

Duboka mozgovna stimulacija u liječenju uznapredovale Parkinsonove bolesti

Chudy, Hana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:408954>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Hana Chudy

**DUBOKA MOZGOVNA STIMULACIJA U LIJEČENJU
UZNAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLESTI**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za neurologiju pod vodstvom prof.dr.sc. Frana Borovečkog i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

PB- Parkinsonova bolest

DBS- Duboka mozgovna stimulacija

L-dopa- levodopa

CT- kompjuterizirana tomografija

MR- magnetska rezonanca

CS- corpus striatum

SNr- substantia nigra pars reticulata

SNc- substantia nigra pars compacta

GP- globus pallidus

GPI- globus pallidus internus

GPe- globus pallidus externus

MPTP- 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

SPECT- single photon emission computed tomography

MAO-B- monoamino oksidaza B

COMT- katekol-O-metiltransferaza

NMDA- N-metil-D-aspartat

Vim- ventralna intermedijalna jezgra talamusa

HFS- high frequency stimulation

PET- pozitron emission tomography

BDNF- brain-derived neurotrophic factor

GDNF- glial cell line-derived neurotrophic factor

PPN- prepontine jezgre

ICV- insultus cerebro vascularis

MER- microelectrode recording

LFP- local field potential

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	1
2. SUMMARY	2
3. UVOD	3
4. FUNKCIONALNA ORGANIZACIJA BAZALNIH GANGLIJA.....	6
5. PARKINSONOVA BOLEST	10
5.1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA	10
5.2. KLINIČKI ZNAKOVI BOLESTI.....	11
5.2.1. <i>Motorički znakovi bolesti</i>	11
5.2.2. <i>Nemotorički znakovi bolesti</i>	13
5.3. DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE	14
6. DUBOKA MOZGOVNA STIMULACIJA	18
6.1. POVIJEST DBS-A	18
6.2. MEHANIZAM DBS-A	20
6.3. ANATOMSKI CILJ DBS-A.....	23
6.4. IZBOR PACIJENATA ZA DBS	24
6.5. PREDNOSTI I NEDOSTATCI DBS-A	26
6.6. BUDUĆNOST DBS-A	29
7. ZAKLJUČAK.....	31
8. ZAHVALE.....	32
9. LITERATURA.....	33
10. ŽIVOTOPIS.....	40

1. SAŽETAK

Duboka mozgovna stimulacija u liječenju uznapredovale Parkinsonove bolesti

Hana Chudy

Parkinsonova bolest (PB) je kronična progresivna neurodegenerativna bolest koja se javlja većinom u starijih osoba. Smatra se da je rezultat interakcije genetskih i okolišnih čimbenika. Za shvaćanje hipokinetičkog poremećaja pokreta kao što je PB, važno je razumijeti neuroanatomiju petlji bazalnih ganglija jer poremećaj u njihovoj organizaciji i funkcioniranju dovodi do manifestacije poremećaja. PB ima motoričke te nemotoričke manifestacije. Četiri motorička znaka karakteristična za PB su tremor, rigiditet, bradikinezija te posturalna nestabilnost. Od nemotoričkih znakova ističu se kognitivni poremećaji, psihičke smetnje te smetnje spavanja i autonomnog sustava. Tijekom 1950-ih i 1960-ih godina glavna metoda terapije bile su ablacijske kirurške tehnike poput talamotomije i palidotomije. Pojavom lijeka levodope (L-dopa) 1967. godine, ablacijske kirurške tehnike zamijenjene su farmakološkom terapijom. No povišenjem doze L-dope dolazi do pojave teških motoričkih nuspojava, takozvanih diskinezija. 1987. godine se prvi put koristi nova kirurška tehnika, duboka mozgovna stimulacija (DBS). To je tehnika električne stimulacije dubokih struktura mozga koja je danas skoro u potpunosti zamijenila ablacijske kirurške tehnike zbog svoje reverzibilnosti, manje invazivnosti te manjeg broja komplikacija. Uveli su je Alim Louis Benabid i Pierre Pollak za liječenje tremora, stimulacijom talamusa, a 1993. godine su stimulirali subtalamičku jezgru kod pacijenta sa teškim oblikom PB-a. Osim na motoričke znakove, djeluje i na diskinezije inducirane L-dopom. Uz sve prednosti, kao i kod svake kirurške tehnike javljaju se određeni rizici od komplikacija. No unatoč rizicima, DBS danas ostaje glavnom neurokirurškom terapijom u liječenju PB-a kod ispravno indiciranih pacijenata.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, duboka mozgovna stimulacija, subtalamička jezgra

2. SUMMARY

Deep brain stimulation in treatment of patients with advanced Parkinson's disease

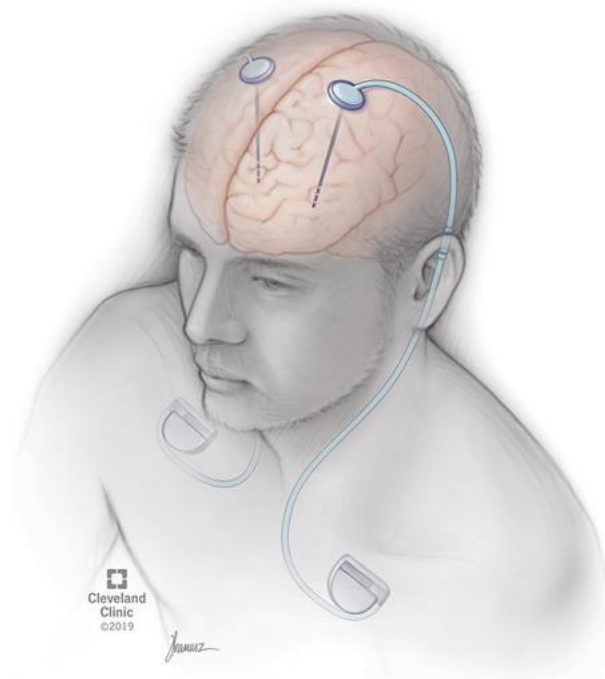
Hana Chudy

Parkinson's disease is a chronic progressive neurodegenerative disease that mainly occurs in older people. It is thought to be a result of interaction of both genetic and environmental factors. To understand hypokinetic movement disorder such as Parkinson's disease, it is important to know neuroanatomy of basal ganglia circuits, because disturbance in its organization and functioning leads to manifestation of the said disorder. Parkinson's disease has both motor and non-motor manifestations. Four cardinal motor signs are tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability. Non-motor signs that stand out are cognitive disorders, psychiatric disorders, sleep disturbances and disturbances of the autonomic system. During 1950s and 1960 the main methods of therapy were ablative surgical techniques, such as thalamotomy and pallidotomy. With appearance of levodopa (L-dopa) in 1967, ablative surgical techniques were largely replaced by pharmacological treatment. But by increasing the dose of L-dopa, motor side effects, such as dyskinesia occurred. In 1987 new surgical technique was developed - deep brain stimulation (DBS). It is a technique of electrical stimulation of deeper parts of the brain which has almost entirely replaced ablative surgical techniques because of its reversibility, lesser invasiveness and less number of complications. It was developed by Alim Louis Benabid and Pierre Pollak for treating tremor by stimulating thalamus. In 1993 they stimulated subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's. It worked on both motor symptoms and L-dopa induced dyskinesias. Even though DBS has many advantages, there are also certain risks of complications. But nevertheless, DBS is today the main neurosurgical therapy in treating Parkinson's disease in correctly chosen patients.

Key words: Parkinson's disease, deep brain stimulation, subthalamic nucleus

3. UVOD

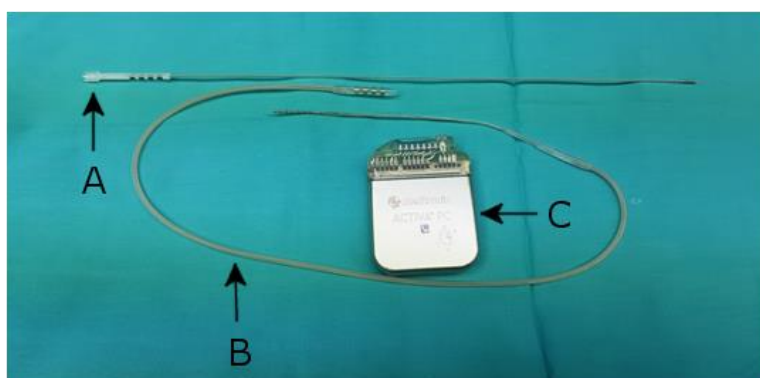
Duboka mozgovna stimulacija, eng. “Deep brain stimulation (DBS)” je kronična stimulacija električnom strujom dubokih neuroanatomskih struktura mozga. Danas se najviše primjenjuje u liječenju poremećaja pokreta kao što su Parkinsonova bolest, esencijalni tremor te distonija. Postoje i druge indikacije no one su u zasad eksperimentalnoj fazi, Gilles de la Tourette sindrom, koreoatetoza, postishemični ili postraumatski tremor. Primjenjuje se i kod nekih drugih neuroloških i psihijatrijskih bolesti poput kronične boli, farmakorezistentnih epilepsija, opsesivno-kompulzivnog sindroma, shizofrenije, depresije te poremećajima svijesti. (1) DBS uključuje stereotaktičko postavljanje elektroda u duboke regije mozga sa ciljem neuromodulacije, no sam mehanizam djelovanja DBS-a na neurone i stanice glije još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.



Slika 1. Prikaz bilateralne implantacije elektroda

(dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/21088-deep-brain-stimulation>, pristupljeno 18.6.2021.)

