

Invazív neuromoduláció a gyógyszerrezisztens epilepsziák kezelésében

Erőss Loránd dr.¹ ■ Entz László dr.¹ ■ Fabó Dániel dr.²

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, ¹Funkcionális Idegsebészeti Osztály és Neuromodulációs Központ,
Budapest

²Epilepszia Centrum, Neurológiai Osztály, Budapest

A neuromoduláció az orvostudománynak egy új, igen dinamikus fejlődő területe, ami azt vizsgálja, hogy az elektromos, kémiai vagy mechanikai behatások mi módon változtatják meg a központi és a perifériás idegrendszer működését. Ugyanakkor egy reverzibilis terápiás módszer, aminek segítségével a gyógyszeresen már nem befolyásolható mozgászavarok, neuropathiás fájdalmak, epilepsziák, bizonyos pszichiátriai kórképek vagy akár a súlyos spasticitas, hólyag- és székletürítési zavarok, ischaemiás szívbetegség okozta panaszok és tünetek jelentősen javulnak és ezzel szignifikánsan javítható a betegek életminősége. A neuromodulációnak két nagy területe a noninvazív és az invazív neuromoduláció. A noninvazív neuromodulációhoz tartozik a repetitív transcranialis mágneses ingerlés, az egyenáramú stimuláció (direct current stimulation) és a transcutan elektromos neurostimuláció. Az invazív neuromodulációhoz sorolandó módszerek a mély agyi stimuláció, a motorosagykéreg-stimuláció, a gerincvelő-stimuláció, a perifériásideg-stimuláció, a sacralisideg-ingerlés és a subcutan stimuláció. A cikkben áttekintjük az epilepszia-sebészeti napjainkban alkalmazott neurális interface technológiákat. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(52), 2103–2109.

Kulcsszavak: epilepszia, neuromoduláció, mély agyi stimuláció, vagusideg-stimuláció, gerincvelői ingerlés, reszponzív neurostimuláció

Invasive neuromodulation in the treatment of drug-resistant epilepsies

Neuromodulation is one of the most developing new disciplines of medical science, which examines how electrical, chemical and mechanical interventions can modulate or change the functioning of the central and peripheral nervous system. Neuromodulation is a reversible form of therapy which uses electrical or mechanical stimulation or centrally-delivered drugs to modulate the abnormal function of the central nervous system in pain, spasticity, epilepsy, movement and psychiatric disorders, and certain cardiac, incontinency, visual and auditory diseases. Neuromodulation therapy has two major branches. Non-invasive neuromodulation includes transcranial magnetic stimulation, direct current stimulation and transcutaneous electric nerve stimulation. Invasive neuromodulation includes deep brain stimulation, cortical stimulation, spinal cord stimulation, peripheral nerve stimulation, sacral nerve stimulation, and subcutan stimulation. In this article the authors overview the apparently available neural interface technologies in epilepsy surgery.

Keywords: epilepsy, neuromodulation, deep brain stimulation, vagal nerve stimulation, spinal cord stimulation, responsive neurostimulation

Erőss, L., Entz, L., Fabó, D. [Invasive neuromodulation in the treatment of drug-resistant epilepsies]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(52), 2103–2109.

(Beérkezett: 2015. október 5.; elfogadva: 2015. október 29.)

Rövidítések

5-HT = szerotonin; AMP = amplitúdó; ANT = anterior thalamusmag; EEG = elektroencefalogram; FDA = Food and Drug Administration; FE = fokális epilepszia; Fr = frekvencia; GABA = gamma-aminovajsav; GM = (grand mal) tónusos-clonusos roham; IGE = idiopathiás generalizált epilepszia; LFS = alacsony frekvenciájú stimulus; MR = mágnesesrezonancia-vizsgálat; NEKR = nigralisepilepszia-kontrolláló rendszer; PW = (pulse width) impulzusszélesség; RNS = reszponzív neurostimuláció; SANTE = stimulation of the anterior nucleus of the thalamus; VNS = vagusideg-stimuláció

Ez a közlemény Roska Tamásnak állít emléket. A vele végzett örömteli közös munkára emlékezünk. Roska Tamás iskolateremtő volt. Megalapította a magyar bionikai képzést és maga köré gyűjtötte olyan diszciplínák művelőit, akik innovatív módon megtermékenyítőleg hatottak és hatnak ma is azon fiatalok gondolkodásmódjára, akik a bionikát választották. Felismerte a medicina jelentőségét ezen fiatalok képzésében. Egyik első közös munkánk is az anti-epileptikus bionikai eszközök fejlesztésére irányult. Örök hálával gondolunk rá, példakép, tanítómester, atyai jó barátunk volt. Nagy veszteség, hogy nincs már köztünk. Nyugodjék békében!

