

**Motoros és kognitív funkció változás stereotaxias műtét hatására Parkinson-kórban,  
monitorozás**

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés**

**Dr. Llumiguano Carlos**

**Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar**

**Idegsebészeti Klinika**

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola - Klinikai Idegtudományok program**

**Program Vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel**

**Témavezető: Prof. Dr. Dóczi Tamás, Dr. Balás István**

**2008**

**Tartalomjegyzék**

1.	Bevezetés.....	3
2.	Epidemiológia .....	3
4.	Terápiás lehetőségek .....	4
5.	Műtéti kezelés .....	4
6.	Célkitűzések .....	5
7.	Beteg monitorozás.....	6
8.	Beteganyag és módszer .....	8
9.	Eredmények.....	10
10.	Komplikációk.....	14
11.	Összefoglalás.....	15
12.	Elért új eredmények .....	19
	Publikációk Jegyzéke .....	21

## **Bevezetés**

### ***1.1. A kutatás előzményei, irodalmi háttér***

A Parkinson-kórt, James Parkinson írta le 1817-ben és “shaking Palsy” (remegő bénulás) kifejezéssel ismertette. A Parkinson-kór a bazális ganglionokat érintő progresszív, degeneratív megbetegedés.

A Parkinson-kór alapvető biokémiai oka a striatum és más bazális ganglion magok dopamin hiányán alapul, ami a substantia nigra pars kompakta dopaminerg sejtjeinek hiánya következtében jön létre.

A Parkinson-kór kardinális klinikai tünetei a nyugalmi remegés, merevség, bradykinesia /akinézia és a posturális instabilitás. Emellett számtalan más motoros, és nem motoros tünet társulhat, mely a betegség időtartamtól, lefolyásától és kezelésétől függ.

## **2. Epidemiológia**

Széles körben elterjedt betegségről van szó, pl. az USA-ban a prevalenciája 100-250 /100 000, Kínában 1,7 /100 (95 % CI 1,5-1,9; életkor  $\geq 65$  év) körül mozog. Prevalenciáját szociális és gazdasági tényezők is befolyásolhatják. Az incidentia, a legérzékenyebb indikátor, az USA-ban 20.5/100 000 körül van.

## **3. Diagnosztika**

Jelenleg a Parkinson-kór diagnózisa a kórelőzményen és a neurológiai fizikális vizsgálaton alapszik. Legtöbbször a kezdeti tünetek enyhék, ami nehezíti a kórkép felismerését, ezért néha szükséges a beteg ismételt vizsgálata, mielőtt kimondhatjuk a végleges diagnózist.

#### 4. Terápiás lehetőségek

- Gyógyszer
- Sebészeti
  - Stereotaxias ablatio: pallidotomia, thalamotomia, Subthalamic nucleus (STN) ablatio
  - Subthalamic nucleus (STN)-, Thalamic nucleus ventral intermedius (Vim)-, Globus pallidum pars interna (Gpi)- DBS (deep brain stimulation – mély agy elektródás ingerlés) .
- Kutatás és értékelés alatt levők

#### 5. Műtéti kezelés

Ugyan a Parkinson-kór kezelésben az egyénre szabott gyógyszeres terápiát tartjuk elsődlegesnek, mégis számos körülmény a sebészi beavatkozást teszi szükségessé, amit az alábbi tényezőkkel magyarázunk. 1/. A gyógyszeres kezelés egy bizonyos idő elteltével elégtelenné válik. 2/. Az új idegsebészeti módszerek, a képalkotó un. “brain imaging” technikák, a neurophysiologiai monitorozási (microelektródás felvétel) technikák fejlődése a funkcionális idegsebészeti beavatkozásokat még pontosabbá, és biztonságosabbá tették. 3/. A bazális ganglionok anatómiájának, kapcsolatrendszerének,

működésének és pathophysiológiájának megismerése, különösen a kísérletesen primateseken MPTP-vel (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 -tetrahydropyridin) előidézett parkinsonismus során tett megfigyelések, valamint az agy mélyelektródás ingerlés (DBS) technikai fejlődése további tudományos adatokkal szolgáltak a műtéti kezelés előmozdításához, és új terápiás lehetőségeket teremtettek. Végül a legújabb klinikai eredmények is arra utalnak, hogy a műtéti kezelés átütő életminőség javulást eredményezett a Parkinson-kórban szenvedő betegek számára.

Ideális körülmények között az alábbi betegeknek ajánlhatunk műtéti megoldást.

- bizonyítottan idiopathiás Parkinson-kór,
- relatív fiatal életkorú (<70 év),
- a parkinsonos tünetek kezdetben jól reagálnak L-dopa kezelésre, majd ennek ellenére a tünetek ismét felerősödnek,
- gyógyszer okozta dyskinesia, vagy merevség, remegés, bradykinesis, járás/és posturális zavarok jellemzik,
- intakt kognitív működések bizonyíthatók.

