

A TREMOROMETRIA SZEREPE AZ ABLATÍV MŰTÉTEK EREDMÉNYESSÉGÉNEK ELŐREJELZÉSÉBEN

Kovács Norbert¹, Balás István², Illés Zsolt¹, Kellényi Lóránt², Nagy Ferenc¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Klinika, Pécs

Az ablatív beavatkozásokat jelenleg is széles körben alkalmazzák a Parkinson-kór késői stádiumának kezelésére. Az esetek egy részében a műtét során elért tüneti javulás csak átmeneti és a végleges eredmény eléréséhez reoperáció szükséges. Harminc, Parkinson-kórban szenvedő beteg ablatív műtétje során összehasonlító tremorometriás vizsgálattal olyan biológiai markert kerestünk, amely alkalmas lehet a műtét hatékonyságának előrejelzésére. Huszonhét sikeres beavatkozást követően tartós tremorredukciót észleltünk a nyugalmi tremor szignifikáns frekvencianövekedése mellett. Ezzel szemben három, hosszú távon eredménytelen beavatkozást követően rövid ideig tartó, átmeneti tremorredukciót észleltünk frekvenciaváltozás nélkül. Feltételezhető, hogy a frekvenciaváltozás jelenléte vagy hiánya előre jelzi a műtéti kimenetelt.

Kulcsszavak: tremor, ablatio, Parkinson-kór, akcelerometria, microlesiók effektus

THE ROLE OF TREMOROMETRY IN PREDICTING THE OUTCOME OF ABLATIVE SURGERIES

Kovács N, MD; Balás I, MD; Illés Zs, MD; Kellényi L, MD; Nagy F, MD

Ideggyogy Sz 2006;59(11–12):438–440.

Ablative neurosurgical interventions are widely used for the treatment of advanced Parkinson's disease. However, in some cases, the achieved result is temporary and repeat operation is necessary to obtain a permanent effect. By analyzing 30 ablativ surgeries using comparative accelerometry, we looked for a biological marker predicting the efficiency. In 27 cases where clinical symptoms were permanently improved, a significant increase in rest tremor frequency was observed in addition to reduction in tremor intensity. In contrast, in those three cases where the clinical effect of the surgery was only temporary, the frequency of tremor remained unchanged despite of the transitory decrease in intensity. We thus hypothesize that postoperative change in frequency of tremor but not the intensity may predict the outcome of ablativ treatments. (www.lam.hu)

Keywords: tremor, ablation, Parkinson's disease, accelerometry, microlesion-effect

Levelező szerző (correspondent): Dr. Kovács Norbert, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, 7623 Pécs, Rét utca 2. Telefon: (70) 222-1178, fax: (72) 535-911. E-mail: norbert.kovacs@aok.pte.hu

Érkezett: 2006. június 30. Elfogadva: 2006. július 31.

Az elmúlt évtizedekben a funkcionális idegsebészeti eljárások reneszánszát éljük. A basalis ganglionok kórélettanának megismerése, az MR-vezérelt célpont-meghatározás és a modern stereotaxiás apparátus bevetése hozzájárult a műtét hatékonyságának jelentős növekedéséhez. Azonban az ablatív beavatkozások esetén még megfelelő indikáció és körültekintő betegszelekció alkalmazása mellett is nagy az eredménytelenség aránya, akár a 10–15%-ot is elérheti¹. A sikertelen esetek jelentős részében a műtét alatt, illetve a posztoperatív első-második héten vagy hónapban feltűnő javulást észlelünk, ami sajnos csak átmenetinek bizonyul. A tünetek lassú visszatérésének hátterében általában nem műtéttechnikai okok, hanem kórélettani jelenségek állnak.

Az elektróda bevezetése a célpontba – akár a laesio létrehozása nélkül – önmagában is átmeneti tüneti javulást eredményezhet, amit microlaesiók effektusnak nevezünk. Jelenleg nem ismert olyan eljárás, ami képes eldönteni, hogy a műtét során elért tüneti javulás hátterében terápiás laesio vagy átmeneti microlaesiók effektus áll. Vizsgálataink során célul tűztük ki olyan biológiai marker azonosítását, amely korán előre jelzi az ablatív műtét hosszú távú hatékonyságát.

