatott az implantáció után egy évvel. Kiinduláskor 13 beteg jelzett alvással kapcsolatos problémát, míg egy évvel a műtétet követően már csak három ($p = 0.012$, McNemar test). Ezzel párhuzamosan a PDSS-2 összpontszám 24 pontról (IQR: 17-32) 10 pontra (IQR: 7-18) csökkent ($p < 0.001$). A PDSS-2 15 pontjából 6 pontban mutatkozott szignifikáns javulás. Az éjszakai általános alvásminőségben, a végtagokban jelentkező nyugtalanságban, az éjszaka a végtagokban jelentkező mozgatósi kényszerben, az éjszakai mozgásképtelenségből adódó kényelmetlen érzetben, az éjszakai izomgörcsök jelenlétében, és az ébredési tremor jelenlétében mutatkozott jelentős javulás. A műtét előtt 15 beteg jelzett klinikailag jelentős fokú nappali aluszékonyságot, ami a beültetést követő első év végére már csak 9 betegnél volt kimutatható ($p = 0.032$, McNemar test). Ezzel párhuzamosan az ESS összpontszám 9 pontról (IQR: 6-13) 5-re csökkent (IQR: 4-11, $P = 0.003$). Mindkét depressziót mérő skálán szignifikáns javulást lehetett kimutatni, miközben a neurokognitív tesztek eredményei változást nem jeleztek a műtétet követően az alaphelyzethez képest.



Az alvászavar mértéke (PDSS-2 összpontszám) jelentős javulást mutatott a mély agyi stimuláció mellett.

6.

Megbeszélés

Ismereteink szerint jelen vizsgálat volt az első prospektív tanulmány, mely a PDSS-2 és az MDS-UPDRS skálák segítségével mérte fel az alvászavarokban bekövetkező változásokat STN DBS implantált PK-os betegek esetén. Mivel a PDSS-2 alapján el lehet különíteni a PK-ra specifikus alvásminőséget befolyásoló tényezőket, így meg tudtuk határozni, hogy külön-külön mely komponensekre gyakorol pozitív terápiás effektust a mély agyi stimuláció. Ez alapján az éjszakai OFF tünetekben, a nyugtalanlábak szindrómához kapcsolódó tünetekben, az ébredési tremor fokában és az általános alvásminőségben mutatkozott szignifikáns javulás, mint ahogy az fent említésre került. A PDSS-2 alapján a kiinduláshoz képest a műtétet követően 12 hónappal 58,3%-os javulás volt lemérhető az alvásminőségben. Az MDS-UPDRS alvásra vonatkozó kérdéseiben is szignifikáns javulás mutatkozott 12 hónappal a műtétet követően. Korábbi tanulmányokhoz képest erre vonatkozólag jobb eredményeket kaptunk, ez minden bizonnyal a magasabb esetszámnak, a hosszabb követési időnek köszönhető, és hogy más alkalmazott statisztikai tesztek használtunk.

Összességében tehát elmondható, hogy az STN DBS kezelés nem csak a klinikailag releváns alvási problémákat képes befolyásolni, de javítja az általános alvásminőséget is. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan a megfigyeléseink is azt bizonyítják, hogy az STN DBS kezelés mellett a legtöbb nem-motoros tünet is javul és a HRQoL is jelentős javulást mutat.

Kétoldali mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében

Az aktuális irányelvek szerint csak a gyógyszer-rezisztens tremor domináns PK-os betegeknél, és a gyógyszerekkel már nem kezelhető motoros fluktuáció esetén indikált az STN DBS kezelés, így az átlagos betegségtartam a műtetre kerülés idején 15 év. Ekkorra a betegek életminősége és szociokulturális működése a legtöbb esetben már nagymértékben és nem visszafordítható módon károsodott. A hosszabb betegségtartammal együtt jár az L-dopa rezisztens tünetek megjelenése, ezek a tünetek a DBS kezeléssel sem befolyásolhatóak, emellett a betegségtartammal párhuzamosan a betegek munkaképessége is drasztikusan csökken, így a beteg szelekció egyik legfontosabb kérdése a sebészeti beavatkozás megfelelő időzítése. Ha túl későn történik a beavatkozás, akkor az L-dopa rezisztens tünetek rontják a műtéti végkimenetelt. Ha túl korán történik a beavatkozás, előfordulhat, hogy olyan betegek kerülnek műtetre, akik a gyógyszeres kezelés optimalizálásával még jól kezelhetőek, vagy nem idiopátiás esetek is operációra kerülnek.

Annak a bizonyítására, hogy a jelenlegi standardokhoz mérten korábban elvégzett mély agyi stimulációs kezelés a gyógyszeres kezelésnél hatékonyabb lehet, egy nemzetközi randomizált vizsgálatot végeztek. Az EarlyStim nevet kapó multicentrikus vizsgálat kontrollált módon a jelenleginél korábbi fázisban alkalmazott STN DBS kezelés hatékonyságát vizsgálta PK-ban. Eredményeik szerint, az STN DBS kezelésben részesülő betegek életminőségében (HRQoL) szignifikánsan nagyobb mértékű javulás volt igazolható, mint az optimális gyógyszeres kezelésben részesülő csoportnál.

Az Eralystim eredményeit alapul véve jelen vizsgálatunkban arra próbáltunk választ adni, hogy az STN DBS kezelésnek van-e kihatása a PK-os betegek munkaképességére. Az elsődleges feltevésünk az volt, hogy az STN DBS kezelés megőrizheti azoknak a betegeknek a munkaképességét, akik a műtét időpontjában aktívan dolgoznak.