Operacija počinje postavljanjem stereotaktičkog okvira na glavu bolesnika koji omogućuje postavljanje mozga u koordinatni sustav te precizno određivanje ciljne točke operacije. Potom se učini kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonanca (MR) glave gdje se izravno vidi željena neuroanatomska struktura u stereotaktičkim uvjetima. Potom slijedi postavljanje elektroda kroz trepanacijski otvor na lubanji. Elektrode su tanke žice koje se smještaju u hemisferu, unilateralno ili obje hemisfere, bilateralno, u duboke strukture mozga. (Slika 1) Prije sljedećeg koraka provjerava se položaj elektroda CT-om ili MR-om glave u stereotaktičkim uvjetima sa okvirom. Nakon zadovoljavajućih rezultata, ekstenzija se provodi supkutano glavom, vratom te se na kraju spaja sa generatorom pulsa koji se smješta infraklavikularno, a u nekim slučajevima u abdomen. (Slika 2)



Slika 2. Prikaz tri dijela DBS sustava: A- elektroda, B- ekstenzija, C- neurostimulator (ljubaznošću Fadi Almahariq, dr.sc./ Zavod za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava)

Generator pulsa je “moždani pacemaker” koji se sastoji od titanskog kućišta u kojem je smještena baterija te omogućuje mijenjanje parametara stimulacije: frekvencije, jakosti struje kao i dužine stimulirajućeg pulsa. Upravo ti stimulacijski parametri poput frekvencije (Hz), širine impulsa (mikrosekunde) te snage (mA) su kontrolirani od strane neurologa te se prilagođavaju prema smanjenju simptoma bolesti i izbjegavanju neželjenih učinaka stimulacije. (2) U ovom će se radu opisati uloga DBS-a u liječenju uznapredovale Parkinsonove bolesti, poremećaja za koji se DBS najčešće koristi. Posljednjih

30 godina, otkad se DBS počeo primjenjivati u svijetu, liječenje PB-a je značajno unaprijeđeno. Za razliku od ablacijskih kirurških tehnika, DBS je u značajnoj mjeri reverzibilan te je mijenjanjem parametra simulacije moguće oblikovati električno polje u odnosu na uznapređovalost bolesti. DBS smanjuje motoričke simptome PB-a, no smanjuje i potrebu za farmakoterapijom, ali kao i svaka invazivna kirurška tehnika ima svoje rizike mogućih komplikacija. U posljednjih trideset godina DBS je sigurno najveći napredak u liječenju bolesnika s Parkinsonovom bolesti, a u radu ću prikazati mogućnosti DBS-a danas te mogući daljnji razvoj ovakve terapije.

4. FUNKCIONALNA ORGANIZACIJA BAZALNIH GANGLIJA

Bazalni gangliji su motoričke jezgre sive tvari smještene duboko u telencefalonu te diencefalonu i srednjem mozgu. Glavne strukture bazalnih ganglija su *corpus striatum* (CS) koji se sastoji od *nucleusa caudatusa* i *putamena*, *pallidum* koji podrazumijeva *globus pallidus* i *substantiu nigru pars reticulata* (SNR), te manje sastavnice - *substantia nigra pars compacta* (SNc) te subtalamička jezgra. (3)(Slika 3)

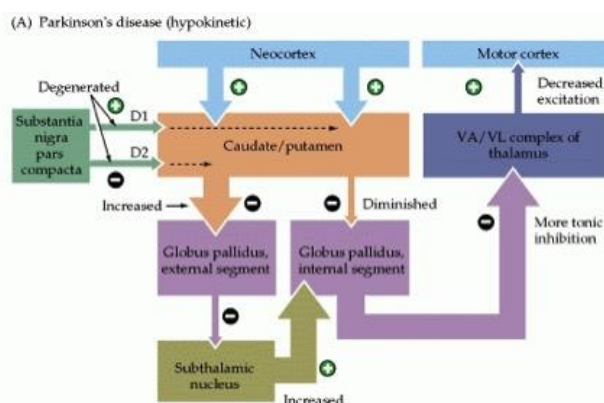


Slika 3. Prikaz neuroanatomije bazalnih ganglija.

Iz knjige Schaltenbrand-Wahren Brain atlas.

Mahlon DeLong je neuroanatom koji je posvetio cijeli svoj život istraživanju bazalnih ganglija, a u istraživanjima je često koristio primata. Još početkom 80-ih godina je otkrio razlike u spontanoj aktivnosti neurona u različitim

jezgrama bazalnih ganglija te da su neuroni smješteni u globus pallidus externus (GPe), globus pallidus internus (GPi) te STN uključeni u aktivnost kretanja. (4) Također, DeLong i suradnici su objavili rad 1983. godine u kojem su otkrili aktivnost određenih stanica bazalnih ganglija koja korelira sa pokretima u različitim regijama tijela kao što su lice, ruke ili noge. (5) Motoričke sastavnice bazalnih ganglija čine paralelne supkortikalne petlje koje sudjeluju u povezivanju polja moždane kore s gornjim motoneuronima u primarnoj motoričkoj i premotoričkoj kori te moždanom deblu. (6) Osim motoričkih petlji koje sudjeluju u modeliranju voljnih pokreta tijela i pokreta očiju (okulomotorna petlja), postoje i nemotoričke petlje koje uključuju prefrontalnu i limbičku petlju koje moduliraju nemotoričke aspekte ponašanja. (7) Za shvaćanje patogeneze Parkinsonove bolesti važno je objasniti anatomiju motoričkih petlji bazalnih ganglija koje sudjeluju u modulaciji pokreta, a poremećaj u njihovom djelovanju dovodi do hipokinetičkog poremećaja pokreta. (8) (Slika 4)

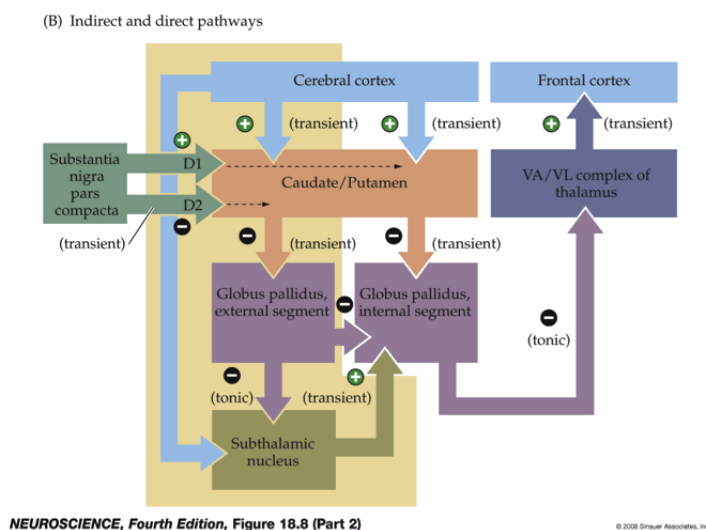


Slika 4. Prikaz poremećaja u petljama bazalnih ganglija kod PB-a. Iz knjige “Neuroscience” Purves, Augustine i suradnici (dostupno na: https://www.kth.se/social/files/553f45d7f276541bbe8af164/PW-Basal_Ganglia.pdf, pristupljeno 18.6.2021.)

CS, prevedeno znači prošarano tijelo, zbog *nucleusa caudatusa* i dorzalnog dijela *putamena* koji su međusobno povezani mostićima sive tvari. Upravo je CS ulazna zona bazalnih ganglija, to jest, njegovi srednje veliki trnasti neuroni su ciljno mjesto puteva kore, talamusa i moždanog debla koji pristupaju

bazalnim ganglijima. Ulazne projekcije kortikostrijatalnog puta su topografski organizirane. (9) U *nucleusu caudatusu* završavaju projekcije iz multimodalnih asocijacijskih polja i motoričkih regija čeonog režnja bitnih za okulomotorne kretnje, dok *putamen* prima projekcije iz primarnih i sekundarnih somatosenzoričkih polja, vidne kore, zatiljnog i sljepoočnog režnja, premotoričke i motoričke kore čeonog režnja te slušnih asocijacijskih polja sljepoočnog režnja. Neuronu CS daju inhibicijske GABA-ergičke projekcije u *globus pallidus* i *substantia nigra pars reticulata* koji ujedno čine i izlaznu zonu bazalnih ganglija koja se projicira u talamus i moždano deblo. Pošto i neuroni izlazne zone daju inhibicijske GABA-ergičke projekcije, strijatalni neuroni inhibiraju inhibitore te tako dolazi do disinhibicije talamusa te posljedično i gornjih motoneurona moždane kore koji se spajaju sa donjim motoneuronima i započinju pokret. GP ima dva segmenta, unutarnji i vanjski, koji dosežu moždanu koru preko različitih jezgara talamusa. Unutarnji segment se odvaja od primarno medijalnog dijela GP i doseže motoričku koru preko ventroanteriorne i ventrolateralne jezgre talamusa. (3,10) Projekcije iz neurona *strijatuma* prema unutarnjem segmentu tvorbe GP tvore takozvani izravni put kroz bazalne ganglije koji služi za oslobađanje neurona talamusa od toničke inhibicije kako bi aktivirali gornje motoneurone. Stoga, izravni put omogućuje bazalnim ganglijima facilitaciju i inicijaciju voljnih pokreta. Za supresiju neprikladnih pokreta, dodatni krugovi bazalnih ganglija tvore neizravni put između *strijatuma* i unutarnjeg segmenta GP. U neizravnom putu specifična populacija srednje velikih trnastih neurona se projicira u lateralni dio GP koji je nazvan vanjskim segmentom. (11) Vanjski segment GP šalje projekcije u unutarnji segment i subtalamičku jezgru ventralnog talamusa. Subtalamička jezgra također prima singergističke ekscitacijske projekcije iz neurona moždane kore, a neuroni subtalamičke jezgre se projiciraju u unutarnji segment GP i SNr koristeći glutamat kao glavni ekscitacijski neurotransmiter. Neizravni put kroz bazalne ganglije modulira disinhibicijsko djelovanje izavnog puta. Njegovom aktivacijom dolazi do povećanja inhibicijskog djelovanja bazalnih ganglija aktiviranjem srednje velikih trnastih neurona koji inhibiraju GABA-ergičke neurone vanjskog segmenta GP te istovremeno tvore ekscitacijske sinapse sa neuronima unutarnjeg segmenta GP i SNr. Ekscitacijsko djelovanje izavnog puta te

inhibicijsko djelovanje neizravnog puta na pokret je također pod utjecajem dopaminergičkih neurona substantia nigra pars compacta (SNc). Srednje veliki trnasti neuroni se projiciraju u SNc koja šalje dopaminergičke projekcije natrag na srednje velike trnaste neurone. (3) (Slika 5)



Slika 5. Prikaz funkcionalne organizacije bazalnih ganglija.

Iz knjige “Neuroscience” Purves, Augustine i suradnici

(dostupno na: [https://www.kth.se/social/files/](https://www.kth.se/social/files/553f45d7f276541bbe8af164/PW-Basal_Ganglia.pdf)

553f45d7f276541bbe8af164/PW-Basal_Ganglia.pdf, pristupljeno

18.6.2021.)

Izraženi učinci dopamina ovise o vrsti dopaminskih receptora na srednje velikim trnastim neuronima. D1 receptori djeluju na način da pojačavaju ekscitacijske signale iz kore, dok D2 receptori poništavaju tu ekscitaciju. (12,13) Učinak dopamina na bazalne ganglije jest modulacija neuronske transmisije koja u normalnim okolnostima djeluje smanjujući inhibiciju koja potječe iz bazalnih ganglija te posljedično povećanje podražljivosti gornjih motoneurona. S druge strane, kod PB dolazi do manifestacije bolesti bazalnih ganglija uslijed gubitka dopaminergičkih nigrostrijatalnih neurona u SNc, čime dolazi do povećanja inhibicije iz bazalnih ganglija, a ujedno i manje vremenski točne aktivacije gornjih motoneurona motoričke kore. (14,15) Upravo zbog toga je važno razumijevanje anatomije bazalnih ganglija te modulatornog

djelovanja dopaminergičkog sustava na patogenezu hipokinetičkog poremećaja pokreta, kao što je PB.