Módszerek

2002 és 2004 között 30, egymás utáni, idiopathiás Parkinson-kórban² szenvedő beteg ablatív műtétének (thalamotomia $n=18$, pallidotomia $n=12$) rövid és hosszú távú hatékonyságát vizsgáltuk tremorometria (ADXL-105, Analog Devices, Amerikai Egyesült Államok) segítségével. A rövid távú tremorcsökkentést a preoperatív és a posztoperatív második napon, míg a hosszú távú tremorredukciót a preoperatív és posztoperatív harmadik hónapban nyert vizsgálati eredmények összehasonlításával határoztuk meg.

A nyugalmi tremor regisztrálásakor a beteg kényelmes székben ült, miközben a szék támlája csuklómagasságban rögzítette az alkart³. Mindegyik alkalommal legalább 10-15 perc időtartamú felvételt készítettünk, amelyet Power 1401 típusú (Cambridge Electronic Design Ltd., Egyesült Királyság) analóg-digitális konverter segítségével digitalizáltunk (mintavételezési frekvencia: 1 kHz). A technikai műtermékek eltávolítása, a regisztrátum digitális szűrése (aluláteresztő szűrő, határfrekvencia: 35 Hz) és a tremor analízise Spike2 program segítségével történt.

1. A *tremorredukciót*, a posztoperatív tremorintenzitás-csökkenést relatív értékben határoztuk meg:

Tremorredukció (TR)=preoperatív intenzitás/posztoperatív intenzitás.

Értelemszerűen a nagyobb TR-érték kifejezetten több tremorcsökkenést jelent.

2. A *nyugalmi tremor frekvenciáját* autokorreláció alapján számítottuk ki^{4,5}.

A műtét hosszú távú klinikai eredményességét (hatékony vagy hatástalan) egy évvel a beavatkozás után ítéltük meg a klinikai kép alapján. A vizsgálatok elvégzéséhez a betegektől írásos beleegyezést kaptunk.

Statisztikai analízis során Mann-Whitney-tesztet alkalmaztunk, mivel az adatok nem követték a normál eloszlást (SPSS 11; SPSS, Chicago, Amerikai Egyesült Államok). A statisztikai szignifikancia szintjét 5%-ban határoztuk meg.

Eredmények

HOSSZÚ TÁVON IS HATÉKONY ABLATÍV MŰTÉTEK VIZSGÁLATA

Harminc beavatkozásból 27 bizonyult hosszú távon is hatékonynak. A nyugalmi tremor intenzitása a kiindulási értékhez viszonyítva szignifikánsan csökkent ($p<0,001$). Annak ellenére, hogy a tüneti javulás egy évvel a műtétet követően is észlelhető, a rövid és a hosszú távú tremorredukció között klinikailag irreleváns, de statisztikailag szignifikáns romlást észleltünk (TR: 47 vs. 29). A nyugalmi tremor frekvenciája a beavatkozást követően átlagosan 2,2 Hz-zel növekedett ($p<0,001$). A műtét típusa (pallidotomia vs. thalamotomia) viszont nem befolyásolta a TR és a frekvenciaváltozás nagyságát.

HOSSZÚ TÁVON HATÁSTALAN ABLATÍV MŰTÉTEK VIZSGÁLATA

Három esetben az operáció csak átmeneti klinikai javulást eredményezett (thalamotomia $n=3$, pallidotomia $n=0$), ami az összes műtét 10%-át jelenti. Bár a posztoperatív második napon észlelt tremorredukció klinikailag kifejezett volt és a TR-érték nem különbözött a hatékony műtétektől (TR: 53 vs. 47), három hónappal később a parkinsonos tünetek rosszabbodást mutattak, és ezzel párhuzamosan a tremor is visszatért (TR: 2,1). A nyugalmi tremor frekvenciája viszont mind rövid, mind hosszú távon változatlan maradt, és nem következett be frekvencianövekedés a sikeres műtétekhez hasonlóan (frekvenciaváltozás: 0,14 Hz, $p>0,05$).