Módszertan

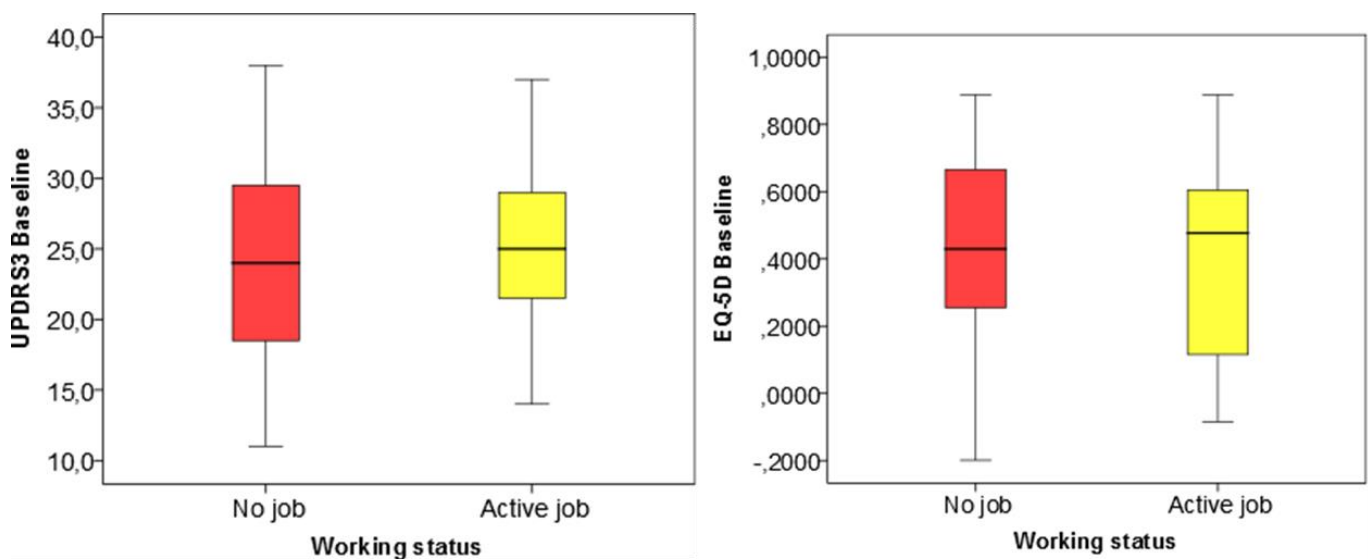
A vizsgálatunkban két csoportot alkottunk egy egyedi fejlesztésű párválasztó program segítségével. A betegek mindegyike STN DBS kezelésen esett át, és szerepelt a PTE KK Neurológia Klinika prospektív DBS regiszterében. A betegek minimum 5 éves betegségtartammal rendelkeztek és 75 év alattiak voltak, továbbá az optimális gyógyszeres kezelés mellett is jelen volt olyan mértékű parkinsonos tünet, vagy diszkinézia, mely a mindennapi aktivitást korlátozta. Elsőként 20 olyan beteget választottunk ki regiszterünkéből, akiknél két év posztoperatív nyomon követés állt rendelkezésünkre, és a műtét idején aktívan dolgoztak. Aktív munkavégzésnek csak a rendszeres teljes, vagy részmunkaidőben végzett munkát tekintettük. Ezt a 20 beteget 'aktív dolgozó' csoportba soroltuk. Majd egy automata program segítségével minden 'aktív dolgozó' beteg mellé választottunk egy párt. A párok életkora, betegségtartama, a fluktuáció időtartama, és a betegség típusa megegyezett, de a másik csoportba tartozó betegek a műtét időpontjában nem végeztek aktív munkát. Ezt a 20 beteget a 'nem dolgozó' csoportba soroltuk. Tehát képeztünk egy 'nem dolgozó' csoportot, melynek tagjai jól összehasonlíthatóak az 'aktív dolgozó' csoport alanyaival.

8.

A vizsgálatban a munkaképességbeli és az egészséggel összefüggő életminőségbeli változás volt az elsődleges végpont. Fő célunk az volt, hogy felmérjük, hogy 2 évvel a DBS műtétet követően, milyen arányban tartották meg a munkaképességüket az 'aktív dolgozó' csoport alanyai, és hányan tértek vissza a munka világába a 'nem dolgozó' csoport tagjai közül. Az életminőség (HRQoL) meghatározásához a Magyarországon is validált EuroQoL tesztet (EQ-5D) használtuk. A PK-os tünetek súlyossága Hoehn-Yahr Skála (HYS) és az Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (UPDRS) alapján került felmérésre. Másodlagos kimenetelként a motoros tünetek változását vizsgáltuk, melyet a UPDRS 3. része alapján mértük fel. További másodlagos végpont a napi aktivitásban bekövetkezett változás volt. Ezt a UPDRS 2. része, és a Schwab England Skála (SES) segítségével vizsgáltuk. Minden a vizsgálatban használt értékelő skálát három alkalommal vettünk fel: a műtétet megelőző 1 hétben, továbbá 12 és 24 hónappal a műtétet követően.