5. PARKINSONOVA BOLEST

PB je neurodegenerativna bolest koju karakteriziraju motoričke i nemotoričke manifestacije. Prvi puta ju je opisao engleski kirurg James Parkinson, kao paralysis agitans prije više od 200 godina. Ta kronična progresivna bolest se javlja većinom u starijih osoba, a čini drugi najčešći neurodegenerativni poremećaj. Procjenjuje se da na svjetskoj razini ima 7 do 10 milijuna oboljelih od PB, a muškarce zahvaća 1.5 puta češće. (16) Drugi neurodegenerativni poremećaji kao što su demencija Lewyevih tjelešaca, kortikobazalna degeneracija, multipla sistemna atrofija i progresivna supranuklearna paraliza mogu oponašati kliničku sliku PB. Te poremećaje nazivamo Parkinson plus sindromi. Također, određena stanja i toksini mogu oponašati PB, kao što su postencefalitički parkinsonizam, vaskularni parkinsonizam, posttraumatski parkinsonizam te parkinsonizam uzrokovan lijekovima ili toksinima (npr. fenotiazini, butirofenoni, metoklopramid, rezerpin, tetraabenazin, MPTP supstanca koja se koristi u eksperimentalnom modelu PB-a na majmunima, manganova prašina te ugljični disulfid). Svi ti oblici parkinsonizma su sekundarni, gdje znamo uzrok poremećaja. (17) U ovom radu će biti fokus na idiopatskoj PB, koja se razlikuje od spomenutih mogućih diferencijalnih dijagnoza parkinsonizma te je važno pripomenuti da DBS dobro djeluje gotovo samo na Parkinsonovu bolest, a ne i Parkinson plus sindrome. Ovo je važno jer se temeljem navedenog indicira, odnosno kontraindicira operacija DBS-a.

5.1. Etiologija i patofiziologija

Najčešći tip parkinsonizma je njegov idiopatski oblik, poznat kao Parkinsonova bolest ili paralysis agitans. Sama etiologija je nepoznata, no pretpostavlja se da u otprilike 5-10% slučajeva ima određenu genetsku povezanost. Rano javljanje bolesti i obiteljska incidencija govori u prilog

genetskom uzroku. Autosomno dominantan oblik parkinsonizma može rezultirati kao mutacija gena *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*, *UCHL1*, *DNAJC13*. Mutacije gena *PARKIN*, *DJ1* te *PINK1* uzrokuju rano javljanje, autosomno recesivni te sporadični juvenilni oblik parkinsonizma. (17) Mutacije gena koje uzrokuju PB kodiraju proteine sa ključnom ulogom u živčanoj smrti, poput *SNCA*. Upravo zbog agregacije abnormalnog *SNCA*, PB se naziva sinukleopatijom. Takav netopljivi *SNCA* je sastavni dio Lewyjevih tjelešca, filamentnih eoziofilnih staničnih inkluzija koje se nalaze u bazalnim ganglijima, moždanom deblu, kralježničnoj moždini te simpatičkim ganglijima kod pacijenata sa PB. (18) Na histološkoj razini, patološke promjene se događaju u *SNc* i *locus coeruleus*, jezgri koja se nalazi u ponsu moždanog debla. Te promjene uključuju depigmentaciju, gubitak dopaminergičkih neurona te gliozu, a pojavljuju se otprilike dva desetljeća prije kliničkih znakova bolesti. (19) Pretpostavlja se da u trenutku bolesti, 60-70% neurona u *SNc* nedostaje. (18,20) Određeni znanstveni radovi sugeriraju da okolišni uzročnici poput pesticida, zlouporaba droga te sami stres i starenje se mogu smatrati rizičnim čimbenicima za razvoj PB, uzrokujući nisku razinu upale u mozgu koja uzrokuje degeneraciju i starenje neurona. Prema "multifaktorskoj hipotezi" smatra se da je PB rezultat interakcije genskih i okolišnih čimbenika. (16)

5.2. Klinički znakovi bolesti

5.2.1. Motorički znakovi bolesti

Četiri motorička znaka karakteristična za PB su tremor, rigiditet, bradikinezija i posturalna nestabilnost. (21) Bolest tipično započinje unilateralnim, niskofrekventnim (4-6 Hz) akinetičkim tremorom uda, najčešće ruke. Za njega je karakteristično da se javlja u mirovanju te poboljšava tijekom voljnog rada, a pogoršava tijekom emocionalnog stresa. (22) Tremor ruku se opisuje kao "brojanje novca" jer se sastoji od ritmičkih cirkularnih opozicijskih pokreta palca i kažiprsta. (16,23) Nerijetko je udružen i sa ritmičkom fleksijom te ekstenzijom prstiju, dlanova i stopala te ritmičkom pronacijom i supinacijom

podlaktice. Mjesecima ili pak godinama tremor može biti ograničen na jedan ud, a zatim zahvaća i ostale te postaje generaliziran. Nerijetko zahvaća i donju čeljust i usne. Rigiditet odgovara povišenom tonusu mišića, to jest, naglašen je otpor pasivnom pokretu, i čini pridružen klinički znak karakterističan za PB. Sam rigiditet se vidi u fleksijskom držanju tijela, a pri kliničkom pregledu se očituje kao efekt zupčanika gdje je otpor stalan tijekom cijelog procesa izvođenja fleksije podlaktice protiv pasivnog otpora. Za razliku od spasticiteta, gdje dolazi do efekta džepnog nožića i otpora samo na početku izvođenja radnje. Motorički poremećaj koji najviše ograničava pacijente jest bradikinezija ili akinezija, usporenje voljnih kretanja te redukcija automatskih pokreta, poput pomicanja ruku tijekom hoda. Pacijentovo lice je nepomično, poput maske (hipomimija) sa proširenim palpebralnim fisurama, rijetkim treptajima, fiksiranim ekspresijama lica te smješkom koji se polako pojavljuje i nestaje. Glas je smanjenog volumena (hipofonija) te slabo moduliran, a rukopis je sitan (mikrografija), drhtav i teško se čita. (16,22) Bradikineziju pacijenti i njihovi članovi obitelji na početku bolesti često tumače kao umor ili slabost. Sve su to rani znakovi bolesti, dok je poremećaj u držanju i hodu čest kasni znak PB-a, koji se javlja nakon otprilike desetljeće od početka trajanja bolesti. Pacijentima je teško ustajanje iz sjedećeg položaja, započinjanje hoda eng. "hesitate to walk", a sam hod je obilježen sitnim koracima uz nedostatak sukretanja ruku. Usto, bolesnici se teže okreću i zaustavljaju, nerijetko padaju zbog nestabilnosti usred fleksijskog držanja i pomaka težišta tijela, a ponekad dolazi i do festinacije, gdje brže hodaju sve sitnijim koracima, kako bi spriječili pad. (24) (Slika 6) Čest uzrok padova je i takozvani eng. "freezing", to jest prolazna nemogućnost kretanja. Od ostalih motoričkih manifestacija čest je blaži blefarokonius-trzanje zatvorenih očnih vjeđa te blefarospazam-nevoljno zatvaranje očiju. Ponekad se može javiti sialoreja (pojačana salivacija) uslijed poremećaja gutanja. (25) Tijekom kliničkog pregleda, karakterističan nalaz PB-a je pojava Myersonovog znaka, to jest glabelarnog refleksa gdje dolazi do opetovanog treptanja uslijed laganog udarca prstom pacijentove glabele koji izostaje kod zdravih ljudi. (23) S obzirom na manifestiranje glavnih motoričkih znakova, razlikujemo tri osnovna tipa bolesti: akinetičko-rigidni tip koji se pretežno manifestira bradikinezijom i rigiditetom, tremor-dominantni tip koji karakterizira akinetički

tremor te mješoviti tip parkinsonizma u kojem su bradikinezija, tremor i rigiditet podjednako zastupljeni. (26)



Slika 6. Ilustracija muškarca sa fleksijskim držanjem, hipomimijom te poteškoćama u hodaњу. Opisano kao Paralysis agitans. Iz “Manual of Diseases of the Nervous System” Williama Richarda Gowersa (1886.) (dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Parkinson%27s_disease#/media/File:Paralysis_agitans_\(1907,_after_St._Leger\).png](https://en.wikipedia.org/wiki/Parkinson%27s_disease#/media/File:Paralysis_agitans_(1907,_after_St._Leger).png) pristupljeno 18.6.2021.)

5.2.2. Nemotorički znakovi bolesti

Nemotorički znakovi bolesti su kognitivni poremećaji, poremećaji ponašanja te promjene autonomnog sustava, kao i vrlo neugodne smetnje spavanja. (27) Spomenute tegobe uvelike utječu na kvalitetu života, kao i motoričke, ali za razliku od potonjih, na njih uglavnom ne djeluje dopaminska terapija. (28) Nemotorički znakovi se mogu javljati godinama prije motoričkih, a također se procjenjuje da otprilike 90% pacijenata sa PB-om imaju nemotoričke

manifestacije bolesti. (29) Kognitivna deteorijacija sa razvojem bolesti je vrlo česta u bolesnika. Demencija je češća kod obiteljskog javljanja bolesti. Međutim, procjenjuje se da 60% pacijenata razvija demenciju unutar 12 godina od postavljanja dijagnoze. Promjene raspoloženja poput depresije, anksioznosti te apatije se često javljaju i ozbiljno narušavaju kvalitetu života. (16) Anksioznost je najčešći psihijatrijski poremećaj koji se javlja kod čak 1/3 osoba sa PB. Psihoze i halucinacije, posebice vizualne, se manifestiraju kod 40% osoba tretiranih farmakoterapijom što predstavlja ozbiljan problem s obzirom da svi lijekovi korišteni u pacijenata sa PB-om induciraju psihozu. (26) Smetnje spavanja su faktor koji također narušava kvalitetu života, utječući na čak 98% pacijenata. Najčešće se javljaju učestala noćna buđenja i prerano jutarnje ustajanje, što rezultira dnevnim pospanošću, ali i bolestima drugih sustava, primjerice kardiovaskularnog. Smatra se da tremor te bradikinezija imaju značajnu ulogu u smetnjama spavanja. (30) U česte smetnje autonomnog živčanog sustava se ubraja ortostatska hipotenzija, konstipacija, disfagija, urinarna urgencija te urinarna inkontinencija, nokturija, seksualna disfunkcija, fekalna inkontinencija i sijaloreja. Smatra se da se te smetnje javljaju uslijed patoloških promjena u medulli. (16) Također, dva često spominjana nemotorička klinička znaka su olfaktorna disfunkcija (anosmija) koja se javlja u više od 90% pacijenata sa PB-om te se katkada prezentira kao prvi simptom Parkinsonove bolesti, te bolni senzorički simptomi. (31) Ti bolovi mogu biti lokalizirani ili generalizirani i opisani su kao peckanje, trnjenje ili pak razdiruća bol. Kronična bol se pojavljuje kod otprilike 2/3 bolesnika i enormno utječe na kvalitetu života.

