



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
Α΄ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»  
Δ/ντής: Καθηγητής Δαμιανός Ε. Σακάς

**Αξιολόγηση του εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού  
με τη χρήση πολυπολικών ηλεκτροδίων  
σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική δυστονία**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Του Ιατρού

**Λάμπη Χ. Σταυρινού**



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
Α΄ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»  
Δ/ντής: Καθηγητής Δαμιανός Ε. Σακάς

**Αξιολόγηση του εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού  
με τη χρήση πολυπολικών ηλεκτροδίων  
σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική δυστονία**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Του Ιατρού

**Λάμπη Χ. Σταυρινού**

Αρ. Πρ.:7860/7-5-10

ΑΘΗΝΑ - 2014

Α΄ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δ/ντής: Καθηγητής Δαμιανός Ε. Σακάς

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

Επιβλέπων: Δαμιανός Ε. Σακάς, Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Μέλη: Ευστάθιος Μποβιάτσης, Αναπλ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Στυλιανός-Στέργιος Γκατζώνης, Αναπλ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής

**Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή**

Εισηγητής: Δαμιανός Ε. Σακάς, Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Μέλη: Ευστάθιος Μποβιάτσης, Αναπλ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Στυλιανός-Στέργιος Γκατζώνης, Αναπλ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Γεώργιος Στράντζαλης, Αναπλ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Ελίζαμπεθ Τζόνσον, Αναπλ. Καθηγήτρια Ανατομίας

Κωνσταντίνος Πόταγας, Επίκ. Καθηγητής Νευρολογίας

Στέφανος Κορφιάς, Λέκτορας Νευροχειρουργικής

*Στους γονείς μου Χρύσανθο και Δήμητρα*

*Στους ασθενείς με δυστονία*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Δαμιανό Σακά για την ανάθεση της παρούσας διδακτορικής διατριβής και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για τη συνεχή καθοδήγησή του κατά την εκπόνησή της. Θερμά ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Ευστάθιο Μποβιάτση, ο οποίος ως δάσκαλος και σύμβουλος συνέβαλε αποφασιστικά στον σχεδιασμό και την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Στυλιανό-Στέργιο Γκατζώνη για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω και στα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: Τον κ. Γεώργιο Στράντζαλη, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής, την κ. Elizabeth Johnson, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας, τον κ. Κωνσταντίνο Πόταγα, Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας και τον κ. Στέφανο Κορφιά, Λέκτορα Νευροχειρουργικής, για την πρόθυμη συμμετοχή τους στην κρίση της διδακτορικής μου διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον συνερευνητή μου κ. Αθανάσιο Λεονάρδο, νευρολόγο, για τις ατελείωτες ώρες προσωπικού χρόνου που διέθεσε κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση και μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών, καθώς και τους νευροψυχολόγους του Ελληνικού Κέντρου Νευροχειρουργικής Έρευνας «Καθ. Πέτρος Κόκκαλης» κ. Ευθύμη Αγγελάκη και κ. Ευαγγελία Λιούτα για τη βοήθειά τους στη νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών της μελέτης.

Ευχαριστώ την εταιρία Saint Jude Medical, η οποία σχεδίασε και παραχώρησε τον τεχνολογικό εξοπλισμό που χρησιμοποιήθηκε· ιδιαίτερα πρέπει να μνημονεύσω την Kathleen Stambach, Clinical Research Associate, Saint Jude Medical, η οποία υποστήριξε με την εμπειρία της τη μελέτη μου από την πρώτη στιγμή. Λυπάμαι που δεν βρίσκεται πια κοντά μας για να μπορέσει να χαρεί με το αποτέλεσμα και την ολοκλήρωση της έρευνας.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στους δέκα ασθενείς της μελέτης, οι οποίοι μας εμπιστεύτηκαν: Ειρήνη, Στέλιο, Βασιλική, Τριάδα, Θοδωρή, Νίκο, Σαμουήλ, Μαγδαληνή, Γιαννούλα και Αλεξάνδρα. Τους εύχομαι υγεία και δύναμη.