Megbeszélés

Vizsgálatunkban a hosszú távon hatékony és hatástalan ablatív műtétek tremorra kifejtett hatását ha-

sonlítottuk össze. A hosszú távon hatástalan műtétek aránya 10% volt, ami az irodalmi adatok alapján jónak mondható¹.

Vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy a hosszú távon klinikailag hatékony műtétek esetében is észlelhető a microlaesiók effektus. A posztoperatív második nap és harmadik hónap között fizikális vizsgálattal nem detektálható intenzitásnövekedést észleltünk tremorometria segítségével. Az intenzitásnövekedés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, azonban mértéke klinikailag irrelevánsnak mondható. Jelenlegi patofiziológiai ismereteink birtokában a jelenség hátterében a közvetlen posztoperatív időszakban fellépő microlaesiók effektust valószínűsítjük, ami a definitív laesióhoz képest további, kismértékű, átmeneti tremorcsökkentést okoz.

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

Ismert tény, hogy a patológiás tremorok frekvenciája meglehetősen állandó, évtizedek alatt is csak néhány tized hertzzel változik meg. Logikus feltételezésnek tűnik tehát, hogy a sikeres műtétek után

észlelt jelentős mértékű (átlagosan 2,2 Hz-es) frekvencianövekedés a laesio hatása vagy következménye.

Mivel korábban mélyagyi stimulátor beültetését követően már leírtak hasonló jelenséget⁴, feltételezhetjük, hogy a patológiás oszcillátorhálózatok funkcionális gátlása (például mélyagyi stimulátor) vagy fizikai roncsolása (például ablatio) során olyan körélettani folyamatok játszódnak le, amelyek a tremor megváltozásához vezetnek. Legvalószínűbbnek az tűnik, hogy az addig elnyomott fiziológias tremorgenerátorok ismét előtérbe kerülnek és ezzel párhuzamosan az addig kis frekvenciájú, patológiás intenzitású parkinsonos tremor a fiziológias tremorhoz hasonlóvá válik: frekvenciája megnő, intenzitása pedig a vizualizálhatóság határa alatt marad. A fenti elgondolás alapján megmagyarázható az is, hogy a hatástalan műtétek után miért nem észleltünk frekvenciaváltozást. Mivel ilyen sikertelen esetekben nem a laesio, hanem csak a microlaesiók effektus felelős a tüneti javulásért, feltételezhető, hogy a patológiás tremorgenerátorok működése másképpen változik meg: működésük csak részlegesen gátlódik és nem esik ki teljesen, ami ugyan átmenetileg csökkent tremorintenzitásba nyilvánul meg, de a tremorfrekvencia változatlan marad.

További vizsgálatokat tervezünk annak igazolására, hogy a nyugalmi tremor frekvenciájában bekövetkező változás alkalmas-e az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésére. Ha a módszer megfelelő specifikussággal és szenzitivitással intraoperatívan is képes kimutatni a későbbi sikertelenséget, akkor lényegesen csökkenthetővé válik a sikertelen műtétek aránya.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkánkat az OTKA T043005 pályázat segítette.

IRODALOM

1. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995; 37(4):680-86; discussion 686-7.
2. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 1998;13(Suppl3):2-23.
3. Raethjen J, Pawlas F, Lindemann M, Wenzelburger R, Deuschl G. Determinants of physiologic tremor in a large normal population. *Clin Neurophysiol* 2000;111(10):1825-37.
4. Sturman MM, Vaillancourt DE, Metman LV, Bakay RA, Corcos DM. Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Brain* 2004;127(Pt 9):2131-43.
5. Kovacs N, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Doczi TP, Czopf J, et al. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006;21(3):318-24.