## 6. Célkitűzések

1. Ablatív (pallidotomia, pallidothalamotomia) és neurostimulációs (STN-DBS) műtétek Parkinson-kóros betegek *motoros funkciójára* kifejtett hatásának vizsgálata.
2. Neurostimulációs (STN-DBS) műtétek Parkinson-kóros betegek *kognitív funkciójára* kifejtett hatásának vizsgálata.

3. Parkinson-kóros betegeken végzett ablatív (pallidotomia, pallidothalamotomia) és neurostimulációs (STN-DBS) műtétek *kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejére* kifejtett hatásának vizsgálata.
4. *Agyi metabolitok* vizsgálata neurostimulációval (STN-DBS) kezelt Parkinson-kóros betegeken proton MR spektroszkópiával (<sup>1</sup>H-MRS).
5. *Van-e összefüggés* a stimulációs műtét hatására bekövetkező klinikai tünetekben észlelt javulás és az agyi metabolitoknak arányaiban bekövetkezett változások között.

## 7. Beteg monitorozás

### 7.1. Motoros funkcióértékelés

#### 7.1.1. Fahn Tolosa Marin teszt

Tanulmányunkban a Fahn, Tolosa, Marin osztályozási skála “B” részének feladataira alapozott kivitelezési időket hasonlítottuk össze a műtét előtt és után. A kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejét minden esetben másodperc pontossággal, stopper óra segítségével mértük.

#### 7.1.2. Unified Parkinson Disease Rating Scale – Motor Examination subscore – (UPDRS- part III)

A UPDRS a motoros funkció általános felmérésére szolgál (maximum 108 pont): többek között a kézmozgást, remegést, járást, állást, beszédet, merevséget vizsgáljuk. Normális esetben 4, a legsúlyosabban 0 pont adható.

## 7.2. Kognitív funkciók értékelése

### Neuropszichológiai tesztek:

- Mini Mental State Examination (MSE)
- Auditory Verbal Learning (AVLT)
- Raven teszt (PRM)
- Bergen teszt (BRFT)
- Montgomery-Asberg Depressio Rating Scale (MADRS)
- Magyar Wechsler Intelligencia Teszt (MAWI)
- Verbális fluencia

## 7.3. Proton mágneses rezonanciás spektroszkópia ( $^1\text{H}$ -MRS)

A  $^1\text{H}$ -MR Spektroszkópia egy non-invazív vizsgálat, melyet számos központi idegrendszeri eredetű kórfolyamat tanulmányozásában használnak és lehetőséget teremt egyes agyi metabolitok in vivo mérésére. Parkinson-kórban különösen az *N*-acetylaspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), myoinositol (My), phosphocreatine (PCr) és laktat szintek meghatározása bírhat jelentőséggel. A Cho (megváltozott sejtmembrán szintézis és lebomlás során látható choline változás) és Cr (ez a legfontosabb metabolit az energiatermelés során, ezért csökkent szintje az elégtelen anyagcsere indikátora lehet) minden idegrendszeri sejtben megtalálható. Az NAA csak és kizárólag az életképes idegsejtekben detektálható és ezért az idegsejt károsodás kimutatására használhatjuk.

## 8. Beteganyag és módszer

### *8.1. Pallidotomia és pallidothalamotomia hatása a motoros funkcióra és kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejére*

Tanulmányunkban összesen 28 jobbkezes beteg vett részt (átlag életkor  $58,8 \pm 3,53$ ; férfi 12, nő 16; betegség átlag időtartam  $6,5 \pm 4,5$ ), ebből 10 betegnél pallidotomiát (átlag életkor  $60,14$ ; betegség átlag időtartam  $6,5$ ), 18 betegnél kombinált pallidothalamotomiát (átlag életkor  $57,6$ ; betegség átlag időtartam  $6,5$ ) végeztünk. A Parkinson-kóros betegeket a tünettan alapján két csoportba soroltuk.

Csoport a/. azon betegek, akikre elsődlegesen hypo-, akinézis, merevség, on/off fluktuatio, dopa indukált dyskinézia volt jellemző.

Csoport b/. azon betegek, akikre a fenti tüneteken kívül a végtagremegés is jellemző volt.

Az „a” csoportba sorolt betegeknél csak pallidotomiát végeztünk, míg a „b” csoport betegeinél a pallidotomiát thalamotomiával egészítettük ki.

A motoros funkció vizsgálatához a UPDRS III., és Fahn, Tolosa, Marin tesztet alkalmaztuk. A vizsgálatokat a műtét előtt, valamint a műtét utáni napon, majd 3, 6 hónappal a műtét után végeztük el.