5.3. Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza PB-a se klinički postavlja te se temelji na postojanju kliničkih znakova bolesti, koji su akinetički tremor, rigiditet, posturalna nestabilnost te bradikinezija. Ako pacijent u anamnezi navodi progresiju kliničkih znakova i dobar odgovor na terapiju levodopom, PB je najizglednija dijagnoza. Klasične slikovne dijagnostičke metode poput CT-a i MR-a ne pokazuju znantne promjene moždane morfologije. Od funkcijskih metoda dijagnostike, ističe se

pozitronska emisijska tomografija fluorodopom kao vrlo osjetljiva metoda prikaza funkcije dopaminergičkog sustava koja već u presimptomatskoj fazi bolesti može pokazati smanjenu dopaminergičku aktivnost bazalnih ganglija. Nažalost, zbog skupoće dostupna je samo u određenim centrima. SPECT s radionuklidom (joflupan-23) može na sličan način prikazati rane promjene u bazalnim ganglijima. Naime, joflupan-23 se veže za presinaptički dopaminski transporter (Dat-scan) te tako pomaže u razlikovanju PB-a od esencijalnog tremora koji ima u potpunosti uredan nalaz, dok PB ima izrazito smanjenu količinu dopaminskih presinaptičkih nosača. (16,23)

Rani parkinsonizam ne zahtjeva liječenje farmakološkom terapijom, no kada klinički znakovi, osobito motorički, počinju utjecati na funkcionalno stanje pacijenta te kvalitetu života, uvode se lijekovi u terapiju PB-a. (17) Levodopa je najučinkovitiji lijek te zlatni standard u liječenju PB-a koji utječe na sve motoričke simptome bolesti. Sama levodopa je prekursor dopamina koji prelazi krvno-moždanu barijeru i pretvara se u dopamin te tako olakšava simptome PB-a koji su posljedica manjaka dopaminergičke transmisije. Levodopa se brzo metabolizira u krvi te je zbog toga korištena u fiksnoj kombinaciji sa karbidopom koja povećava bioraspoloživost dopamina putem inhibicije dekarboksilaze, enzima koji metabolizira levodopu na periferiji jer sama karbidopa ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Najčešće nuspojave levodope su mučnina, posturalna hipotenzija, halucinacije, somnolencija te najizraženije diskinezije. L-dopa inducirane diskinezije se pojavljuju kao neželjeni pokreti u direktnom odnosu sa dozom, te se zato levodopa često koristi u kombinaciji sa karbidopom koja smanjuje diskinezije, ali i sa ostalim lijekovima, kao što su agonisti dopamina, MAO-B inhibitori te antikolinergici. Osim diskinezija, nakon nekoliko godina korištenja levodope dolazi do *wearing-off* efekta gdje dolazi do izostanka učinka levodope na motoričke simptome prije sljedeće doze. Usto, dolazi i do *on-off* fenomena gdje se unatoč mijenjanju dnevne doze levodope, tijekom dana pojavljuju fluktuacije jačine motoričkih simptoma PB-a. Uz levodopu, najučinkovitiji antiparkinsonici su agonisti dopamina koji se dijele na starije ergotaminske (bromokriptin) i novije neergotaminske derivate (pramipeksol, ropirinol i rotigotin). U primjeni su većinom novija generacija neergotaminskih agonista zbog negativnih efekata bromokriptina, kao što je mogući razvoj ireverzibilne plućne i

kardijalne fibroze. (23) Djeluju stimulirajući dopaminergičke D2 receptore te na taj način povećavaju dopaminergičku transmisiju. Iako olakšavaju motoričke znakove PB-a, manje su učinkoviti od levodope te se najčešće koriste ili kao kombinacija sa levodopom/karbidopom ili kao monoterapija u početku farmakološkog liječenja bolesnika. Postoji i opcija supkutanog davanja dopaminskog agonista apomorfina koji pomaže pacijentima sa razvijenim PB-om i teškim *off* epizodama. Katekol-O-metiltransferaza (COMT) i monoamino oksidaza B (MAO-B) su dva ključna enzima uključena u metaboličku razgradnju dopamina, a njihovi inhibitori prolongiraju antiparkinsonijalni efekt levodope te se zato nerijetko koriste u kombinaciji s istom. Zbog COMT inhibitora (entakapon) moguća je redukcija doze levodope te tako nema fluktuacije odgovora na levodopu. Na sličan način djeluju i MAO-B inhibitori (selegilin i razagilin) te oba tipa inhibitora mogu uvećavati nuspojave levodope, kao što su halucinacije, diskinezije te mučnine. Zbog rizika interakcije MAO-B inhibitora sa tricikličkim antidepressivima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina te razvoja serotoniniskog sindroma, kombinacije tih lijekova se izbjegavaju u bolesnika. (22,23)

Antikolinergici (triheksifenidil i benztropin) su lijekovi koji djeluju na muskarinske receptore te uspješno olakšavaju motoričke simptome kao što su rigiditet i tremor, dok na bradikineziju nemaju učinka. Iako manje uspješni u odnosu na ostale lijekove, mogu se koristiti kao monoterapija u početku bolesti ili u kombinaciji s ostalim lijekovima. Obično se izbjegavaju kod starijih pacijenata zbog nuspojava kao što su suhoća ustiju, suhoća očiju, urinarna retencija, problemi s memorijom te halucinacije. Vrijedno je spomenuti i lijek amantadin, koji stimulira oslobađanje dopamina, blokira NMDA-glutamatske kanale te muskarinske kolinergičke receptore te tako djeluje na sve motoričke aspekte PB-a. Koristi se kao monoterapija u blažim oblicima PB-a ili kao kombinacija sa ostalim lijekovima. (17,22)

Antipsihotici su katkad potrebni zbog nerijetkih pojava psihičkih poremećaja kod pacijenata sa PB-om, a najčešće korišteni su kvetiapin, klopazin te pimavanserin. (22)

Osim farmakološke terapije, važno je integrirati i nefarmakološku koja znatno utječe na kvalitetu života. Redovna tjelovježba i fizikalna terapija imaju pozitivan učinak na rigidnost zglobova i fleksijski položaj tijela. Terapija

govora katkada uvelike pomaže u dnevnim životnim aktivnostima bolesnika, dok je edukacija pacijenta i obitelji ili skrbnika iznimno važna za shvaćanje PB-a kao kronične progresivne neurološke bolesti. (16) Grupe potpore polako postaju redovita praksa u Hrvatskoj, a na njima se provode različiti programi tjelovježbe, plesa, hoda kao i predavanja o najnovijim dostignućima u području terapije Parkinsnove bolesti.

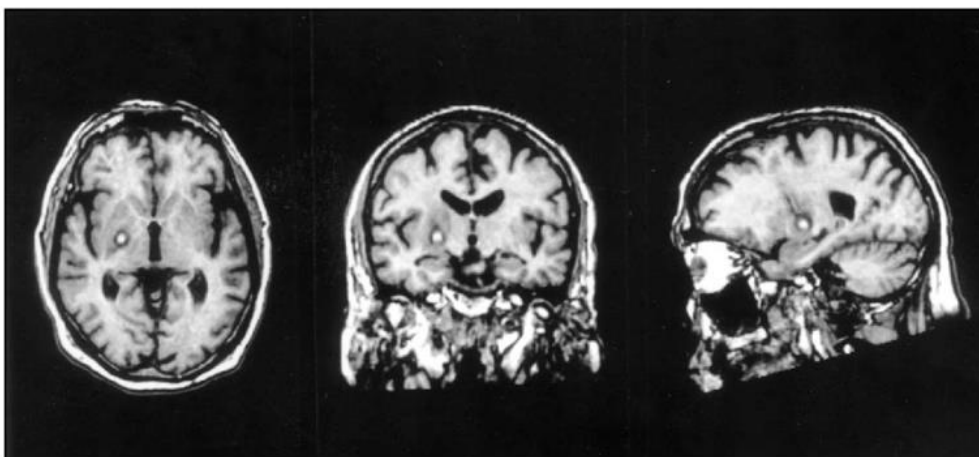
Kod uznapredovalih slučajeva PB-a gdje pacijenti više ne odgovaraju na farmakološku terapiju ili razviju teške nuspojave antiparkinsonika, sljedeći korak desetljećima je bila ablacijska kirurgija. Sada je zamijenjena reverzibilnom dubokom mozgovnom stimulacijom, no bolesnicima s PB-om u manje razvijenim zemljama se još uvijek savjetuje ablacijska metoda zbog visokih cijena neurostimulatora.

6. DUBOKA MOZGOVNA STIMULACIJA

6.1. Povijest DBS-a

Tijekom 1950-ih i 1960-ih godina palidotomija i talamotomija su bile glavne kirurške metode liječenja PB-a. Obje metode su ablacijske, a anatomske ciljevi spomenutih operacija bile su ventroposterolateralni pallidum, ventralna intermedijalna jezgra talamusa (Vim) te subtalamičko područje. (32) Subtalamička jezgra (Corpus Luyisi) se izbjegavala koagulirati zbog vrlo visokog rizika razvoja hemibalizma. (33) Ove metode su pomagale u olakšavanju motoričkih simptoma PB-a, no postajali su veći rizici kod bilateralnih ablacija. Primjer je bilateralna talamotomija koja je vrlo često uzrokovala disartiju. (34) Pojavom levodope 1967. godine bitno se smanjio broj stereotaktičkih operacija kod pacijenata sa PB-om zbog učinkovitog rješavanja svih motoričkih simptoma PB-a farmakološkom terapijom. No, postalo je očito da osim uobičajenih nuspojava levodope kao što su mučnina, posturalna hipotenzija, halucinacije, konfuzija, psihoze te somnolencija, dolazi i do težih motoričkih nuspojava levodope povećanjem doze nakon višegodišnjeg uzimanja farmaka. Te nuspojave su uključivale već prije spomenute diskinezije, *wearing off* fenomen te *on-off* fenomen. U Grenoblu (Francuska) 1987. godine neurokirurg Alim Louis Benabid te neurolog Pierre Pollak objavili su rad na temu duboke mozgovne stimulacije talamusa u liječenju tremora. (35) Benabid je imao pacijenta koji je bio podvrgnut talamotomiji na jednoj strani mozga, no sada se tremor pojavio i na drugoj. Bilateralna talamotomija je bila prerisakna pa je odlučio isprobati novu eksperimentalnu tehniku. Stimulirao je centralnu intermedijalnu jezgru talamusa, prvo frekvencijom od 30 do 40 Hz, a kasnije i višom, od 100-130 Hz. Pri višim frekvencijama primjetili su značajno poboljšanje tremora. 1992. godine finski neurokirurg Lauri Laitinen objavljuje rad u kojem opisuje prednosti posteroventralne palidotomije te ista tehniku doživljava svoj preporod. (36) (Slika 7) Tehniku je koristio u 1950-ima Lars Leksell, no ona nikada nije bila proširena svijetom. Rezultati su bili zadivljujući, kod više od 80% pacijenata tremor je bio smanjen ili je u potpunosti nestao, a u isto vrijeme je smanjena i bradikinezija, rigiditet te najznačajnije, gotovo nestanak

diskinezija povezanih s L-dopom. Ovaj utjecaj palidotomije na diskinezije omogućavao je neurolozima da podižu dnevne doze L-dope bez bojazni od pojava diskinezije.