Eredmények

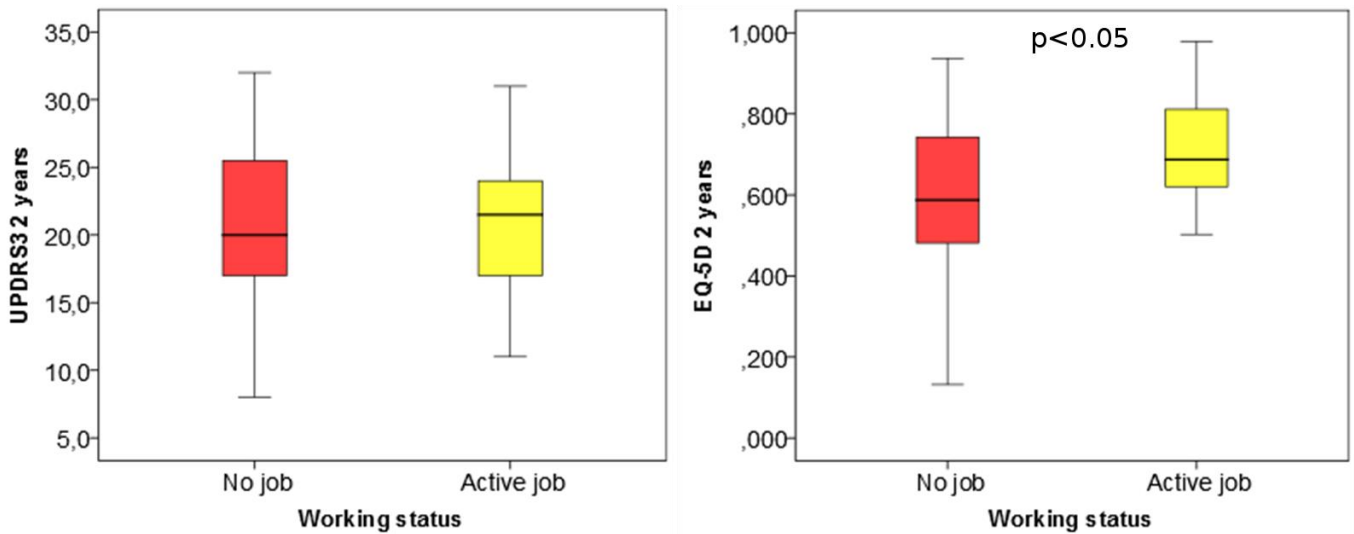
Az 'aktív dolgozó' és a 'nem dolgozó' csoportban 20-20 beteget vizsgáltunk. A betegpárosításon alapuló módszernek köszönhetően a két csoport legfőbb PK-t jellemző adatai jól összevethetőek voltak. A neuropszichológiai tünetek, az antiparkinsonos gyógyszerek dózisa és a betegek életminősége is hasonló volt kiinduláskor a két csoportot összevetve. Az 'aktív dolgozó' csoportban kiinduláskor 18 beteg teljes munkaidőben végzett aktív munkát, míg 2 beteg részmunkaidőben.



A mély agyi stimulátor beültetéskor az aktív munkát végzők és nem végzők között hasonló motoros tüneteket (UPDRS-3) és életminőséget detektáltunk (EQ-5D).

Két évvel a beavatkozást követően 16 beteg még mindig munkaképes volt. Annak ellenére, hogy kiinduláskor vizsgálva a betegek motoros tünetei, a műtét utáni tüneti javulás, és a mindennapi aktivitás foka hasonló volt a két csoport között, a 'nem dolgozó' csoportból csak egyetlen beteg tért vissza a munka világába (0.687 vs. 0.587, medián, McNemar test; $p < 0.01$). Az életminőséget tekintve a DBS műtét után, a kiinduláshoz képest az EQ-5D index szignifikáns javulást mutatott mindkét csoportban, de ha a két csoportot külön-külön vizsgáljuk az 'aktív dolgozó' csoporttagok életminősége szignifikánsan jobb volt, mint a 'nem dolgozó' csoport alanyaié (Mann-Whitney test, $p < 0.001$). Tehát a két csoportot összehasonlítva az elsődleges végpontot tekintve (HrQoL) nagyobb mértékű javulás figyelhető meg az

'aktív dolgozó' csoportban. A motoros tüneteket vizsgálva hasonló mértékű javulást tapasztaltunk 2 évvel az operációt követően mindkét csoportban, illetve a napi aktivitás fokát és az antiparkinsonos szerek dózisékat tekintve is hasonló adatokat kaptunk a két csoportot összevetve.



Annak ellenére, hogy a Parkinson-kór motoros tüneteinek súlyossága mindkét csoportban hasonló a műtét utáni második esztendő végén, azon betegek akik aktívan munkát végeztek a mély agyi stimulátor beültetésekor az egészséggel kapcsolatos életminőségben nagyobb mértékű javulást mutattak ($p < 0,05$).