## **8.2. STN-DBS hatása a motoros, kognitív funkcióra és kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejére**

A prospektív tanulmányunkban összesen 13 (átlag életkor  $59,37 \pm 6,53$ ; férfi 9, nő 4; betegség átlag időtartam  $15,415 \pm 5,6$ ) jobb kezes Parkinson-kóros beteg szerepel.

A kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejét és a motoros funkció vizsgálatát “on” (L-dopa és gyógyszerzedés mellett, klinikailag “on”), és “off” (12 óra az utolsó L-dopa és egyéb parkinsonos gyógyszerzedés után, klinikailag “off”) fázisban végeztük. A motoros funkció vizsgálatához a UPDRS III., és Fahn, Tolosa, Marin tesztet alkalmaztuk, a kognitív funkciót pedig az előzetesen összeállított neuropszichológiai tesztek segítségével értékeltük. Ezeket a vizsgálatokat a műtét előtt, valamint 3 hónappal a műtét után végeztük.

## **8.3. <sup>1</sup>H- MR Spektroszkópiás vizsgálatok**

Prospektív tanulmányunkban összesen 13 (átlag életkor  $59,3 \pm 6,5$  év; férfi:9, nő:4; betegség átlag időtartam  $15,4 \pm 5,6$  év) jobb kezes Parkinson-kóros beteg szerepel.

Mérésünket az STN-DBS beültetésen átesett betegeinken, a bal és jobb globus pallidusban (Gp) és a bal frontobasalis cortexben (FBC) elhelyezett  $2 \times 2 \times 2$  cm-es térfogat egységben (Volume of Interest = VOI) végeztük, single voxel <sup>1</sup>H-MRS eljárással. A vizsgálathoz a Siemens által az 1 Teslás scanneréhez gyártott single-voxel szisztémát alkalmaztuk. A short TE -stimulated echo acquisition mode (STEAM)- módszert {paraméterek: TR = 2000 ms, TE = 30 ms, TM = 10 ms, 128 scans accumulating for signal averaging, volume of interest (VOI) dimension =  $20 \times 20 \times 20$  mm, water suppression 35 Hz, acquisition duration = 853 ms} alkalmaztuk,

mely az agy metabolitok kimutatására használt egyik legérzékenyebb technika. A mérések alapján az NAA/Cho, NAA/Cr, és Cho/Cr arányát határoztuk meg.

A <sup>1</sup>H-MRS vizsgálat során talált eredményeket (NAA/Cho, NAA/Cr, és Cho/Cr arány) preoperatív ("off fázis") és 3 hónappal a műtét után (stimulator "off"-ban, kikapcsolt állapotban) hasonlítottuk össze.

## 9. Eredmények

### ***9.1. Pallidotomia és pallidothalamotomia hatása a motoros funkcióra és kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejére***

**Pallidotomia** esetén a következő eredményeket kaptuk:

A UPDRS – part III: a motoros vizsgálat subscore pontátlaga „**on**” fázisban a preoperatív 51,2-ről 29,5-re csökkent a 2. postoperatív napon, 26,0-ra 3, és 6 hónappal a műtét után. Ugyanez „**off**” fázisban preoperatív átlagos 64,3 pontról 31,6-ra csökkent a 2. postoperatív napon, 26,0-ra a 3, és 6 hónapos utánvizsgálatkor.

1).- A ***spirálrajzolás*** (nagy- és kisméretű Archimedesi-spirál követése) kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos 42,6 sec-ről, a postoperatív első napon 17 sec-ra, majd műtét után 3 hónappal 15,3 sec-ra, és 6 hónappal később 13,0 sec-ra rövidült. A két sáv közötti ***egyenes vonal rajzolás*** kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos 18,6 sec-ről, a postoperatív első napon 5,7 sec-ra, majd a műtét után 3 hónappal 5,8 sec-ra, és 6 hónappal később 4,3 sec-ra rövidült. 2).- A ***kézírás*** (standard szöveg leírása) kivitelezési idejének értékelésékor a következő eredményeket találtuk: a

preoperatív átlagos 22,6 sec-ról, a postoperatív első napon 15,0 sec-ra, majd a 3 hónapos követéskor 14,6 sec-ra, a 6 hónaposnál ez az idő 10,6 sec-ra rövidült.

Az észlelt különbségek minden esetben statisztikailag szignifikánsak volt (Student „t”-próba,  $P < 0.0001$ ).

**Kombinált pallidotalamotomia** esetén:

A UPDRS- motoros vizsgálat subscore pontátlaga „*on*” fázisban a preoperatív 43,5-ről 27,9-re csökkent a 2. postoperatív napon, 22,9-re 3 hónappal, és 22,8-ra 6 hónappal a műtét után. Ugyanez „*off*” fázisban preoperatív átlagos 62,6 pontról 38,0-ra csökkent a 2. postoperatív napon, 30,0-ra a 3 hónapos, és 31,8-ra 6 hónapos utánvizsgálatkor.