Az idegrendszer stimulációja különböző kórképek kezelése céljából a XVIII. századig nyúlik vissza. *Floyers* elektromos áramütést használt vakság kezelésére, míg *Kite* a megfulladt emberek „életre keltéséhez” alkalmazott áramütést. A kezdeti kudarcok miatt hosszú időre feledésbe merültek az idegrendszeri stimulációs módszerek minden diagnózis tekintetében.

A humán, akut corticalis stimuláció epilepsziás rohamot felfüggesztő hatását az 1950-es években *Penfield* és *Jasper* publikálta. Az utóbbi évtizedekben azonban, a neurostimulációs módszerek rohamos fejlődésének köszönhetően, az antiepileptikus céllal végzett nonreszekatív idegsebészeti beavatkozások egyre nagyobb teret nyernek a gyógyszerrezisztens epilepsziák kezelésében. Az invazív kivizsgálás módszereinek, az automatikus rohamfelismerő programoknak, a corticalis és subcorticalis jelfeldolgozás, a képkötés, illetve az idegrendszeri stimuláció fejlődésének következtében az implantálható neurostimulátorok új generációja jelent meg a gyógyításban.

Az epilepszia

A világon körülbelül 50 millió ember él epilepsziával. Az epilepszia gyűjtőfogalom, amibe azok a betegségek tartoznak, amelyek esetében a betegnek epizodikus epilepsziás rohamai alakulnak ki, olyan külső inger nélkül, ami ezt egyértelműen magyarázná. Ezek a betegségek különbözőnek egymástól kóroki, tünettani és prognosztikai szempontból is. A betegség prognózisa a betegek

többségében jó, 60–70%-uk gyógyszerrel rohammentesé tehető. 30–40% között van azok aránya, akik úgynevezett gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvednek [1]. A rohammentesség kimondásához az utolsó gyógyszer bevezetésétől számítva minimum 6 hónap és legalább a korábban leghosszabb rohammentes periódus háromtól hatszorosa szükséges. Amennyiben ilyen hosszú rohammentes periódus nincs és legalább kétféle gyógyszer kipróbálásra került, a beteg terápiarezisztensnek nevezhető [2].

A betegség okozta magas mortalitási arány, a progresszív kognitív és pszichoszociális deficit, valamint a jelentős gyógyszerköltségek miatt az epilepszia megfelelő kezelése fontos népegészségügyi kérdés. Az arra alkalmas betegek esetében a műtéti megoldás mérlegelendő, ugyanis megfelelően felállított indikációval akár 60–80%-os valószínűséggel rohammentesség is elérhető [3, 4, 5].

Azoknál a betegeknél, akiknél sem konzervatív módszerekkel, sem reszekciós műtéttel nem lehet segíteni vagy nem vállalják a reszekciós műtét rizikóját, neurostimulációs módszerekkel próbáljuk megszüntetni vagy csökkenteni a rohamok számát.

Az epilepszia neurobiológiai háttere

Az epilepsziák rendszerezésének alapját a két leggyakoribb szindróma elkülönítése adja. Ezek a szimptomás fokális epilepsziák (FE) és az idiopathiás generalizált epilepsziák (IGE) körébe tartozó betegségek [6]. Minden epilepsziás szindrómára igaz, hogy az epilepszia az agy ingerlékenységének zavara. Az epilepsziás roham során olyan túlserkentett állapotba kerülnek az idegsejtek, ami roham kialakulásához vezet. Az egészséges agy esetében is elérhető ez az állapot külső ingerléssel, megfelelő körülmények között.

A spontán vissza-visszatérő rohamok hátterében ioncsatorna-, illetve neuronális hálózati változások állnak, amelyek hozzájárulnak a kórosan megváltozott serkentés és gátlás összhangjának megbomlásához, valamint a gátlás – amely lehet fokozott is – időzítésének elromlásához [7].

Az agy antiepilepsziás rendszerei

Az epilepsziás rohamok jellemzően pár perc alatt véget érnek, azonban vannak esetek, amikor órákon vagy napokon át tarthatnak. A jelenség hátterében a rohamok terminációjáért felelős agyi rendszerek lehetnek felelősek. Ezek a területek az agy saját antiepilepsziás rendszerei. Ilyen rendszer a nigralisepilepszia-kontrolláló rendszer (NEKR). Az elmélet szerint a nervus subthalamicus serkenti a substantia nigra pars reticularis részét, amely – csakúgy, mint a Parkinson-kór esetében – gátlóhatást eredményez [8].

A másik hasonló hatású rendszer a felszálló, nem specifikus, monoaminerg ébresztőrendszer, amely elsősor-

ban szerotonerg (5-HT), adrenerg, GABA-erg, illetve kapcsolt egyéb peptiderg transzmitterekkel dolgozik.

