Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti

Kešelj, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:040265

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mihaela Kešelj

Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis oznaka i kratica

- PB – Parkinsonova bolest
- COMT – engl. *catechol-O-methyltransferase* - katekol-O-metiltransferaza
- MAO-B – monoamino-oksidaza B
- DBS – engl. *deep brain stimulation* – duboka mozgovna stimulacija
- VIM – engl. *ventral intermediate nucleus of the thalamus* – ventralna intermedijalna jezgra talamusa
- PSP – progresivna supranuklearna paraliza
- MSA – multisistemna atrofija
- MPTP - 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridin
- MPP - 1-metil-4-fenilpiridin
- REM – engl. *rapid eye movement* – brzi pokreti očiju
- RBD – engl. *REM sleep behavior disorder* – poremećaji ponašanja REM faze spavanja
- SPECT – engl. *single photon emission computed tomography* – jednofotonska emisijska računalna tomografija
- 123I-FP-CIT - N-w-fluoropropil-2β-karboksimetoksi-3β-(4-jodofenil)tropan
- PET - engl. *positron emission tomography* – pozitronsko emisijska tomografija
- MRI – engl. *magnetic resonance imaging* – magnetska rezonanca
- CT – engl. *computed tomography* – računalna tomografija
- Gpi - globus pallidus pars interna
- STN - engl. *subthalamic nucleus* – subtalamička jezgra
- UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- EEG – engl. *electroencephalographic* - elektroencefalograf
- MER - engl. *microelectrode recording* - mikroelektrodno snimanje
- IPG – engl. *implantable pulse generator* – ugradbeni generator impulsa
- PPN – engl. *pedunculopontine nucleus* – pendulokopontinska jezgra

Sadržaj

Popis oznaka i kratica 2

Sadržaj 3

1. Sažetak 6

2. Summary 7

3. Uvod 8

4. Parkinsonova bolest 10

4.1 Epidemiologija 11

4.2 Etiologija 12

4.3 Patofiziologija 13

4.4 Patogeneza Parkinsonove bolesti 14

4.5 Vrste PB 14

4.6 Klinička slika 15

4.6.1 Motorički simptomi Parkinsonove bolesti 15

4.6.2 Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti 17

4.7 Dijagnoza PB 19

4.7.1 Jednofotonska emisijska računalna tomografija 21

4.7.2 Pozitronska emisijska tomografija 21

4.7.3 Magnetna rezonanca 21

4.7.4 Volumetrijska magnetna rezonanca 21

4.7.5 Spektroskopijska magnetna rezonanca 22

4.8 Liječenje 23

4.8.1 Farmakološko liječenje 23

4.8.2 Nefarmakološko liječenje 25

4.8.3 Neurokirurško liječenje 25

5. Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti 27

5.1 Duboka stimulacija mozga (DBS) 27
5.1.1 Povijest duboke stimulacije kod Parkinsonove bolesti 28
5.2 Odabir pacijenta 30
5.3 Kirurške tehnike 33
5.3.1 Metode lokalizacije cilja 33
5.3.2 Anatomsko ciljanje: tehnike neurosnimanja 33
5.3.3 Fiziološko ciljanje : tehnike snimanja 34
5.3.4 Intraoperativni postupci 35
5.3.5 Okvir nasuprot "bezokvirno" 36
5.3.6 Postoperativna skrb 36
5.3.7 Predprogramiranje podataka 37
5.3.8 Odabir optimalnog kontakta 37
5.3.9 Rafiniranje prametara stimulacije 39
5.3.10 Prilagodba lijekova 40
5.4 Rezultati 41
5.4.1 Talamus (Vim) 41
5.4.2 Subtalamička jezgra (STN) 42
5.4.3 Globus Pallidus Pars Interna 43
5.5 Komplikacije DBS 44
5.5.1 Štetni učinci povezani s postupkom 44
5.5.2 Štetni učinci povezani sa *hardware*-om 44
5.5.3 Štetni učini povezani sa stimulacijom 45
5.6 Buduće smjernice 45
5.7 Stereotaktička palidotomija i talamotomija 47
5.7.1 Palidotomija 47
5.7.2 Talamotomija 48

5.7.3 Kirurške tehnike za palidotomiju i talamotomiju 49
5.7.4 Rezultati talamotomije i palidotomije 51
6. Zaključak 52
7. Zahvale 54
8. Literatura 55
9. Životopis 61

1. Sažetak

Naslov rada: Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti

Autor: Mihaela Kešelj

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, farmakološko liječenje, neurokirurško liječenje, palidotomija, talamotomija, duboka stimulacija bazalnih ganglija

Parkinsonova bolest (PB) je progresivni neurodegenerativni poremećaj uzrokovan degeneracijom dopaminergičkih neurona supstancije nigre. Glavni je predstavnik poremećaja pokreta karakteriziranih osiromašenjem kretnji.

PB karakterizira niz simptoma: ukočenost mišića zbog povišenog mišićnog tonusa-rigidnost, usporenost (bradikinezija) i blokiranje kretanja, tremor u mirovanju, gubitak posturalnih refleksa i fleksijsko držanje tijela. Dijagnoza PB je tipično klinička i bazira se na kriterijima koji uključuju prisutnost bradikinezije i/ili rigora, akinetički tremor, odsutnost atipičnih znakova. Potrebna je i prisutnost dva od sljedeća tri znaka: dobar odgovor na levodopu, levodopom inducirani nevoljni pokreti, tj.diskinezije i asimetričan početak bolesti.

Liječenje PB je simptomatsko. Usmjereno je na kontrolu motoričkih simptoma i poboljšanje kvalitete života. U liječenju PB se koriste dopaminomimetici (levodopa, agonsiti dopaminergičkih receptora), inhibitori razgradnih enzima dopamina - inhibitori enzima monoaminoksidaze tipa B (MAO-B), inhibitori enzima katehol-O-metiltransferaze, (COMT), antiglutamatergici te iznimno rijetko antikolinergici. Levodopa je zlatni standard.

Osim farmakološkog valja naglasiti da postoji i neurokirurško liječenje PB. Ono je indicirano u bolesnika koji reagiraju na levodopu, ali je više ne toleriraju zbog nuspojava kao što su motoričke fluktuacije ili diskinezije, ili u kojih je liječenje podnošljivim dozama levodope postalo neučinkovito. Primjenjuju se ireverzibilne metode: palidotomija i talamotomija. Pronalazak stimulacije bazalnih ganglija implantacijom elektroda (engl. *deep brain stimulation* – DBS) predstavlja revoluciju neurokirurškog liječenja razvijenih oblika PB. Za razliku od palidotomije i talamotomije, primjena DBS-a je reverzibilna. Iako ima znatno pozitivan učinak, ovaj način liječenja ipak ne sprječava daljnji razvoj PB.

2. Summary

Title: Neurosurgical treatment of Parkinsons disease.

Author: Mihaela Kešelj

Keywords: Parkinsons disease, pharmacological treatment, neurosurgical treatment, pallidotomy, thalamotomy, stimulation of basal ganglia.

Parkinsons disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder caused by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. It is the main representative of the movement disorder characterized by impoverishment movements.

PD is characterized by a variety of symptoms: muscle stiffness due to increased muscle tone-rigidity, slowness (bradykinesia) and blocking movement, resting tremors, loss of postural reflexes and flexion posture. Diagnosis of PD is typically clinical and is based on criteria that include the presence of bradykinesia and / or rigidity, akinetic tremor, absence of atypical signals. Presence of two of the following three signals is required: a good response to levodopa, levodopa-induced involuntary movements, that is dyskinesia, and asymmetrical beginning of disease.

Treatment of PD is symptomatic. It is focused on the control of motor symptoms and on the improvement of the quality of life. In the treatment of PD dopaminomimetics (levodopa, dopaminergic receptor agonists), inhibitors of the degradation enzyme dopamine-inhibitors of the enzyme monoamino oxidasa type B (MAO-B), inhibitors of the enzyme catechol-o-methyltransferase (COMT), antiglutamatergics and extremely rarely anticholinergics are being used. Levodopa is the golden standard.

Besides pharmacological, there is also neurosurgical treatment of PD. It is indicated in patients who respond to levodopa, but no longer tolerate it because of the side effects such as motoric fluctuations or dyskinesias, or in which the treatment with tolerable doses of levodopa became ineffective. Irreversible methods are applied: palitodomy and thalamotomy. The discovery of stimulation of the basal ganglia by implantation of electrodes (deep brain stimulation - DBS) represents a revolution of neurosurgical treatment of developed forms of PD. Unlike palidotomy and thalamotomy, application of DBS is reversible. Although it has significantly positive effect, this form of treatment unfortunately does not preclude further development of PD.

3. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) progresivni je neurodegenerativni poremećaj koji nastaje kao posljedica degeneracije nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona te smanjenja lučenja neurotransmitera dopamina u dijelu mozga koji ima važnu ulogu u kontroli voljnih pokreta. PB je glavni predstavnik poremećaja pokreta karakteriziranih osiromašenjem kretnji.

Nakon Alzheimerove bolesti druga je najčešća neurodegenerativna bolest (Vuletić 2012). PB je dobila ime po londonskom liječniku opće prakse Jamesu Parkinsonu, koji je živo opisao mnoge kliničke značajke bolesti u svom radu *„An Essay on the Shaking Palsy*" (1817). U svom radu, Parkinson se referira na bolest prema njezinom ranijem nazivu, paralizirana agitacija, izraz, koji obuhvaća jedinstvene značajke bolesti, prvenstveno kombinaciju gubitka pokreta (hipokinezija) sa poremećajima pokreta (npr. tremor) koje su karakteristične za bolest.

Otkrićem manjka neurotransmitora dopamina u bazalnim ganglijima i primjenom derivata dopamina levodope, idiopatska PB postaje prva neurodegenerativna bolest liječena supstitucijskom terapijom. Zahvaljujući otkriću levodope dolazi do znatnog poboljšanja kvalitete života ovih bolesnika.

Najčešći klinički simptomi uključuju: tremor, rigor, bradikineziju i posturalnu nestabilnost. Idiopatska PB je primarno uzrokovana degeneracijom dopaminergičkih nigrostrijalnih puteva. Prvi klinički simptom PB se pojavljuje nakon što 70-80% nigrostrijalnih dopaminergičkih neurona izgubi svoju funkciju (Babić & Mahović 2008).

Liječenje PB je pretežito simptomatsko, te se bazira na kontroli motoričkih simptoma i na poboljšanju kvalitete života. Levodopa je zlatni standard liječenja. U početku liječenje levodopom veoma je učinkovito. Tijekom vremena trajanje učinka levodope je sve kraće, i dolazi do brojnih komplikacija. Osim levodope primjenjuju se i brojni drugi lijekovi kao što su: direktni stimulatori dopaminergičkih neurona, inhibitori enzima MAO-B, inhibitori enzima COMT antiglutamatergici (amantadin) i rijetko antikolinergici.

Osim farmakološkog tretiranja bolesti u posljednjih 20-ak godina svjedoci smo oživljavanja interesa za funkcionalnu neurokirurgiju PB i ostalih poremećaja pokreta

uključujući tremor, diskinezije i distoniju. Od neurokirurških postupaka upotrebljavaju se DBS, palidotomija i talamotomija.

Palidotomija je unilateralno stereotaktičko prekidanje sveza globus palidusa, dok je talamotomija prekidanje sveza talamičkih neurona. DBS je revolucionarno neurokirurško otkriće, koje se sastoji od implantacije elektroda najčešće bilateralno i stimulacije bazalnih ganglija. Za razliku od palidotomije i talamotomije, gdje imamo kiruško presjecanje globusa palidusa ili talamusa, DBS je reverzibilna metoda.

4. Parkinsonova bolest

PB je neurodegenerativni poremećaj koji je rezultat propadanja dopaminergičkih nigrostrijalnih puteva u substanciji nigri. Ne postoji pouzdan test kojim je moguće razlikovati PB od ostalih poremećaja koji imaju sličnu kliničku sliku. Dijagnoza je isključivo klinička i bazira se na anamnezi i kliničkom pregledu.

Bolest obično počinje postupno i polagano, pri čemu se simptomi razvijaju neodređenim redoslijedom. Može proći nekoliko mjeseci, pa i godina prije nego bolesnik ustanovi da ima tegobe. Osobe sa PB uobičajeno pokazuju simptome i znakove povezane sa parkinsonizmom, kao što su: hipokinezija (smanjenje pokreta), bradikinezija (usporenost pokreta), rigor i tremor. Prisutnost karakterističnih simptoma indivudualna je. Osim navedenih simptoma, javlja se i posturalna nestabilnost. Parkinsonizam može biti uzrokovan lijekovima (neurolepticima), traumom, toksinima, upalom i manje čestim uvjetima kao što su: moždani inzult i degenerativna stanja kao progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i multisistemna atrofija (MSA).

Premda je PB dominantno poremećaj pokreta, javljaju se i drugi poremećaji kao što su psihijatrijski problemi: depresija i demencija. Autonomni poremećaji i bol mogu uslijediti kasnije te kako bolest napreduje; uzrokovati značajnu nesposobnost i hendikep sa smanjenom kvalitetom života za osobu koja boluje od iste. Posredno, bolest utječe na obitelj i skrbnike.

4.1 Epidemiologija

PB je često, progresivno neurološko stanje koje se pojavljuje sa prevalencijom 100-180 na 100 000 osoba i godišnjom incidencijom 4-20 na 100 000 osoba (Dodel RC et al. 1998). Postoji povećana prevalencija sa godinama i viša prevalencija i incidencija PB kod osoba muškog spola.

PB jedna je od najučestalijih neurodegenerativnih bolesti s prosječnom dobi nastanka u 60.godini života, a uobičajeno iznad 50.godine života. Rijetka je u dobi ispod 25 godina, iako 5-10% bolesnika oboli prije 30. godine života. Nije jasno ima li danas više oboljelih od PB među mlađim osobama ili je očiti porast među njima rezultat boljeg prepoznavanja bolesti i viša svijest o PB kod liječnika i stanovništva.

U Europi i SAD-u živi milijun ljudi s PB godišnje se prosječno javlja 60 000 do 100 000 oboljelih. Predviđa se da će broj novooboljelih u rizičnoj populaciji iznad 60. godina rasti, a time i prevalencija PB. Sukladno navedenim podatcima, u Hrvatskoj bi broj oboljelih iznosio do 20 000, uz 1 000 novooboljelih godišnje. Prema našim epidemiološkim podacima te na temelju potrošnje lijekova za liječenje PB (levodopa, itd.), u Hrvatskoj je oko 6 000 dijagnosticiranih bolesnika, što ukazuje na potrebu edukacije liječnika za otkrivanje novih bolesnika. PB se javlja širom svijeta bez rasne ili regijske različitosti (Relja 2004).

Na malom broju bolesnika uočena je nasljedna povezanost. Do danas je poznato preko deset genskih lokusa koje se smatra odgovornima za nasljeđivanje bolesti. Neke od tih mutacija su odgovorne za pojavu PB u mlađoj životnoj dobi (tzv. juvenilni parkinsonizam), kao što je mutacija gena parkina (PARK 2). Ostali značajni geni su PARK 1, PARK 6, PARK 7 I PARK 8. Oni su odgovorni za pojavu sporadičnih oblika PB, s tim da se navedene mutacije ponekad uočavaju i u nekim sporadičnim oblicima juvenilnog parkinsonizma (Brinar et. al. 2009).

4.2 Etiologija

PB je kronična, progresivna neurodegenerativna bolest koja sa javlja u približno 1% populacije u dobi iznad 60 godina. Etiologija PB nije još u potpunosti razjašnjena, iako je desetljećima poznato da u bolesnika dolazi do propadanja dopaminergičkih neurona i to primarno nigrostrijatalnih. Prema takozvanoj „multifaktorskoj hipotezi“ smatra se da je PB rezultat interakcije genskih i okolišnih čimbenika, a velika se uloga, među ostalim, pripisuje i djelovanju slobodnih radikala, mitohondrijskoj disfunkciji te mehanizmu oksidativnog stresa (Perić & Telarović 2012).