1).- A *spirálrajzolás* időtartama (nagy- és kisméretű Archimedesi-spirál követése) a preoperatív átlagos 16,7 sec-ról, a postoperatív első napon 12,6 sec-ra, a 3 hónapos követéskor 13,6 sec-ra, a 6 hónaposnál 13,8 sec-ra rövidült. 2).- A két sáv közötti *egyenes vonal rajzolás* kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos 22,5 sec-ról, a postoperatív első napon 14,0 sec-ra, majd a műtét után 3 hónappal 14,0 sec-ra és 6 hónappal később 15,0 sec-ra rövidült. 3). A *kézírás* (standard szöveg leírása) elemzésekor a preoperatív átlagos 25,9 sec, az első műtét utáni napon 20,3 sec-ra, a 3 hónapos követésnél 21,2 sec-ra, a 6 hónaposnál 22,5 sec-ra rövidült.

Az észlelt különbségek minden esetben statisztikailag szignifikánsak voltak (Student „t”-próba,  $P < 0.001$ ).

## 9.2. STN-DBS hatása a motoros, kognitív funkciókra és kézügyességet igénylő

### *feladatok kivitelezési idejére*

A kézügyességet igénylő feladatok és a motoros funkciók (UPDRS III) felmérése során a következő eredményeket kaptuk:

- 1) **“On” fázis:** a *nagyméretű Archimedesi-spirál rajzolásának* (feladat A) kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos (gyógyszer on) 15,3 sec-ról, 3 hónappal a műtét után (gyógyszer on/DBS on) 8,9 sec-ra rövidült. A *kisméretű Archimedesi-spirál rajzolásának* (feladat B) kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos (gyógyszer on) 18,5 sec-ról, 3 hónappal a műtét után (gyógyszer on/DBS on) 10,6 sec-ra rövidült. A *két sáv közé húzott egyenes vonal* (feladat C) kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos (gyógyszer on) 9,0 sec-ról, 3 hónappal a műtét után (gyógyszer on/DBS on) 3,9 sec-ra rövidült.
- 2) **“Off” fázis:** a *nagyméretű Archimedesi-spirál rajzolásának* (feladat A) kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos (gyógyszer off) 28,0 sec-ról, 3 hónappal a műtét után (gyógyszer off/DBS on) 8,3 sec-ra rövidült. A *kisméretű Archimedesi-spirál rajzolásának* (feladat B) kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos (gyógyszer off) 30,1 sec-ról, 3 hónappal a műtét után (gyógyszer off/DBS on) 10,8 sec-ra rövidült. A *két sáv közé húzott egyenes vonal* (feladat C) kivitelezési időtartama a preoperatív átlagos (gyógyszer off) 24,6 sec-ról, 3 hónappal a műtét után (gyógyszer off/DBS on) 3,7 sec-ra rövidült.
- 3) A **kézírás** (standard szöveg leírása) kivitelezési idejének értékelésékor a következő eredményeket találtuk: „on” fázisban a preoperatív átlagos (gyógyszer on) 32,7 sec-ról, 3 hónappal a műtét (gyógyszer on/DBS on) után ez az idő 17,8 sec-ra rövidült. „off” fázisban pedig a preoperatív átlagos (gyógyszer off) 66,0 sec-ról, 3 hónappal a műtét (gyógyszer off/DBS on) után ez az idő 16,9 sec-ra rövidült.

Valamennyi értékelt kvalitás esetében (feladat A, B, C és kézírás) a kivitelezési idők jelentősen csökkentek (**Student „t” próba,  $p < 0,1$** ).

A **UPDRS – part III**: a motoros vizsgálat subscore pontátlaga „on” fázisban a preoperatív (gyógyszer on) 57,2/108-ről 12,6-ra csökkent 3 hónappal (gyógyszer on / DBS on) a műtét után. Ugyanez „off” fázisban a preoperatív (gyógyszer off) átlagos 73,5/108 pontról 22,5-re csökkent 3 hónapos utánvizsgálatkor (gyógyszer off /DBS on).

„Gyógyszer off/DBS off” fázisban végzett feladatoknál elért eredmények a preoperative fázisban talált eredményekhez hasonlóak voltak.

Az UPDRS vizsgált pontértékeiben észlelt különbségek statisztikailag szignifikánsak voltak (**Student „t” próba, „on fázis”  $p = 3.0E-07$ , „off fázis”  $p < 0,01$** ).

A **kognitív funkció** értékelésére végzett neuropszichológiai tesztek eredményeit a 2. sz. táblázaton tüntettük fel. A felmérés során csak az AVLT eredményei mutattak szignifikáns javulást.