A neuromoduláció típusai

Az elektromos neuromoduláció a fenti rendszerek serkentés alá helyezésével vagy gátlásával kívánja a célt elérni, amely hatás függ az inger helyétől, paramétereitől. Három fő paramétert lehet megadni: a stimulus időzítése, helye és frekvenciája. Az időzítés tekintetében open és closed loop technikák vannak, ahol a 'closed' rendszer egy érzékelőelektrodát tartalmaz, és az elektromos stimulus az agy speciális állapotában (például roham) következik be. Az ingerleadás helye az epilepsziás fókuszhoz képest lehet lokális vagy távoli. Ez utóbbi esetben valamilyen modulációs hatással bíró agyterületet érint az inger. A beállításoktól függően a stimulussal közvetlenül érintett agyterületet érheti serkentő- vagy gátlóhatás.

Stimulusparaméterek általános neuronhálózati hatása serkentés/gátlás szempontjából

Az invazív neuromodulációban használt ingersorozatokból felépülő váltóáramú stimulálásban változtatható az ingerimpulzusok hossza (PW: 40–500 μ s), amplitúdója (AMP: 1–20 mA) és ezek frekvenciája (Fr: 0,2–500 Hz, a PW függvényében). A hatás minőségéért, úgy tűnik, elsősorban a frekvencia felelős. Három sáv jelölhető ki:

1. Alacsony frekvenciájú stimulus (LFS): 0,2–1 Hz. Ez az inger gátlóhatást közvetít valószínűleg az elemi neuronális szintű hatások révén.

2. Közepes frekvenciasáv: 5–70 Hz. Ebben az esetben serkentés érvényesül. Mind a sejt, mind a lokális neuronhálózat funkciója vagy a kóros funkciója tekintetében vizsgálva.

3. Magas frekvenciás stimulálás 80–250 Hz. Ebben a tartományban funkcionális gátlás jön létre az elektróda környezetében [9]. Minden esetben szükséges ugyanakkor az érintett terület átingerlése, ami a célzott területre tartó fehérállományi pályák célzását indokolja [10].

Lehetséges neuromodulációs célpontok epilepsziában

Az 1. táblázat azokat a célpontokat foglalja össze, amelyek antiepilepsziás céltalatt stimulációra kerültek [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Jelenleg alkalmazott neuromodulációs módszerek és azok eredményei epilepsziában

Az amerikai Food and Drug Administration (FDA) által kellő evidenciával rendelkező és így elfogadott antiepi-

leptikus neuromodulációs módszerek: 1997-től a vagusideg-stimuláció, 2010-től anteriorthalamus-stimuláció és jelenleg vizsgálat alatt áll a reszponzív neurostimuláció (RNS).

Nervusvagus-stimuláció

Eddig két nagy multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálat, az EO3 [21] és EO5 [22] igazolta a módszer hatékonyságát. Mindkét vizsgálatban a magas frekvenciás stimulációt (30 Hz) hasonlították össze az alacsony frekvenciás (1 Hz) stimulációval. Azóta megjelentek a terápia hosszú távú hatékonyságát igazoló vizsgálatok, amelyek 3 év után a reszponderek 43%-os arányát mutatják. Így első szintű evidenciák igazolják, hogy a VNS-terápia hatékony felnőttekben és adolescens korú gyermekekben gyógyszerrezisztens, parciális epilepsziákban. A nemrég közölt, evidenciák szempontjából II. és III. szintű klinikai vizsgálatok metaanalízisei hasonló eredményekről számolnak be gyermekek esetében is (55%-os rohamszámcsökkenés), és hasonló javulás látható generalizált epilepsziákban is (58%-os rohamszámcsökkenés). A fenti vizsgálatok alapján a hatékonyság javult a második, illetve harmadik évben.

A műtétet lehet altatásban, de helyi érzéstelenítésben is végezni. A beavatkozás során a bal nervus vagusra helyezett spirál alakú elektródával végzett stimuláció retrográd, úgynevezett nyílt stimulációs módszerrel ingerli az agyat. A stimulátor – amit az esetek többségében a bal infraclavicularis fossába, subcutan rétegbe helyezünk el – 1 percig van bekapcsolva és 5 percig van kikapcsolva automatikus módban, de a paraméterek állíthatók. Amennyiben a beteg megérzi előre a rosszulletet (például aura miatt), úgy egy mágnessel tudja azonnal indítani a stimulációt, 20–50%-kal magasabb amplitúdóval. A magas frekvenciájú ingerlés a betegek 35%-ában, 50%-os komplex parciális rohamszám-redukcióhoz vezetett. Alacsony frekvenciájú stimuláció (1–2 Hz) a betegek 10%-ában 80%-os rohamszámcsökkenést hozott létre. Jobb oldali vagusstimuláció gyakrabban bradikardizál, ezért a bal oldali vagus stimulációja javasolt [23]. Jó hatású a betegek hangulati életére, éberségi, figyelmi szintjére és életminőségére [24]. Hátránya, hogy nincs semmilyen prediktív adat, ami a terápia hatékonyságát előre jeleznél. Nincs körülírt indikációs terület és jól definiált optimális stimulációs paraméterek (1. ábra).