Slika 7. GPi palidotomija. T1 mjerena MR sekvenca koja prikazuje desnu palidotomiju kod pacijenta sa PB-om u aksijalnim, koronalnim i sagitalnim projekcijama (dostupno na: https://www.researchgate.net/figure/GPi-pallidotomy-This-T1-weighted-MR-image-taken-24-hours-after-surgery-shows-a-right_fig1_12847616)

Potaknuti rezultatima, opisanim u radu izraelskog neuroznanstvenika Bergmana, koagulacije subtalamičke jezgre u primata tretiranih MPTP-om (37), Benabid i Pollak su 1993. odlučili ugraditi elektrode za DBS u STN kod tri pacijenta koji su imali težak oblik PB-a. (38) Uključili su stimulaciju i dobili impresivne rezultate, 3 mjeseca nakon operacije aktivnosti u svakodnevnom životu su se poboljšale za 58-88%, a motoričke za 42-84%, prema standardiziranim testovima. Od tada je ta tehnika uvelike zamijenila palidotomiju zbog svoje reverzibilnosti i mogućnosti mijenjanja parametara stimulacije. Nadalje, smanjila je potrebu za farmakoterapijom te je na taj način utjecala i na smanjenje L-dopom induciranih diskinezija.

6.2. Mehanizam DBS-a

Kronična električna stimulacija strujama visoke frekvencije inducira brojne funkcionalne promjene, od brzih fizioloških do sporijih metaboličkih učinaka te na koncu dovodi do strukturalne reorganizacije mozga, takozvane neuroplastičnosti. (39) Upravo na primjeru PB-a su mehanizmi tih promjena najviše istraživani.

Nema objedinjenog sporazuma oko točnog mehanizma djelovanja DBS-a na mozak, no postoji rastući broj dokaza mogućih teorija zahvaljujući eksperimentalnim istraživanjima. Sa biofizičke perspektive, električna struja inducira depolarizaciju neurona te izaziva akcijski potencijal otvaranjem naponskih natrijevih kanala. Međutim, bitno je razlikovati mehanizam lokalne depolarizacije na razini jednog neurona od globalnog utjecaja na aktivnost neurona u smislu neuroplastičnosti. Istraživanja su pokazala da su aksoni neurona, a ne soma, cilj električne stimulacije DBS-om, što je vrlo važno jer nam omogućuje predviđanje učinaka DBS-a. (40) Naime, ako su aferentni aksoni cilj neurostimulacije, predviđanje utjecaja visokofrekventne stimulacije na mozak može biti pojednostavljeno modelom petlji bazalnih ganglija te njihovim ekscitatornim ili inhibitornim utjecajima. Ako su stimulirani aferentni aksoni inhibitorni, tada će njihova aktivacija suprimirati aktivnost ciljanih neurona. (41) Brojna istraživanja su pokazala da DBS ima upravo inhibitorni efekt, za koji se mislilo da ga uzrokuje reverzibilna lezija. (42) HFS aplicirana na GPi i SNr inhibira neuronsko izbijanje sa proporcionalnim povećanjem amplitude i frekvencije, što dovodi do pretpostavke da HFS aktivira GABAergičke aferentne projekcije te na taj način suprimira aktivnost GPi/SNr. (43) STN-DBS je pokazao modulacijski efekt na neuronsko izbijanje u talamusu, koje postaje periodičko i regularnije. (44) Ova studija također pretpostavlja da stimulacija GABAergičkih aferentnih projekcija iz GPe u STN, rezultira smanjenom stimulacijom GPi. Dok STN-DBS inhibira aktivnost u SNr-u te aktivira GPe neurone tijekom i nakon stimulusa, visokofrekventna palidalna stimulacija smanjuje neuronsko izbijanje u GPi neuronima te na taj način popravljajući motoričke simptome PB-a. (45) Rezultat potonje stimulacije može se objasniti ekscitacijom GABAergičkih DRD1 strijatalnih neurona te

GABAergičkih GPe neurona. Istraživanja stimulacije STN-a su također pokazala da smanjeno izbijanje STN neurona dovodi do redukcije toničke inhibicijske aktivnosti SNr neurona, i u konačnici uzrokuje disinhibiciju motoričkih jezgara talamusa te povećava aktivnost motoričkog korteksa. (46) Točni mehanizmi inhibicije nisu jasni. Moguća je neposredna ekscitacija inhibitornih neurona, ali studije pokazuju da stimulacija visokom frekvencijom (iznad 100 Hz) direktno inhibira putem blokiranja aksonalnog provođenja. (47) Iako mnoge studije ukazuju na inhibitorni učinak DBS-a, druge sugeriraju da postoji i ekscitatorni učinak istoga. Na primjer, neuronska aktivnost u GPi se povećala nakon DBS-STN-a. (48) Na sličan način, visokofrekventna električna stimulacija (HFS) u GPi reducira frekvenciju izbijanja talamičkih neurona tijekom stimulacije, što sugerira da su i eferentni GABAergički GPi neuroni stimulirani. (49) Oba rezultata sugeriraju da se i eferentni neuroni, kako i aferentni, stimuliraju tijekom DBS-a. Također, istraživanje STN-HFS-a je pokazalo depolarizirajuću unutrašnju struju u 58% stanica neurona te prateću hiperpolarizirajuću vanjsku struju u ostalih 42%, što donosi pretpostavku da se tijekom stimulacije inducira i depolarizacija i hiperpolarizacija. (50) Druga studija pretpostavlja da je mehanizam DBS-a prevelika stimulacija eferentnih neurona putem HFS-a koji postaju "zaglavljani" te ne mogu normalno funkcionirati. (51) Upravo ovako veliki broj studija koje se uvelike razlikuju u svojim zaključcima ukazuju na kompleksnost samog mehanizma neurostimulacije.

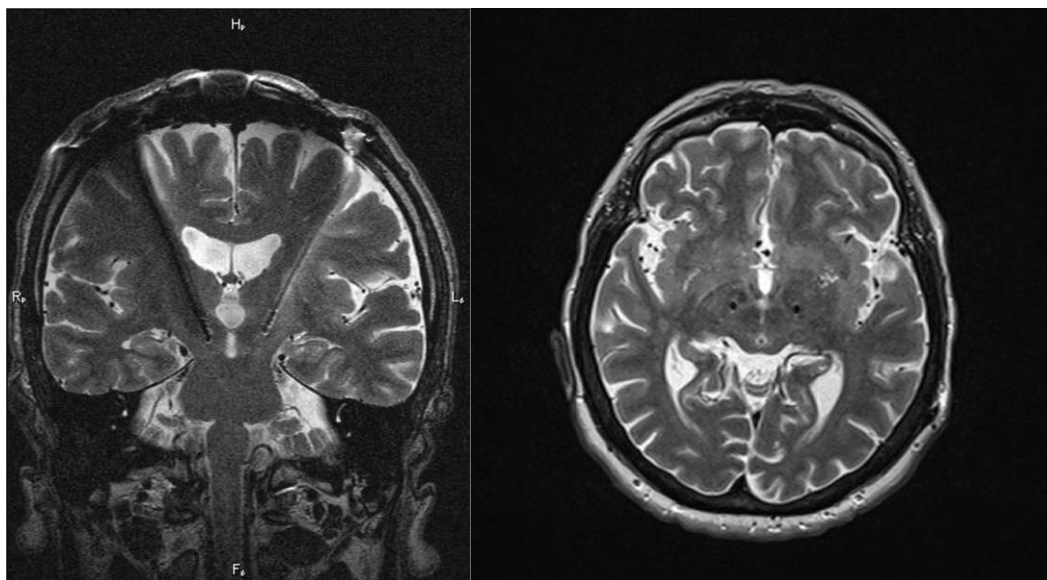
No osim spomenutih brzih fizioloških učinaka, DBS uzrokuje i brojne spore fiziološke te metaboličke učinke. HFS STN-a je pokazao određenu korelaciju sa povećanjem DRD1 te velikim smanjenjem DRD2 te DRD3, koji čine dopaminske receptore. (52) Znajući vezu smanjenja DRD1 receptora te motoričkih deficita, ta promjena u ekspresiji DRD1 dovodi do olakšanog pokreta. (53) DBS STN-a je također pokazao da povećava izvanstanične razine glutamata u GP-u te razine GABA-e u SNr-u, što ukazuje na povećanu neuronsku aktivnost u tim regijama mozga. (54) PET snimke protoka krvi u pacijenata koji su bili podvrgnuti DBS-STN-u pokazuju manji protok krvi u korteksu te povećan u STN-u, GP-u i talamusu. (55) Sve ove studije ukazuju na ekscitacijski učinak DBS-a na neurone, za razliku od prijašnjih radova. (39)

DBS također uzrokuje povišenu ekspresiju neurotrofnih molekula, kao što su BDNF i GDNF, koje su bitni faktori preživljavanja za dopaminergičke neurone u srednjem mozgu. (56) Zaista, u nekoliko životinjskih modela PB-a HFS STN-a pokazuje određenu zaštitu od smrti stanica neurona u substantii nigri, no još uvijek nemamo dokaze takvog učinka na ljudski mozak. (57) Odnosno, da li smanjenje potrebe za medikamentoznom terapijom nakon DBS djeluje protektivno na živčane stanice.