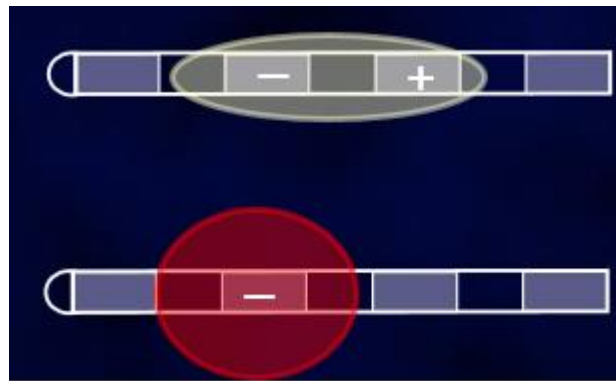
Megbeszélés

Tanulmányunk egyik legfontosabb eredménye az volt, hogy a műtét időpontjában még aktívan dolgozó betegek 80%-a 2 évvel a műtétet követően is még megőrizték munkaképességüket. A 'nem dolgozó' csoportból azonban csak egyetlen beteg tért vissza a munka világába. Így levonhatjuk azt a következtetést, hogy a DBS kezelés szerepet játszhat a betegek munkaképesség megőrzésében, ha a műtét időpontjában a beteg még aktív munkát végez. Ellenben, ha a DBS implantációra a munkaképesség elvesztése után kerül sor, ekkor a DBS kezelés már nem feltétlenül elégséges, hogy segítsen a betegnek visszatérni a munka világába. A két csoportban lemérhető hasonló motoros és nem-motoros tünetbeli javulás ellenére, az 'aktív dolgozó' beteg csoportban magasabb életminőségbeli javulás mutatkozott, mint a 'nem dolgozó' csoportban. Ezen adatok alapján a DBS műtét idején meglévő munkaképesség pozitív prediktív faktorként szerepelhet a hosszútávú műtét kimenetel szempontjából, azonban a hipotézisünk igazolásához nagyobb esetszámú, megfelelően felépített prospektív vizsgálatra van szükség.

Unipoláris és bipoláris stimulációs módok hatékonyságának összehasonlítása Parkinson-kórban

A gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető PK esetében a kétoldali szubthalamikus mag mély agyi stimulációs (STN DBS) kezelés hatékonyságát számos kontrollált, multicentrikus vizsgálat támasztja alá.

A megfelelő klinikai hatás eléréséhez alapvetően két stimulációs módot alkalmazhatunk: az unipoláris és a bipoláris stimulációs módot. Az unipoláris stimulációs módnál a beültetett elektródán csak negatív kontaktot programozunk (a pozitív pólus a stimulátor fémháza), ezáltal egy megközelítőleg gömb alakú stimulációs mező idézhető elő. A bipoláris stimulációs módnál a katód és az anód egyaránt az elektródán található, így egy sokkal fókuszáltabb elektromos mező generálódik.



A bipoláris (felső sor) és az unipoláris stimulációs mód (alsó sor) sematikus összehasonlítása

Klinikai gyakorlatban a kisebb energia igény miatt általában az unipoláris stimulációs módot alkalmazzuk és csak bizonyos stimuláció-függő mellékhatás megjelenésekor váltunk bipoláris stimulációs módra. Klinikailag ismert tény, hogy ugyanakkora mértékű klinikai hatás létrehozásához nagyobb feszültséget (vagy áramerősséget) kell alkalmaznunk bipoláris stimulációs módban, mint az unipoláris stimulációs módban. Azonban eddig nem került meghatározásra, hogy az egyik stimulációs módról a másikra történő váltáskor mennyivel szükséges a feszültséget is állítanunk.

Jelen vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy meghatározzuk azt a feszültségkülönbséget aminek az alkalmazásakor ugyanaz a terápiás hatás érhető el, amikor az egyik stimulációs módról a másikra váltunk.

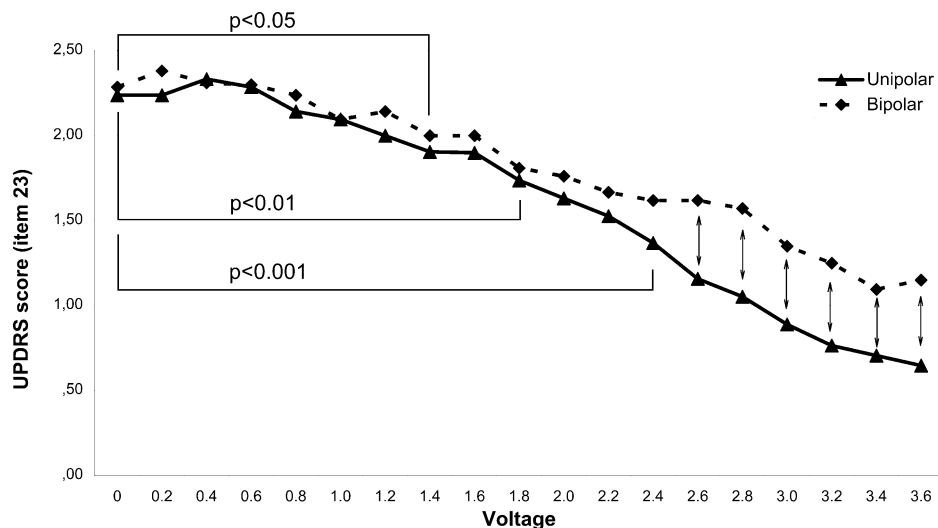
Módszertan

A vizsgálatban 21 olyan idiopátiás Parkinson kórban szenvedő beteg vett részt (életkor: 61.8 ± 7.1 év, 12 férfi, betegségtartam: 8.9 ± 2.1 év), akik (3.3 ± 1.5 évvel) korábban bilaterális szubthalamikus DBS beültetésen estek át. Mindegyik beteg esetében >1 év változatlan stimulációs paraméterek mellett stabilan jó mozgásteljesítmény volt elérhető, illetve a műtét után készült koponya CT vagy MR vizsgálat megfelelő elektróda lokalizációt igazolt. A DBS hatását (>12 órás, általában éjszakai időszakra időzített gyógyszermegvonást követő) gyógyszermentes állapotban teszteltük. A nyugalmi tremor, a rigiditás és a bradikinézia súlyosságát az Egységesített Parkinson Pontozó Skála UPDRS 20., 22. és 23. pontja alapján értékeltük. Random módon kiválasztott sorrend szerint végeztük az unipoláris és a bipoláris

stimulációs módok hatékonyságának megítélését. A stimulációs frekvenciát és impulzus szélességet állandó értéken (130Hz és 60 μ s) tartva a stimulációs feszültséget 0 és 3.6 V közötti tartományban 0,2V-os lépésenként emeltük miközben a tremor, a rigor és a bradikinézia nagyságát dokumentáltuk. Az egyik stimulációs mód tesztelésének végeztével közel 30 perces szünetet követően végeztük el a másik stimulációs mód klinikai hatékonyságának megítélését.