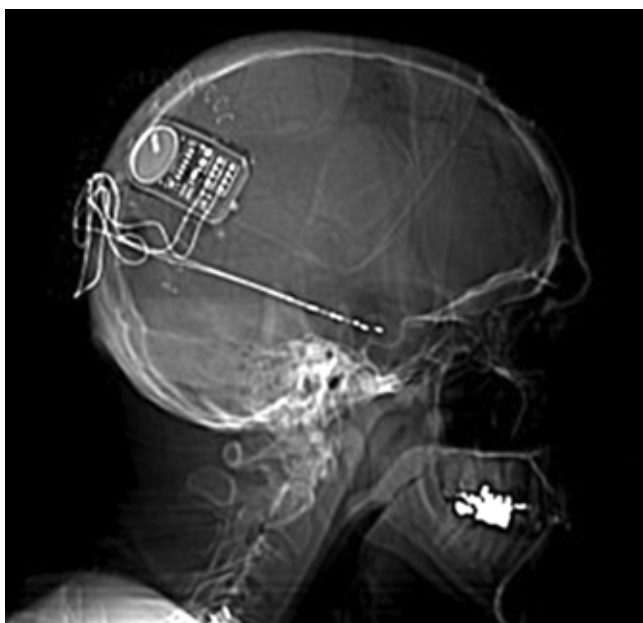
Világszerte több mint 65 000 gyógyszerrezisztens epilepsziás él VNS-készülékkel, köztük számos gyermek, és ebben a populációban szintén hatékonyak és biztonságosnak találták a VNS-terápiát [25]. A kezdeti klinikai obszervációs vizsgálatok alapján az epilepsziászindrómák többségében hatékonyak bizonyult [26]. Egy 47 beteg adatainak elemzésén alapuló vizsgálat szerint a jó rohamkimenetel prediktorának a corticalis malformatio és bilaterális EEG-eltérések hiányát találták VNS-implantáció után [27]. Ennek némileg ellentmond az a megfigyelés, hogy Lennox–Gastaut-szindrómában és az abban jelleg-

1. táblázat | Mély agyi stimulációs célpontok epilepsiában [20]

Célpont	Stimuláció célja	Kontrollált klinikai vizsgálat		
		Első szerző	Év	Kimenetel
Anterior thalamusmag (ANT)	Magas frekvenciás ingerlés, a Papez-körön belül a rohamok terjedésének gátlása a hippocampus és a kéreg között	<i>Fisher</i> [11]	2010	SANTE trial: 40% rohamszámcsökkenés, 14,5% kontroll
Cerebellum	A superomedialis cerebellum magas frekvenciás ingerlése, a limbicus és a motoros struktúrák gátlásának fokozása céljából	<i>Van Buren</i> [12]	1978	69% rohamredukció a betegek 80%-ában
		<i>Wright</i> [13]	1984	Ineffektív
		<i>Velasco</i> [14]	2005	>50% rohamredukció a betegek 80%-ában
Centromedialis thalamusmag (CMT)	A diffúz corticalis hatásért felelős reticularis rendszer de-, illetve hiperpolarizációja	<i>Fisher</i> [15]	1992	>50% rohamredukció a betegek 80%-ában
		<i>Velasco</i> [16]	2000	Ineffektív
Hippocampus	Direkt fókuszingerlés a Papez-körben. Az alacsony frekvenciás ingerlés feltételezhetően a kindlinget előzi meg, a magas frekvenciás a rohamaktivitással interferál	<i>Telles-Zenteno</i> [17]	2006	15%-os rohamredukció
		<i>Velasco</i> [18]	2007	>50%-os rohamredukció 9 betegben
		<i>McLachlan</i> [19]	2010	33%-os rohamredukció
Nucleus caudatus	Alacsony frekvenciájú stimulálás a kéreg gátlása céljából a bazális ganglionkörön keresztül	Nincs (összesen beültetett: 63 beteg)		
Fehérállományi ingerlés (fornix, corpus callosum)	Overdrive koncepció	Nincs (nincs beültetett beteg)		
Posterior hypothalamus, corpus mamillare	Magas frekvenciájú ingerléssel gátolja a Papez-kör rohamainak terjedését a kéreg felé	Nincs (összesen beültetett beteg: 2)		
Locus coeruleus	VNS centrális megfelelője	Nincs (összesen beültetett beteg: 2)		

zetes tónusos axiális rohamokban nagyobb hatékonyságot mértek [28].

Saját, 26 beteget bevonó, 2 éves klinikai megfigyeléses vizsgálatunk alapján az átlagos rohamszám-redukció



1. ábra | Posztoperatív röntgenfelvétel a craniectomiás nyílásba implantált RNS-rendszerről és a kétoldali intrahippocampalis elektródáról

23%-os volt, ami nem javult érdemben a második évben. Lennox–Gastaut-szindrómában, illetve generalizált tónusos-clonusos rohamok (GM) esetében a VNS-terápia szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a budapesti vizsgálatban [29].