Τέλος, ευχαριστώ τους δασκάλους μου στη νευροχειρουργική που μου μεταλαμπάδευσαν τις γνώσεις και τον ενθουσιασμό τους, στοιχεία που με βοήθησαν όχι μόνο στην παρούσα μελέτη, αλλά και σε ολόκληρη τη μέχρι τώρα επαγγελματική μου σταδιοδρομία, γιατί όπως έλεγε ο Ιπποκράτης «Κόρας ὀφθαλμῶν μὴ ἔχων, ἀπορήσεις φωτός, γνώσεων δὲ ἀμοιρῶν, μὴ ἐπαγγέλου» (= Εάν δεν έχεις οφθαλμούς, δεν θα βλέπεις, ενώ αν δεν έχεις γνώσεις, μην ασκείς κανένα επάγγελμα).

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ .....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	9
ABSTRACT .....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	11
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	13
1. Ορισμός και γενικά χαρακτηριστικά:.....	15
2. Μορφές δυστονίας – Ταξινόμηση.....	16
2.1. Αιτιολογική ταξινόμηση:.....	16
2.1.1. Πρωτοπαθής .....	16
2.1.2. Δευτεροπαθής δυστονία .....	17
2.1.3. Ψυχογενής δυστονία.....	18
2.2. Φαινοτυπική ταξινόμηση.....	18
3. Διάγνωση της Νόσου .....	19
4. Αντιμετώπιση της δυστονίας.....	20
4.1. Μη φαρμακευτικές θεραπείες.....	20
4.2. Φαρμακευτική αγωγή .....	20
4.3. Ενέσεις βουτυλικής τοξίνης .....	21
4.4. Συμπληρωματικές χειρουργικές θεραπείες.....	22
4.5. Εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός.....	23
4.5.1. Επιπλοκές της εμφύτευσης συστήματος DBS .....	25
5. Σύγχρονες θεωρίες πάνω στην παθοφυσιολογική βάση της δυστονίας και το θεραπευτικό μηχανισμό της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης.....	27
5.1. Το παθοφυσιολογικό μοντέλο της δυστονίας.....	28
5.2. Παθοφυσιολογία της δυστονίας και DBS .....	30
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	37
1. Εισαγωγή.....	39
2. Στόχοι της μελέτης .....	39
2.1. Πρωτεύων στόχος.....	39
2.2. Δευτερεύοντες στόχοι.....	39
3. Εμφυτεύματα.....	39
3.1. Εμφυτευόμενη Γεννήτρια Παλμών Libra DBS Model 6608 .....	39
3.2. Τα οκταπολικά ηλεκτρόδια DBS (Models 6183 και 6185).....	39
3.3. Επεκτάσεις ηλεκτροδίων DBS (Model 6385 και 6386) .....	40
3.4. Συσκευή προγραμματισμού.....	40
3.5. Συσκευή ελέγχου ασθενούς QuikLink Controller™ (Model 3860).....	41
4. Αιτιολόγηση της μελέτης .....	41
4.1. Θεωρητικά πλεονεκτήματα του νέου οκταπολικού ηλεκτροδίου .....	41
4.1.1. Μεγαλύτερο περιθώριο σφάλματος .....	41
4.1.2. Σωματοτοπική διέγερση.....	42
4.1.3. Ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών διέγερσης .....	42
5. Σχεδιασμός της μελέτης .....	44
6. Επιλογή ασθενών .....	45
6.1. Κριτήρια συμμετοχής .....	45
6.2. Κριτήρια αποκλεισμού .....	46
7. Έντυπο Συγκατάθεσης .....	47
8. Αρχική (Προεγχειρητική) εκτίμηση – Baseline Evaluation.....	47
9. Εμφύτευση του συστήματος Εν τω Βάθει Εγκεφαλικής Διέγερσης (DBS) .....	47
9.1. Προεγχειρητική Μαγνητική Τομογραφία (MT).....	48
9.2. Τοποθέτηση του στεροτακτικού πλαισίου .....	48
9.3. Στεροτακτική Αξονική Τομογραφία (ΑΤ).....	48