Eredmények

Vizsgálatunk megerősítette, hogy unipoláris stimulációs mód azonos feszültség, frekvencia és impulzushossz mellett hatékonyabban javítja a PK három kardinális tünetét (a tremort, a rigiditást és a bradikinéziát), mint a bipoláris stimulációs mód. Klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott 2,5-3,6V-os tartományban ugyanolyan mértékű klinikai hatás eléréséhez általában 0,3-0,4V-tal magasabb feszültségérték alkalmazására volt szükség a bipoláris stimulációs módban, mint az unipoláris stimulációs módnál. A vizsgált feszültségtartományban az unipoláris stimuláció sokkal gyakrabban váltott ki stimulációhoz köthető mellékhatást, mint a bipoláris stimulációs mód (19% vs. 0%, $p < 0,01$).



Bradikinézia mértékének nagysága az alkalmazott stimulációs feszültség függvényében unipoláris és bipoláris stimulációs módok esetében. A kiindulási állapothoz képest elért javulás mértékét a szignifikancia mértékével jelöltük, míg a két stimulációs mód közötti hatékonyságbeli különbséget nyilakkal ábrázoltuk (ezen esetekben $p < 0,05$ volt a statisztikai szignifikancia szintje)

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy számos korábbi vizsgálat foglalkozott az unipoláris stimulációs módban alkalmazott stimulációs feszültség nagysága és az elért klinikai javulás mértéke között fennálló szoros kapcsolat értékelésével, ismereteink szerint vizsgálatunk volt az első szisztematikus tanulmány, ami az unipoláris és a bipoláris stimulációs mód hatékonyságát hasonlította össze. A klinikai gyakorlatban a betegek 80-90%-nál unipoláris stimulációs módot alkalmazunk, mivel kisebb energiaigénnyel érhetjük el a kívánt tüneti javulást. Eredményeink szerint amennyiben stimuláció-függő mellékhatás miatt bipoláris stimulációs módra kell váltatnunk, úgy átlagosan 0,3-0,4 V-tal kell megemelnünk a stimulációs feszültséget, hogy ugyanazt a tüneti javulást érjük el érdemi mellékhatás nélkül.

Disztónia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása

A mozgászavarok közül a disztóniák jelentik az egyik legkorlátozóbb megbetegedés-csoportot. A disztónia nem egy jól definiálható entitás, hanem szindróma, melyet akaratlan, fázisos mozgásformák és tartós izom kontrakcióhoz társuló kóros testtartás kombinációja jellemez. Az etiológiától függően gyakran tremor, mioklonus, bradikinézia vagy spaszticitás is észlelhető a disztóniás tünetek mellett. A mozgáskorlátozottság és a fájdalom a beteg életvitelét jelentősen károsíthatja, nemritkán intakt kognitív funkciók mellett. A kombinált gyógyszeres kezelés ellenére csak a betegek kis részében érhető el az életminőségben elfogadható mértékű javulás, ezért jelentett áttörést a különböző funkcionális idegsebészeti beavatkozások megjelenése.

A disztónia neuromodulációs kezelése során a legtöbb tapasztalat a pallidális mély agyi stimulációval gyűlt össze. Több multicentrikus, kontrollált tanulmány, valamint egyéb prospektív vizsgálat bizonyította hatékonyságát. A mély agyi stimuláció Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2001 óta társadalombiztosítási támogatás mellett elérhető; azóta több mint 350 beteg esetében végeztünk már DBS beültetést. Jelen tanulmányunkban, a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető disztóniával kapcsolatos tapasztalatait foglaltuk össze.

Módszertan

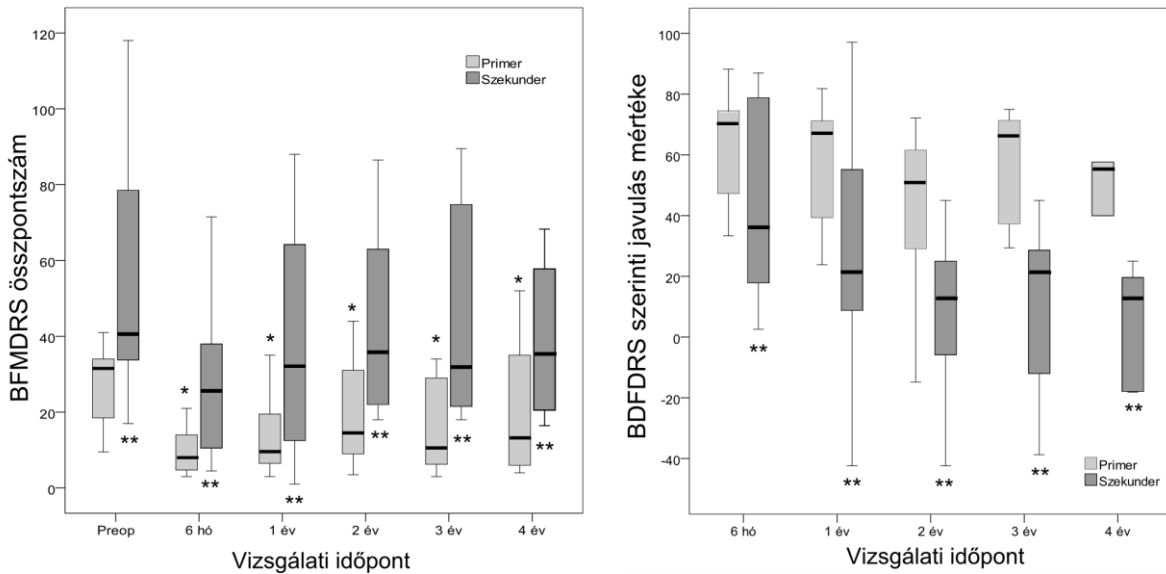
Részen retrospektív, részben prospektív vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetemen 40 egymást követő mély agyi stimulátor beültetésben részesülő disztóniás beteg (életkor: $43,7 \pm 17,7$ év; nem: 22 férfi és 18 nő; betegségtartam: $16,1 \pm 9,3$ év; etiológia: 24 primer és 16 szekunder disztónia; topográfia: 24 generalizált, 12 szegmentális és 4 hemidisztónia) műtéti eredményességét vizsgáltuk.