Az implantátum egy titániumházbba helyezett elektronikából és egy lítium-karbon-monofluorid elemből áll, amit egy 43 cm-es kábelhez csatlakoztatnak, aminek a vége két helikális platina/irridium elektróda, illetve egy ezektől proximálisan elhelyezkedő stabilizáló szilikonspirál. Négy impulzusgenerátor létezik, az utolsó modell már mindössze 0,7 cm vastag és egy konnektorral csatlakozik hozzá a 'lead' (elektróda). A régebbi modellek dupla csatlakozással rendelkeztek. Az elem élettartama 6 év körül van, de ez a stimulációs paramétereiktől függ. A stimulátorhoz tartozik egy mágnes azon betegek vagy hozzátartozóik számára, akik megérik a rohamot és a mágnes a stimulátor fölé téve elindíthatják a stimulációt még a roham előtt.

A műtét előtt a beteg antiepileptikus gyógyszeres kezelését nem változtatjuk meg. A műtét során a musculus sternocleidomastoideus mentén, az izom szélére merőleges, nyakredőbe vezetett bőrmetszést ejtünk és a platysma átvágása után az arteria carotis és vena jugularis között tompán preparálva érjük el a nervus vagust. Ez után a bal oldali elülső hónaljvonalon ejtünk egy 5 cm-es bőrmetszést, szintén a bőrredőben haladva, és egy sub-

cutan tasakot készítünk a stimulátor számára az infraclavicularis fossába. Mivel a stimulátor igen vékony, nem szükséges a musculus pectoralis maior és minor közé implantálni még gyermekeknél sem. A tasak elkészítése után tunnelizáljuk a 'leadet' a nyaki sebhez, majd cranio-caudalis irányba haladva felhelyezzük a három spirált a nervus vagus körülbelül 3 cm hosszán szabaddá tett szakaszára. A leadet bekötve a stimulátorba, intraoperatív impedanciát mérünk, majd fixáljuk három ponton a subcutan szövetekhez egy hurkot képezve a leaddal a platizma alatt. Aneszteziológus feladata, hogy figyelje a rendszertesztesztelés alatt a beteget, nem alakul-e ki bradycardia vagy asystolia. A műtét alatt antibiotikum-profilaxis javasolt.

A stimulátort 2 héttel a műtét után indítjuk el, általában 0,5 ms impulzusszélességgel, 0,25 mA amplitúdóval és 30 Hz frekvenciával. Fokozatosan 0,25 mA-rel javasolt emelni a stimuláció amplitúdóját. A mágnes indukálta stimuláció általában 0,25 mA-rel magasabb az automatikus programozott stimulációnál. A stimuláció ciklikus: 30 s on és 5 min off. A beteget a műtét napján otthonába bocsáthatjuk.

Posztoperatív MR-vizsgálatra lehetőség van 1,5 T mágnesekben, ahol a fejtekeres adó és vevő típusú. Bekapcsolt stimulátor mellett is végeztek ilyen készülékekben MR-vizsgálatot.

Anterior thalamusmag (ANT-) stimuláció

A 17 centrumban végzett randomizált, kontrollált SANTE® (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus) vizsgálat 2009-ben lezárult [30]. A vizsgálatba 110 beteget válogattak be, gyógyszerrezisztens parciális epilepsziával, legalább 6 roham/hó frekvenciával. A placebokaron a beültetést követően a stimulátor ki volt kapcsolva. Az aktív (terápiás) karon a stimulációt az alábbi paraméterekkel végezték: AMP: 5 V, PW: 90 µs, Fr: 145 Hz, 1 percig kapcsolták be a stimulátort és 5 percig volt kikapcsolva. A vizsgálat vak fázisa 3 hónapig tartott, a betegek felénél volt bekapcsolva a stimulátor. Ezt követően minden betegnél bekapcsolták a stimulátort és legalább 13 hónapig (13–49 hó) követték a betegeket. A kettős vak fázisban a rohamszámcsökkenés 38% volt a stimulált és 14,5% a nem stimulált csoportban. Bekapcsolt stimulátor mellett a kontroll- (placebo-) csoportba tartozó betegek is átlag 45%-os rohamszámcsökkenést mutattak. A hosszú távú követés során a betegek 40%-ánál volt észlelhető több mint 50%-os rohamszámcsökkenés. Az utánkövetés során a betegek 13%-ának volt legalább 6 hónapos rohammentes periódusa, 5,5% tartósan rohammentes, ebből két beteg 2 évnél, egy beteg 4 évnél hosszabb ideje rohammentes [31]. Egy nem kontrollált vizsgálat 15 beteg alapján hosszú távú, átlagosan 27 hónap követéssel 70%-os rohamszámcsökkenést mutatott.