Mnogi: lijekovi, toksini, česte povrede glave i neke druge bolesti mozga mogu uzrokovati simptome slične PB-i. Poznato je da osobe koje u užoj rodbini imaju oboljelog od PB-i imaju veću vjerojatnost oboljeti od iste bolesti, ali se smatra da je ta vjerojatnost mala, oko 5%. Od lijekova koji uzrokuju pojavu PB neki su za liječenje psihijatrijskih bolesti (npr. haloperidolum, tioridazin i sl.), za liječenje mučnina i povraćanja (metoklopramid). Prestankom uzimanja lijekova prestaju i simptomi parkinsonizma (Nuytemans et al. 2010). U istraživanjima na monozigotnim blizancima otkriveno je da incidencija nije 100%. Dokazano je i da su genski čimbenici ključni samo u ranom obliku PB, kada simptomi nastupaju prije 50. Godine (Perić & Telarović 2012). To ukazuje i na važnost čimbenika okoline čemu svjedoči i niz istraživanja njihovog potencijalnog utjecaja na nastanak i razvoj ove bolesti. Velika se uloga, među ostalim, pripisuje i djelovanju slobodnih radikala, mitohondrijskoj disfunkciji te mehanizmu oksidativnog stresa. Za: život na selu, bavljenje poljoprivredom, bunarsku vodu, metale, otapala, konzumaciju kave i zelenog čaja, tjelesnu težinu i fizičku aktivnost, korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova i narkotike još nema jednoglasnih stavova i preciznih pokazatelja o povezanosti s PB, dok za pesticide i pušenje postoji suglasnost o utjecaju na vjerojatnost za razvoj PB. Insuficijentnost preciznih i relevantnih stavova ove problematike ukazuje na potrebu daljnih istraživanja s jasno definiranim kriterijima u svjetlu medicine temeljene na dokazima.

4.3 Patofiziologija

Najveće neuropatološko otkriće kod PB je gubitak pigmentnih dopaminergičkih neurona u dijelu substancije nigre, ali i gubitka stanica globus palidusa i putamena i prisutnost *Lewyjevih* tjelešaca. *Lewyjeva* tjelešca su koncentrirane, eozinofilne, citoplazmatske inkluzije sa perifernom aureolom i gustom jezgrom sastavljene najviše od proteina alfa-sinukleina. Prisutnost *Lewyjevih* tjelešaca sa pigmentiranim neuronima u substanciji nigri su karakteristika idiopatske PB. Ona se mogu naći i u drugim stanicama bazalnih ganglija, kralježničke moždine i simpatičkih ganglija.

Studija Braaka i suradnika (Braak et. al. 2004) je pokazala da neuropatološka progresija bolesti prolazi kroz šest stupnjeva. U prvom i drugom stupnju bolest je u presimptomatskoj fazi i obilježava je pojava inkluzijskih tjelešaca u tegmentumu ponsa, olfaktomotoričkom bulbusu i produženoj moždini. Poremećaji ovih struktura rezultiraju pojavom hiposmije i poremećajem sna koji se danas smatraju premonitornim simptomima. Stadij 3 i 4 obuhvaća simptomatsku fazu u kojoj je zahvaćena supstancija nigra i okolne strukture mezencefalona te bolesnik ima razvijenu tipičnu kliničku sliku. U stadiju 5 i 6 dolazi i do zahvaćenja korteksa te bolesnici razvijaju demencije.

U proučavanju patofiziologije PB revolucionarno je bilo otkriće 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP), supstancije koja se dodavala pri izradi sintetskog heroina (Langston et al. 1983). Taj lipofilni, primarno netoksični spoj, prelazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u mozak, gdje ga enzim monoaminooksidaza-B (MAO-B) metabolizira u toksični kation 1-metil-4-fenilpiridin (MPP+), koji uništava dopaminergičke neurone u supstanciji nigri. On se akumulira u mitohondrijima i ometa funkciju kompleksa 1 respiratornog lanca, što dovodi do stanične smrti i nakupljanja slobodnih radikala. Neurotoksičnost navedenog spoja prvi put je otkrivena 1976. u Marylandu, nakon što je Barry Kidston, student kemije, sam sintetizirao MPP drogu i dodao u nju veliki udio MPTP-a te ju je sam sebi ubrizgao. Poslije tri dana razvio je simptome parkinsonizma - bradikineziju, rigor i tremor. Izliječen je levodopom, ali je 18 mjeseci poslije umro od predoziranja kokainom (Perić & Telarović 2012). Obdukcijski nalaz pokazao je uništene dopaminske neurone u supstanciji nigri. Langston i suradnici su pokusima provedenim na majmunima otkrili da injekcije MPTP-a uzrokuju simptome parkinsonizma i promjene na mozgu istovjetne oboljelima od PB-i te da se MPTP može koristiti za simuliranje bolesti u svrhu proučavanja fiziologije i mogućnosti liječenja u laboratoriju.

4.4 Patogeneza Parkinsonove bolesti

Klinički simtpomi PB su uzrokovani patološkim promjenama u nigrostrijalnim i strijatopalidalnim putevima. Također je važan i poremećaj uravnoteženog odnosa neurotransmitora dopamina i acetilkolina u korpusu strijatumu. U idiopatskom parkinsonizmu dolazi do sniženja dopamina te kompenzatornog povišenja neurotransmitora acetilkolina. Smanjen je i noradrenalin, o čijem se utjecaju na razvoj kliničke slike manje zna. U PB-i dolazi do promjena u širenju eksitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima. Iz *pars compacta* supstancije nigre ne šire se ekscitacijski i inhibicijski impulsi u putamen.

Degeneracijom dopaminergičkih nigrostrijalnih projekcija u strijalnim neuronima dolazi do povećanja gabaergičke aktivnosti. To uzrokuje povećanu aktivnost u indirektnim putevima bazalnih ganglija. Raste i aktivnost subtalamičke jezgre, što dovodi do inhibicije glutaminergičkih neurona talamusa. Posljedica je smanjeno odašiljanje impulsa u krugovima bazalnih ganglija s redukcijom aktivnosti motoričkog korteksa u precentralnoj vijuzi frontalnoga režnja.

4.5 Vrste PB

Prognoza PB ovisi o tipu bolesti. Razlikujemo sljedeće tipove :

Tip A - Tremor dominantni tip - blaži oblik bolesti povezan s tremorom i drugim simptomima ograničenim na jednu stranu tijela. Najbolja prognoza - bolesnici odgovaraju jako dobro na uobičajene lijekove kao što je levodopa. Poslije tog razdoblja, pojačavaju se različiti stupnjevi sindroma levodopa neuspjeha.

Tip B – Akinetičko-rigidni tip - teži, nestabilni oblik bolesti s problemom hodanja i zanemarivom količinom tremora. U pojavi bolesti rano su prisutne poteškoće u hodanju, poteškoće sa držanjem tijela i ravnotežom. Oboljeli mogu imati jako dobar odgovor na lijekove u razdoblju do osam godina.

Tip C – Mješoviti tip – u kojem su akineza, tremor i rigidnost mišića podjednako zastupljeni.

4.6 Klinička slika

PB ima dugačku premotornu fazu. Znakovi koji obično prethode motoričkim simptomima su hiposmija i poremećaji REM (engl. *rapid eye movement* – REM) faze. RBD (engl. *REM sleep behavior disorder* – RBD) je poremećaj spavanja zbog kojeg se gubi normalna atonija za vrijeme REM faze spavanja i učestala je za PB.

Četiri glavna simptoma jesu: tremor u mirovanju (akinetički tremor), bradikinezija (usporenost pokreta), povišenje mišićnog tonusa po tipu rigora te posturalna nestabilnost. Početak simptoma je obično asimetričan na jednom udu, najčešće na ruci. Simptomi bolesti postupno zahvaćaju i drugi ud iste strane tijela, a kasnije i udove druge polovice.

Akinetički tremor, rigor i bradikinezija su rani znakovi bolesti dok je posturalna nestabilnost kasni simptom koji se javlja i nakon 10 godina trajanja bolesti. Najčešće se u ranim fazama PB-i javlja asimetričan tremor u mirovanju, iako 20% bolesnika kao prvi simptom bolesti navodi osjećaj nespretnosti ruke.

Nakon nekog vremena pacijenti primjećuju tremor i simptome; progresivnu bradikineziju, rigor i posturalnu nestabilnost. Rigor se u mirovanju obično pojavljuje u jednom od gornjih ekstremiteta. Amplituda se povećava za vrijeme stresa i smanjuje tijekom spavanja. Nakon nekog vremena aksijalno držanje postaje progresivno flektirano i s vremenom se skraćuje. Dolazi do povećavanja sline u ustima te slinjenja. Simptomi autonomne disfunkcije su česti i uključuju konstipaciju, seksualnu disfunkciju i seboroični dermatitis (Brinar et. al. 2009). Kognitivne disfunkcije s motoričkim znakovima ukazuju na bolest *Lewyjevih* tjelešaca.

Od ostalih simptoma može se pojaviti i trzanje zatvorenih očnih vjeđa (blefaroklonus), a ponekad i nevoljno zatvaranje očiju (blefarospazam). Karakterističan je i izostanak habituacije glabelarnog refleksa koji se ispituje blagim udaranjem po čelu tijekom kojeg izostaje kontinuirano treptanje vjeđa.

4.6.1 Motorički simptomi Parkinsonove bolesti

Pod motoričkim simptomima podrazumijevamo četiri osnova simptoma, a to su: tremor, rigor, bradikinezija i posturalna nestabilnost. Osim njih, bolesnici imaju i smanjenu mimiku lica koja može biti toliko izražena te lice djeluje poput maske. Rukopis im se često rano promijeni u smislu da slova postaju sve sitnija i teže čitljiva, tzv. mikrografija. Govor je tiši, slabijeg volumena (hipofonija), uz oslabljenu dikciju, monoton, a razvojem bolesti

postaje i nerazumljiv. Kao posljedica smetnji gutanja, često je zapinjanje hrane ili tekućine u grlu, zbog čega je potreban oprez prilikom jela. U hodu bolesnici osjećaju nemogućnost započinjanja pokreta (oklijevanje) ili fenomene blokiranja kretnji (engl. *freezing),* kada iznenada stanu i ne mogu napraviti sljedeći pokret. To se najčešće događa kod nekih uobičajenih dnevnih radnji (prolazak kroz vrata, prelazak preko pješačkog prelaza, okretanje itd...).

4.6.1.1 Tremor

Tremor (drhtanje) je simptom koji javnost često povezuje s PB, iako tek oko 25% bolesnika doživljava jako slabi tremor ili do njega uopće ne dolazi. Frekvencija tremora je 4-6 Hz (Brinar et al. 2009). Karakterizira ga ritmično podrhtavanje i nevoljni pokreti različitih dijelova tijela. Posljedica je ponavljajućih mišićnih kontrakcija. U početku je izazvana uzbuđenjem, gubi se u snu i tijekom odmora, a s vremenom se javlja u sve duljim razdobljima. Počinje asimetrično na rukama, prvo jedna, pa druga (stereotip – brojanje novca), kasnije noge, donja čeljust, jezik, glava. Važno je zapamtiti da tremor može biti rezultat i druge bolesti te da nemaju svi bolesnici s tremorom PB.

4.6.1.2 Rigor

Rigor (ukočenost) je povišeni tonus koji se očituje povećanim otporom pri izvođenju pasivnih kretnji. Najčešće se javlja: u okviru vrata, ramenog obruča, zdjelice, ali i u šakama i stopalima. Rezultat je tipični položaj bolesnika sa PB - pognuti položaj trupa sa nogama savijenim u koljenima i rukama savijenim u laktu. Odgovoran je za fleksijsko držanje tijela bolesnika. Često je ukočenost odgovorna za izraz lica koji ostavlja dojam maske. Kod nekih bolesnika ukočenost vodi osjećaju boli, posebno u rukama i ramenima. Pojačava se tijekom kretanja. Uz prisutnost tremora pri ispitivanju tonusa dobiva se dojam zupčanika.

4.6.1.3 Bradikinezija

Bradikineziju karakterizira osiromašenje i usporenost kretnji. Ovaj simptom u najvećoj mjeri doprinosi funkcionalnom oštećenju bolesnika. Obilježen je kašnjenjem u započinjanju pokreta i smanjenjem amplitude pokreta. Uzrokovan je sporošću u prijenosu nužnih informacija od mozga prema određenim dijelovima tijela. Tijelo sporo reagira na primljene upute. Normalni asocirani pokreti (npr. mahanje rukama dok hodamo, treptanje, gestikulacija tijekom razgovora) znatno su smanjeni. Obavljanje uobičajenih dnevnih

aktivnosti koje uključuju fine pokrete je usporeno (zakopčavanje gumbi, vezanje cipela, okretanje u krevetu).

4.6.1.4 Posturalna nestabilnost

Posturalna nestabilnost je uobičajena u kasnim fazama bolesti, pri čemu primarno dolazi do poremećene ravnoteže i čestih padova, a sekundarno lomova kostiju. Rezultat je gubitka posturalnih refleksa, autonomnih refleksnih mehanizama koji kontroliraju održavanje uspravnog položaja. Oni štite osobu od padova tijekom promjene položaja. Padanja se u PB najčešće javlja kod promjene smjera hodanja ili sjedanja na stolici.

4.6.2 Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Nemotorički simptomi PB mogu se javiti puno prije pojave motoričkih simptoma i brojni su. Tu se ubrajaju: napetost, loše raspoloženje, depresija, halucinacije, iskrivljen doživljaj stvarnosti, usporenost misli, smetnje koncentracije, kognitivni poremećaji, demencija, poremećaj osobnosti, poremećaji vida (zamućen vid, smanjena diskriminacija boja i osjetljivost na kontraste), curenje sline niz usni kut, oslabljen njuh, pritisci na periferne živce zbog deformiteta zglobova, deformiteti stopala i šaka, iskrivljenost kralježnice, otoci potkoljenica, zatvor, bijeg stolice, pad krvnog tlaka kod naglog ustajanja, pojačano znojenje, impotencija, gubitak libida, poremećaji mokrenja (nemogućnost kontrole, otežano započinjanje mokrenja, povećana učestalost, noćno mokrenje), grčevi, bol, trnci, seboroični dermatitis i umor.

Kasnijim tijekom bolesti razvijaju se kognitivne poteškoće, a u naprednom se stadiju bolesti često javlja i demencija. Od psihijatrijskih simptoma, najčešće se javlja depresija. Ostali simptomi uključuju: senzorne deficite, emocionalne poremećaje i poremećaje spavanja. PB može uzrokovati neuropsihijatrijske smetnje, koje mogu varirati od blagih do teških. Neke od njih su: poremećaji govora, spoznaje, raspoloženja, ponašanja i misli. Kognitivni poremećaji se mogu pojaviti u početnim fazama bolesti, ponekad i prije dijagnoze, no većinom trajanjem bolesti se povećava njihova učestalost.

4.6.2.1 Demencija

Procjene o prevalenciji i incidenciji demencije kod oboljelih od PB variraju (Factor, & Weiner 2008). Ne postoje argumentirane sumnje o komplikacijama uzrokovanim smanjivanjem ili uklanjanjem pojedinih lijekova korištenih za tretiranje motoričkih

simptoma PB. Također, ne postoji jak argument koji bi povezao utjecaj demencije na morbidited i mortalitet. Spektar kognitivnih poremećaja koji se javlja kod PB se može konceptualizirati kao kontinuum. Premda neki pacijenti sa PB nikada ne razviju kognitivne poremećaje, većina ih ima određena oštećenja pamćenja, izvršnih funkcija i visuospacijalnih vještina. Dio pacijenata sa izoliranim nedostatcima razvija demenciju.

4.6.2.2 Depresija

Komorbidna depresija je najčešći nemotorički simptom PB. Depresija kod PB (dPB) se pojavljuje u otprilike 40% slučajeva i ravnomjerno je raspoređena između velike depresije i manjih oblika depresije uključujući distimiju i druge oblike subsindromalne depresije. Komorbidna depresija utječe na motoričke i nemotoričke sposobnosti kod PB. U studiji od 92 pacijenta koji su promatrani u godišnjim intervalima, dPB pacijenti su iskazali opadanje u: motoričkim funkcijama, svakodnevnim aktivnostima i kognitivnim funkcijama (Cummings 1992; Slaughter et.al. 2001; McDonald et al. 2003; Holtzheimer PE. et al. 2005). Invalidnost, posebno pacijentova percepcija ozbiljnosti njegove ili njezine invalidnosti, je u korelaciji sa komorbidno depresivnim simptomima i dokazan je značajan utjecaj na kvalitetu života. Depresija kod PB je također povezana sa povećanim teretom njegovatelja, sa značajnim nivoima njegovateljeve depresije i ožalošćenosti.