A disztónia súlyosságának meghatározására a Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skálát (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS) alkalmaztuk. A skálát úgy fejlesztették ki, hogy speciális protokoll alapján végzett videofelvétel alapján is kiértékelhető legyen. A BFMDRS 0-120 pont közötti értékkel a disztónia klinikai súlyosságát 9 testrész tüneteinek értékelésével határozza meg. A disztónia súlyosságának objektív méréséhez minden betegünk esetében a digitalizált videofelvételek alapján újraértékeljük a BFMDRS pontszámokat olyan módon, hogy az újraértékelés során a vizsgáló nem ismerte a vizsgálat jellegét (preoperatív vagy posztoperatív kontroll, illetve melyik kontroll vizsgálat során készült a felvétel). A DBS kezelést akkor tekintettük eredményesnek, ha az adott betegnél legalább 25%-os javulást észleltünk. A betegek életminőségének meghatározására a mozgászavarok esetében gyakran alkalmazott és magyar nyelven is validált EQ-5D skálát alkalmaztuk.

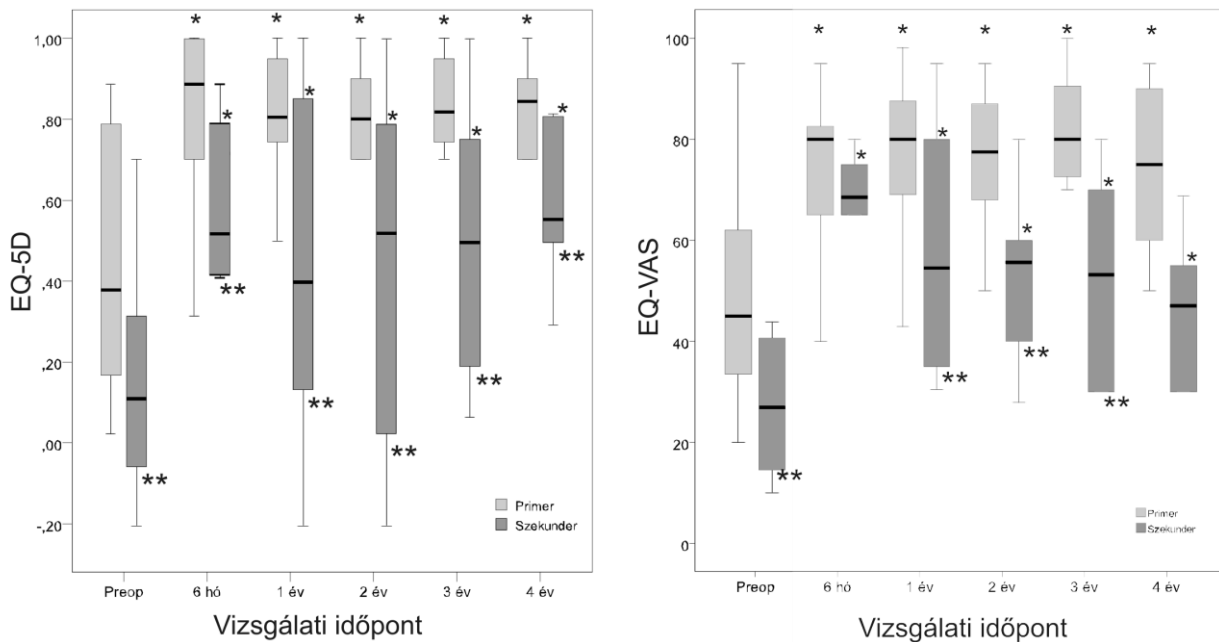
Eredmények

Primer disztóniában a tünetek súlyossága 31 pontról 10 pontra mérséklődött (68%-os javulás, $p < 0,01$) egy évvel a műtétet követően, miközben a szekunder disztóniás csoportban észlelt javulás nem bizonyult szignifikánsnak (40 pontról 31,5 pontra, 21,2%-os javulás, $p > 0,05$). Az életminőségben mind a primer, mind a szekunder csoportban szignifikáns javulás volt észlelhető (0,378 vs. 0,788 és 0,110 vs.

0,388, $p < 0,01$). A DBS kezelés a primer disztóniás betegek 83,3%-ban, míg szekunder disztóniában 37,5%-ban bizonyult eredményesnek.