### **9.3. <sup>1</sup>H- MR Spektroszkópiás tapasztalatok**

<sup>1</sup>H-MRS vizsgálat során a következő eredményeket kaptuk: a **bal FBC**-ben az NAA/Cho (**stud. “t”:0,046**) és NAA/Cr (**Student „t” próba,  $p = 0,032$** ) arány szignifikáns növekedését, és a Chol/Cr (**Student „t” próba,  $p = 0,036$** ) arány szignifikáns csökkenését találtuk a műtét után. Minden esetben a bal és jobb Gp-ben a

NAA/Cho arány csökkenését észleltük, azonban ezek az változások nem voltak szignifikánsak.

Az *UPDRS part III.* tesztel vizsgálva, STN-DBS után *“on”* fázisban a preoperatív átlag (gyógyszer *“on”*) 57,2/108 pt-ról, 3 hónappal a műtét után (gyógyszer *“on”*/DBS *“on”*) 12,6 pt-ra csökkent. A preoperatív átlag *“off”* fázisban (gyógyszer *“off”*) 73,5/108 pt-ról, 22,5 pt-ra csökkent 3 hónappal később (gyógyszer *“off”*/DBS *“on”*). Gyógyszer *“off”*/DBS *“off”* fázisban talált eredmények hasonlóak voltak, mint a preoperatív *“off”* fázisban talált eredmények.

Az UPDRS vizsgált pontértékeiben észlelt különbségek statisztikailag szignifikánsak voltak (**Student „t” próba, „on” fázis  $p=3.0E-07$ , „off” fázis  $p<0,01$**  ).

## 10. Komplikációk

### 1. Pallidotomia és pallidothalamotomia hatása a motoros funkciókra és kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejére

Pallidotomia esetén komplikáció nem lépett fel.

Kombinált pallidothalamotomia után 5 esetben múltó, és 2 esetben maradandó jellegű komplikációt (dysarthria, egyensúly zavar, centralis facialis paresis, latens hemiparesis) észleltünk.

### 2. STN-DBS hatása a motoros és kognitív funkciókra és kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési idejére

Egy beteg meghalt a postoperatív időszakban (4. hó) intracerebralis vérzés miatt. Egy másik betegnél subcutan seroma alakult ki az IPG beültetési helyén. Az IPG-t

eltávolítottuk, majd 4 hét elteltével a gyulladásos paraméterek ellenőrzése után az ellenkező oldalon ültettük be szövődménymentesen.

### 3. <sup>1</sup>H-MR Spektroszkópiás vizsgálatok

<sup>1</sup>H-MR Spektroszkópiás vizsgálat során komplikáció nem volt.

## 11. Összefoglalás

Az a tény, hogy a pallidotomia a remegést nem szüntette olyan hatásosan, mint a thalamotomia, kombinált műtéti eljárások bevezetését indukálta (Vim, Gpi lézióalások). A tapasztalatok szerint a kombinált műtét (pallidothalamotomia) sikeresen enyhíti nem csak a hyperkinetikus (pl. remegés), hanem a hypokinetikus (merevség, bradykinesia, járási és posturális instabilitás) tüneteket is. A pallidotomia hatására javul a mozgások végrehajtása (movement tasks), pl. a pronatio, supinatio, az ujjak, a kéz mozgásai (dexteritás), valamint a kar és kézmozgások is finomodnak, amely az ipsilateralis oldalon kevésbé kifejezett, mint a kontralateralis oldalon.

A thalamotomia elsődlegesen a tremor csillapítására szolgál. A műtét a tremor megszüntetésével a kézírást, valamint a mindennapi tevékenységekhez szükséges kézhasználatot, kézügyességet javítja.

Tanulmányunkban a Fahn, Tolosa, Marín klinikai osztályozási skála részfeladataira alapozva vizsgáltuk a stereotaxiás műtétek hatását. A feladatok végrehajtási idejét mértük a műtét előtt, majd a műtét utáni napon, valamint 3, és 6 hónappal a beavatkozások után.

Megállapítottuk, hogy a pallidotomia hatására az egyes kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési ideje szignifikánsan lerövidült. Ez a kézmozgások felgyorsulásának, finomodásának következménye lehet, ami a merevség és a hypokinézis megszűnésének, vagy enyhülésének köszönhető. A követési idő során tapasztalt fokozatos, további végrehajtási idő rövidülés valószínűleg a műtét után alkalmazott mozgásterápiának köszönhető.

Kombinált ablatív műtétek (pallidothalamotomia) után a feladatok végrehajtási ideje nem rövidült le olyan jelentős mértékben, mint a pallidotomia hatására. Ezt a jelenséget azzal a ténnyel magyarázzuk, hogy a kombinált műtétet többnyire súlyos klinikai tünetekkel bíró Parkinson-kóros betegeknél végeztük el, akiknél a pallidotomia indikációján túlmenően a tremor is jellemző tünet volt. További magyarázat lehet az is, hogy a Parkinson-kór eredetű tremor inkább nyugalmi jellegű, és akcióra nem fokozódik, ezáltal az ilyen jellegű tremor a végrehajtási időt csak kevéssé befolyásolhatja.