4.6.2.3 Anksioznost i panika

Demencija i depresija su već duže vrijeme prepoznate kao dva glavna poremećaja ponašanja tipično povezana sa PB. Međutim, nedavni dokazi ukazuju da i drugi poremećaji kao što je anksioznost mogu biti u jednakoj mjeri važni. Posljednjih godina se pojavio prošireni repertoar farmakoloških terapija za poremećaje raspoloženja i anksioznosti koji se mogu primijeniti kod pacijenata s PB kao i daljnja iskustva sa kirurškim pristupom kod PB i njihov utjecaj na značajke ponašanja. Postoji nedostatak kontroliranih kliničkih ispitivanja na polju anksioznosti kod PB.

Premda je mali broj studija ciljano istraživao anksioznost kod pacijenata sa PB, moguće je navesti neke preliminarne zaključke. Poremećaj anksioznosti često nastaje u svezi sa PB i može predstavljati važne uzroke morbiditeta. Stvarni omjeri prevalencije nisu poznati, ali procjene pokazuju da do 40% pacijenata iskuse značajnu anksioznost (Factor & Weiner 2008). Frekvencija je viša od očekivane, posebno za stariju populaciju i godine kada nastupa anksioznost kod pacijenata sa PB je kasnija od očekivane na temelju trenutnih informacija o prirodnom tijeku anksioznog poremećaja kod opće populacije. Potrebno je

napomenuti da većina psihijatrijskih instrumenata, korištenih u procjeni anksioznosti, mogu predstavljati određene poteškoće u interpretaciji primjenom na pacijente sa PB, te mogu poremetiti prevalenciju studija. Neki od somatskih simptoma anksioznosti kao što je tremor, mogu biti teško prepoznatljivi od simptoma same bolest. Gotovo svi tipovi anksioznih poremećaja se pojavljuju kod PB, ali panični poremećaj, generalizirani poremećaji anksioznosti i socijalna fobija su najčešći. Frekvencija paničnih poremećaja je osobito visoka.

Anksioznost se često pojavljuje nakon postavljanja dijagnoze PB, međutim, posljednji dokazi ukazuju da je njezin razvitak moguć i godinama prije razvitka motoričkih simptoma. Posljednja opservacija ukazuje da anksioznost možda ne predstavlja psihološke i socijalne poteškoće u privikavanju na bolest, već mogu biti u svezi sa specifičnih neurobiološkim procesima PB.

4.7 Dijagnoza PB

Uvođenju levodope (prekursora dopamina) 1960-tih prethodilo je otkriće Hornikyewicza i Birkmayera o značajno smanjenoj koncentraciji dopamina u bazalnim ganglijima oboljelih od PB, kao posljedici degeneracije nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona (Relja M., 2004). Bio je to, povijesno gledano, prvi primjer nadomjesne terapije u jednoj neurodegenerativnoj bolesti. Levodopa je značajno izmijenila život oboljelih i produljila njihov životni vijek. Štoviše, značajan odgovor na levodopu ("pozitivan levodopa test") jedan je od kriterija postavljanja dijagnoze idiopatske PB. Dijagnoza PB je klinička i pri tome je važno kliničko iskustvo liječnika. Nema laboratorijskog testa koji bi je potvrdio, već se testovi, kao i neuroradiološka obrada (CT i NMR mozga), izvode kako bi se isključili drugi uzroci bolesti. Budući da je PB kronična, dugotrajna, neurodegenerativna bolest, važno je isključiti druge bolesti koje zahtijevaju posebno liječenje. Dijagnoza PB može biti otežana u ranom stadiju bolesti. Klinički se dijagnoza postavlja na temelju nazočnosti dva od tri glavna simptoma bolesti: tremor, rigiditet i hipokineza Postoje mnoge manifestacije ali klasični dijagnostički simptomi su :

- usporenost i ograničenost pokreta (bradikinezija)
- ukočenost (rigor)
- tremor
- ledirani posturalni refleksi

Prilikom dijagnoze ovi simptomi su uobičajeno unilateralni, ali napretkom bolesti postaju bilateralni. U kasnijoj fazi mogu se pojaviti dodatni simptomi bolesti koji uključuju: posturalnu nestabilnost (npr. tendencija padanja unatrag nakon snažnog povlačenja od strane ispitivača tzv. „test povlačenja“), pogoršanje kognitive i ortostatsku hipotenziju.

Ne postoji jedinstven način definiranja u razlikovanju PB od ostalih uzroka parkinsonizma, kao što su MSA i PSP. PB je tradicionalno definirana, ali patološki tek pronalaskom *Lewyjevih* tjelešaca i degeneracijom kateholaminergičkih neurona prilikom obdukcije. Korištenje patološke definicije je problematično iz više razloga:

- patološka dijagnoza nije praktična za života
- inkluzije *Lewyjevih* tjelešaca u kateholaminergičnim neuronima su pronađene kod pojedinca bez kliničkog prisustva, pretpostavlja se da su to predklinički slučajevi
- *Lewyjeva* tjelešca nisu pronađena kod tipičnih pojedinaca koji imaju PB s Parkin mutacijama

U recentnim godinama, pokušaji definiranja PB genetski su postali mogući s otkrićem mongenetskih oblika bolest. Međutim, takve obitelji su rijetke.

Drugi potencijalni način dijagnoze PB je korištenjem odgovora na dopamineričke lijekove. Međutim ova dopaminergička odgovaranja se mogu pronaći kod drugih poremećaja osim PB kao što su MSA. Opadanje dopaminergičkih neurona detektirano PET pretragom (engl. *radionuclide positron emission tomography*) ili SPECT pretragom (engl. *single photon emission computed tomography*) je također predloženo kao metoda definiranja PB. Nažalost, ovo opadanje je primijećeno kod drugih poremećaja kao što su MSA i PSP.

Uzevši u obzir navedene poteškoće, generalno je prihvaćeno da se dijagnoza PB bazira na kliničkoj slici. Najšire prihvaćeni klinički kriteriji dijagnoze PB su oni predstavljeni od UK PDS Brain Bank Criteris (Babić & Mahović 2008). Osobe s PB imaju duži očekivani životni vijek od onih sa MSA ili PSP i bolji odgovor na dopaminergičko liječenje. PB se mora razlikovati od drugih stanja koja se klinički prezentiraju sa tremorom. Ovo može biti posebno teško jer se PB može prezentirati s posturalnim i tremorom kretnji sličnim esecijalnom tremoru.

Također, PB se mora razlikovati od drugih uzroka parkinsonovog sindroma ili parkinsonizma. Diferencijalna dijagnoza može biti teška i kod starijih ljudi kod kojih su ekstrapiramidalni znakovi i simptomi učestali.

4.7.1 Jednofotonska emisijska računalna tomografija

Kod SPECT radioaktivni izotopi koji emitiraju gama zrake se usmjeravaju na molekule interesa koji se davaju osobi s PB intravenskom injekcijom. Najčešće se upotrebljavaju označeni derivati kokaina 123I-β-CIT i 123I-FP-CIT (N-w-fluoropropil-2β-karboksimetoksi-3β-(4-jodofenil)tropan). Oni označavaju ponovni unos presinaptičkog dopamina i tako presinaptički neuroni mogu biti prikazani u dvodimenzionalnim slikama. Ovo prikazuje normalan unos kaudate i putamena u kontroli ljudi i sa essencijalnim tremorom, neuroleptički izazvanim parkinsonizmom i psihogenom parkinsonizmom, ali je smanjen unos kod osoba sa PB, PB sa demencijama, MSA ili PSP.

4.7.2 Pozitronska emisijska tomografija

Kod PET radioaktivni izotop koji emitira pozitrone se usmjerava na molekule interesa, koje se davaju intravenskom injekcijom. Najčešće korišteni izotop u ovom polju je 18flourin, koji se spaja sa dopom ili deoksiglukozom. 18F-flourodopa preuzimaju presinaptički dopaminergični neuroni kaudate i putamena (*corpus striatum*). 18F-flourodeoksiglukoza preuzimaju sve metabolički aktivne stanice i fosforiliziraju u metabolit koji je zarobljen u tkivu tijekom proučavanja. Fluorodopa PET daje pouzdan podatak o funkciji dopaminergičkog sustava, ali je vrlo skupa i zahtjevna pretraga dostupna u ograničenom broju centara.

4.7.3 Magnetna rezonanca

Strukturna MR omogućuje dvodimenzionalne i trodimenzionalne slike intrakranijalnih struktura koristeći visoko magnetsko polje za pobuđivanje atoma vodika u molekuli vode. Kod PB ova tehnika se upotrebljava za ispitivanje različitih struktura koje su poznate u patologiji PB u nadi da će se pokazati vrijednim za diferencijalnu dijagnozu.

4.7.4 Volumetrijska magnetna rezonanca

Volumetrijska magnetna rezonanca (engl. *magnetic resonance volumetry*) koristi iste principe kao i strukturna MRI za mjerenje veličine trodimenzionalnih volumena tkiva. Navedena tehnika se upotrebljava za ispitivanje veličina različitih struktura obuhvaćenih patologijom PB.

4.7.5 Spektroskopijska magnetna rezonanca

Protonska spektroskopijska MR mjeri koncentraciju intermedijarnih metabolita u malim volumenima moždanog tkiva. N-acetilaspartat je pronađen u visokim koncentracijama u neuronima i njihovim procesima gdje je kreatin marker energetskog statusa, a kolin je indikator membranske sinteze i propadanja.

4.8 Liječenje

Liječenje PB je simptomatsko i ne zaustavlja napredovanje bolesti. U liječenju je potrebno individualno pristupiti svakom bolesniku ovisno o dobi i stupnju težine bolesti, a sve u svrhu poboljšanja kvalitete života. Važna je rana dijagnoza bolesti, uzimanje specifičnih lijekova, način prehrane, tjelovježba. Liječenje je izrazito uspješno u ranom stadiju kada je simptome moguće kontrolirati jednim lijekom. U naprednoj fazi bolesti potrebna je kombinacija više lijekova različitog mehanizma djelovanja. Za postizanje odgovarajuće doze potrebno je postupno titriranje kroz dulji vremenski period.

Liječenje PB uz primjenu lijekova uključuje i nefarmakološke mjere (tjelovježba, prehrana, grupe podrške). Cilj liječenja je postići kontinuiranu stimulaciju dopaminergičkih neurona primjenom antiparkinsonika (lijekova za liječenje PB).

4.8.1 Farmakološko liječenje

U terapiji se najčešće primjenjuju:

- levodopa
- direktni stimulatori dopaminergičkih neurona
- inhibitori enzima monoaminoksidaze tipa B
- inhibitori enzima katehol-O-metiltransferaze
- amantadin

4.8.1.1 Levodopa

Levodopa je jedan od najdjelotvornijih lijekova i još uvijek predstavlja zlatni standard u liječenju PB; u mozgu se direktno pretvara u dopamin i tako nadoknađuje nedostatak istog, zbog čijeg manjka i dolazi do razvoja PB. Najčešće se daje u kombinaciji sa inhibitorima enzima dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid) koji sprječavaju njezinu brzu razgradnju i omogućuju većoj količini levodope dospijeće do mozga. U početku terapije, levodopa odlično kontrolira simptome PB, no progresijom bolesti i dugotrajnom primjenom, učinak levodope slabi, javljaju se tzv. motoričke oscilacije kada se, pred kraj intervala doziranja, pojavljuju simptomi PB i primijenjena doza levodope ima sve kraći učinak.

Dugotrajnom primjenom levodope javljaju se i diskinezije (nekontrolirani pokreti koji uključuju izvijanje/okretanje ruku, šaka, stopala, trupa i glave) koje su najizraženije kada je i koncentracija levodope u mozgu najviša, a pojačavaju se i povećanjem primjenjene doze;

stoga se, prema terapijskom algoritmu, levodopa preporučuje u terapiji uznapredovale PB i to sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima (COMT-inhibitori, agonisti dopamina, MAO-inhibitori, itd.);

4.8.1.2 Direktni stimulatori dopaminergičkih neurona

Direktni stimulatori dopaminergičkih neurona (apomorfin, bromokriptin, pramipeksol, ropinirol) – direktno stimuliraju dopaminske receptore i zamjenjuju ulogu dopamina u mozgu. U ranoj fazi bolesti uzimaju se kao monoterapija, a kasnije u kombinaciji s levodopom. Liječenje agonistima dopamina treba započeti niskim dozama i postupno povečavati dozu.

- apomorfin je najstariji agonist dopamina i primjenjuje se putem subkutanih injekcija u situacijama teških tzv. "*off*" epizoda kada je bolesnik potpuno ukočen i ne reagira na uobičajenu terapiju;
- bromokriptin spada u stariju generaciju agonista dopamina, tzv. ergot preparate koji se danas sve rjeđe koriste zbog mogućeg razvoja ireverzibilne plućne i valvularne kardijalne fibroze;
- ropinirol i pramipeksol su predstavnici nove generacije i pripadaju tzv. non-ergot preparatima; daju se već u ranim stadijima bolesti, u niskoj dozi koja postupno titrira. Njihova rana primjena odgađa uvođenje levodope, a, kasnije kada se levodopa i uvede u terapiju, pojačavaju njezin učinak i levodopa se može primijeniti u nižim dozama.

4.8.1.3 Inhibitori enzima monoaminoksidaze tipa B

Inhibitor enzima monoaminoksidaze tipa B (MAO-B inhibitori – selegilin, rasagilin) blokira enzimski put razgradnje dopamina i tako povećava raspoloživu količinu dopamina. Smatra se da mogu usporiti progresiju PB, ako se primjeni u ranom stadiju bolesti, prije potrebe za primjenom levodope. Unatoč navedenom uvjerenju, rezultati kliničkih studija još uvijek nisu potvrdili njegovu neuroprotektivnost i mogućnost usporenja progresije PB.

4.8.1.4 Inhibitori enzima katehol-O-metiltransferaze

COMT inhibitori (entakapon) blokiraju razgradnju levodope prije ulaska u mozak, uzimaju se samo uz levodopu te značajno produljuju njezin učinak. U prisustvu entakapona, moguće je smanjiti dozu levodope za 20-30%.

4.8.1.5 Antikolinergici (biperiden)

Antikolinergici (biperiden) su prvi lijekovi primjenjivani u terapiji PB. Primjenjuju se dulje od 100 godina. Pokazali su se dobrim u terapiji tremora, ali zbog mnogih nuspojava koje se javljaju pri dugotrajnoj primjeni, sve se rjeđe upotrebljavaju (suhoća usta, zamagljen vid, konstipacija, retencija urina, izražen sedativni učinak, halucinacije, konfuzija).

4.8.1.6 Amantadin

Primarno je korišten kao antivirotik u liječenju influence, ali uočeno je da ima i neke povoljne učinke u liječenju PB (točan mehanizam djelovanja nije poznat). Koristi se u svim fazama PB.

4.8.2 Nefarmakološko liječenje

4.8.2.1 Fizikalna terapija

Tijekom liječenja, uz podršku obitelji i prijatelja, važnu ulogu ima i fizikalna terapija, odnosno, prilagođena tjelesna aktivnost za: poboljšanje snage, izdržljivosti, pokretljivosti i raspoloženja.

4.8.2.2 Prehrana

Preporučuje se redovito uzimanje obroka s uravnoteženim nutritivnim vrijednostima i visokim udjelom vlakana. Kod nekih bolesnika koji uzimaju preparate levodope primijećeno je da visokoproteinski obroci mogu pogoršati simptome. U tim slučajevima bolje ih je izbjegavati te pokušati s uzimanjem lijeka 30 do 60 minuta prije obroka. Kod izraženih diskinezija potrošnja energije je veća, pa je u tom slučaju za obrok poželjno odabrati visokokalorične namirnice (Vuletić V. 2012).

4.8.3 Neurokirurško liječenje

Od neurokirurških metoda danas se primjenjuju

- stimulacija bazalnih ganglija implantacijom elektroda (DBS)
- palidotomija,
- talamotomija (pretežno u svrhu smanjenja tremora)

Navedene metode nisu indicirane kod svih pacijenata, nego se na osnovi striktnih kriterija ocjenjiva njihova moguća korist. Neurokirurško liječenje obično se primjenjuje kod

pacijenata u naprednoj fazi bolesti, s izraženim motornim fluktuacijama, diskinezijama, ili vrlo izraženim tremorom koji ne reagira na terapiju. Postupak je kontraindiciran kod izražene depresije ili anksioznosti i demencije (Vuletić V. 2012).