9.4. Σύντηξη Εικόνων Αξονικής και μαγνητικής Τομογραφίας (Image fusion) και επιλογή το στόχου.....	49
9.5. Εμφύτευση του ηλεκτροδίου.....	49
9.6. Μετεγχειρητική Μαγνητική Τομογραφία .....	51
10. Μετεγχειρητική παρακολούθηση.....	52
11. Αποτελέσματα.....	55
11.1. Παραβιάσεις και παρεκκλίσεις του πρωτοκόλλου.....	55
11.2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	56
11.3. Ατομικό αναμνηστικό και Φαρμακευτικό ιστορικό .....	57
11.4. ΗΕΓ/ΗΜΓ/ΗΚΓ, οφθαλμολογική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος.....	57
11.5. Προεγχειρητική Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου .....	58
11.6. Θέση Ηλεκτροδίων .....	58
11.7. Μετεγχειρητικές παράμετροι διέγερσης.....	58
11.8. Πρωτεύων στόχος .....	60
11.9. Κλίμακες Κινητικών Συμπτωμάτων .....	60
11.10. Ποιότητα Ζωής (SF-36).....	75
11.11. Πόνος (Visual Analog Scale – VAS).....	77
11.12. Επιπλέον (Μη προγραμματισμένες) Επισκέψεις.....	78
11.13. Επιπλέον χειρουργικές επεμβάσεις.....	79
12. Προφίλ Ασφάλειας.....	79
12.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) .....	79
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	81
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	87
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	91
III. ΠΙΝΑΚΕΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	101

## ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ



### Η θεραπεία της συγκύπτουσας

#### Κατά Λουκάν γ' 10-17

ἦν διδάσκων ὁ Ἰησοῦς ἐν μιᾷ τῶν συναγωγῶν ἐν τοῖς σάβ-βασι. 11 καὶ ἰδοὺ γυνὴ ἦν πνεῦμα ἔχουσα ἀσθενείας ἔτη δέκα καὶ ὀκτώ, καὶ ἦν συγκύπτουσα καὶ μὴ δυναμένη ἀνακῦψαι εἰς τὸ παντελές. 12 ἰδὼν δὲ αὐτὴν ὁ Ἰησοῦς προσεφώνησε καὶ εἶ-πεν αὐτῇ· γύναι, ἀπολέλυσαι τῆς ἀσθενείας σου· 13 καὶ ἐπέθηκεν αὐτῇ τὰς χεῖρας· καὶ παραχρῆμα ἀνωρθώθη καὶ ἐδόξαζε τὸν Θεόν. 14 ἀποκριθεὶς δὲ ὁ ἀρχισυνάγωγος, ἀγανακτῶν ὅτι τῷ σαββάτῳ ἐθεράπευσεν ὁ Ἰησοῦς, ἔλεγε τῷ ὄχλῳ· ἐξ ἡμέραι εἰσὶν ἐν αἷς δεῖ ἐργάζεσθαι· ἐν ταύταις οὖν ἐρχόμενοι θεραπεύεσθε, καὶ μὴ τῇ ἡμέρᾳ τοῦ σαββάτου. 15 ἀπεκρίθη οὖν αὐτῷ ὁ Κύριος καὶ εἶπεν· ὑποκριτά, ἕκαστος ὑμῶν τῷ σαββάτῳ οὐ λύει τὸν βοῦν αὐτοῦ ἢ τὸν ὄνον ἀπὸ τῆς φάτνης καὶ ἀπαγαγὼν ποτίζει; 16 ταύτην δέ, θυγατέρα Ἀβραὰμ οὖσαν, ἣν ἔδησεν ὁ σατανᾶς ἰδοὺ δέκα καὶ ὀκτὼ ἔτη, οὐκ ἔδει λυθῆναι ἀπὸ τοῦ δεσμοῦ τούτου τῇ ἡμέρᾳ τοῦ σαββάτου; 17 καὶ ταῦτα λέγοντος αὐτοῦ κατησχύνοντο πάντες οἱ ἀντικείμενοι αὐτῷ, καὶ πᾶς ὁ ὄχλος ἔχαιρεν ἐπὶ πᾶσι τοῖς ἐνδόξοις τοῖς γινομένοις ὑπ' αὐτοῦ.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή:

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός της ωχράς σφαίρας (GPi-DBS) είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος για την αντιμετώπιση της δυστονίας. Τυπικά η διέγερση γίνεται με τη χρήση τετραπολικών ηλεκτροδίων σταθερής τάσης (V). Η τεχνολογία σταθερής έντασης (I) και διέγερσης πολλαπλών σημείων έχει θεωρητικά πλεονεκτήματα. Τα πλεονεκτήματα αυτά αποτελούν το βασικό σημείο της ερευνητικής υπόθεσης.