Agykéreg-stimuláció – closed loop – responsive neurostimulation (RNS™)

Multicentrikus, randomizált, kettős vak, álstimulációs, prospektív biztonságosságot és hatékonyságot célzó vizsgálat zajlott az Amerikai Egyesült Államokban, a Neuropace (Neuropace Inc., Mountain View, CA, Amerikai Egyesült Államok) cég rezponzív stimulátorával [32]. Olyan gyógyszerrezisztens fokális epilepsziás betegeken vizsgálták a módszert, akik nem voltak alkalmasak reszekatív műtetre, legalább 4 parciális indulású epilepsziás rohamuk volt havonta. A módszer előnye volt, hogy elokvens területeken elhelyezkedő epileptogén area esetében is beültethető az eszköz. Korábban VNS-készüléket kapott betegek is bekerülhettek a vizsgálatba, csak ki kellett kapcsolni a készüléket az implantáció előtt 3 hónappal. A technika lényege, hogy a rohamdetektáló elektródát az epilepsziás fókuszbá vagy fókuszbá helyezik.

A rohamot a koponyacsontba implantált neuropace-maker észleli. Az epilepsziás aktivitásra elektromos stimulációval válaszol a készülék. A készülék telemetrikus úton programozható. A betegnél lévő külső adattranszmitter távoli monitorizálást is lehetővé tesz, ha a beteg otthon tartózkodik. Kétéves utókövetés után az átlagos rohamszámcsökkenés 50%-nál nagyobb volt a terápiára reagálók több mint 45%-ában. Összevetve a vizsgálat vak szakaszában a stimulált és az álstimulációban részesült betegek eredményeit, a stimuláltak átlagos rohamszámcsökkenése 41,5%, míg az álstimulációs csoportban lévő betegeké 9,4% volt. A 191 beteg eredményeinek 2011-es kontrollja I. osztályú evidenciát hozott abban, hogy a closed-loop módszer szignifikánsan csökkenti parciális epilepsziás rohamok számát gyógyszer-, VNS- és műtét-re rezisztens betegeknél. Ennél fontosabb eredmény, hogy a vizsgálatban részt vevő betegek életminősége szignifikánsan javult abban a csoportban, ahol szignifikáns rohamszámcsökkenést tudtak elérni. A módszer gazdaságossági vizsgálatai folyamatban vannak. A jelenleg zajló antiepileptikus DBS (anteriothalamusstimuláció) kezelésben részesülő betegek prospektív multicentrikus adatgyűjtésében, elemzésében két magyar centrum is részt vesz, az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet és a pécsi Idegsebészeti Klinika.

Az antiepileptikus neuromodulációs eszközök mellékhatásai és implantációjuk rizikói

A perifériás és centrális neurostimulációs eszközök mellékhatása ugyan különböző, de alapvetően három csoportba sorolhatók az invazív neuromoduláció kockázatai:

1. műtéti kockázat,
2. eszközzel összefüggő mellékhatások,
3. stimuláció okozta mellékhatások.

A stimuláció okozta mellékhatások VNS esetén rekedtség (28%), köhögés (14%), fonációs zavar (13%), lokális paraesthesia (12%), fejfájás (4,5%) és nehézlégzés (3,2%) lehetnek, s bár a betegek fele megéli ezeket a mellékhatásokat, de olyan enyhének ítélik, hogy életminőségüket nem rontja. A bal oldali vagusideg ingerlése 0,1%-os rizikóval okozhat bradycardiát vagy asystoliát. A gastrointestinalis és pulmonalis mellékhatások ritkák, de gyermekeknél leírtak légzésfrekvencia-változást. Ezek a mellékhatások dóziszfüggőek, azaz a stimuláció intenzitásától függenek. 0,25 mA amplitúdónál leírtak hangszalag-kontrakciót. Igen ritka mellékhatás a gastrooesophagealis reflux, illetve az alvási apnoe. Fertőzések szövődmény 3–5%-ban, vérzés, carotissérülés, laryngealis idegsérülés 0,7%-ban, átmeneti facialis paresis 0,7%-ban fordult elő. Leadtörés 0,12%, bár a gyermekpopulációban ez az arány 7,6%-ra nő. A fent felsorolt szövődmények és rizikók ellenére az implantált betegek 75%-a kéri a lemerült stimulátor cseréjét az egyértelmű életminőség-javulás miatt.

Mély agyi stimulációs eszközök esetén az intraoperatív, illetve posztoperatív vérzéses szövődmények, fertőzés, vasovagalis reakciók 1,9–2,5% között fordulnak elő. Ismert szövődmény az úgynevezett íjhúr jelenség, amely a todalékkábel körüli hegesezés miatt alakul ki és mintegy húrként feszül a kábel a nyak bőre alatt a stimulátor és a leadcsatlakozás között. Reoperációval felszabadítva a hegből a kábelt, megoldható a probléma. Másik jelenség az úgynevezett Twiddler-szindróma jelensége. A betegek egy része folyamatosan piszkálja a neuropacemaker helyét, míg nem a pacemaker lap szerint megfordul vagy dekonnectálódik a todalékkábeltől, így a terápiás hatás elvész.