4.8.3.1 Duboka stimulacija mozga

DBS je indicirana za bolesnike s problematičnim simptomima unatoč primjeni optimalne terapije. Bolesnici moraju imati jasnu dijagnozu PB u trajanju više od pet godina kao i dobru reakciju na levodopu (CyberMed.hr 2011). Smatra se da je duboka stimulacija mozga najučinkovitija terapija u poboljšanju kvalitete života bolesnika ukoliko se daje zajedno s lijekovima u odnosu na terapiju isključivo lijekovima. Naime, bolesnici koji su primali terapiju DBS-a uočili su poboljšanje kvalitete svakodnevnog života u trajanju od pet godina nakon liječenja (bolja kvaliteta sna i dulje razdoblje spavanja) (CyberMed.hr 2011).

Duboka stimulacija mozga osigurava električnu stimulaciju kako bi se blokirali moždani signali koji uzrokuju primarne motoričke simptome povezane s PB. Neurostimulator se implantira perkutano, kirurški, ispod klavikule te se spaja na elektrode koje su postavljene u dijelove mozga koji kontroliraju pokrete. Ovaj stimulacijski sustav naziva se "elektrostimulator mozga".

Neurokirurško liječenje je detaljno obrađeno u kasnijim poglavljima ovog rada.

5. Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti

Prepoznavanje ograničenja dopaminergičke terapije i potreba za tretiranjem motoričkih komplikacija su bili glavni pokretači u oživljavanju funkcionalne stereotaktičke kirurgije za PB. Istom je pogodovao i tehnološki napredak (snimanja i računala). Korištenjem CT i MRI skeniranja, kirurzima je omogućena vizualizacija i direktno ciljanje dubokih moždanih struktura bez potrebe za indirektnim izračunavanjem iz atlasa baziranih na rezultatima obdukcija. Moderne računalne i tehnološke metode rezultirale su jednostavno korištenim i pouzdanim stereotaktičnim *hardware*-om. Daljnji napredak je proizašao iz razvoja tehnologije za DBS koja je postala glavno uporište kirurgije za poremećaje pokreta.

Bolje razumijevanje patofiziologije poremećaja kretanja i bazalnih ganglija je rafiniralo kirurške ciljeve kirurgije poremećaja pokreta.

5.1 Duboka stimulacija mozga (DBS)

U posljednjih 20-ak godina svjedoci smo oživljavanja interesa za funkcionalnu neurokirurgiju PB i ostalih poremećaja pokreta uključujući: tremor, diskinezije i distoniju. Spomenuti interes se pojavio kao rezultat privremenih ograničenja terapije levadopom, boljim razumijevanjem patofiziologije bazalnih ganglija i tehnološkog napretka, poglavito u razvoju DBS. Kada se koristi za tretiranje poremećaja pokreta, DBS je usmjerena na tri područja mozga:

- Ventralnu intermedijalnu jezgru talamusa (engl. *ventral intermediate nucleus of the thalamus* - Vim),
- Unutarnji dio globus palidusa (lat. *globus pallidus pars interna* - GPi),
- Subtalamičku jezgru (engl. *subthalamic nucleus* - STN)

Kako DBS usmjeren na Vim isključivo poboljšava kontralateralni tremor, postupno je zamijenjen sa DBS-om usmjerenim na druga dva područja za tretiranje PB, čak i u slučajevima da je tremor dominantan.

Uspješna DBS terapija ovisi o pravilnoj implantaciji niza procedura koje uključuju: precizan odabir kandidata, odgovarajuće anatomsko i elektrofiziološko ciljanje, vješto programiranje elektroda, ekspertno podešavanje medikamenata, upravljanje nuspojavama i posljednje, ali ne i najmanje važno, edukacijom pacijenata i podrškom. DBS zahtijeva

delikatnu ravnotežu električne i terapije lijekovima koje uključuje kritičko razumijevanje načela programiranja generatora pulsa. Uspješno postoperativno upravljanje zahtijeva: detaljno poznavanje anatomije i fiziologije ciljanog područja, ekpertizu u farmakološkom liječenju PB i upoznatost s protokolima za postavljanje optimalnih parametara stimulacije.

Nakon kratkog povijesnog pregleda razvoja DBS, ovo poglavlje obrađuje kardinalne korake koji vode prema uspješnoj DBS terapiji kao i objavljenim rezultatima i poznatim komplikacijama sa PB. Adresira neke od trenutnih kontroverzi, uključujući mehanizme djelovanja DBS. Konačno, obrađuje moguće buduće razvoje koji mogu unaprijediti klinički utjecaj PBS.

5.1.1 Povijest duboke stimulacije kod Parkinsonove bolesti

Povijest DBS-a seže do originalnih kirurških postupaka za poremećaje kretanja početkom dvadesetog stoljeća. 1930.-tih, Penfield je koristio električnu stimulaciju za otkrivanje postojanja detaljne mape kortikalnih funkcija (Spiegel et al. 1947). Postalo je očito da zahvati većih dimenzija na ključnim elementima motoričkih putova rezultiraju neprihvatljivim gubitkom funkcija, sve dok u kasnim 1940-tim godinama neurokirurzi s razvojem stereotaktičkih okvira nisu mogli početi sigurno pristupati bazalnim ganglijima i drugim dubljim cerebralnim strukturama (Spiegel 1952). U početku je električna stimulacija korištena isključivo za identifikaciju ciljanih struktura pri ablativnim postupcima (Hassler 1960) 1950.-ih godina, Rober G. Heath u svom je kontroverznom radu predložio stimulaciju mozga korištenjem elektroda kao korisnu u liječenju različitih bolesti, primjerice, kronične boli. U ranim 1960.-im, Hassler je izvijestio o pronalasku koji je označio početak moderne ere korištenja DBS za poremećaje pokreta: visoko frekventna (100-Hz) stimulacija ventrolateralnog talamusa može uzrokovati tremor. Međutim, desetljećima je DBS korišten samo prolazno za ciljanje kirurških lezija. Najranije izvješće o upotrebi DBS putem kronično ugrađenih elektroda dolazi iz rada Sem-Jacobsen, koji je prvi razvio metodu ostavljanja DBS elektroda na mjestu, premda i dalje u svrhu unaprijeđenja lezijskih tehnika (Ohye et al. 1964, Okun et al. 2005).

Kirurško liječenje PB-i je bilo u zaostatku za levodopom nakon njenog pojavljivanja 1967. Tek je pojava dugoročnih štetnih učinaka levodope kao što su diskinezija i motorička fluktuacija, vratila fokus istraživanja na kirurške tehnike. U međuvremenu, 1970.-ih su izvođeni prvi eksperimenti s upotrebom kronične stimulacije za liječenje: boli, epilepsije i poremećaja kretanja (izuzev PB). Dok je za liječenje boli cilj stimulacije bila leđna

moždina, mali mozak je bio cilj za cerebralnu paralizu. Nakon inicijalnog entuzijazma, kortikalna stimulacija malog mozga kod cerebralne paralize prestala se izvoditi nakon što kontrolirane studije nisu uspjele ponoviti početni uspjeh. 1980. godine Brice i McLellan su prijavili prvo iskustvo s liječenjem ozbiljnog tremora sa stereotaktički postavljenim bipolarnih elektrodama u konlateralnom srednjem mozgu i bazalnim ganlijima. Konačno, 1987., Benabid je demonstrirao da Vim talamusa predstavlja učinkovito područje za tretiranje tremora korištenjem DBS.

Razvoj modernog DBS za PB je ukorijenjeno u razvoju novih tehnologija, kao što su tehnike snimanja i ugradivih pacemakera te unaprijeđenjem razumijevanja patofiziologije bazalnih ganglija. Pojavom slikovnih metoda - CT-a i MRI-a, omogućena je lakša vizualizacija područja za implementaciju unutar mozga i sigurniju stereotaktičnu kirurgiju. Otkriće MPTP-a 1983. je kreiralo prvi pouzdani model primata PB i probudilo ogrovan interes u proučavanju njegove patofiziologije. Naglašena prekomjerna subtalamička aktivnost je pronađena u bazalnim ganglij-talamokortikalnim petljama kod majmuna tretiranih s MPTP. Eksperimentalno lezioniranje subtalamičkih jezgri 1990.godine kod majmuna je pokazalo kompletno i trajno uklanjanje učinaka MPTP.

STN je postao prirodan odabir ciljanog područja kirurške terapije SB kod ljudi i razvojem tehnologije ugradivih pacemakera smanjena je potencijalna opasnost uzrokovanja hemibalizma lezioniranjem jezgre. Pretpostavljeno je da će električna struja primijenjena na STN spriječiti njegovu aktivnost, reproducirajući eksperimentalne učinke STN lezija kod majmuna. 1993. godine skupina Dr. Benabid iz Grenobla je objavila prve rezultate bilateralne STN DBS kod tri pacijenta sa naprednom akinetičko-rigidnom PB, nepredviđenim motoričkim fluktuacijam i jakim „*off*“ periodima koji su bili oslobođeni demencije (Benabid et al. 1996). Unaprjeđenje u svakodnevnim aktivnostima i motoričkim rezultatima prema unificiranoj skali za PB (UPDRS-om) tri mjeseca nakon kirurškog zahvata je bilo iznimno i potvrđeno od mnogih skupina u narednim godinama. Osim kliničkog učinka, brojne su druge prednosti DBS-a naspram konvencionalne ablativne kirurgije (preokretljivost, prilagodljivost i mogućnost utjecaja na bilateralne strukture bez neželjenih nuspojava).

5.2 Odabir pacijenta

Mnogi elementi su uključeni u uspješnu DBS kirurgiju, ali prvi i osnovni korak je odabir pacijenta. Odabir odgovarajućeg kandidata za ovaj postupak je najvažniji faktor za određivanje postoperativnih korisnih rezultata. Retrospektivna analiza je otkrila da preko 30% pacijenata označenih kao „DBS promašaji" zaista nisu bili dobri kandidati (Lang et al. 2006). Najbolji DBS kandidat je onaj koji će najviše profitirati; međutim, samo nekoliko jasnih pokazatelja rezultata su ustanovljeni, uključujući dijagnozu naprednog PB, odgovor na levadopu i odsutnost kognitivnih propadanja (Alterman et al. 1999). Uloga ostalih čimbenika, kao što su godine i konkurentni nemotorički simptomi je slabije definirana. Kontinuirani postoperativni odgovor na levadopu se smatra najboljim pokazateljem rezultata DBS-a i postignut je konsenzus da odgovor na terapiju levodopom mora biti procijenjen kod svakog pacijenta u postupku. Koristeći dovoljnu dozu levadope za reproduciranje pacijentovog najboljeg „*on*" odgovora; ova doza se daje nakon što je prošao interval od 12 sati bez lijekova (obično tijekom noći). Odgovor na terapiju se obično definira kao 30% poboljšanje u UPDRS motoričkim rezultatima u usporedbi s „*off*" stanjem, premda ne postoji konsenzus oko toga što čini odgovarajuću dozu levodope.

Samo pacijenti sa ispravno postavljenom dijagnozom idiopatske PB bi trebali biti razmatrani za DBS terapiju, jer rezultati kod atipičnog parkinsonizma su razočaravajući. Nekoliko slučajeva je prikazalo neučinkovitost DBS-a kod MSA premda je pacijent imao dobar odgovor na terapiju levodopom. DBS može poboljšati bradikineziju, rigidnost ili distoniju, ali često pogoršava već postojeće poteškoće sa govorom, gutanjem i hodom. Motoričke fluktuacije se ne poboljšavaju i doza levodope ostaje nepromijenjena (Tarsy et al. 2003).

DBS terapija primarno liječi motoričku nesposobnost koja se može povezati sa trajanjem i ozbiljnosti PB simptoma. Trajanje bolesti, premda nije striktno pokazatelj ishoda, ima važnu ulogu u isključivanju atipične PB. Pacijenti s PB tipično razviju motoričke komplikacije koje zahtijevaju DBS terapiju od pet do deset godina nakon pojave bolesti, tako bi oni sa naprednim parkinsonizmom u trajanju kraćem od pet godina trebali biti dodatno procijenjeni za atipičnu PB prije nego ih se razmatra za DBS. Ozbiljnost PB-i predstavlja važan čimbenik za razmatranje. Općenito, samo bi pacijenti sa uznapredovalim simptomima trebali biti razmatrani za kirugiju premda nema konsenzusa oko točnih UPDRS rezultata koji bi se smatrali pragom. Generalno, ozbiljna PB onemogućenost se

podudara sa UPDRS motoričkim rezultatima, oko 30 (od maksimalnih 108), i ovo se može smatrati razumnim pragom ozbiljnosti.

Postoje određene kontroverze o ulozi godina kao pokazatelja rezultata za DBS i različiti dobni pragovi su proizvoljno odabirani od strane različitih autora. Premda kronološka dob nije ustanovljena kao značajan pokazatelj za postoperativne pozitivne rezultate napredna dob je u korelaciji sa pokazateljima negativnih rezultata kao što je kognitivno propadanje, osni simptomi i nestabilnost u hodu. DBS kandidati iznad 70 godina trebali bi biti pažljivo procijenjeni.

Nadalje, u odabiru odgovarajućih pacijenata za DBS trebaju se proučiti glavne značajke koje mogu biti kontraindikativne kirurgiji. Pacijenti s nekontroliranom hipertenzijom ili dijabetesom, bolesti koronarnih arterija, srčanim pacemakerom, problemima sa bubrezima ili jetrom, napadajima ili koagulopatijama predstavljaju loše kandidate, premda bi omjer rizika i dobiti DBS kirurškog zahvata trebalo procijeniti individualno. Iako nema dovoljno dokaza za prediktivnu validnost bilo koje od predloženih neuropsiholoških procjena, intervju ili test kongnitive, nekoliko testova se koristi pri odabiru kirurških kandidata. Cilj je isključiti pacijente s demencijom ili ozbiljnim nedostatcima u izvršnim funkcijama. Zaključno, potpuna psihijatrijska procjena je esencijalna za one pacijente koji prođu kognitivno testiranje jer je depresija prevalentna kod PB sa rasponom od 2.7% do 70% prema posljednjim istraživanjima (Burn 2002). Netretirana depresija, anksioznost, apatija, dopaminergički disregulatorni sindrom, manija / hipomanija uzrokovana lijekovima, psihotični simptomi i rizik od samoubojstva trebaju biti detaljno procijenjeni. Vizualne halucinacije nisu apsolutna kontraindikacija za DBS kirurgiju; ali često najavljuju lošu kognitivnu prognozu.

Dobro kognitivno i emotivno stanje također igraju ulogu u pacijentovim izgledima nakon kirurgije. Važno je da DBS kandidati imaju educiran, realističan pogled na očekivane rezultate procedure. Važno je podsjetiti pacijente da DBS nije lijek za PB i da vjerojatno neće zaustaviti napredak bolesti. Optimalni rezultati se mogu očekivati unutar nekoliko mjeseci i za svakog pacijenta su individualni. Adekvatna društvena podrška je iznimno važna za DBS kandidate. Proces programiranja stimulatora je usklađeni trud: pacijenta, neurologa / programera i skrbnika. Često je potrebno više posjeta nakon operacije da bi se postigle optimalne postavke svake elektrode. Tijekom ovog procesa skrbnik ima veliku ulogu u pružanju različitih usluga - prijevoza, emotivne podrške i ohrabrenja.

Sve ovo ukazuje na važnost kontinuiranog djelovanja komeptentnog sveobuhvatnog multidisciplinarnog tima za kirurško liječenje bolesnika s PB.

5.3 Kirurške tehnike

5.3.1 Metode lokalizacije cilja

Najbolja metoda za ciljanje dubokih struktura u mozgu je predmet rasprave od samih početaka stereotaktičke neurokirurgije. Napredak modernih tehnika snimanja u kompatibilnim stereotaktičkim okvirima omogućio je direktno ili indirektno lociranje ciljeva duboko unutar mozga. Čak ni trenutna MRI tehnologija nije uvijek u mogućnosti vizualizirati duboku jezgru mozga sa odgovarajućom rezolucijom i sklona je reflektiranju geometrijskih izobličenja. Premda uobičajeno mala, ova izobličenja mogu utjecati na idealno anatomsko ciljanje. Snimke intraoperativne neurofiziologije se obično koriste za potvrdu ispravnog ciljanja. Uloga jediničnog snimanja u operacijskoj sali je naglašena nedavnim napretkom u razumijevanju sklopova bazalnih ganglija. Pokazano je da su strukture ciljane za terapiju poremećaja pokreta podjednako fiziološke i anatomske. Snimanje i neurofiziološke metode ciljanja koje se trenutno koriste u funkcionalnoj neurokirurgiji za poremećaje kretanja navedene su te opisane u nastavku.