### Υλικό και Μέθοδοι:

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μονοκεντρική προοπτική μελέτη. Ως ηλεκτρόδιο διέγερσης χρησιμοποιήθηκε ένα νέο οκταπολικό ηλεκτρόδιο με τεχνολογία διέγερσης σταθερής έντασης. Συνολικά έγινε εμφύτευση σε δέκα ασθενείς (19 ηλεκτρόδια). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για δώδεκα μήνες, χρησιμοποιώντας καθιερωμένες κλίμακες δυστονίας, ποιότητας ζωής και πόνου. Η αξιολόγηση έγινε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές.

### Αποτελέσματα:

Στους δώδεκα μήνες, έξι ασθενείς είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία (60%), επιτυγχάνοντας μια βελτίωση κατά 54% (BFMDRS), 55,2% (UDRS) και 48,9% (GDS). Το 84% της συνολικής βελτίωσης είχε επιτευχθεί ήδη από τον 1<sup>ο</sup> μήνα, με επιπλέον 10,5% στους μήνες 1-6 και 5,5% στους μήνες 6-12. Τη μεγαλύτερη βελτίωση παρουσίασαν τα αξονικά συμπτώματα (κορμός και τράχηλος), κατά 68,87%. Η «ποιότητα ζωής» και ο «πόνος» βελτιώθηκαν κατά 31,83% και 96,27% αντίστοιχα. Το δοκιμαζόμενο σύστημα επέδειξε ένα ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας.

### Συμπεράσματα:

Το GPi-DBS με τη χρήση οκταπολικού ηλεκτροδίου σταθερής έντασης είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος για την αντιμετώπιση της δυστονίας. 60% των ασθενών ανταποκρίθηκαν σε ποσοστό άνω του 50%, παράλληλα με σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής και του πόνου. Η απάντηση στη διέγερση σταθερής έντασης ήταν ταχεία, κατά κανόνα εντός του πρώτου μήνα. Είναι απαραίτητο να γίνουν μελέτες σύγκρισης της διέγερσης σταθερής έντασης με τη διέγερση σταθερής τάσης προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της πρώτης.

## ABSTRACT

### Introduction:

Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus internus (GPi-DBS) is an effective treatment for medically refractive dystonia. Typically, DBS delivers constant-voltage stimulation (V) through implantation of a four-contact electrode lead. The use of constant-current (A) stimulation through an eight-contact lead has certain theoretical advantages. In the current study we explore whether constant-current DBS with the use of an octrode lead is a safe and effective treatment for medically refractive idiopathic dystonia.

### Materials and Methods:

The study was designed as a monocentric prospective study. For stimulation a novel 8-contact lead connected to an internal pulse generator able to deliver constant-current stimulation was used. A total of ten patients were enrolled in the study and nineteen DBS leads were implanted. Patients were followed for twelve months, using standard dystonia scales, with the patients serving as their own controls. Changes in quality of life and pain were also quantified. Follow-up was done by two independent investigators, blinded to each other evaluation.

### Results:

At month twelve, six patients (60%) had responded to treatment by over 50%, achieving an improvement of 54% (BFMDRS), 55,2% (UDRS) and 48,9% (GDS). Interestingly, 84% of the total improvement had been achieved by month 1, with another 10,5% at months 1-6 and an additional 5,5% improvement at months 6-12. Axonal symptoms (neck and trunk) showed the most improvement, by 68,87%. Quality of Life and improved by 31,83% και 96,27% respectively. The new system showed a good safety profile.