Brown és munkatársai igazolták, hogy 10 $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{fázis}$ áramsűrűségű stimuláció esetén neuronvesztés alakulhat ki a stimulációs elektródák közvetlen környezetében. Post mortem vizsgálatok az anterior thalamus mély agyi stimulációja során az elektródák körül egy betegnél gliosist, minimális gyulladáshozó reakciót mutattak ki.

A stimuláció okozta mellékhatások közé tartozik az anterior thalamusmag stimulációja esetén a paranoid pszichotikus jelenségek, auditoros hallucinációk, nystagmus, anorexia, letargia. A SANTE vizsgálat a stimulált betegek 14,8%-ában depressziót talált, a kontrollcsoportban ez az arány 1,8% volt. A pszichiátriai szövődmények STN-stimuláció esetén mozgászavarokban 18,8%. Ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy régóta ismert jelenség az epilepsziás betegeknél a sikeres antiepileptikus terápia kapcsán a rohamszámcsökkenés kísérte paradox pszichiátriai reakciók. Szubjektív memóriaromlás 6,4% volt, posztoperatív rohamok aránya 3,7–8,3% a SANTE vizsgálatban. Ezen közvetlen posztoperatív rohamok száma a stimulációs paraméterek csökkentésével csökkent.

RNS-rendszerek implantációja során az első 28 napban előforduló szövődmények aránya 12%, ami az intra-

cranialis elektródákkal végzett invazív video-EEG-monitorizálás során észlelt szövődmények mértékét (15%) nem haladja meg. Az első három hónapot vizsgálva ez az arány 18,3%-ra emelkedik, de a mozgászavarokban alkalmazott DBS-terápia mellékhatásaival összevetve, amelyek összességükben eléri a 36%-ot, ez az arány attól elmarad. A betegeknél neuropszichológiai, illetve pszichiátriai mellékhatásokat nem észleltek RNS során. Az RNS-stimulátorok első generációjában még észlelhetett a beteg stimulációkor egy furcsa zúgást a fejében, az új neuropacemakereknél ez már nem észlelhető. A direkt corticalis stimuláció esetén a biztonságos áramsűrűség felső értéke 25 $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{fázis}$, de 50–60 $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{fázis}$ áramsűrűség sem okoz neuronsérülést.

Következtetések

Az epilepszia egy heterogén etiológiájú betegség. Egyes betegeknél morfológiai a kórok, másoknál ioncsatorna-betegség, genetikailag meghatározott enzimhiány vagy a neurotransmitterarány borulása okozza a kórképet. Az esetek jelentős részében a morfológiai és a funkcionális eltérések kombinációja áll a betegség hátterében. Ráadásul ezek az eltérések a betegség lefolyása során folyamatosan változhatnak, mind arányaikban, mind etiológiai jelentőségükben. A gyógyszerekkel és reszekatív sebészeti módszerekkel nem kezelhető csoport továbbra is jelentős arányt képvisel a társadalomban.

A neuromodulációs terápia fejlődése az eddig terápia-rezisztens betegek egy részénél már jelentős életminőség-javulást és kis hányaduknál rohammentességet hozott. Mint egy harmadik terápiás modalitás az epilepszia kezelésében, további előnye, hogy az idegrendszer szempontjából minimálisan invazív és reverzibilis terápia, így elokvens területekből induló rohamok esetén is alkalmazható sebészeti módszer.

Tovább növelve ismereteinket az epilepszia patofiziológiájáról és megismerve a neurostimuláció hatásmechanizmusát, a távoli jövőben talán lehetőségünk nyílik majd az optimális neuromodulációs terápia kiválasztására a heterogén kóreredetű, terápia-rezisztens epilepsziák esetében.

Anyagi támogatás: A cikk megírását a Nemzeti Agykutatás Program támogatta (KTIA NAP_13-1-2013-0001).

Szerzői munkamegosztás: Eröss L., F. D.: A kézirat koncepciójának kidolgozása, a közlemény megírása. Entz L.: Az irodalom kutatása. Eröss L., F. D. A „MORE” (Medtronic Registry for Epilepsy) mély agyi stimulációs (DBS) epilepszia sebészeti adatbázis kialakításában vesz részt, egy nemzetközi multicentrikus vizsgálat keretében. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: Erőss Loránd dr. a Medtronic cég nemzetközi továbbképzéseinek felkért előadója, és sebész. A MORE Registry-ben vezető kutató. Entz László dr. a Medtronic cég továbbképzéseinek előadóként szerepelt. Fabó Dániel dr. a MORE Registry-ben kutató.