Zaključno, trenutna prevladavajuća teorija mehanizma DBS-a je da inducira promjene u uzorcima izbijanja neurona u bazalnim ganglijima i njihovim petljama. Teorija koja uzima u obzir i inhibitorno i ekscitacijsko djelovanje DBS-a jest da DBS prvenstveno ekscitira aferentne aksone koji zatim ekscitiraju ili inhibiraju daljnje strukture, ovisno o dijelu petlje bazalnih ganglija koji je stimuliran. (39)

6.3. Anatomske cilje DBS-a

Subtalamička jezgra (STN), globus pallidus internus (GPi) te preoptine jezgre (PPN) su moguće ciljne točke neurostimulacije kod pacijenata sa PB-om. STN je prvi te najšire upotrebljavani i istraživani cilj za DBS, a u većini centara na svijetu STN-DBS je jedina upotrebljavana tehnika. (slika 8)



Slika 8. MR mozga sa ugrađenim elektrodama u subtalamičku jezgru. (ljubaznošću Fadi Almahariq, dr.sc./Zavod za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava)

Kod izbora cilja, važno je imati na umu kliničku heterogenost individualnih slučajeva PB-a. Čimbenici koji utječu na izbor STN-a ili GPi-a su preferenca i iskustvo kirurškog centra, pretežnost diskinezija i distonija, rizik od budućih kognitivnih ili psihijatrijskih komorbiditeta te potreba za L-dopom u preoperativnom razdoblju. (58) Velika kontrolirana randomizirana studija je uspoređivala ishode DBS-a kada je cilj STN, odnosno GPi. (59) Studija je pokazala da pacijenti koji su podvrgnuti STN stimulaciji trebaju manje doze L-dope, no imali su pogoršanje vizuomotorne obrade informacija, pogoršanje depresivnih simptoma te lošije rezultate na ljestvici za procjenu demencije (Mattis Dementia Rating Scale) te testu verbalnog učenja (Hopkins Verbal Learning Test). Lošiji kognitivni nalazi su mogući zbog znatno lošije preoperativne kognitivne funkcije pacijenata STN grupe. Pobornici GPi-DBS-a

smatraju da su oba cilja jednako učinkoviti u olakšavanju motoričkih simptoma, no GPI kao cilj nema bihevioralne nuspojave, za razliku od STN-a. (60,61) Više centara je sudjelovalo u randomiziranoj studiji koja je uspoređivala obje tehnike te njihov učinak na motoričke simptome, koji su zapravo i glavna indikacija za operaciju, sa ciljem otkrivanja učinkovitije tehnike. (62) No ona je pokazala da su obje tehnike imale slične rezultate u 2 godine istraživanja, a to je bilo poboljšanje za 25-28% u stanjima bez medikacije, što neki smatraju suboptimalnim rezultatom. Potrebna su istraživanja sa dužim praćenjem pacijenata kako bi došli do realnih zaključaka, no zasad STN ostaje češće određivana ciljna točka stimulacije kod bolesnika s PB-om.

DBS prepontinih jezgara (PPN) pokazala je veliku učinkovitost kod posturalnih tegoba, kao i tzv. "freezing" fenomena. Ovu jezgru često je koristio kao ciljnu točku neurokirurg Tipu Azzis, no temeljni i vrlo ozbiljan prigovor njegovih kolega stereotaktičkih neurokirurga bio je točno definiranje položaja PPN-a u mozgovnom deblu. Međutim, DBS PPN-a ostaje opcija kod pacijenata koji imaju izraženije simptome osovine, poput rigora i bradikinezije koji zahvaćaju mišiće uz kralježnicu. Simptomi osovine mogu biti posturalna nestabilnost, izraženiji rigor paravertebralne muskulature sa izraženijom fleksijom trupa (camptocormia), disfagija, disartija i slični. (63)

6.4. Izbor pacijenata za DBS

U procesu odabiranja pacijenata koji su prikladni za STN-DBS, nekoliko studija je otkrilo korelaciju između postoperativnog poboljšanja stanja te raznih faktora specifičnih za pacijente. Najpoznatije su studije grupe iz Grenobla i iz Salpetrierea u Parizu. (64,65) Ove studije su pokazale da su prediktori dobrog odgovora na DBS: dobar preoperativni odgovor na L-dopu, kraće trajanje bolesti, dobar kognitivni status te mlađa dob pacijenata. Iako nema točno određene dobne gornje granice, za većinu kliničara 70 godina je gornja granica zbog povećanog broja komorbiditeta, kognitivnog propadanja, veće incidencije simptoma rezistentnih na L-dopu te općenito višeg rizika

kirurških komplikacija. Preoperativni odgovor na L-dopu je najbitniji faktor u razmatranju pacijenata za DBS. Obavezno je učiniti L-Dopa test kod svakog pacijenta predviđenog za DBS te objasniti koji će se simptomi i znakovi poboljšati nakon operacije. Doza L-dope koja je dovoljna da reproducira pacijentov najbolji *on* odgovor, data nakon intervala od 12 sati bez medikacije, se koristi kao pretpostavka pacijentovog odgovora na DBS. L-dopa test bi trebao inducirati barem 33% smanjenja na United Parkinson's Disease Rating skali (UPDRS). Znakovi koji su rezistentni na L-dopu poput hoda i fleksijskog držanja, dizatrija te disfagija se najčešće ne poboljšavaju nakon terapije DBS-om. Treba napraviti procjenu takvog stanja prije operacije, pažljivo proučiti moguće koristi, rizike te rezidualnu invalidnost i donijeti odluku sukladno težini stanja. Kognitivne i psihijatrijske smetnje su česte u pacijenata sa PB-om, te se pogoršavaju regresijom bolesti. Važno je ustanoviti težinu smetnji te procijeniti sigurnost operacije. Demencija je apsolutna kontraindikacija za DBS, dok za blaže kognitivne smetnje još uvijek nema jasnih preporuka. (66) Zbog faktora kao što su bolji preoperativni odgovor na L-dopu te kreće trajanje bolesti, jasno je da bi se STN-DBS trebao izvesti u ranijem stadiju bolesti. U početku je 11-13 godina trajanja bolesti bio standardni uvjet kod odabira pacijenata, no to se promijenilo 2007. zbog Shupbacha i suradnika iz Salpetrierea koji su predložili da se granica pomakne na 7 godina trajanja bolesti, razdoblje kada se počinju javljati komplikacije. (67) Tijekom studije su 18 mjeseci pratili 10 pacijenata koje su operirali ranije te su ih usporedili sa 10 pacijenata koji su bili na najboljoj terapiji trenutno dostupnoj. Operirani pacijenti su pokazali poboljšanje UPDRS rezultata, smanjenje diskinezija, poboljšanu kvalitetu života te su smanjili uporabu dopaminergičkih lijekova za 57%. 2013. godine ta studija je dovela do osnutka "EARLYSTIM" francusko-njemačkog multicentra u kojem se nakon 2 godine praćenja ranije operiranih pacijenata zaključilo da uistinu dolazi do poboljšanja kvalitete života kod tih pacijenata. (68)

Kod odabira pacijenata za DBS je važno dobro razmisliti o mogućim rizicima i koristima kirurškog zahvata, ali uzeti u obzir i pacijentove individualne značajke bolesti. Pri indiciranju DBS važno je razgovarati i sa obitelji, kao i stvoriti video zapis predoperacijskog stanja kako bi se izbjeglo suviše veliko očekivanje. Isto tako važno je uzeti detaljnu anamnezu te heteroanamnezu.

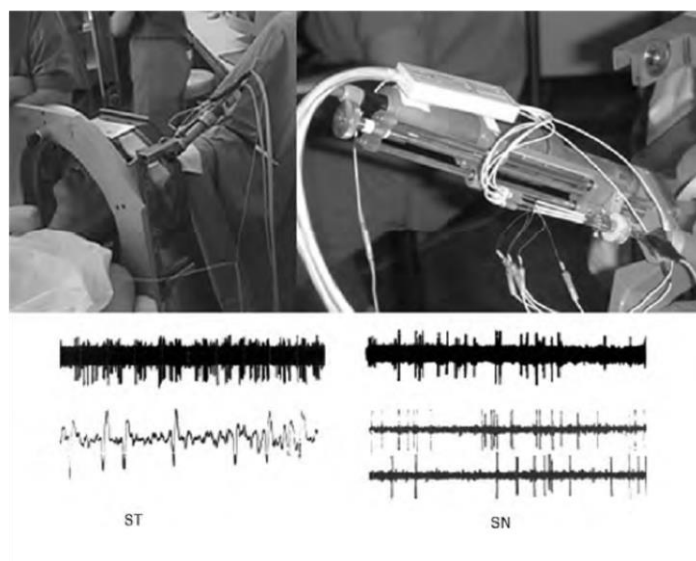
Suicid pacijenata nakon ugradnje DBS pobudio je sumnju među neurolozima i psihijatrima da DBS-STN uzrokuje kao nuspojavu suicidalne misli koje vode prema većoj incidenciji suicida kod pacijenata sa ugrađenim DBS-om. (69) Studije koje su objavljene pokazale su da su ti pacijenti s pokušajem suicida već ranije imali suicidalne pokušaje ili misli te da je DBS samo pobudio njihovo stanje depresije. Radovi nisu odgovorili na pitanje je li suicid bio uzrokovan izravnim djelovanjem stimulacije ili razočaranjem zbog prevelikih očekivanja.

6.5. Prednosti i nedostaci DBS-a

Prednosti DBS-a u odnosu na starije ablacijske kirurške tehnike poput palidotomije i talamotomije danas u razvijenom svijetu više nisu predmet rasprave. DBS je prvenstveno manje invazivna tehnika koja osim glavnih motoričkih znakova PB-a poput tremora, rigiditeta te bradikinezije, uspješno rješava i problem L-dopom induciranih diskinezija. Ablacijske tehnike su sada u razvijenom svijetu skoro u potpunosti zamijenjene DBS-om zbog mogućih trajnih neuroloških deficita, poput disartrije ili hemipareze, suboptimalnih rezultata koji su zahtjevali ponavljanje kirurške procedure te zbog visokog rizika bilateralnih lezija. Iako su se unatrag desetak godina pojavile druge ablacijske metode poput uprave ultrazvuka ili gamma knife, DBS ipak ostaje kirurška terapija izbora kod dobro selekcioniranih pacijenata. S druge strane, kod DBS-a je moguće implantirati dvije elektrode u jednoj operaciji, čime smanjujemo pacijentov stres te rizik od ponavljanih infekcija. Iako DBS nesumnjivo poboljšava kvalitetu pacijentovog života, postoje i realni nedostaci te nove kirurške tehnike. Kao i kod svake operacije, i kod DBS-a postoji opasnost od kirurških komplikacija. Najčešće opisane su intrakranijalno krvarenje (0-10%), ICV (0-2%), infekcije (0-15%), erozija elektroda bez infekcija (1-2.5%), lom elektroda (0-15%), migracija elektroda (0-19%) te smrt pacijenta (0-4.4%). Poodmakla dob te veći broj komorbiditeta povećavaju rizik od navednih komplikacija. (66) Ishod same operacije ovisi i o tehnici te iskustvu operatera u funkcijskoj i stereotaktičkoj neurokirurgiji. Osim

neurokirurga, važni članovi dobro uhdanog interdisciplinarnog tima su neurolog specijaliziran za poremećaje pokreta, neuropsiholog, psihijatar te neurofiziolog.