### Conclusions:

Constant-current bilateral DBS of the GPi using an 8-contact lead appears to be safe and efficacious for the treatment of medically refractory idiopathic dystonia. Six patients (60.0%) achieved a  $\geq 50\%$  reduction in their Burke-Fahn-Marsden score as measured by the Month 6 assessment. Stimulation produced significant improvement in pain and quality of life in all patients. Nearly 84% of the overall improvement occurred by month 1, documenting an early response to treatment, in contrast with current notions in the literature. Whether this is associated with the advent of constant-current stimulation remains to be elucidated. Additional studies comparing constant-current with constant-voltage stimulation are needed.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο «χειρουργική Νευροτροποποίηση» εννοούμε την μεταβολή της μετάδοσης των νευρικών σημάτων διαμέσου εμφυτευόμενων συσκευών, οι οποίες -με χημικό ή ηλεκτρικό τρόπο- διεγείρουν, αναστέλλουν ή ρυθμίζουν τις δραστηριότητες νευρώνων ή νευρωνικών κυκλωμάτων προκειμένου να επιτύχουν ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα. Πρόκειται για ένα νέο όρο σε ένα νέο πεδίο της ιατρικής, στο οποίο η Νευροχειρουργική έχει πρωταγωνιστικό ρόλο.

Πολλές από τις εφαρμογές της Χειρουργικής Νευροτροποποίησης έχουν καθιερωθεί ως διεθνώς αναγνωρισμένες μέθοδοι στην αντιμετώπιση χρόνιων φαρμακοανθεκτικών παθήσεων όπως είναι η σπαστικότητα, ο χρόνιος πόνος, οι κινητικές διαταραχές, η επιληψία και, τελευταία, κάποιες μορφές ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη.

Μέσα στη συνεχώς επεκτεινόμενη λίστα εφαρμογών της Χειρουργικής Νευροτροποποίησης, ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός (Deep Brain Stimulation-DBS) είναι μια μέθοδος πολλά υποσχόμενη. Σήμερα, ο εν τω βάθει ηλεκτρικός ερεθισμός δομών του εγκεφάλου χρησιμοποιείται με επιτυχία στη νόσο του Πάρκινσον, τη δυστονία, το σύνδρομο Tourette, τον χρόνιο πόνο και την επιληψία, ενώ δοκιμάζεται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην κατάθλιψη, στις βαριές ψυχαναγκαστικές διαταραχές και σε ασθενείς σε χρόνια φυτική κατάσταση. Η θεραπεία επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση ειδικών ηλεκτροδίων σε συγκεκριμένους στόχους εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος και την ηλεκτρική διέγερση των στόχων αυτών μέσω της σύνδεσης των ηλεκτροδίων με εμφυτευόμενο διεγέρτη, ο οποίος τοποθετείται στην υποκλείδιο χώρα.

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού στις διάφορες παθήσεις δεν αναμένεται παρά να βελτιωθούν. Η βαθύτερη κατανόηση των επιμέρους νευρωνικών κυκλωμάτων και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων από ανατροφοδοτικά δεδομένα από την ίδια τη μέθοδο αλλά και η αναβάθμιση των εμφυτευόμενων συσκευών και του λογισμικού τους, τελικά, θα βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα της μεθόδου. Για τη δυστονία ειδικότερα, η ηλεκτρική διέγερση της έσω ωχράς σφαίρας (Globus Pallidus internus-GPi) εμφανίζεται ως μια σημαντική εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ορισμένες φαρμακοανθεκτικές μορφές της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τη μορφή της δυστονίας: Η ιδιοπαθής γενικευμένη και η ιδιοπαθής αυχενική δυστονία παρουσιάζουν τα πλέον ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ δευτεροπαθείς μορφές εμφανίζουν μικρότερη ανταπόκριση. Σε κάθε περίπτωση, η επιτυχής στόχευση, η ορθή τοποθέτηση του εμφυτευόμενου ηλεκτροδίου και η σωστή επιλογή των παραμέτρων διέγερσης είναι πρωταρχικής σημασίας.