Irodalom

- [1] Kwan, P., Brodie, M. J.: Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342(5), 314–319.
- [2] Westover, M. B., Cormier, J., Bianchi, M. T. et al.: Revising the “Rule of Three” for inferring seizure freedom. *Epilepsia*, 2012, 53(2), 368–376.
- [3] Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., et al.: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345(5), 311–318.
- [4] Kelemen, A., Rásonyi, Gy., Szűcs, A., et al.: Predictive factors of temporal lobe surgery. [A temporális epilepszia műtétek kimenetelét előre jelző tényezők vizsgálata.] *Ideggyogy. Szle*, 2006, 59(9–10), 353–359. [Hungarian]
- [5] Alexandre, V. Jr., Walz, R., Bianchin, M. M., et al.: Seizure outcome after surgery for epilepsy due to focal cortical dysplastic lesions. *Seizure*, 2006, 15(6), 420–427.
- [6] Roger, J., Dreifuss, F. E., Martinez-Lage, M., et al.: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, 30(4), 389–399.
- [7] Maglóczy, Z., Freund, T. F.: Impaired and repaired inhibitory circuits in the epileptic human hippocampus. *Trends Neurosci.*, 2005, 28(6), 334–340.
- [8] Gale, K.: The nigral control of epilepsy: basal ganglia circuitry as a substrate for seizure control. In: Lüders, H. O. (ed.): *Deep brain stimulation and epilepsy*. Martin Dunitz, London, 2004, 87–96.
- [9] Deniau, J. M., Degos, B., Bosch, C., et al.: Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur. J. Neurosci*, 2010, 32(7), 1080–1091.
- [10] Lüders, J., Najm, L., Lüders, H. O.: Brain stimulation and epilepsy: basic overview and novel approaches. In: Lüders, H. O. (ed.): *Deep brain stimulation and epilepsy*. Martin Dunitz, London, 2004, 3–17.
- [11] Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., et al.: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5), 899–908.
- [12] Van Buren, J. M., Wood, J. H., Oakley, J., et al.: Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J. Neurosurg.*, 1978, 48(3), 407–416.
- [13] Wright, G. D., McLellan, D. L., Brice, J. G.: A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984, 47(8), 769–774.
- [14] Velasco, F., Carrillo-Ruiz, J. D., Brito, F., et al.: Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia*, 2005, 46(7), 1071–1081.
- [15] Fisher, R. S., Uematsu, S., Krauss, G. L., et al.: Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia*, 1992, 33(5), 841–851.
- [16] Velasco, M., Velasco, F., Velasco, A. L., et al.: Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia*, 2000, 41(2), 158–169.
- [17] Tellez-Zenteno, J. F., McLachlan, R. S., Parrent, A., et al.: Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2006, 66(10), 1490–1494.
- [18] Velasco, A. L., Velasco, F., Velasco, M., et al.: Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*, 2007, 48(10), 1895–1903.
- [19] McLachlan, R. S., Pigott, S., Tellez-Zenteno, J. F., et al.: Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia*, 2010, 51(2), 304–307.
- [20] Wu, C., Sharan, A. D.: Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions. *Neuromodulation*, 2013, 16(1), 10–24.
- [21] Ben-Menachem, E., Mañon-Espaillet, R., Ristanovic, B. J., et al.: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*, 1994, 35(3), 616–626.
- [22] Handforth, A., DeGiorgio, C. M., Schachter, S. C., et al.: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1), 48–55.
- [23] Privitera, M. D., Welty, T. E., Ficker, D. M.: Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002, (1), CD002896.
- [24] Harden, C. L., Pulver, M. C., Ravdin, L. D., et al.: A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav.*, 2000, 1(2), 93–99.
- [25] Wheless, J. W., Maggio, V.: Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology*, 2002, 59(6 Suppl. 4), S21–S25.
- [26] Labar, D., Murphy, J., Tecoma, E.: Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology*, 1999, 52(7), 1510–1512.
- [27] Janszky, J., Hoppe, M., Behne, F., et al.: Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76(3), 384–389.
- [28] Frost, M., Gates, J., Helmers, S. L., et al.: Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2001, 42(9), 1148–1152.
- [29] Müller, K., Fabó, D., Entz, L., et al.: Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia*, 2010, 51(Suppl. 3), 98–101.
- [30] Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., et al.: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5), 899–908.
- [31] Lee, K. J., Shon, Y. M., Cho, C. B.: Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 2012, 90(6), 379–385.
- [32] Jobst, B.: Brain stimulation for surgical epilepsy. *Epilepsy Res.*, 2009, 89(1), 154–161.
- [33] Erőss, L., Fabó, D.: Treatment of epilepsy using invasive neuromodulation. In: Valálik, I. (ed.): *Functional and stereotactic neurosurgery*. [Az epilepsziák invazív neuromodulációs kezelése. In: Valálik, I. (szerk.): *Stereotaxiás és funkcionális idegsebészet*.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 2012. [Hungarian]

(Erőss Loránd dr.,
Budapest, Amerikai út 57., 1145
e-mail: l.g.eross@gmail.com)