5.3.2 Anatomsko ciljanje: tehnike neurosnimanja

Napredak u stereotaktičkom ciljanju je uvijek slijedio napredak neurosnimanja. U ranim fazama ljudske stereotaktičke kirurgije (od 1947. do 1973.), "pozitivni-kontrast" ventrikulografija je bila radiografski standard za ciljanje dubokih struktura u mozgu. Premda ne omogućava prikaz dubokih struktura u mozgu direktno, ventrikulografija se koristi za lociranje *foramen Monroi* te prednje i stražnje komisure. Koordinate željenih odredišta se tada mogu odrediti indirektno, proizlazeći iz smjernica ljudskog stereotaktičkog atlasa koji pokazuje poveznicu dubokih struktura u mozgu sa zamišljenom međukomisuralnom ravninom. Ventrikulografija se i dalje koristi kod nekih centara, ali je njezina uloga smanjena zbog raširene upotrebe MRI, CT i neinvazivnih tehnika snimanja koje omogućuju preciznije ciljanje određenih struktura.

Upotreba CT je smanjila morbiditet i mortalitet te proširila ulogu stereotaktičke kirurgije omogućavajući manje invazivnu tehniku ciljanja. Kasnije, u 1970.-im i ranim 1980.-im dolazi do razvoja MRI koji se pokazao superiornim nad CT zbog veće rezolucije tkiva i višeravninskog snimanja. Nadalje, kod MRI ne postoji izlaganje ionizirajućem zračenju i za razliku od CT, MRI kompatibilni okviri ne stvaraju vidljive smetnje. Primijenjene na funkcionalnu neurokirurgiju, MR snimke koje nisu preoblikovane, pružaju bolju

anatomsku rezoluciju i vizualizaciju: komisura, talamusa i neke od struktura bazalnih ganglija u usporedbi s CT.

MRI ipak nije bez mana. Ono što najviše zabrinjava su potencijalna geometrijska izobličenja koja se pojavljuju uslijed nelinearnosti magnetskog polja i predmeta koji uzrokuju izobličenja u polju. Izobličenja, kao posljedica magnetskog polja, na konačnoj snimci mogu biti uzrokovana različitim faktorima, uključujući prisustvo feromagnetskih objekata, magnetskih nesavršenosti i ponajviše kretnjama pacijenta. CT snimanje zadržava linearnu preciznost dok se kod MRI može pojaviti dvodimenzionalni vektor između 1.2 mm i 2 mm. Ove nepreciznosti mogu rezultirati neprihvatljivim pogreškama prilikom ciljanja jako malih područja okruženih vitalnim strukturama kao što su GPi, STN i Vim.

Premda je razvoj CT i MRI dramatično unaprijedio mogućnost precizne vizualizacije dubokih intrakranijalnih struktura, ciljanje snimkama nije apsolutno precizno te je potrebno dobiti intraoperativno fiziološku potvrdu.

5.3.3 Fiziološko ciljanje : tehnike snimanja

Iako je je opće prihvaćena potreba određenih oblika fiziološke loalizacije za rafiniranje koordinata (dobivenih snimanjem) i ciljeva funkcionalne neurokirurgije i dalje postoje nesuglasice o najboljoj tehnici. Literatura prikazuje širok raspon varijacija u postotku pacijenata koji zahtijevaju korekciju anatomski odabranih ciljeva, a kreću se od 12% do 67% (Guridi et al. 1999, Alterman et al. 1999). Kombinirana upotreba tehnika snimanja i neurofiziološkog ciljanja optimizira postavljanje DBS elektroda i minimizira potencijalne komplikacije. Postoje četiri neurofiziološka pristupa lokalizaciji cilja:

- mjerenje impedancije
- snimanje i stimulacija makroelektrodom
- snimanje (i/ili stimulacija) polu-mikroelektrodom
- snimanje (i/ili stimulacija) mikroelektrodom

Impedancija tkiva je najjednostavniji i najosnovniji oblik funkcionalnog lokaliziranja te iskorištava razliku između provodljivosti električne struje između sive i bijele tvari. Impedancija sive tvari obično prelazi 400 Ω , dok je impedancija bijele tvari 300 Ω i manje. Snimanje impedancije se često koristi: na lokacijama velikih nakupina bijele tvari, nuklearnim grupama i prostorima koji sadrže cerebrospinalni likvor.

Snimanje makroelektrodom puža detaljnije informacije od mjerenja impedancije. Ova tehnika generira snimke koje su slične elektroencefalografskim (engl. *electroencephalographic* – EEG) signalima. Glavna prednost korištenja navedenog pristupa je u činjenici da je moguće brže napredovati elektrodom kroz neuralne strukture jer su snimci ograničeni na „neuralnu buku“ i nema potrebe za prikupljanjem i detaljnom analizom staničnih okidanja. Očiti nedostatak je manjak detaljne definicije koja je potrebna da bi se okarakterizirale značajke staničnog okidanja unutar strukture koja se proučava.

Snimanje mikroelektrodom (engl. *microelectrode recordings* – MERs) pruža najprecizniju sliku neuralnih elemenata i može locirati ciljanu strukturu u mozgu detaljnije od ostalih dostupnih tehnika. Snimanjem aktivnosti pojedinačnih neurona, MER, dozvoljava precizno mapiranje ciljanog područja korištenog pri pokretima i osjetima, određujući funkciju na staničnom nivou. Potencijalni nedostatak MER daje potrebno, duže vrijeme snimanja. Smatra se da je tehnika snimanja mikroelektrodom nezamjenjiva za konačno lociranje cilja za DBS kirurgiju PB. Rafiniranje cilja korištenjem MER smanjuje potrebu revidiranja početne pozicije zbog nepreciznog anatomskog ciljanja koje može utjecati na čak 12% pacijenata (Lang et al. 2006, Benabid et al. 1996).

5.3.4 Intraoperativni postupci

Implementacija DBS se izvodi u dvije faze. Tijekom prve faze DBS uvode se elektrode stereotaktički u ciljanu strukturu. Tijekom druge faze, elektrode se spajaju potkožno sa implantibilnim generatorom pulsa (engl. *implantable pulse generator* – IPG), koji se, poput pacemakera, ubacuje u džep ispod kože prsnog zida. Kao i kod većine stereotaktičkih postupaka za poremećaje kretanja, prva faza se izvodi na budnom pacijentu da bi se mogao kontrolirati njegov / njezin neurološki status i olakšati fiziološko lociranje. Stereotaktički glavni okvir se primjenjuje prije operacije te se izvodi ciljani MRI. Alternativno, MRI se može izvesti danima prije operacije i spojiti sa stereotaktičkim CT skenom na dan operacije. Smatra se da ova tehnika smanjuje pogreške ciljanja zbog MRI izobličenja, ali isto nije dokazano. Kombinacija MER i makroelektrodne stimulacije se u tom slučaju koristi za fiziološko rafiniranje željenog cilja. DBS elektroda iznosi oko 1.3 mm u promjeru, fleksibilna je te se kreće s mozgom, a ne oštećuje ga. MRI mozga se uzima neposredno nakon operacije da bi se potvrdio pravilan razmještaj elektroda i da bi se osigurala prevencija krvarenja. Ako je MRI prihvatljiv, pacijent se vraća u operacijsku salu gdje se ostatak uređaja implantira pod općom anestezijom. Druga faza se može izvesti isti

dan kada i provodni implant, međutim, ako su ugrađeni bilateralni provedivi tijekom jedne operativne procedure, preferira se čekati jedan do dva tjedna prije implantiranja generatora da bi mozak imao dovoljno vremena za oporavak od bilateralne penetracije frontalnog režnja prije nego se podvrgne općoj anesteziji.

5.3.5 Okvir nasuprot "bezokvirno"

Premda okvirno bazirano ciljanje ostaje „zlatni standard“ za postavljanje vodećih DBS elektroda, bezokvirne tehnike postaju sve popularnije. Glavna prednost ovih tehnika je u povećanju ugode pacijenta zbog eliminacije stereotaktičkog okvira koji može predstavljati ograničenje zbog okruživanja i imobilizacije glave. Dvije komercijalno dostupne bezokvirne tehnologije su u osnovi miniokviri koji se postavljaju na vrh glave, umjesto da je okružuju. Ne zahtijeva imobiliziranost pacijentove glave, tako su u mogućnosti periodički se kretati tijekom procedure. Osim ugode, tehnologija miniokvira može unaprijediti operativnu učinkovitost razdvajajući kirurško planiranje od same procedure. Ciljani MRI i kreiranje kirurških planova je moguće obaviti puno prije procedure, štedeći do dva sata dnevno na vodećem implantu.

Glavni nedostatci miniokvirnih tehnologija su cijena i činjenica da njihova preciznost ostaje nedokazana. Premda povećavaju učinkovitost na dan operacije, ukupno vrijeme izvedbe nije smanjeno, može se čak i povećati. Važnije, ove tehnologije uključuju skupe jednokratne komponente što povećava ukupni trošak operacije za instituciju. U konačnici, premda preliminarne studije ukazuju na to da miniokvirne tehnologije mogu biti precizne kao i stereotaktički okvir, iskustvo je pokazalo da mogu varirati u performansama te zahtijevaju dodatno unaprijeđenje prije široke primjene.

5.3.6 Postoperativna skrb

Slijedeći pravilan odabir pacijenta i pravilno postavljanje elektrode, kompetentno programiranje implantiranog uređaja je esencijalno za optimiziranu DBS terapiju. Savršeno implantirane elektrode u pravilno odabranog pacijenta bez pravilnih postavki stimulacije su beskorisne. Posljednja istraživanja dokazala su da više od jedne trećine pacijenata označenih kao „DBS promašaji“ nisu bili dobro isprogramirani.

Primarni ciljevi DBS programiranja su maksimiziranje supresije simptoma i minimiziranje neželjenih učinaka. Minimalizacija potrošnje baterije i optimizacija režima lijekova su značajni sekundarni ciljevi. Da bi se postigli, potreban je sistematski višefazni pristup DBS

programiranju. Ove faze uključuju: stjecanje relevantnih kirurških podataka, odabir optimalnih kontakata i primjerenih stimulacijskih parametara, prilagođavanje domapinergičkih lijekova i eventualno upravljanje nuspojavama. Premda DBS programiranje može lagano odstupati među različitim ciljevima (npr. STN, GPi, Vim), generalni principi sažeti u nastavku primjenjivi su na sve navedene.

5.3.7 Predprogramiranje podataka

Prije programiranja važno je dobiti informacije o pacijentovoj anamnezi, neurološkom statusu te režimu lijekova da bi se mogli procijeniti učinci stimulacije. Vrijedna je i procjena kirurga o razmještaju elektrode(a) ustanovljenog MER i DBS testiranjem u operacijskoj sali. Ove informacije se mogu koristiti u navođenju optimalnog programiranja i pomoći u eventualnom otklanjanju poteškoća. U svezi s ovim preporuča se rutinirani post operativni MRI za potvrdu pozicija elektroda.

5.3.8 Odabir optimalnog kontakta

Preporuča se odgađanje inicijalnog programiranja za dva do četiri tjedna poslije operativnog zahvata da bi se omogućilo zaliječenje tkiva i mikrolezijskih učinaka (tranzijentrno poboljšanje parkinonskih simptoma često uočenih nakon implementacije elektrode). Pacijent bi trebao biti zakazan za jutarnji pregled, ako je moguće bez terapije lijekovima tijekom noći ili duže („*off*“ uvjet) (Moro et al. 2002).

DBS uređaj može biti programiran za stimulaciju u monopolarnom ili bipolarnom načinu, koristeći bilo koju od četiri elektrode zasebno ili u kombinaciji. Tako se pruža velika terapeutska fleksibilnost, dopuštajući prilagođene stimulacije za svakog pacijenta. Parametri stimulacije se mogu prilagođavati u svakom trenutku koristeći trankutani programer. Nakon snimanja impedancije i jakosti struje pojedinog kontakta s ciljem procijene funkcije uređaja, prvi korak DBS programiranja je određivanje „terapeutskog prozora“ svakog kontakta – npr. raspon voltaže između prvobitne opservacije pouzdanih antiparkinsonskih efekata i prag neželjenih događaja. S inicijalnim pulsom od 60 μs za STN i 90 za GPi i frekvencijom od 130 do 185 Hz, efekti stimulacije svake od četiri elektrode se procjenjuje dok se voltaža postepeno povećava od 0 do 4V ili više. Kontakt koji rezultira najvećim antiparkinsonskim efektima i/ili prikazuje najveći terapeutski prozor bi trebao biti odabran za kroničnu stimulaciju. Amplitude između 2.5 V i 3.5V pružaju najbolje rezultate u većini slučajeva (Aderbal et al. 2012). Postoji li potreba za

većim od 3.5V, korisno je zapamtiti da DBS su programibilne postavke (V, PW and F) međusobno ovisne u produciranju energije stimulacije prema formuli (Moro et al. 2002):

$$Energija \cong [(Voltaža^2 \times Širina\, pulsa \times Frekvencija)/(Impedancija)]$$

Premda je odnos između: širine pulsa, frekvencije i voltaže nelinearan, veća širina pulsa dozvoljava upotrebu niže voltaže da bi dostavila jednaku energiju. Tako mogu biti dostavljene slične količine stimulacije. Rijetko je širina pulsa veća od 120 μs potrebna za STN, ali može biti učinkovito korištena za GPi ili Vim stimulaciju. U mnogim će slučajevima povećavanje frekvencije stimulacije do 185 Hz pružiti dodatne rezultate. Nadalje, korištenje visoke frekvencije (u rasponu od 13 Hz do 185 Hz) može dozvoliti upotrebu niže voltaže.

Ako pojedini kontakt ne pruži zadovoljavajuće rezultate, može se koristiti dodavanje susjednog kontakta u monopolarnu konfiguraciju s ciljem proširenja efektivnog polje stimulacije. S druge strane, ako bi dva ili više kontakta uzrokovali neželjene suprotne učinke, bipolarna postavka se može koristiti za postizanje manje fokusiranog polja stimulacije („oblikovanje polja“, engl. „*field shaping*“). Da bi se navedeno postiglo, kontakt s najboljim terapeutskim prozorom bi trebao biti postavljen kao aktivna elektroda (katoda) sa susjednim kontaktom postavljenim kao anodom. Ako nije uočeno značajno poboljšanje ili postoje neželjeni učinci kao posljedica stimulacije te oni prelaze kliničku dobrobit, ispravnost položaja elektroda treba biti potvrđena i pokrenuto tehničko rješavanje problema.

Prilikom procjene kliničkog efekta stimulacije korisno je imati na umu nekoliko ključnih koncepata važnih za odgovor parkinsonskih simptoma na DBS:

- ukočenost se smatra najpouzdanijim simptomom za procjenu jer ima najkraće vrijeme odziva (20 do 30 sekundi), procjenjuje se uz suradnju pacijenta i relativno je stabilan u usporedbi sa tremorom i bradikinezijom
- tremor je također vrlo dobar ciljni simptom, poglavito kod tremor predominantne PB, sa ektremno kratkom latencijom (uobičajeno nekoliko sekundi). Međutim, tremor može varirati i biti utjecan emotivnim stanjem pacijenta.
- bradikinezija općenito ima najsporiju latenciju poboljšanja, koja može nastupiti nakon nekoliko sati ili dana. Zbog navedenog razloga smatra se najmanje korisnim simptomom za promatranje inicijalnog programiranja.

- distonija uzrokovana nekorištenjem lijekova je također smanjena subtalamičkom stimulacijom.
- diskinezija uzrokovana levodopom se može značajno popraviti subtalamičkom ili palidalnom stimulacijom. Međutim, diskinezija ne može pružiti smjernice za inicijalnu sesiju programiranja, jer se uobičajeno pacijentima ukidaju lijekovi.