Eddig kevés adatot közölték az STN-DBS-nak a kézírás és rajzolás sebességére, gyakorolt hatásával kapcsolatban. Prospektív tanulmányunk során, a preoperatív időszakban és 3 hónappal a műtét után mért kivitelezési időket összehasonlítva világosan kimutattuk, hogy az STN-DBS hatására a kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési ideje jelentősen csökkent és a motoros funkciók (UPDRS III, főleg az ujj nyitás/tapogatás, kéz pronatio és supinatio, a kéznyitás és zárás) szignifikánsan javultak. Az STN-DBS-nak a kivitelezési idők csökkenésére gyakorolt pontos hatásmechanizmusa még nem ismert, azonban úgy néz ki, mintha kapcsolatban lenne a tünetek mérséklésével vagy megszüntetésével, a sebészeti beavatkozásnak köszönhetően. Ezek a pozitív elváltozások talán kapcsolatban vannak a motoros funkciók (UPDRS III), elsősorban a bradykinézia, és főleg a kéz



szekvenciális mozgásainak javulásával (kéz nyitás és zárás, kézujj nyitás és tapogatás, kéz pronatio és supinatio).

STN-DBS beültetés után elért motoros funkciójavulások megegyeznek a nemzetközi irodalomban, elismert szerzők által közölt adatokkal, ahol már korábban leírták a motoros funkció javulását az UPDRS III skála alapján. Saját vizsgálataink kimutatták, hogy az STN-DBS nem csak a motoros funkciót javítja, hanem jelentősen megrövidíti bizonyos kézügyességet igénylő feladatok kivételezési idejét is. Korábban hasonló klinikai javulást tapasztaltunk pallidotomia és pallidothalamotomia után is.

A fenti saját megfigyeléseink továbbá arra is utalnak, hogy a Parkinson-kóros betegek műtéti kezelése nem csupán a jellegzetes klinikai tüneteket csillapítja, hanem a kézzel végzett feladatok végrehajtási idejét is szignifikánsan lerövidíti.

Tudomásunk szerint, ez az első vizsgálat, amely STN-DBS hatására a <sup>1</sup>H-MRS eredményeket és a klinikai javulást párhuzamosan vizsgálja. Ezzel a módszerrel STN-DBS során kimutattuk, hogy a bal FBC-ben az NAA/Cho és NAA/Cr arány szignifikánsan növekszik, a Cho/Cr arány pedig szignifikáns csökkenést mutat. Megfigyeltük azt is, hogy a Gp-ban a NAA/Cho arány csökkenés nem volt szignifikáns.

Azokat a mechanizmusokat, amelyek a STN-DBS után befolyásolhatják a megfigyelt metabolitok arányainak a változását még nem ismerjük. Feltételezzük, hogy a DBS növeli az idegsejtek anyagcseréjét, vagy valamilyen módon helyreállítja a károsodott idegsejtek működését. Ez klinikailag a motoros és kognitív funkció javulásában mutatkozik meg.

Az anyagsere változások mellett, szignifikáns motoros funkciójavulást figyeltünk meg 3 hónappal a műtét után (UPDRS III) és ezek az eredmények szoros összefüggést mutattak a motoros funkció, elsősorban a bradykinézia javulásával. A kognitív funkció értékelésekor, 3 hónappal az STN-DBS műtét után, az AVLT eredmények szignifikánsan javultak. A többi, általunk alkalmazott neuropszichológiai tesztvizsgálat eredménye azonban nem mutatott szignifikáns változást a műtét után. A kognitív funkció romlása egyrészt a motoros funkció zavar, és a visualis-térbeli tájékozódási funkció csökkenés, másrészt pedig - az előre haladott életkor miatt - az emlékező képesség rövidtávú memóriába való átalakulásának zavara, valamint a frontális, parietális, és occipitalis kéreg dysfunkciójának következménye lehet. A közölt adatokat figyelembe véve úgy gondoljuk, hogy az AVLT értékelés során észlelt szignifikáns javulás az STN-DBS hatására bekövetkező motoros funkció javulással, és talán az ezzel járó koncentráció- és visualis-térbeli tájékozódási teljesítmény-javulással magyarázható.

Kutatásunk még folyamatban van és egyelőre az esetszám is kevés ahhoz, hogy bármilyen végleges következtetést vonhassunk le. Mégis eredményeink azt sugallják, hogy az NAA/Cho és az NAA/Cr arány változása kapcsolatban lehet a Parkinson-kóros betegek STN-DBS után mutatott klinikai javulásával. A  $^1\text{H}$ -MRS vizsgálat segítséget nyújthat a Parkinson-kór pathofiziológiás folyamatainak pontosabb megértésében az NAA/Cho és NAA/Cr arányának a megváltozása talán a betegség kórlefordulásának a monitorozásában is alkalmazható módszer lehet. Eredményeink alapján felmerülhet az is, hogy az NAA/Cho és NAA/Cr kérgi arányváltozása következtében a kérgi neuronok funkcionális zavara is bekövetkezhet, bár ennek igazolására további vizsgálatokra van szükség.