Τα έως σήμερα εμφυτευόμενα ηλεκτρόδια έχουν τέσσερις πόλους διέγερσης στο τελικό τους άκρο. Κάθε πόλος μπορεί να διεγείρει αυτόνομα ή σε συνδυασμό με οποιονδήποτε από τους άλλους πόλους. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας στη θεραπεία της δυστονίας ενός νέου τύπου ηλεκτροδίων τα οποία, στο ίδιο μήκος, αντί για τέσσερις, έχουν οκτώ πόλους διέγερσης. Παρόλο που η τεχνική της εμφύτευσης παραμένει η ίδια, το θεωρητικό πλεονέκτημα είναι ότι η παρουσία πολλαπλών πόλων επιτρέπει τη στοχοποίηση μικρότερων ανατομικών δομών και πολλαπλασιάζει της δυνητικές επιλογές για τα δημιουργούμενα πεδία διέγερσης. Το πλεονέκτημα αυτό στηρίζεται στα σύγχρονα δεδομένα σχετικά με την οργάνωση των νευρωνικών κυκλωμάτων των εγκεφάλου τα οποία δέχονται την ύπαρξη σωματοτοπίας στα βασικά γάγγλια αλλά και την παρουσία «νευρωνικών κόμβων» οι οποίοι έχουν ρυθμιστικό ρόλο στα κατά τόπους διερχόμενα κυκλώματα. Ειδικότερα για τη δυστονία, είναι πιθανό η ακριβέστερη διέγερση της πάσχουσας περιοχής, όχι πλέον σε επίπεδο αδρών ανατομικών δομών αλλά και σε επίπεδο επιμέρους νευρωνικών κυκλωμάτων ή και κόμβων, να επιτρέψει τον καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων. Τα νέα αυτά οκταπολικά ηλεκτρόδια συνδυάζονται με τεχνολογία διέγερσης σταθερής έντασης. Μέχρι τώρα το DBS περιλάμβανε διέγερση σταθερής τάσης (V) και όχι σταθερής έντασης (I). Ωστόσο, οι δύο αυτές μορφές διέγερσης, παρότι παρόμοιες, δεν είναι ταυτόσημες. Υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο συμβαίνουν αλλαγές στη συνολική αντίσταση του κυκλώματος διέγερσης οι οποίες προκαλούνται από τον τραυματισμό των ιστών κατά την είσοδο του ηλεκτροδίου και από τη διαδικασία επούλωσης/γλοΐωσης που ακολουθεί. Αυτές οι πρώιμες μεταβολές της αντίστασης προκαλούν διακυμάνσεις του πεδίου διέγερσης και συνεπώς του διεγερόμενου ιστού. Τα παραπάνω δεδομένα ενισχύουν την πεποίθηση ότι η διέγερση σταθερής έντασης μπορεί να προσφέρει ένα πεδίο διέγερσης πιο σταθερό και συνεπώς μικρότερες διακυμάνσεις του θεραπευτικού αποτελέσματος τόσο στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, όσο και στη φάση της χρόνιας διέγερσης. Αυτό πρακτικά σημαίνει δυνατότητα πρώιμης ενεργοποίησης του συστήματος DBS, ενδεχομένως μικρότερο αριθμό μετεγχειρητικών ρυθμίσεων μέχρι την επίτευξη του βέλτιστου δυνατού θεραπευτικού αποτελέσματος και μικρότερες διακυμάνσεις του κλινικού αποτελέσματος της διέγερσης.

Η παρούσα μελέτη διερευνά την αποτελεσματικότητα της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης με τη χρήση οκταπολικών ηλεκτροδίων τεχνολογίας σταθερής έντασης για την αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής ιδιοπαθούς δυστονίας. Συνδυάζοντας δύο νέες τεχνολογίες -η καθεμία με σαφή θεωρητικά πλεονεκτήματα-, ευελπιστούμε σε ένα αθροιστικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. Ορισμός και γενικά χαρακτηριστικά:

Η δυστονία είναι μια εξωπυραμιδική υπερκινητική νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ακούσια ταυτόχρονη σύσπαση αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών και προκαλεί επαναλαμβανόμενες κινήσεις και αφύσικες στάσεις. Συνήθως οι κινήσεις που προκαλούνται από τις δυστονικές συσπάσεις έχουν σταθερότητα και προβλεψιμότητα. Οι δυστονικές συσπάσεις μπορεί να είναι αργές ή γρήγορες και μπορεί να μιμούνται ως προς το χαρακτήρα τους, άλλες νευρολογικές διαταραχές: γρήγορες, εκρηκτικές κινήσεις ενδέχεται να υποδύονται μυόκλωνο, ενώ σχετικά βραχείες μυϊκές συσπάσεις μπορεί να θυμίζουν χορεία. Τυπικά, οι δυστονικοί ασθενείς δεν εμφανίζουν τρόμο, ωστόσο, δευτεροπαθής τρόμος μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια της προσπάθειας των ασθενών να ανταγωνιστούν τις δυστονικές κινήσεις.