Ovakav sistematičan i empirički pristup programiranju je nužan jer je jako teško predvidjeti koji kontakti će imati najviše koristi. Premda je STN cilj implementacije, terapeutsko područje može biti prošireno izvan same jezgre. Hezog i njegovi kolege su otkrili da je stimulacija dorslateralne granične zone STN učinkovitija od subtalamičke bijele tvari kao što je *zona incerta* (Herzog et al. 2004). Nasuprot tome, dorzalna / dorzalnomedijalna zona incerta može biti učinkovita u cilju ublažavanje parksonizma.

Kod stimulacije GPi treba uzeti u obzir variranje odgovora između različitih paladijalnih područja. Stimulacija ventralnog GPi može popraviti diskineziju ali pogoršati bradikineziju, dok stimulacija dorsalnog GPi ima suprotan učinak.

Kod bilateralnog programiranja aditivni učinci bilateralne stimulacije mogu zahtijevati dodatne prilagodbe, nakon što su oba uređaja aktivirana. Nadalje, prije kompletiranja prve sesije programiranja, potrebno je promatrati pacijenta nakon uzimanja najmanje jedne standardne doze levodope. Tako bi se odredili i označili potencijalni aditivni učinci lijekova i stimulacije u svrhu procijene utjecaja odabranih parametara stimulacije na diskineziju uzrokovanu lijekovima (Tagliati et al. 2001; Voges et al. 2002; Plaha et al. 2006).

5.3.9 Rafiniranje prametara stimulacije

U rutinskim situacijama pacijent se šalje kući sa inicijalnim postavkama u monopolarnoj konfiguraciji, koristeći kontakt sa najboljim terapeutskim prozorom i najnižom efektivnom voltažom. U narednih nekoliko tjedana uobičajeno je pojavljivanje parkinsonizma, uslijed cijeljenja mozga (i posljedično povećane otpornosti na doseg stimulacije) ili gubitka dugotrajnog odgovora na levodopu uslijed smanjenja lijekova. Preporuča se veoma oprezno smanjivanje ili čak ne mijenjanje lijekova za parkinsonizam nakon inicijalnog programiranja. Ako se parkinsonski problemi ponovno pojave, potrebna je prilagodba inicijalnih parametara stimulacije. Početni pristup prilagođavanju postavki DBS je s ciljem povećanja amplitude stimulacije dok se ne postigne učinak usporediv s „*on*“ stanjem.

5.3.10 Prilagodba lijekova

Palidalna i talamička stimulacija obično ne dozvoljava značajne promjene u lijekovima, međutim antiparkinsonski učinak subtalamičke DBS bi trebao tijekom vremena aproksimativno ili idealno odgovarati dobrobitima terapije levadopom istodobno uklanjajući ili u velikoj mjeri smanjujući povezane motoričke fluktuacije. Kako se pozitivni učinci DBS odnose na sve kardinalne simptome i znakove PB, dopaminergički lijekovi se mogu smanjiti nakon STN DBS. U prosjeku se levodopa i drugi dopaminergički lijekovi smanjuju 40% do 50 % i rijetko pacijenti u potpunosti napuste farmakološku terapiju (Moro et al. 2002; The Deep–Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group 2001). Generalno napuštanje dopaminergičkih lijekova ne bi trebalo biti osnovni cilj subtalamičke DBS.

Diskinezije su primarni aditivni učinak dopaminergičkih lijekova i DBS terapije, ali uočene su i nemotoričke pojave kao što su hipomanična stanja, smirenje, pospanost i zbunjenost. Diskinezije se mogu inducirati unutar STN i neke grupe smatraju da je intraoperativna indukcija diskinezija odličan marker za postavljanje elektroda i indikator pozitivnog odgovora na kroničnu stimulaciju.

Nemogućnost dovoljnog smanjenja dopaminergičkih lijekova tijekom kronične STN stimulacije može dovesti do pretjerane smirenosti, dnevne pospanosti i blage konfuznosti. Navedene nuspojave su dobro opisane u svezi sa dopaminergičkim lijekovima i reverzibilne u većini slučajeva sa pravilnom prilagodbom lijekova. S druge strane, preagresivno ili požureno smanjenje lijekova može voditi do neželjene, ponovne pojave motoričkih i nemotoričkih simptoma tipičnih za stanja niske dopaminergije. U takvim okolnostima može se pojaviti privremeno pogoršanje motoričkih simptoma, poglavito akinezije i ukočenja hoda, ali i simptomi depresije te apatije. Slično, simptomi depresije i apatije mogu biti indikatori pretjeranog smanjenja antiparkinsonskih lijekova. Pacijenti koji su primali veoma visoke doze levodope (npr. više od 1500mg dnevno) više godina, tipično ne podnose naglo smanjenje lijekova (Krack et al. 1998; Funkiewiez et al. 2004). Ovisnost o dopaminergičkim lijekovima je kontroverzna, ali dobro dokumentirana i treba je uzeti u obzir. Apatija može biti neovisan simptom PB, dopaminergičkog „skidanja" ili dijelom sindroma depresije. Stanje depresije smanjuje se nakon STN DBS. Međutim, manje pacijenata može razviti teške postoperativne depresije i prijavljeni su pokušaji samoubojstva. Povećana dopaminergička stimulacija poboljšava stanje, ali akutna depresija može biti posljedica stimulacije subtalamičkog područja.

5.4 Rezultati

Objavljena iskustva DBS-a o PB protežu se već 20 godina i sadrže niz dokumenata koje su koristili kroz različite metode proučavanja, ciljeve stimulacije i različite populacije pacijenata. Ovaj rad je ograničen na veliku seriju pacijenata i rezultati su podijeljeni na tri glavna kirurška cilja za DBS implante. Slijedom povijesnog puta, učinak talamičkog DBS na PB je opisan prvi, a slijede ga subtalamički i palidalni DBS rezultati.

5.4.1 Talamus (Vim)

Električna stimulacija talamusa je inicijalno korištena za tremore koji nisu uzrokovani PB-i, kao što su esencijalni tremor i multipla skleroza (Brice & McLellan 1980).

DBS Vim je postao atraktivna terapeutska opcija za PB pacijente sa prethodnom (kontralateralnom) talamotomijom. Mogao ih je poštediti teških motoričkih i neuropsiholoških nedostataka povezanih sa bilateralnom talamotomijom (Benabid 1996). Nekoliko studija je potvrdilo uspješnost talamičkog DBS-a u liječenju tremora sa manjim neželjenim učincima od lezioniranja (Limousin et al. 1999; Schuurman et al. 2000). Velika europska studija koja je uključivala 73 PB pacijenta je pokazala značajno smanjenje u tremoru gornjih i donjih udova. Centrolateralni tremor mirovanja je smanjen za barem dva UPDRS poena kod 85% elektroda. UPDRS vrijednosti akinezija i ukočenosti su umjereno, ali značajno smanjeni sa 34% i 16% dok su aksijalni rezultati ostali nepromijenjeni (Pahwa et al. 2006).

Postoje uvjerljivi dokazi da visoko-frekventna talamička stimulacija može učinkovito supresirati tremor kod PB-i i do nekoliko godina nakon implantacije elektroda. U petogodišnjoj studiji koja je slijedila nakon procjene učinaka Vim DBS kod 19 PB pacijenata, Pahwa i suradnici su prijavili da su unilateralni implanti polučili 85% poboljšanje kod ciljanih ručnih tremora, dok su bilateralni implanti pružili 100% poboljšanje kod lijeve i 90% poboljšanje kod desne ruke (Pahwa et al. 2006). Profil nuspojava je bio nevjerojatno različit kod pacijenata koji su primali unilateralnu naspram bilateralne stimulacije. Neželjeni učinci kod pacijenata koji su primili unilateralne implante su bili artija (75%) i poteškoće s ravnotežom (56%) (Pollak et al. 1993).

Unatoč značajnim učincima na tremore u mirovanju, Vim stimulacija je isključena kao tretman PB zbog relativnog nedostatka uspješnosti za: bradikineziju, rigidnost, diskineziju i hod. Uočena su, ali rijetko replicirana poboljšanja kod kontralateralne rigidnosti i

diskinezije uzrokovane levodopom nakon talamičkog DBS. Naravno, olakšanje tremora može biti jako korisno jer često unapređuje subjektivnu sposobnost i funkcionalnost ruke. Međutim PB pacijenti rijetko imaju izoliran tremor i stimulacija ciljeva kao što su STN ili GPi, koji poboljšavaju različite motoričke simptome parkinsonizma uz tremor, su nadišli DBS talamus u kliničkoj važnosti. Dakle, uloga za Vim ciljanje kod DBS pacijenata je trenutno ograničena na one koji se ne mogu podvrgnuti STN ili GPi stimulaciji.

5.4.2 Subtalamička jezgra (STN)

Sljedeći cilj istraživanja za stimulaciju je bio STN. Grupa Dr. Benabida u Grenoblu 1993. godine je objavila slučaj 51-godišnjeg pacijenta sa naprednom akinetičko-rigidnom PB. Podvrgnuo se unilateralnoj DBS subtalamičke jezgre sa intraoperativnim olakšanjem kontralateralnih simptoma (Pollak et al. 1993). Poslije pet godina, ista skupina je objavila jednogodišnju prateću studiju o 24 PB pacijenta tretirana bilateralnom STN stimulacijom. Uočeno je 60% poboljšanje UPDRS dijelova II i III skale. Sve kardinalne značajke PB su se poboljšale. Motorički UPDRS podrezultati s lijekovima su se oporavili za 10% iako su doze dopaminergičkih lijekova prepolovljene (Schupbach et al. 2005). U narednim godinama mnogi su slučajevi potvrdili sigurnost i uspješnost STN DBS kod naprednog stadija PB.

Podatci o dugoročnim rezultatima bilateralne STN DBS kod pacijenata sa naprednom DB potvrđuju stabilnosti ove terapije u očuvanju pacijentove kvalitete života. Petogodišnja studija prvih 49 uzastopnih pacijenata liječenim sa STN DBS u Grenoblu je prijavila ohrabrujuće rezultate (Schupbach et al 2005). U navedenoj studiji, motorički rezultati (bez lijekova) su nakon pet godina ostali 54% bolji od osnove, dok se ADL rezultat popravio za 49%. Govor je bio jedina motorička funkcija bez unapređenja (bez lijekova). Nadalje, dopaminergički lijekovi i kinezija uzrokovana levadopom su značajno smanjeni u usporedbi sa osnovnim stanjem. Prosječni rezultati za kognitivne performanse su ostali nepromijenjeni, premda je jedan pacijent izvršio samoubojstvo. Pogoršanje rezultata na lijekovima kao što je: akinezija, govor, posturalna stabilnost i ukočenost hoda između prve i pete godine su interpretirani kao konzistentni sa prirodnim tijekom PB (Schupbach et al 2005).

U konačnici, opsežna meta-analiza objavljenih STN DBS studija prikupila je rezultate 921 pacijenta sa prosjekom godina 58.6±2.4 godine (raspon od 53 do 63) i prosječnim trajanjem bolesti od 14.1±1.6 godina (raspon od 8.4 do 16.4). Ova studija, ne samo da je

potvrdila poboljšanje simptoma nakon operacije, već je i integrirala 34 pojedinačna izvještaja na jednovarijabilnim i viševarijabilnim meta-regresijskim modelima. Prema analizi poboljšanja UPDRS motoričkih i ADL rezultata nakon STN, DBS su predviđeni sa višom osnovicom UPDRS rezultata, kraćim „*follow-up*“ vremenom (6 mjeseci naspram više od 12 mjeseci), dužim trajanjem bolesti i reagiranjem na levodopu (Kleiner–Fisman et al. 2006).

5.4.3 Globus Pallidus Pars Interna

Prva studija DBS sa ciljem na GPi kod PB pacijenata je objavljena 1994. godine, nedugo nakon inicijalnog iskustva sa STN. Sigfried i Lippitz su prijavili zadovoljavajuće kliničke rezultate kod tri pacijenta sa naprednom PB, motoričkim fluktuacijama i diskinezijama (Siegfried & Lippitz 1994). Gpi nikad nije sustavno prihvaćen kao primarni cilj DBS za PB, premda izgleda kao očit cilj promatrajući prethodne kliničke uspjehe palidotomije.

Čak i kod STN DBS stimulacija GPi je rezultirala iznimnom kontrolom simptoma bez ozbiljnih poteškoća sa govorom, ravnotežom i kognitivom koji obično proizlaze iz pratećih bilateralnih lezijskih postupaka.

Konzistentan učinak palidalne stimulacije je karakteriziran smanjenjem kontralateralnih diskinezija uzrokovanih levodopom. Poboljšanje simptoma parkinsonizma „*off*“ perioda je prisutno kod većine studija u rasponu od 30% do 50% za bilateralnu stimulaciju. Slično kao STN, DBS olakšanje diskinezije i smanjenje onemogućenosti tijekom „*off*“ perioda pruža pacijentima značajno poboljšanje u samopercipiranim motoričkim fluktuacijama.

Dugoročne studije sa GPi stimulacijom su pružile manje konzistentne rezultate. Dvogodišnja prateća studija je otkrila smanjenje učinkovitosti GPi DBS učinkovitosti nakon 12 mjeseci, vodeći prema povratu diskinezija zbog obveznog povećanja doziranja lijekova, premda je 32% poboljšanje motoričkih rezultata bez lijekova bilo prisutno i nakon 24 mjeseca (Ghika et al 1998). Slični rezultati su prijavljeni od strane Volkmanna i suradnika kod 11 PB pacijenata promatranih tijekom pet godina (Volkmann et al 2004). Premda su kinezije ostale značajno smanjene do zadnje procjene, inicijalno poboljšanje motoričkih simptoma „*off*“ perioda i fluktuacije je postepeno opadalo nakon prve godine stimulacije. Zamjena palidalnih elektroda u subtalamičkoj jezgri kod četiri pacijenta je vratila početne pozitivne učinke DBS i dozvolila značajno smanjenje dopaminergičke terapije.

U dugoročnoj pratećoj studiji, Lyons i suradnici su prijavili odgođena poboljšanja UPDRS, motoričkih i ADL rezultata, diskinezija, kao i vremenima „*on*“ i „*off*“, četiri godine nakon palidalnog DBS (Lyons et al 2002).

5.5 Komplikacije DBS

Štetni učinci vezani za DBS se svrstavaju u tri kategorije:

- vezani uz postupak
- vezani uz uređaj ili *hardware*
- vezani uz stimulaciju

5.5.1 Štetni učinci povezani s postupkom

Zbog invazivne prirode kirurgije postoji šansa za intraparenhimalno krvarenje koje je zabilježeno kod 1% do 5% slučajeva (Beric et al. 2001; Hariz 2002; Abosch et al. 2002). Ozbiljnost krvarenja može varirati u širokom rasponu, od malih, subkliničkih krvarenja okolo implantacijskog trakta, do velikih, životno opasnih nakupina. Svega pet od 86 pacijenata (6%) je pretrpilo trajne neurološke poteškoće (Beric et al 2001). Pojavnost značajnih neuroloških poteškoća koje dovode do operacije su otprilike 1% do 2% (Poulad et al 2003).

Literatura sadrži podatke o incidenciji i najčešćoj lokaciji krivo postavljenih elektroda koje mogu biti implantirane izvan ciljane jezgre i čak u cerebralne ventrikule (Nandi et al. 2002). U seriji od 41 pacijenta referiranih kao „DBS neuspjesi“ otkriveno je da su 19, odnosno 46% njih imali nepravilno postavljene elektrode (Okun et al 2005). Konsenzus je da se krivo postavljanje elektroda može spriječiti korištenjem pouzdanih stereotaktičkih tehnika, uključujući MER (Rezai et al 2006). Neadekvatno postavljene elektrode često rezultiraju suboptimalnim kliničkim rezultatima i neželjenim efektima pri niskoj voltažnoj stimulaciji. Moguće ih je dijagnosticirat radiološki te poželjno revidirati što je prije moguće, da bi se smanjila pacijentova neugoda.