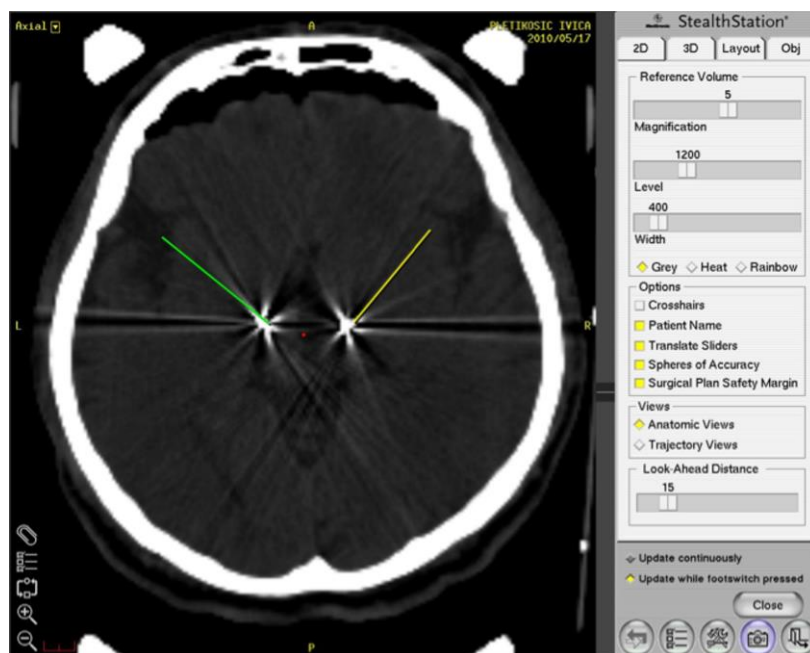
Osim stereotaktičkog okvira i njegovog koordinatnog sustava koji je standardiziran prema ravnini anteriorne i posteriorne komisure, kao pomoć pri navigaciji i odabiru točnog mjesta stimulacije služi i tehnika mikroelektroda eng. Microelectrode recording (MER). (Slika 9)



Slika 9. Tehnika mikroelektroda korištena tijekom STN-DBS-a (dostupno na: <http://functionalneurosurgery.net/parkinsonsurgery.htm>, pristupljeno: 18.6.2021.)

To je elektrofiziološka tehnika koja pomaže u lokaliziranju točnih jezgara bazalnih ganglija, uzimajući u obzir individualne anatomske razlike pacijenata, a pacijenti su podvrgnuti njome u budnome stanju. Iako su neki bili entuzijastični oko njihove uporabe, studija iz Toulousea publicirana 2007. godine je proučavala ishod STN-DBS kod uporabe MER-a. (70) U studiji je sudjelovalo 45 pacijenata, u dobi od 40 do 73 godine. Njih četiri je imalo krvarenje u mozgu, dok je dvoje njih i preminulo (69 i 71 godina) kao posljedica toga. Nadalje, literatura navodi da uporaba oštih mikroelektroda te njihova penetracija u mozak, povećava rizik od krvarenja, smrti, pneumocefalusa, infekcija te povećava vrijeme, ali i troškove same operacije. (71) Danas je tehnika MER-a u manjoj upotrebi zbog velike dostupnosti i

preciznosti slikovnih metoda u preoperativnoj pripremi pacijenata, ali i kod postoperativnog potvrđivanja ispravne lokacije elektroda. MRI je omogućio vizualizaciju dubokih struktura mozga kao što su GPi te STN-iako je njena ventralna granica prema substantii nigri manje vidljiva, dok je CT lako dostupan te se koristi kao pomoćna metoda oslikavanja na način da se radi sljubljivanje slika eng. image fusion (72). (Slika 10)



Slika 10. Intraoperativni CT sa bilateralno ugrađenim elektrodama u subtalamičku jezgru. (ljubaznošću Fadi Almahariq, dr.sc./ Zavod za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava)

Protokol koji je 1990. razvio Marwan Hariz, gdje se MRI napravi preoperativno kao anatomska vodilja operacije te postoperativno kako bi se potvrdila lokalizacija elektroda je dovela do nula kirurškog mortaliteta u više od 1000 operiranih pacijenata. (73)

Još jedan od nedostataka DBS-a jest činjenica da treba proći nekoliko tjedana dok se ne postigne zadovoljavajući rezultat neurostimulacije. Efekt mikrolezije je odgovoran za početno poboljšanje stanja bez aktivacije neurostimulatora (učinak mikrosubtalantomije). Taj efekt nestaje nakon nekoliko dana, no u rijetkih pacijenata i nakon nekoliko tjedana, odnosno mjeseci. Nakon uspješne operacije neurolog prilagođava parametre stimulacije pacijentu, a ujedno i

smanjuje dozu L-dope. U sljedećih nekoliko tjedana amplituda stimulacije se povećava, sve dok se ne postignu zadovoljavajuće motoričke kretnje bez diskinezija. Tipični stimulacijski parametri su monopolarna stimulacija, napon od 2.5-3.5 V, trajanje impulsa 60-90 μ s te frekvencija od 130 do 180 Hz. Pojavom nuspojava, navedeni parametri se mogu mijenjati te se tako individualno prilagođavaju pacijentu što je velika prednost DBS-a. (74) Iako DBS naizgled rješava većinu simptoma vezanih uz PB, to ipak nije tako. Utjecaja na nemotoričke simptome DBS nema, dapače postoje studije koje su pokazale da su se kognitivne smetnje nakon STN-DBS-a pogoršale, a u nemalom broju slučajeva su se pojavile govorne smetnje te psihički poremećaji, kao što su depresivne ili manične epizode. (75) S druge strane, GPi-DBS ima manju incidenciju psihijatrijskih te bihevioralnih komplikacija. (66) Unatoč spomenutim nedostacima, DBS još uvijek ima puno veću korist od moguće štetnosti te ostaje kirurškom tehnikom najčešćeg izbora u liječenju PB-a.

6.6. Budućnost DBS-a

Parkinsonova bolest je najistraživanija indikacija za DBS te ujedno i glavna indikacija. Iako postoji tek tridesetak godina, tijekom posljednjeg desetljeća razvilo se mnogo novih ideja u samoj tehnici neurostimulacije, ali i u tehnološkom smislu. Neurostimulatori imaju baterije dužeg trajanja, a sad su dostupne i punjive baterije sa trajanjem života od 9 do 25 godina, čime izbjegavamo izlaganje pacijenata dodatnim operacijama zamjene baterija. (76) Razvija se i novi tip elektrode, koja bi omogućila usmjeravanje stimulacijske struje okomito na os same elektrode. Taj proces se naziva *directional DBS*, što označava fokusiranje visokofrekventne struje isključivo na ciljanu strukturu u mozgu, bez nuspojava stimuliranja okolnih struktura. Na taj način bi se neurostimulacijska struja prilagođavala individualnoj anatomiji pacijenta. (77) Tek u budućnosti ćemo svjedočiti je li to uistinu napredak u odnosu na sadašnje konvencionalne elektrode. Zasada najobećavajući napredak u odnosu na sadašnju neurostimulaciju jest *closed-loop* "on

demand” stimulacija. Ona označava isporuku visokofrekventne električne struje u jezgru bazalnih ganglija, koja je vođena fiziološkim stanjem pacijenta. To znači da će stimulacija biti aktivirana samo onda kada će biti potrebna blokada patoloških neuronskih izbijanja koji uzrokuju kardinalne simptome kod pacijenta. (76) Grupa kliničara predvođena Harizom iz Queen Square bolnice je pokazala da standardna stimulacija od 130 Hz kod pacijenata sa fluktuacijama u kliničkoj slici, aktivirana u *on* stanju, pogoršava izvođenje pokreta prstiju, dok ga u *off* stanju poboljšava. (78) Drugim riječima, STN-DBS može negativno utjecati na aktivnost bazalnih ganglija kada je ona sama po sebi ispravna, to jest ako pacijent u tom trenutku nema potrebu za DBS-om. U tim slučajevima bi prilagođen DBS, to jest DBS koji se aktivira patološkom razinom potencijala lokalnih polja (LFP) bio prikladniji. LFP koji se promatraju kod PB-a su frekvencija beta aktivnosti (20 Hz) koja korelira sa pojavom bradikinezija i rigiditeta, te frekvencija gama aktivnosti (70 Hz) koja se smatra neuralnim biomarkerom diskinezija. (79) Istraživanje grupe iz Queen Square bolnice te grupe Petera Browna u Oxfordu je pokazalo da je takav prilagođen tip DBS-a efikasniji od konvencionalnog DBS. Smanjuje vrijeme stimulacije za 50% te na taj način reducira energetske potrebe. Nadalje, rezultati njihove studije pokazuju da poboljšavaju aksijalne i nemotoričke simptome bolesti te reduciraju nuspojave poput disartrije. (80) Tek u budućnosti ćemo vidjeti hoće li ovi preliminarni rezultati, promatrani tijekom nekoliko dana nakon operacije, dovesti do dugoročnih pozitivnih rezultata.

7. ZAKLJUČAK

DBS je revolucionirao liječenje Parkinsonove bolesti, što dokazuje i činjenica da je 2014. godine nagrada Lasker-DeBakey dodijeljena Alim-Louis Benabidu i Mahlon DeLongu zbog njihovog individualnog doprinosa u razvijanju duboke mozgovne stimulacije subtalamičke jezgre. Unatoč mogućim komplikacijama, STN-DBS još uvijek ostaje glavna kirurška tehnika za PB, dijelom zbog reverzibilne prirode te njezine učinkovitosti u olakšavanju motoričkih znakova bolesti, a dijelom i zato jer je jedina kirurška tehnika koja omogućuje radikalno smanjenje farmakološke terapije. Međutim, moramo imati na umu da velikoj većini pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, DBS još uvijek nije dostupan, poglavito zbog visokih troškova neurostimulatora. Tijekom zadnja tri desetljeća postojanja DBS je prošao kroz mnoge inovacije te naišao na mnoge izazove. U narednim godinama, uloga DBS-a kao najpovoljnije kirurške tehnike za pacijente sa PB-om neće se promijeniti, može samo doći do daljnjeg unaprijeđenja te će postati dostupniji diljem svijeta.

8. ZAHVALE

Želim zahvaliti svom mentoru, prof.dr.sc. Franu Borovečkom, koji mi je predložio temu i bio od iznimne pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji za veliku podršku i strpljenje tijekom studija.

Također, najviše hvala Borni na velikoj potpori tijekom svih šest godina studija.