## 12. Elért új eredmények

1. Kimutattuk, hogy a pallidotomia hatására az egyes kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési ideje szignifikánsan lerövidült.
2. Kombinált ablatív műtétek (pallido-thalamotomia) után a feladatok végrehajtási ideje nem rövidült le olyan jelentős mértékben, mint kizárólag pallidotomia hatására.
3. Kimutattuk, hogy az STN-DBS hatására a kézügyességet igénylő feladatok kivitelezési ideje szignifikánsan csökkent és a motoros funkciók (UPDRS III, főleg az ujj nyitás/tapogatás, kéz pronatio és supinatio, a kéz nyitás és zárás) szignifikánsan javultak.
4. Eredményeink arra utalnak, hogy a Parkinson-kóros betegek műtéti kezelése nem csupán a jellegzetes klinikai tüneteket csillapítja, hanem a kézzel végzett feladatok végrehajtási idejét is szignifikánsan lerövidíti.
5. Tudomásunk szerint Magyarországon és talán a világon, ez az első vizsgálat, amely alkalmazza a  $^1\text{H}$ -MRS vizsgálatot Parkinson-kóros betegekben STN-DBS során, a klinikai javulás értékelésére és monitorozására.
6.  $^1\text{H}$ -MRS módszerrel STN-DBS során kimutattuk, hogy a bal FBC-ben az NAA/Cho és NAA/Cr arány szignifikánsan növekszik, a Cho/Cr arány pedig szignifikáns csökkenést mutat.

7. <sup>1</sup>H-MRS módszerrel megfigyeltük azt is, hogy a Gp-ban a NAA/Cho arány csökkenés nem volt szignifikáns.
8. Kimutattuk, hogy az anyagcsere változások mellett szignifikáns motoros funkciójavulás figyelhető meg 3 hónappal a műtét után (UPDRS III) és ezek az eredmények szoros összefüggést mutattak a motoros funkció, elsősorban a bradykinesia javulásával.
9. A kognitív funkció értékelésekor, 3 hónappal az STN-DBS műtét után, az AVLT eredmények szignifikánsan javultak. A többi, általunk alkalmazott neuropszichológiai tesztvizsgálat eredménye azonban nem mutatott szignifikáns változást a műtét után.

## Publikációk Jegyzéke

### Előbírálathoz kapcsolódó publikált cikkek:

1. Balás I, **Llumiguano C**, Horváth Z, Kövér F, Dóczi T.: MRI guided stereotactic thalamotomy for the treatment of the neurogenic pain. Rev Neurol 2000;31(6):531–533. **If:0,692.** idézés:6
2. Balás I, **Llumiguano C**, Horváth Z, Kövér F, Dóczi T.: Stereotactic thalamotomy for parkinsonian and others types of tremor. Experiences of thalamic multiunit burst activity by means of semi-microelectrode. Rev Neurol 2001;32(6):520–524. **If:0,26.** idézés:9
3. Balás I, **Llumiguano C**, Horváth Z, Kövér F, Dóczi T.: Stereotactic thalamotomy for parkinsonian and others types of tremor. Experiences of thalamic multiunit burst activity by means of semi-microelectrode. Rev. Universidad de Bolívar 2001(1):243–259.
4. Balás I, **Llumiguano C**, Dóczi T.: Ablative stereotactic surgery improves manual performance time in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2006;12:223-27. **If:2,308 (megosztott elsőszerező).** idézés:6
5. **Llumiguano C**, Dóczi T, Balás I.: Microeletrode guided stereotactic pallidotomy and pallido-thalamotomy for treatment of Parkinson's disease. Neurocirugia(Astur) 2006;17(5):420-32. **If:0,418.** idézés:5
6. **Llumiguano C**, Kovács N, Ürsprung Z, Schwarcz A, Dóczi T, Balás I.: <sup>1</sup>H-MRS experiences after Bilateral DBS of the STN in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2008;14(3):229-32. **If:2,308.** idézés:2