5.5.2 Štetni učinci povezani sa *hardware*-om

Puno su češći rizici povezani s ugrađenim *hardware*-om, prijavljena frekvencija pacijenata varira od 2.7% do 50%. Retrospektivna analiza 124 elektrode kod 79 pacijenata je otkrila da je 20 pacijenata (25%) imalo komplikacije povezane sa *hardware*-om uključujući 23 elektrode (Hariz 2002):

- četiri frakture elektroda
- četiri pomaka elektroda
- tri kratko spojene ili otvorenog strujnog kruga
- 12 erozija / infekcija
- jedan curenje cerebrospinalnog likvora

Infekcije nakon DBS implanta pojavljuju se u 1% i 15% u ovisnosti o dijagnostičkim kriterijima koji nisu dobro definirani u literaturi (Rezai et al. 2006). One se mogu pojaviti na varijabilnim lokacijama (džepu generatora, spojnim žicama itd.) i u različitim vremenima nakon implantacija, ali nema prijavljenog slučaja sepse ili smrti uslijed infektirane DBS elektrode (Rezai et al. 2006). Terapeutske strategije također mogu varirati i ne postoji konsenzus o liječenju pojavljene infekcije. U slučajevima aktivne infekcije preporuča se uklanjanje *hardware*-a, jer su pokušaji antibiotičke terapije bez uklanjanja uglavnom neuspješni. Ako je infekcija ograničena na IPG, baterija i produžni kabel se mogu ukloniti bez uklanjanja DBS elektrode. Novi IPG i produžni kabel se mogu zamijeniti nakon šest do osam tjedana terapije antibioticima.

Ostale komplikacije s *hardware*-om uključuju: frakturu elektrode, greške u produžnim žicama, pomjeranje elektrode, eroziju kože, reakciju na strano tijelo, granulom, greška u radu IPG i bol iznad generatora pulsa.

5.5.3 Štetni učini povezani sa stimulacijom

Električna stimulacija mozga uzrokuje učinke ponašanje koji ovise o: lokaciji elektroda, parametrima stimulacije i tipu neurološkog tkiva koje se stimulira (stanice naspram aksona). Štetni učinci povezani sa stimulacijom su strogo ovisni o anatomskoj lokaciji cilja terapije. Oni mogu biti kategorizirani kao nuspojave koje su specifične stimulaciji specifičnog kirurškog cilja i nuspojave povezane s difuzijom struje u susjedna područja centralnog živčanog sustava.

5.6 Buduće smjernice

Pojava DBS bila je revolucionarna u liječenju PB. S povećanjem broja pacijenata koji se podvrgavaju ovom postupku, prednosti i ograničenja ove terapije postaju očitija.

Postoji nekoliko unapređenja uređaja u tijeku. Relativno veliki interni generator pulsa koji se ugrađuje u subklavikularno područje prsnog koša ima vijek trajanja baterije od tri do pet godina, ovisno o individualnim postavkama svakog pacijenta. Izrada kompaktnijeg,

minijaturnijeg IPG, unaprijedila bi udobnost pacijenta i predstavljala bi manje opterećenje. Praktično bi bilo i produžiti vijek trajanja baterije na duže od pet godina. Nasuprot tome, mogućnost punjenja baterija iz vanjskog izvora energije poštedila bi pacijenta dodatne neugodnosti podvrgavanja dodatnom invazivnom kirurškom zahvatu. U konačnici, udaljeni (engl. *remote*) pristup IPG bi omogućio liječnicima i DBS programerima izmjenu postavki bez potrebe za nazočnosti pacijenta. Važnost periodičkog fizičkog pregleda ne može se dovoljno naglasiti međutim pristup na daljinu IPG bio bi ključan u hitnim slučajevima te bi mogao spriječiti neželjene i često naporne posjete hitnoj pomoći.

Jedan od ključnih faktora koji koči optimalni simptomatski oporavak poslije DBS je pristup odgovarajućem programiranju. Ovo može biti rezultat nedostatka kompetentnih programera u pacijentovoj blizini ili fizičkoj spriječenosti redovne posjete liječniku. Problemu se može pristupiti na nekoliko razina. Teži se edukaciji koja bi rezultirala višim stupnjem integracije programiranja stimulatora i prakse liječenja pokreta. Spomenuta edukacija uvelike se odnosi na liječnike koji moraju biti kompetentni za optimalnu prilagodbu stimulatora. Istražuju se „prečaci“ kao što su elektrofiziološki ili markeri snimanja koji vode prema optimalnim parametrima postavki i doziranju lijekova za svakog pacijenta.

Bolje razumijevanje mehanizama rada DBS vode preciznijem odabiru terapeutskih tretmana i unaprijeđenoj uspješnosti, nasuprot trenutnim generičkim metodama pokušaja i pogrešaka pri odabiru aktivnih parametara. Kao dodatak, specifičan dizajn elektrode i alternativne metode dostavljanja električnog impulsa (npr. konstantna struja, asimetrični impulsi) prilagođavaju parametre stimulacije na individualnu razinu i određeni neuropsihološki poremećaj.

Pretpostavljajući da svaki pacijent ima pristup njezi i idealne individualne postavke, postoje određeni simptomi koji se ne liječe uspješno ni sa optimalnim DBS implantima. Nemotorički simptomi, kao što su kognitivni, psihijatrijski poremećaji i disautonomija mogu imati posebno negativan utjecaj. Uočeno je da poremećaji hoda i posturalne stabilnosti nisu posebno osjetljivi na GPi ili STN stimulaciju. U usporedbi s ostalim kardinalnim simptomima PB, poboljšanje ovih je manje impresivno i kraćeg trajanja.

Frustracija ovim ograničenjima STN i GPi DBS, udarili su temelje istraživanju DBS novih struktura, uključenih u modulaciju lokomotornih aktivnosti. U kombinaciji s bazalnim ganglijima, pedunkulopontinska jezgra (engl. *pedunculopontine nucleus* – PPN) je duboka

struktura u mozgu uključena u kontrolu motoričkih funkcija (Nandi et al. 2002). Ustanovljeno je da PPN propada tijekom PB, kao i u nekim drugim oblicima parkinsonizma, kao što je MSA. Stimulacija unutar ove skupine neurona u rostralnom tegmentumu uzrokuje pokrete koračanja, dok "lezioniranje" rezultira akinezijom (Aziz et al 1998). Nandi i suradnici su demonstrirali spektar odgovora prilikom stimulacije implanta PPN . Stimulacija pri 100Hz je rezultirala snažnim gubljenjem posturalne stabilnosti, dok je akinezija bila značajnije izražena pri frekvencijama iznad 45 Hz, za razliku od nižih frekvencija (Nandi et al. 2002). Dvije skupine su prijavile inicijalne studije izvedivosti PPN DBS kod uznapredovale PB (Plaha & Gill 2005; Mazzone et al. 2005). Osim poboljšanja u motoričkim UPDRS rezultatima, Plaha i Grill su demonstrirali poboljšanje u disfunkcijama hoda i posturalnoj stabilnosti u stanju „*on*“ i „*off*“ lijekova koji imaju niskofrekventnu stimulaciju (Plaha & Gill 2005).

Suprotan je GPi i STN DBS gdje se uočava poboljšanje kod „*off*“ lijekova. Rezultati stabilnosti hoda su često umjereni i obično ekvivalentni rezultatima dobivenim sa samom levodopom. Zbog uočenih poboljšanja hoda, posturalne stabilnosti i drugih kardinalnih simptoma PB, kod oba stanja (sa i bez lijekova), ovi preliminarni izvještaji zaslužuju daljnje ispitivanje sa proširenim studijama. PPN predstavlja zanimljiv izazov za DBS terapiju.

5.7 Stereotaktička palidotomija i talamotomija

U posljednja dva desetljeća, kirurško liječenje PB i drugih poremećaja kretanja je napredovalo do razine na kojoj se stavlja poseban naglasak na pacijente s naprednim stadijem bolesti. Napredak je utemeljen na boljem razumijevanju patofiziologije bazalnih ganglija, napretku u računalnoj tehnologiji, pristupu boljoj opremi za snimanje i stereotaktičkoj opremi koja kirurške zahvate čini preciznijima i sigurnijima. Najvažnije, prihvaćanje metoda liječenja povezuje se sa uspjehom nekoliko potencijalnih kontroliranih ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i učinkovitost kirurških terapija. Pacijenti s uznapredovalim stupnjem invalidnosti su skloniji prikloniti se terapijama koje poboljšavaju i produžuju kvalitetu života unatoč optimiziranim terapijama lijekovima .

5.7.1 Palidotomija

Palidotomija je indicirana za:

- liječenje diskinezija uzrokovanih levodopom i teških motoričkih fluktuacija

- distoniju „*off*“ perioda
- poremećaj hoda

Pozitivna reakcija na levodopu predviđa dobar odgovor na palidotomiju. Obrnuti simptomi „srednje“ važnosti koji perzistiraju pri „*on*“ periodima (npr. poteškoće sa gutanjem, hipofonički govor, posturalna nestabilnost i "smrzavanje") su rezistentni i mogu se pogoršati palidotomijom. Iznimka su tremor i diskinezija. Oba mogu biti prisutna kod „*on*“ perioda, ali oni pozitivno reagiraju na palidotomiju.

Idealan kandidat za palidotomiju ima asimetrične simptome, mlad je, ima bradikinetičku PB sa simptomima koji reagiraju na levodopu, ali i dalje ima značajne poteškoće motorike tijekom „*off*“ perioda, kognitivno je neoštećen, ima razumna očekivanja od kirurškog zahvata. Predoperativna procjena uključuje neurološke, psihološke, neuroradiološke i neurofiziološke procjene za izdvajanje sekundarnih oblika parkinsonizma ili Parkinson-plus sindroma i drugih problema koji bi bili kontraindikativni terapiji. Pacijenti koji ne reagiraju dobro na levodopu nisu skloni imanju PB ili imanju koristi od palidotomije. Važno je razlikovati PB i druge uzroke parkinsonizma (npr. MSA, PSP). Smanjuje se vjerojatnost poboljšanja simptoma primjenom palidotomije te je moguće i pogoršanje.

Godine nisu apsolutni kriterij odabira, premda neki autori predlažu davanje prednosti mlađim pacijentima. Rezultati jednog istraživanja dokazuju pozitivnu korelaciju između godina i rezultata zahvata u korist mlađih pacijenata (Dogali et al. 1995; Baron et al 1996; Lang et al 1997). Postoje razne kontroverze i rasprave o tome u kojem je stadiju bolesti najbolje izvesti kirurški zahvat. Rezerviran je za pacijente koji su dostigli razinu invalidnosti koja ih sprječava u svakodnevnim aktivnosti (npr. posao ili briga o samom sebi) unatoč (ili iz razloga, kao što je slučaj kod diskinezija) optimalnoj terapiji lijekovima. Palidotomija se ne nudi u krajnjoj fazi, nepokretnim pacijentima (veznim za kolica ili krevet), zbog prethodnih iskustava sa ograničenom koristi koju dobivaju.

5.7.2 Talamotomija

Talamotomija usmjerena prema Vim jezgri je indikativna za asimetrične tremore koji ne reagiraju na lijekove, posebno kada pacijent nema značajnije invalidnosti od drugih značajki PB. Vim talamotomija nije učinkovita za bradikineziju, mikrografiju ili poremećaje hoda ili govora. Neki pacijenti razviju bengini treperavi parkinsonizam i mogu napredovati sa malo poteškoća od strane drugih motoričkih simptoma. Pojavnost ovog oblika PB je nejasna i nije trenutno moguće predvidjeti da će ovo biti tijek razvoja.

Potrebno je naglasiti da većina pacijenata s PB vremenom razvije onemogućujuće simptome osim tremora. Dakle premda talamotomija predstavlja idealnu terapiju za liječenje tremora, mnogi pacijenti će kasnije zahtijevati promišljanje o dodatnim procedurama za druge invalidnosti. Ovo se pokazuje kroz polagano opadanje u broju izvedenih talatomija kod pacijenata sa PB. Talamotomija je učinkovita kod ublažavanja tremora, ali rezultira visokom incidencijom poteškoća sa govorom i ravnotežom i u većini slučajeva je nadomještena Vim DBS i DBS GPi i STN, postupcima koji imaju potencijal liječenja svih većih motoričkih manifestacija PB.

Kriterij odabira za talamotomiju uključuje pacijente s:

- primarnim tremorom
- izraženim asimetričnim tremorom
- otpornosti ili netolerancijom prema lijekovima
- izostankom značajnijih kognitivnih disfunkcija
- invalidnosti kao posljedica tremora čije ublažavanje može rezultirati poboljšanom kvalitetom života

Medicinske kontraindikacije za talamotomiju su slične kao i za palidotomiju (npr. nekontrolirana hipertenzija, dijabetes mellitus, sklonost krvarenju, maligna bolest i sl.).

5.7.3 Kirurške tehnike za palidotomiju i talamotomiju

Kirurški postupci za palidotomiju i talamotomiju su opisani zajedno jer su osnovne tehnike slične. Sterotaktička palidotomija i talamotomija odvijaju se u tri faze:

1. stereotaktičko snimanje
2. neurofiziološko mapiranje
3. kreiranje lezija

Snimanje se koristi za pronalazak lokacije privremenog kirurškog cilja u tro-dimenzionalnom stereotaktičkom prostoru. Trenutno, CT i MRI se najčešće koriste za ovu svrhu ali ventrikulografija je u prošlosti bila intenzivno korištena i danas se nastavlja koristiti u određenim centrima. Inicijalno stereotaktički okvir se postavlja da bi pružio uvjete referenciranja za cilj u stereotaktičkom prostoru. (Tasker et al. 1997) Ovo se radi pod lokalnom anestezijom. Generalno, pacijent se drži u „*off*“ fazi, lijekovi su uskraćeni 12 sati tijekom noći da bi patofiziološka stanična aktivnost u bazalnim ganglijima naglasila i dozvolila direktnu observaciju učinaka inkrementalnog „lezioniranja“ kod talamusa ili

paliduma. U slučaju da je pacijentu iznimno neugodno (npr. zbog bolne distonije „*off*“ faze) može mu biti potrebno dati antiparkinsonske lijekove kratkog djelovanja natašte, izvršiti snimanje sa pacijentom u „*on*“ ili dijelomično „*on*“ fazi i zatim dopustiti da se učinak lijekova istroši prije fiziološkog mapiranja. Koordinate cilja se odabiru direktno iz dobivenih snimaka ili u relaciji sa standardnim orijentirima, kao što su anteriorne i posteriorne komisure. Palidalni cilj obično odgovara blizu cilju inicijalno opisanog od strane Litinena i suradnika (Laitinen et al 1992) i obično se nalazi dva do tri milimetra anteriorno midkomisuralnoj točci, tri do šest milimetara ispod interkomisuralne (engl. *intercommissural* - IC) linije i 20 do 21 milimetar lateralno prema središnjoj liniji. Talamički cilj je obično 25% od anteriorne komisure prema posteriornoj komisuri jednu (AC-PC) udaljenost posterirorno prema midkomisuralnoj točci na IC ravnini i 13 do 17 milimetara od središnje linije.

Za neurofiziološko mapiranje buši se rupa samo na anteriornom koronarnom šavu na strani suprotnoj od one na kojoj su gori simptomi parkinsonizma da bi se dozvolilo uvođenje makroelektrode ili kanile za navođenje mikroelektrode. Trenutno se koriste dvije tehnike fiziološkog mapiranja, mikroelktrodno snimanje / stimulacija i makroelektrodno mapiranje stimulacijom. Tehnika mapiranja makroelektrodom dopušta mapiranje bazirano na interpretaciji makro-stimulacijskih odgovora. Prednosti ove tehnike su brza izvedba i minimalna potrebna oprema, ali ne dozvoljava snimanje neuronske aktivnosti. Mikroelektrodna tehnika dozvoljava prikupljanje direktnih mjera stanične aktivnosti od pojedinih neurona, nudeći na taj način visok nivo fiziološke rezolucije jezgre bazirane na uzorcima neuronske aktivnosti i određivanje njihovih receptivnih polja. Ove prednosti dolaze nauštrb dodatnog vremena, opreme i visokog nivoa ekspertize.