A disztónia súlyossága (BFMDRS pontszám), illetve a preoperatív állapothoz képes történő változás mértéke százalékban kifejezve primer disztóniában (világos szürke színnel jelölve) és szekunder disztóniában (sötét szürke színnel jelölve). A 100%-os érték felel meg a preoperatív állapot BFMDRS által mért súlyosságának. A boxplot grafikonokon a medián értéket vastag fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentilis értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. *-gal jelöltük, amennyiben a műtét előtti preoperatív értékhez képes statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás következett be, miközben ** -gal amennyiben az adott vizsgálati időpontban a primer és szekunder disztóniás betegek eredményei között is szignifikáns különbség volt észlelhető ($p < 0,05$).



Az egészséggel kapcsolatos életminőséget mérő EQ-5D és EQ-VAS pontszám változás áttekintése primer disztóniában (világos szürke színnel jelölve) és szekunder disztóniában (sötét szürke színnel jelölve). *-gal jelöltük, amennyiben a műtét előtti preoperatív értékhez képes statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás következett be, miközben ** -gal amennyiben az adott vizsgálati időpontban a primer és szekunder disztóniás betegek eredményei között is szignifikáns különbség volt észlelhető ($p < 0,05$).

Megbeszélés

A DBS kezelés segítségével a primer disztóniás betegek túlnyomó részében klinikailag jelentős mértékű és tartós életminőségbeli javulás érhető el. Annak ellenére, hogy a disztónia súlyossága szekunder kórformák esetében kisebb mértékben javul, a kezelés mellett bekövetkező fájdalomcsökkenés miatt ilyen esetekben is az életminőség szignifikáns javulása figyelhető meg.

Következtetések

A PhD értekezésemben tárgyalt tézisek eredményeinek összefoglalása:

1. A STN DBS implantált PK-os betegek alvásminőségének felmérésre vonatkozólag csak néhány tanulmány született. Tanulmányunkban a korábban még DBS implantált betegek körében nem alkalmazott PDSS-2 segítségével mértük fel a DBS alvásminőségre gyakorolt hatását egy prospektív tanulmányban. Tanulmányunk egyértelműen igazolja, hogy a mély agyi stimuláció kedvezően befolyásolja a betegek alvásminőségét, ez a nyugtalan lábak szindrómához kapcsolódó tünetek, az éjszakai OFF tünetek és az általános alvásminőség egyértelmű javulásában nyilvánul meg. Illetve szignifikáns javulást eredményez a legtöbb nem-motoros tünetben, és az egészséggel kapcsolatos életminőségben is.
2. Az Earlystim tanulmány eredményeit alapul véve megvizsgáltuk, hogy a STN DBS implantáció, milyen kihatással van a munkaképesség megőrzésére. Azt találtuk, hogy a STN DBS implantáció idején még munkaképes betegek jelentős százaléka megtartotta 2 év után is munkaképességét, míg a beavatkozás idején munkát nem végző betegek igen kis százaléka tért vissza a munka világába. Ez az életminőségbeli javulás különbségében is megnyilvánul. Vizsgálatunk alapján arra lehet következtetni, hogy a műtét időpontjában fennálló munkaképesség pozitív prediktív faktorként szerepelhet, és jó hosszú távú műtéti kimenetelt jelezhet, azonban a hipotézisünk egyértelmű igazolásához nagyobb esetszámú, megfelelően felépített prospektív vizsgálatra van szükség.
3. Parkinson-kór szubtalamikus mély agyi stimulációs kezelése során egyaránt alkalmazhatunk unipoláris és bipoláris stimulációs módot. Szisztematikus vizsgálatainkkal először igazoltuk, hogy a monopoláris stimuláció hatékonysága a konvencionális paraméterek alkalmazása során a tremor, a bradykinesia és a rigiditás javítása tekintetében nagyobb, mint a bipoláris stimulációs módé. Klinikai szempontból jelentősnek tarjuk azt a megfigyelésünket, hogy amennyiben unipoláris stimulációról bipoláris stimulációra állunk át (pl. mellékhatások megjelenése miatt), úgy 0,3-0,4 V-tal magasabb feszültséget kell beállítani az azonos fokú klinikai hatás elérése érdekében.
4. A PTE Neurológiai Klinika beteganyagát áttekintve igazoltuk, hogy a mély agyi stimuláció segítségével nemcsak a primer, hanem a szekunder disztóniák egy csoportjában is szignifikáns és klinikailag jelentős mértékű életminőségbeli javulás érhető el. Megfigyeléseinket az Idegyógyászati Szemle szerkesztőségi véleményben kommentálta.