Összesen: 6

Angol nyelvű: 6

**Impakt Faktor: 5,986**

**Összes idézés:28**

**idegen:22**

**Előbírálathoz nem kapcsolódó publikált cikkek:**

1. **Llumiguano C**, López A, León E.: Parasitosis incidencia. Congreso Científico Internacional VIII. Quito, FELSOCM, 1993:136. idézés:1
2. **Llumiguano C**: Parasitoses prevention and treatment. Rev. Universidad de Bolívar (1993)2:98-102.
3. Kovács N, Nagy F, Kövér F, Feldmann A, **Llumiguano C**, Janszky J, Kotek G, Dóczi T, Balás I.: Implanted deep brain stimulator and 1.0-Tesla magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging. 2006;24(6):1409-12. **If:2,637**. idézés:2
4. Kovács N, Balás I, Kellényi L, Nagy F, **Llumiguano C**, Janszky J. The impact of the use of Access Therapy Controller on the postoperative outcome. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13S:163. **If:2,308**
5. Kovács N, Balás I, **Llumiguano C**, Kellényi L, Nagy F, Janszky J. Bilateral effects of unilateral deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13S:170. **If:2,308**
6. Kovács N, Balás I, Kellényi L, Janszky J, Feldmann A, **Llumiguano C**, Dóczi TP, Ajtay Z, Nagy F. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency event-related potentials. Parkinsonism Relat Disord. 2008 feb.28. **If:2,308**

Összesen: 6

Angol nyelvű: 4

Spanyol nyelvű:2

**Impakt faktor: 9,561**

**Összes idézés:3**

**idegen:2**

**Idézhető absztraktok**

1. Balás I, **Llumiguano C**, Kellényi L, Niedeczky Cs, Dóczi T. The treatment of posttraumatic tremor by stereotactic thalamotomy. Clin Neurosci/Idegy Szle 2003;56(5-6):187.
2. **Llumiguano C**, Horváth Z, Kövér F, Dóczi T, Balás I.: Ablative stereotactic surgery improves manual performance time in Parkinson's disease. Clin Neurosci/Idegy Szle 2005;58(5-6):198-215.
3. Kovács N, Balás I, **Llumiguano C**, Kellényi L, Nagy F.: Dichotomy of parkinsonian rest tremor. Clinical Neurophysiology 117(2006),S121-S336. **If:2,718**
4. Kovács N, Balás I, **Llumiguano C**, Kellényi L, Nagy F.: Fluctuations in the parkinsonian rest tremor. Movement Disorders, 21:S700-S701 P1350 Suppl. 15 2006. **If:3,323**
5. Balás, **Llumiguano C**, Dóczi T.: Cancer-related neurogenic pain. XVIIth Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ESSFN), Montreux, (Switzerland) 2006. Acta Neurochirurgica, Vol. 148, Number 10 / October, 2006. **If:1,212**
6. **Llumiguano C**, Auer T, Kosztolányi P, Kovács N, Schwarcz A, Dóczi T, Balás I.<sup>1</sup>H-MRS Experiences After Bilateral Dbs of. the Stn in Parkinson's Disease. Neurodegenerative Dis 2007;4(Suppl.1):305-350.
7. **Llumiguano C**, Kosztolányi P, Kovács N, Dóczi T, Balás I.: Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves manual performance time in Parkinson's disease. Neurodegenerative Dis 2007;4(Suppl.1):305-350.
8. **Llumiguano C**, Balás I, Dóczi T.: Ablative stereotactic surgery improves manual performance time in Parkinson's disease. Neurodegenerative Dis 2007;4(Suppl.1):305-350.



9. **Llumiguano C**, Auer T, Kosztolányi P, Kovács N, Schwarcz A, Dóczi T, Balás I.: <sup>1</sup>H - MRS experiences after bilateral DBS of the STN in Parkinson's disease. Movement Disorders 2007.

**Összesen: 9**

**Angol nyelvű: 9**

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönöm főnökömnek és témavezetőimnek **Professzor Dóczi Tamásnak** és **Dr. Balás István** Adjunktus Úrnak, hogy a kutatásaim során felbecsülhetetlen segítségét nyújtották; illetve megszerettették velem a stereotaxiás idegsebészetet, mely a mozgászavarok kezelésére irányul. Szintén hálával tartozom **Dr. Schwarcz Attilának** az MR Spektroszkópiás vizsgálatokért, és **Kosztolányi Péternek** az értékes együttműködésért és pótolhatatlan segítségért a neuropszichológiai tesztek kivitelezésében.

Szintén hálával tartozom **Dr. Kövér Ferenc** – egyetemi adjunktus- és a Pécsi Diagnosztikai Központ Orvos Igazgatójának, hogy biztosította a helyet számunkra a betegek MR Spektroszkópiás vizsgálatához, valamint köszönettel tartozom a Pécsi Diagnosztikai Központ dolgozóinak a felbecsülhetetlen segítségükért.

Szintén hálás vagyok a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinika minden munkatársának, akik nélkül jelen dolgozat nem jöhetett volna létre.

Szeretném külön megköszönni **édesanyának**, **feleségemnek**, **kislányomnak**, és **kisfiamnak**, akiknek önzetlen türelme, támogatása és segítése végig kísérte munkámát.