Informacije potrebne za sigurno postavljanje GPi lezija uljučuje identificiranje optičkog trakta, unutarnje kapsule i senzomotoričkog GPi, definiranog kao dio koji sadrži neurone koji reagiraju na pokrete. Dodatno u razmatranje treba uzeti da lokacija GPi se može razlikovati od medijalnog do lataralnog ovisno dijelom o širini trećeg ventrikula te da se lateralna granica GPi najbolje odredi i konačni cilj odgovarajuće prilagodi. Važna razmatranja pri odabiru optimalnog cilja pri talamotomiji uključuju slijedeće kriterije o postavci lezija:

- barem dva do tri milimetra anteriorno na granici jezgre taktilno osjetilnog releja,

- u područjima koje sadrže kinestetičke (povezane s kretanjem) stanice sa receptivnim poljima koja odgovaraju distalnim gornjim ektremitetima i stanice koje okidaju u sinkronizaciji sa tremorom gornjih ekstremiteta
- u područjima gdje električna stimulacija uzrokuje arest tremora gornjih ekstremiteta
- u podnožju talamusa da bi razdvojili cijelokupni dorzalno-ventralni produžetak Vim od dolaznih cereberalnih vlakana

Palidotomijske i talamotomijske lezije se kreiraju radiofrekvencijskim generatorom koji grije sondu promjera jedan milimetar sa dva ili tri milimetra otkrivenim vrhom. Prvo se kreira testna lezija pri 60°C za 60 sekundi, nakon čega slijedi formalno „lezioniranje" grijući elektrodu na 70°C, 80°C i do 90°C za 60 sekundi (Tasker et al. 1997). U talamusu se kreiraju lezije promjera četiri milimetra dok se veće, šest-milimetarske lezije obično kreiraju u GPi ponavljajući leziju u jednoj ili dvije dodatne trake. Tijekom izrade lezija, pacijentov govor, vid i motoričke funkcije se provjeravaju. Premda optimalna veličina lezije i lokacija su zasada nejasne, lezija mora biti dovoljno velika da proizvodi dugoročnu kliničku korist ali dovoljno mala da ne uzrokuje neželjene nuspojave. Koristi palidotomije i talamotomije se očituju odmah u operacijskoj sali.

5.7.4 Rezultati talamotomije i palidotomije

Unilateralna stereotaktička palidotomija rezultira nedvosmislenim kliničkim poboljšanjima i generalno se dobro podnosi kod pravilno odabranih pacijenata. Iz ovog razloga je postala važan modalitet liječenja pacijenata u kasnom stadiju PB koji unatoč optimalnoj terapiji lijekovima su onesposobljeni simptopmima „*off*" faza ili diskinezijama uzrokovanih levodopom. Unilateralna talamotomija je također učinkovita ali primarno za tremore. Iz ovog razloga njena primjena kod PB je ograničena i samo korištenje talamotomije kao terapije je u opadanju. Nijedna procedura se ne podnosi dobro ako je primjenjena bilateralno. Palidotomija i talamotomija su u razvijenom svijetu u osnovi zamijenjene unilateralnom ili bilateralnom DBS STN ili DBS GPi zbog boljeg sigurnosnog profila. Nadalje sigurnost bilateralne DBS pruža poboljšane rezultate kod pacijenata sa bilateralnim simptomima. STN i GPi DBS su se pokazale kao sigurne i učinkovite kao i palidotomija pa je razumljivo da se ovi nedestruktivni zahvati nude pacijentima, uglavnom imajući na umu potencijalne nove terapije.

6. Zaključak

PB unatoč velikim medicinskim otkrićima i dalje ostaje veliki izazov u neurološkim znanostima te je predmet mnogih istraživanja, a metode liječenja izazivaju brojne rasprave i nesuglasice. Nastaju kao rezultat današnjeg pristupa liječenju iste jer se i sami liječnici ne mogu usuglasiti koja je metoda optimalna. Dakako, kao i u saniranju svih bolesti, pristup jest individualan. Nažalost, metode kojima liječnici raspolažu još nisu usavršene te ublažavaju simptome, ali ne dolazi do izlječenja.

U radu su navedena tri glavna načina liječenja neurokirurgijom, mada valja još jednom napomenuti da postoje i drugi razni načini djelovanja na bolest i prije same operacije. Cilj liječenja je postići kontinuiranu stimulaciju dopaminergičkih neurona primjenom antiparkinsonika. Levodopa je jedan od najdjelotvornijih lijekova i još uvijek predstavlja zlatni standard u liječenju PB.

Najpoznatija neurokirurška metoda koja se pokazala učinkovitija od ostalih je DBS. Indicirana je kod bolesnika s pozitivnim odgovorom na levodopu i problematičnim simptomima usprkos primjeni optimizirane terapije. Uspješna DBS terapija ovisi o pravilnoj implantaciji niza procedura koje uključuju: precizan odabir kandidata, odgovarajuće anatomsko i elektrofiziološko ciljanje, vješto programiranje elektroda, ekspertno podešavanje medikamenata, upravljanje nuspojavama i posljednje, ali ne i najmanje važno, edukacijom pacijenata i podrškom. DBS zahtijeva delikatnu ravnotežu električne i terapije lijekovima koje uključuje kritičko razumijevanje načela programiranja generatora pulsa. Stoga je neophodno formiranje multidiciplinarnog stručnog tima za odluku o indikaciji, kontarindikacijama,izvođenju procedure i praćenje bolesnika. U dijela bolesnika podvrgnutih DBS uočeno poboljšanje u kvaliteti svakodnevnog života u trajanju do pet godina nakon liječenja.

Od poznatih neurokirurških metoda su palidotomija te talamotomija. Palidotomija se najčešće obavlja kao posljednja mogućnost u liječenju jer se stvaraju lezije u mozgu, te kao ireverzibilan postupak može uzrokovati ozbiljne nuspojave poput trajnog gubitka govora. Talamotomija je učinkovita ublažavanja tremora ali rezultira visokom incidenciom poteškoća sa govorom i reavnotežom i u većini slučajeva je nadomještena DBS.

U samoj rezimaciji potrebno je komparirati ove tri metode te navesti ključan argument zašto je DBS optimalna, a time i najpoželjnija metoda. Za razliku od potonjih, navedena je

metoda ireverzibilna, a to uvelike utječe na samu jednostavnost primjene i smanjenje neželjenih posljedica.

7. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, docentici dr. sc. Srđani Telarović. Svojim je stručnim savjetima, ali i velikim strpljenjem te razumijevanjem uvelike pomogla u izradi diplomskog rada.

Također bih zahvalila: profesorima, docentima i asistentima, kao i svim djelatnicima Medicinskog fakulteta u Zagrebu..

Zahvaljujem svojoj obitelji: roditeljima, sestrama i bakama. U kontekstu obitelji neizostavan je i moj dečko. Bez vjere u mene i vaše: financijske, emocionalne i moralne podrške nikada ne bih uspjela.

Zahvaljujem svojim dragim prijateljima i kolegama, koji su mi pomogli u stjecanju znanja te učinili studiranje zabavnim.

8. Literatura

- Abosch A, Kim SH, et al. (2002) Long–term hardware–related complications of deep brain stimulation. Neurosurgery 2002; 50:1268–1276.
- Aderbal S. Aguiar, Jr. and Rui D.S.Prediger, editors. (2012) Frontiers in Parkinson s disease research. Nova Science Publishers, cop. 2012.
- Alterman RL, Sterio D, Beric A, et al. (1999) Microelectrode recording during posterioventral pallidotomy: Impact on target selection and complications. Neurosurgery 1999; 44:315–323
- Alterman, RL, Reiter GT, Shils J, et al. (1999) Targeting for thalamic deep brain stimulation implantation without computer guidance: Assessment of targeting accuracy. Stereotact Func Neurosurg 1999; 72:150–153.
- Aziz TZ, Davies LE, Stein JF, et al. (1998) The role of descending basal ganglia connections to the brainstem in parkinsonian akinesia. Br J Neurosurg 1998; 12: 245–249.
- Babić T., Mahović D. (2008) Parkinson's Disease – Challenges in New Drug Development. Coll. Antropol.32(2008) 4: 1275–1281
- Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, et al. (1996) Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. Ann Neurol 1996; 40:355–366.
- Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. (1996) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg 1996; 84:203–214.
- Bené R., Antić S., Budišić M., Lisak M., Trkanjec Z., Demarin V.(2009) Parkinson' s disease. Acta Clin Croat 2009; 48:377-380
- Ben-Shlomo Y. (1997) The epidemiology of Parkinson's disease. In: Quinn NP (ed), Parkinsonism. London: Bailliere-Tindall, 1997: 55-68. Ref ID: 20125
- Beric A, Kelly PJ, Rezai A, et al. (2001) Complications of deep brain stimulation surgery. Stereotact Funct Neurosurg 2001; 77:73–78.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O. (1961) Der L-3-4-Dioxyphenylalanin (D-dopa). Effeckt bei Parkinson Akinese. Wien Klin Wschr 1961; 73:787–788.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O. (1962) Der L-Dioxyphenylalanin (L-dopa). Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 1962; 203:560–574.

- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease–related pathology. Cell Tissue Res 2004; 318(1):121–134
- Brice J, McLellan L. (1980) Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation.Lancet 1980; 1:1221–1222.
- Brinar V. et. al. (2009) Neurologija za medicinare, Medicinska naklada Zagreb 2009
- Burn DJ. (2002) Beyond the iron mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17:445–454
- Cummings JL. (1992) Depression and Parkinson's disease: A review. Am J Psychiatry 1992; 149(4):443–454.
- CyberMed.hr (2011) Liječenje Parkinsonove bolest http://www.cybermed.hr/centri_a_z/parkinsonova_bolest/lijecenje_parkinsonove_bolesti Accessed, 18 April 2014
- Dodel RC, Eggert KM, Singer MS et al. (1998) Costs of drug treatment in Parkinson's disease. Movement Disorders.1998; 13(2):249-254. Ref ID: 19653
- Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, et al. (1995) Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease.Neurology 1995; 45:753–761
- Factor SA., Weiner WJ. (2008) Parkinson's Disease - Diagnosis and Clinical Management Second Edition, 2008; 1-933864-00-1
- Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. (2004) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:834–839.
- Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, et al. (1998) Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: A 2 year follow-up review. J Neurosurg 1998; 89:713–718.
- Guridi J, Gorospe A, Ramos E, et al. (1999) Stereotactic targeting of the globus pallidus internus in Parkinson's disease: Imaging versus electrophysiological mapping. Neurosurgery 1999; 45:278–289
- Hariz MI. (2002) Complications of deep brain stimulation surgery. Mov Disord 2002; 17: 162–166.
- Hassler R, Riechart T, Munginer F, et al. (1960) Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. Brain 1960; 83:337–350.

- Herzog J, Fietzek U, Hamel W, et al. (2004) Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord 2004; 19:1050–1054.
- Holtzheimer PE, McDonald WM, DeLong MR. (2005) Mood disorders in Parkinson's disease. In: Evans D, Charney DS (eds). The Physician's Guide to Depression and Bipolar Disorders. New York: McGraw-Hill, 2005:333–354.
- Joint C, Nandi D, Parkin S, et al. (2002) Hardware-related problems of deep brain stimulation. Mov Disord 2002; 17:175–180
- Kleiner–Fisman G, Herzog J, Fisman D, et al. (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord 2006; 21 (Suppl 14): S290–S304.
- Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. (1997) High frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and Parkinsonian tremor. Ann Neurol 1997; 42:292–299.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. (1998) Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. Brain 1998; 121:451–457.
- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. (1992) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 1992; 76:53–61
- Lang A, Lozano A, Montgomery E. (1997) Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease (see comments). N Engl J Med 1997; 337:1036–1042.
- Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. (2006) Deep brain stimulation: Preoperative issues. Mov Disord 2006; 21(Suppl 14):S171–S196.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al. (1983) Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 1983; 219:979– 980
- Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998; 339:1105–1111.
- Limousin P, Speelman JD, Gielen F, et al. (1999) Multicentre European study of thalamic stimulation in Parkinsonian and essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66:289–296
- Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Pahwa R. (2002) Long-term efficacy of globus pallidus stimulation for the treatment of Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg 2002; 79(3–4):214–220

- Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. (2003) Implantation of human pedunculopontine nucleus: A safe and clinically relevant target in Parkinson's disease.Neuroreport 2005;16:1877–1881
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. Biol Psychiatry 2003; 54(3):363–375.
- Moro E, Esselink RJ, Xie J, et al. (2002) The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. Neurology 2002; 59:706–713
- Nandi D, Liu X, Winter J, et al. (2002) Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate. J Clin Neurosci 2002; 9:170–174.
- Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C (2010) Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. Human Mutatation 31(7):763–80.
- Ohye C, Kubota K, Hongo T, et al. (1964) Ventrolateral and subventrolateral thalamic stimulation.Arch Neurol 1964; 11:427–434
- Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. (2005) Management of referred DBS failures: A retrospective analysis from two movement disorders centers. Arch Neurol 2005; 62:1250–1255.
- Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. (2006) Long term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J Neurosurg 2006; 104(4):506–512.
- Penfield W, Boldrey E. (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 1937; 60:389–443.
- Perić M, Telarović S., (2012) Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti, Neurol. Croat. Vol. 61, 1-2, 2012.
- Plaha P, Gill S. (2005) Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. Neuroreport 2005; 16:1883–1887.
- Plaha P, Ben–Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. (2006) Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism.Brain 2006; 129:1732–1747.
- Pollak P, Benabid AL, Gross C, et al. (1993) Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. Rev Neurol (Paris)1993; 149(3):175–176.
- Poulad D, Shils J, Tagliati M, et al. (2003) Surgical complications of DBS surgery: The Beth Israel experience. Proceedings of the Quadriennal Meeting of the American Society Stereotactic and Functional Neurosurgery, New York, 2003:120.

- Relja M., (2004) Parkinsonova bolest - etiologija, dijagnostika i liječenje, Medix, 2004, Broj 52.
- Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, et al. (2006) Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical issues. Mov Disord 2006; 21(Suppl 14):S197–S218.
- Schupbach M, Gargiulo M, Welter ML, et al. (2005) Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:1640–1644
- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. (2000) A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med 2000; 342:461–468
- Siegfried J, Lippitz B. (1994) Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. Neurosurgery 1994; 35:1126–1130.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, et al. (2001) Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 2001; 13(2):187–196.
- Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. (1947) Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science 1947; 106:349–350.
- Spiegel EA, Wycis HT. (1952) Thalamotomy and pallidotomy for treatment of choreic movements.Acta. Neurochir(Wien) 1952; 2:417–422
- Tagliati M, Shils J, Rogers J, Alterman R. (2001) What is the true therapeutic target of subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease? Neurology 2001; 56 (Suppl 3): A278.
- Tarsy D, Apetauerova D, Ryan P, Norregaard T. (2003) Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy. Neurology 2003; 61:247–249
- Tasker RR, Lang AE, Lozano AM. (1997) Pallidal and thalamic surgery for Parkinson's disease. Exp Neurol 1997; 144:35–40.
- The Deep–Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease.N EngI J Med 2001; 345:956–963.
- Voges J, Volkmann J, Allert N, et al. (2002) Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: Correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. J Neurosurg 2002; 96:269–279.

- Volkmann J, Allert N, Voges J, et al. (2004) Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. Ann Neurol 2004; 55:871–875
- Vuletić V. (2012) Narušena kontrola pokreta, Vaše zdravlje #84 lipanj/srpanj 2012. http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/2505/. Accessed 18 March 2014

9. Životopis

Moje ime je Mihaela Kešelj. Rođena sam 10.4.1989. godine u Dubrovniku.

Osnovnu školu završila sam 2003. godine. Osim odličnog prosjeka, kao uspjehe iz osnovnoškolskog obrazovanja izdvojila bih sudjelovanje na natjecanju „Projekt građanin“ u kojem je moja grupa osvojila drugo mjesto u Hrvatskoj.

Iste godine obrazovanje sam nastavila u Gimnaziji Dubrovnik, opći smjer. Sudjelovala sam na županijskim natjecanjima iz biologije s odličnim rezultatima: 2005. godine (drugo mjesto), 2006. godine (prvo mjesto), 2007. godine (treće mjesto). Tijekom srednjoškolskog obrazovanja razvila sam tendenciju prema prirodnim znanostima te želju za obrazovanjem na području medicine. Tako sam 2006. godine sudjelovala u natjecanju pružanja prve pomoći Hrvatskog Crvenog križa.

Maturirala sam 2007. godine s odličnom ocjenom i iste upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Taj izbor bio je imperativ te nije postojala alternativa. Istaknula bih da sam sudjelovala u CROSS-u 2013. godine. Dio sam mreže dobrovoljnih darivatelja krvi kada mi to pruža moje zdravstveno stanje. Tijekom studiranja na medicinskom fakultetu najviše interesa imala sam u području neuroloških znanosti te je diplomski rad baziran na toj temi bio prirodan slijed.