Publikációs jegyzék

A tézisek alapjául szolgáló folyóiratcikkek

1. Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Janszky József, Faludi Béla, Makkos Attila, Kovács Márton, Komoly Sámuel, Balás István, Dóczi Tamás, Kovács Norbert (2015) Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease. *JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE* 67(7-8):245-50
IF:1,910
2. Deli Gabriella, Balás István, Komoly Sámuel, Dóczi Tamás, Janszky József, Aschermann Zsuzsanna, Nagy Ferenc, Bosnyák Edit, Kovács Norbert (2015) Korábban és hatékonyabban: A mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében. *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 67 (megjelenés alatt)
IF:0.386
3. Deli Gabriella, Balás István, Komoly Sámuel, Dóczi Tamás, Janszky József, Illés Zsolt, Aschermann Zsuzsanna, Tasnádi Emese, Nagy Ferenc, Pfund Zoltán, Bóné Beáta, Bosnyák Edit, Kuliffay Zsolt, Szijjártó Gábor, Kovács Norbert (2012) Dystonia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 65:(7-8) 249-260.
IF:0,386,
Független idéző:2
4. Deli G, Balas I, Nagy F, Balazs E, Janszky J, Komoly S, Kovacs N (2011) Comparison of the efficacy of unipolar and bipolar electrode configuration during subthalamic deep brain stimulation *PARKINSONISM & RELATED DISORDERS* 17:(1) 50-54.
IF:3,972,
Független idéző: 2
5. Deli G, Balás I, Dóczi T, Janszky J, Karádi K, Aschermann Zs, Nagy F, Makkos A, Kovács M, Bosnyák E, Kovács N, Komoly S (2015) Deep brain stimulation can preserve working status in Parkinson's Disease *PARKINSON'S DISEASE* Article ID 936865 (megjelenés alatt)
IF:2,010

Összesített impakt faktor: 8.664

Független idézetek száma: 4

A tézisekhez nem kapcsolódó publikációk

1. Karádi K, Lucza T, Aschermann Zs, Komoly S, Deli G, Bosnyák E, Ács P, Horváth R, Janszky J, Kovács N, (2015) Visuospatial impairment in Parkinson's disease: The role of laterality, *LATERALITY* 20:(1) 112-127.
IF: 1.356
Független idézetek:1
2. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Deli Gabriella, Pál Endre, Késmárki Ildikó, Horváth Réka, Takács Katalin, Balázs Éva, Komoly Sámuel, Bokor Magdolna, Rigó Eszter, Lajtos Júlia, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Klivényi Péter, Dibó György, Vécsei László, Hidas Eszter, Nagy Ferenc, Herceg Mihály, Imre Piroska, Kovács Norbert (2015) Az egyesített diszkinézia pontozó skála magyar nyelvi validációja, *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 68: 68 (5-6):183-8
IF: 0,386
3. Lucza Tivadar, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Janszky József, Kállai János, Makkos Attila, Kovács Márton, Weintraut Rita, Deli Gabriella, Aschermann Zsuzsanna, Kovács Norbert (2015) Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban *ORVOSI HETILAP* 156(23):915-26
4. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Deli Gabriella, Pál Endre, Késmárki Ildikó, Horváth Réka, Takács Katalin, Komoly Sámuel, Bokor Magdolna, Rigó Eszter, Lajtos Júlia, Klivényi Péter, Dibó György, Vécsei László, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Imre Piroska, Nagy Ferenc, Herceg Mihály, Hidas Eszter, Kovács Norbert (2014) Az MDS-UPDRS magyar validációja: miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 67:(3-4) 129-134.
IF: 0.386
5. Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Deli Gabriella, Janszky József, Karádi Kázmér, Komoly Sámuel, Faludi Béla, Kovács Norbert (2014) Test-retest validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2) *JOURNAL OF PARKINSONS DISEASE* 4:(4) 687-691.
IF: 1.910
6. Kovács N, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Janszky J, Komoly S (2014) Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 67:(7-8) 245-
IF: 0.386
Független idéző:1

7. Szapary L, Feher G, Bosnyak E, Deli G, Csecsei P (2013) Hatékony, biztonságos stroke-prevenció pitvarfibrilláció esetén új típusú orális antikoagulánsokkal. Fókuszban a dabigatran
IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 66:(5-6)165-17
IF:0,386

8. Deli G, Bosnyák E, Pusch G, Komoly S, Feher G (2013), Diabetic Neuropathies: Diagnosis and management
NEUROENDOCRINOLOGY 98:(4) 267-280.
IF:4.373
Független idézők: 11

Összesített impakt faktor: 9.183

Független idézetek száma: 13

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek Dr. Kovács Norbert egyetemi adjunktusnak, aki rezidens korom óta szakmai tapasztalatával, folyamatos támogatásával felmérhetetlen segítséget nyújtott értekezésem és publikációim elkészültében. Szeretnék köszönetet mondani Doktori Iskolánk Vezetőjének Prof. Dr. Komoly Sámuelnek a lehetőségért, a tanításért, az iránymutatásért és a maximális támogatásáért. Köszönöm tudományos diákköri munkám témavezetőjének, és későbbi tudományos munkám programvezetőjének Prof. Janszky Józsefnek, aki nagymértékben hozzájárult, hogy pályakezdésemkor a neurológiai szakirányt választottam. Köszönettel tartozom Dr. Pfund Zoltán egyetemi docensnek, aki időt és fáradságot nem kímélve megtanított a tudományos munkámhoz elengedhetetlenül szükséges klinikai elektrofiziológia alapjaira. Továbbá köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Balás Istvánnak, az Idegsebészeti Klinika egyetemi docensének, segítségéért és türelméért, mely nélkül nem sajátíthattam volna el az intraoperatív mikroelektrodás regisztráció technikáját. Hálásan köszönöm publikációimhoz szükséges neuropszichológiai tesztek kivitelezését, és értékelését Dr. Karádi Kázmérnak és Lucza Tivadarnak. Köszönettel tartozom Parkinson nővéreinknek, Balázs Évának és Takács Katalinnak. Pontos és lelkiismeretes munkájuk nagy segítséget nyújtott publikációim és értekezésem elkészítéséhez szükséges adatok feldolgozásában. Továbbá köszönöm a Neurológia Klinika és az Idegsebészeti Klinika minden kedves dolgozójának, akik a munkám elvégzésében segítségemre voltak. Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak a támogatást, akik a munkám során mindvégig mellettem álltak.