9. LITERATURA

1. Hariz M, Blomstedt P, Zrinzo L. Future of brain stimulation: New targets, new indications, new technology. *Mov Disord*. 2013.;28(13):1784–92.
2. Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*. 2002.;59(5):706–13.
3. Dale P, Augustine George J, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. *Neuroznanost*. Peto izdanje. Medicinska naklada; 2016.
4. Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J Neurosci*. 1983.;3(8):1586–98.
5. DeLong MR. The neurophysiologic basis of abnormal movements in basal ganglia disorders. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1983.;5(6):611–6.
6. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990.;13(7):266–71.
7. Alexander G. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986.;9(1):357–81.
8. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989.;12(10):366–75.
9. DeLong MR, Wichmann T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2015.;72(11):1354–60.
10. Pollack AE. Anatomy, physiology, and pharmacology of the basal ganglia. *Neurol Clin*. 2001.;19(3):523–34.
11. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*. 1998.;86(2):353–87.
12. Harrison MB, Wiley RG, Wooten GF. Selective localization of striatal D1 receptors to striatonigral neurons. *Brain Res*. 1990.;528(2):317–22.
13. Harrison MB, Wiley RG, Wooten GF. Changes in D2 but not D1

- receptor binding in the striatum following a selective lesion of striatopallidal neurons. *Brain Res.* 1992.;590(1–2):305–10.
14. Rommelfanger KS, Wichmann T. Extrastriatal dopaminergic circuits of the basal ganglia. *Front Neuroanat.* 2010.;4(OCT):1–17.
 15. Wichmann T. Functional aspects of the basal ganglia. U: *Oxford Textbook of Movement Disorders.* 2013. str. 21–32.
 16. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci.* 2014.;6(3):65–74.
 17. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical Neurology.* 11th izd. Moyer A, Naglieri C, urednici. McGraw Hill; 2021. 452 str.
 18. Jankovic J, Hurtig H, Dashe J. Etiology and pathogenesis of Parkinson Disease [Internet]. UpToDate. 2013. Dostupno na: www.uptodate.com
 19. Gazewood J, Richards D, Clebak K. Parkinson Disease: An update. *Am Fam Physician.* 2013.;87(4):267–73.
 20. Postuma R, Gagnon J, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's Disease: Planning for the age of neuroprotection. *J Neurol.* 2009.;81(9):1008–13.
 21. Frank C, Pari G, Rossiter J. Approach to diagnosis of Parkinson Disease. *Can Fam Physician.* 2006.;52(7):862–6.
 22. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med* [Internet]. 2019.;132(7):802–7. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
 23. Vesna B i suradnici. *Neurologija za medicinare.* Drugo izdanje. Medicinska naklada; 2019.
 24. Parks J, Kang Y, Horak F. What is wrong with balance in Parkinson's disease? *J Mov Disord.* 2015.;8(3):109–14.
 25. Bagheri H, Damase-Michael C, Lapeyre-Mestre. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1999.;22(4):213–5.
 26. Chou K. Clinical manifestations of Parkinson Disease. UpToDate. 2013.
 27. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2011.;17(2):77–83. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.022>
 28. Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease-An overview. *Mov Disord.* 2010.;25(SUPPL. 1).

29. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: Non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2009.;116(11):1483–92.
30. Opara J, Broła W, Leonardi M, Błaszczyk B. Quality of life in Parkinson's disease. *J Med Life.* 2012.;5(4):375–81.
31. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, i ostali. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Park Relat Disord* [Internet]. 2009.;15(7):490–4. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
32. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012.;27(14):1718–28.
33. Guridi J, Rodriguez-Rojas R, Carmona-Abellán M, Parras O, Becerra V, Lanciego JL. History and future challenges of the subthalamic nucleus as surgical target: Review article. *Mov Disord.* 2018.;33(10):1540–50.
34. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012.;11(5):429–42. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2)
35. Benabid A, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987.;50(1–6):344–6.
36. Hariz MI. From functional neurosurgery to „interventional“ neurology: Survey of publications on thalamotomy, pallidotomy, and deep brain stimulation for Parkinson's disease from 1966 to 2001. *Mov Disord.* 2003.;18(8):845–53.
37. Bergman H, Raz A, Feingold A, Nini A, Nelken I, Hansel D, i ostali. Physiology of MPTP tremor. *Mov Disord.* 1998.;13(3):29–34.
38. Pollak P, Benabid A, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, i ostali. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol.* 1993.;149(3):175–6.
39. Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: Foundations and future trends. *Front Biosci - Landmark.* 2018.;23(1):162–82.
40. Holsheimer J, Demeulemeester H, Nuttin B, de Sutter P. Identification

- of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur J Neurosci.* 2000.;12(12):4573–7.
41. Wu YR, Levy R, Ashby P, Tasker RR, Dostrovsky JO. Does the stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Mov Disord.* 2001.;16(2):208–16.
 42. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* (80-). 1990.;249(4975):1436–8.
 43. Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO. High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. *Exp Brain Res.* 2010.;205(2):251–61.
 44. Xu W, Russo GS, Hashimoto T, Zhang J, Vitek JL. Subthalamic nucleus stimulation modulates thalamic neuronal activity. *J Neurosci.* 2008.;28(46):11916–24.
 45. Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C. High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP- treated monkey. *Neurosci Lett.* 1996.;215(1):17–20.
 46. Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience.* 2000.;99(2):289–95.
 47. Jensen AL, Durand M. High frequency stimulation can block axonal conduction. *Exp Neurol.* 2009.;220(1):57–70.
 48. Hashimoto T, CM E, SK OMP, JL V. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci.* 2003.;23(5):1916–23.
 49. Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J Neurophysiol.* 2003.;89(2):1150–60.
 50. Bosch C, Degos B, Deniau JM, Venance L. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation generates a concomitant synaptic excitation-

- inhibition in substantia nigra pars reticulata. *J Physiol*. 2011.;589(17):4189–207.
51. Benazzouz A i Hallet M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology*. 2000.;56(12 Suppl 6):S13-6.
 52. Carcenac C, Favier M, Vachez Y, Lacombe E, Carnicella S, Savasta M, i ostali. Subthalamic deep brain stimulation differently alters striatal dopaminergic receptor levels in rats. *Mov Disord*. 2015.;30(13):1739–49.
 53. Durieux PF, Schiffmann SN, De Kerchove D'Exaerde A. Differential regulation of motor control and response to dopaminergic drugs by D1R and D2R neurons in distinct dorsal striatum subregions. *EMBO J*. 2012.;31(3):640–53.
 54. Lopez WO, Fonoff ET, Hamani C, Tierney TS, Alho E, Ghilardo MG, i ostali. Optimizing microdialysis for deep brain stimulation. *Front Biosci*. 2016.;(8):299–310.
 55. Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor J V., Videen TO, i ostali. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology*. 2003.;61(6):816–21.
 56. Gondard E, Chau HN, Mann A, Tierney TS, Hamani C, Kalia SK, i ostali. Rapid modulation of protein expression in the rat hippocampus following deep brain stimulation of the fornix. *Brain Stimul [Internet]*. 2015.;8(6):1058–64. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.044>
 57. Weinert M, Selvakumar T, Tierney TS, Alavian KN. Isolation, culture and long-term maintenance of primary mesencephalic dopaminergic neurons from embryonic rodent brains. *J Vis Exp*. 2015.;(96):1–2.
 58. Kogan M, McGuire M, Riley J. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurosurg Clin N Am [Internet]*. 2019.;30(2):137–46. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.01.001>
 59. Montgomery EB. Randomized trial of deep brain stimulation for parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2013.;80(2):225.
 60. Okun MS, Foote KD. Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch: Will pallidal deep brain stimulation

- make a triumphant return? *Arch Neurol.* 2005.;62(4):533–6.
61. Williams NR, Foote KD, Okun MS. Subthalamic Nucleus Versus Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch Into Clinical Practice. *Mov Disord Clin Pract.* 2014.;1(1):24–35.
 62. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, i ostali. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2010.;362(22):2077–91.
 63. Mazzone P, Sposato S, Insola A, Dilazzaro V, Scarnati E. Stereotactic surgery of nucleus tegmenti pedunculo pontini. *Br J Neurosurg.* 2008.;22(SUPPL. 1).
 64. Welter ML, Houeto JL, Tezenas Du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, i ostali. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain.* 2002.;125(3):575–83.
 65. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, i ostali. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology.* 2002.;59(6):932–4.
 66. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, i ostali. Deep brain stimulation for Parkinson disease an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol.* 2011.;68(2):165–71.
 67. Schüpbach WMM, Maltête D, Houeto JL, Du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, i ostali. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: A randomized, controlled trial. *Neurology.* 2007.;68(4):267–71.
 68. Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hesekamp H, i ostali. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med.* 2013.;368(21):2037–8.
 69. Giannini G, Francois M, Lhommée E, Polosan M, Schmitt E, Fraix V, i ostali. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology.* 2019.;93(1):E97–105.
 70. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, Fabre N, Lotterie JA, Chaynes P, i ostali. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2007.;22(10):1457–63.
 71. Hariz MI. Surgical probings into the basal ganglia: Hemorrhage and hardware-related risks, and costs of microelectrode recording. *Mov*

- Disord. 2011.;26(8):1375–7.
72. Almahariq F, Sedmak G, Vuletić V, Dlaka D, Orešković D, Marčinković P, i ostali. The Accuracy of Direct Targeting Using Fusion of MR and CT imaging for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2021.;
 73. Hariz MI, Krack P, Melvill R, Jorgensen J V., Hamel W, Hirabayashi H, i ostali. A Quick and Universal Method for Stereotactic Visualization of the Subthalamic Nucleus before and after Implantation of Deep Brain Stimulation Electrodes. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003.;80(1–4):96–101.
 74. Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: The effect of varying stimulation parameters. *J Parkinsons Dis*. 2017.;7(2):235–45.
 75. Obeso JA, Olanow W. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Thinking about the long-term in the short-term. *Mov Disord*. 2011.;26(13):2303–4.
 76. Hariz M. My 25 stimulating years with DBS in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2017.;7:S33–41.
 77. Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord*. 2016.;31(8):1240–3.
 78. Chen CC, Brücke C, Kempf F, Kupsch A, Lu CS, Lee ST, i ostali. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A two-edged sword. *Curr Biol*. 2006.;16(22):952–3.
 79. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, i ostali. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2021.;17(2):75–87. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>
 80. Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, i ostali. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2013.;74(3):449–57.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. veljače 1997. godine u Zagrebu. 2015. godine sam završila srednjoškolsko školovanje u IV. gimnaziji u Zagrebu. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija pomagala sam prof.dr.sc. Goranu Šimiću u izradi knjige "Uvod u neuroznanost učenja i pamćenja". Radila sam znanstveni rad na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga pod vodstvom prof.dr.sc. Gorana Sedmaka. Pisala sam za studentski časopis Gyrus. Za vrijeme pandemije koronavirusa (2020/2021. godina) volontirala sam na znanstvenom projektu Zavoda za neurologiju KB Dubrava pod vodstvom dr.med. Zrinke Čolak-Romić.