Οι δυστονικοί σπασμοί τυπικά γίνονται εντονότεροι σε καταστάσεις άγχους, συναισθηματικής φόρτισης ή σωματικής κόπωσης. Πολλοί ασθενείς είναι σε θέση να καταστέλλουν τις δυστονικές κινήσεις με τη χρήση «αισθητικών τεχνασμάτων». Αυτά συνήθως περιλαμβάνουν απλό άγγιγμα των δυστονικών μελών ή ακόμη και απομακρυσμένων σημείων του σώματος. Γνωστά και ως «gestes antagonistes», τα αισθητικά αυτά τεχνάσματα είναι ένα φαινόμενο που εμφανίζεται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στη δυστονία και, όταν υπάρχει, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά τη διαφορική διάγνωση. Παραδείγματα τέτοιων geste antagonistes αποτελούν:

- Το άγγιγμα του προσώπου, της κάτω σιαγόνας ή του ινίου μπορεί να μειώσει τις μυϊκές συσπάσεις σε μερικούς ασθενείς με αυχενική δυστονία.
- Ασθενείς με βλεφαρόσπασμο επιτυγχάνουν παροδική ύφεση με το απλό άγγιγμα των οφρύων ή της άκρης των βλεφάρων.
- Απαλή πίεση των χειλιών ή η τοποθέτηση ενός αντικειμένου στο στόμα, όπως μια απλής οδοντογλυφίδας, μπορεί να μειώσει τις δυστονικές συσπάσεις της κάτω σιαγόνας και του προσώπου σε ασθενείς με γναθοπροσωπική δυστονία.
- Η υποστήριξη του σώματος ή της κεφαλής με τα χέρια ενδέχεται να ανακουφίζει τα συμπτώματα των ασθενών με καμπτοκορμία και καμπτοκεφαλία αντίστοιχα

Παρόλο που οι δυστονικές συσπάσεις και οι εξ αυτών προκαλούμενες κινήσεις μπορεί να εμφανίζονται και σε καταστάσεις πλήρους ηρεμίας, τυπικά η εκούσια μυϊκή δραστηριότητα επιτείνει τα συμπτώματα. Συχνά η φυσική πορεία της νόσου ξεκινά με «δυστονία δραστηριότητας», δηλαδή εμφάνιση των δυστονικών συσπάσεων μόνο κατά την προσπάθεια εκούσιας κίνησης του δυστονικού μέλους. Προοδευτικά ακολουθούν, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις γενικευμένης δυστονίας, συμπτώματα «υπερχείλισης/overflow» όπου οι εκούσιες κινήσεις ενός

μέλους του σώματος οδηγούν σε δυστονικές συσπάσεις άλλων, απομακρυσμένων περιοχών. Περαιτέρω πρόοδος της νόσου οδηγεί σε «δυστονία ηρεμίας», με συνεχή δυστονική δραστηριότητα ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας, για να ακολουθήσει τελικά η «εγκατεστημένη δυστονία-fixed dystonia», που χαρακτηρίζεται από συνεχή μυϊκή σύσπαση και μόνιμες, στρεβλές, παραμορφωτικές στάσεις του σώματος.

Η νόσος προσβάλλει ενήλικες και παιδιά και των δύο φύλων. Ο επιπολασμός της νόσου στην Ελλάδα δεν είναι γνωστός. Στις Ηνωμένες Πολιτείες υπολογίζεται ότι περίπου 300.000 ασθενείς πάσχουν από διάφορες μορφές δυστονίας, αντιπροσωπεύοντας 1% του πληθυσμού. Κατ' αναλογία, θα περίμενε κανείς περίπου 10000 περιπτώσεις στην Ελλάδα. Ειδικότερα για τη γενικευμένη δυστονία, υπολογίζεται ένας επιπολασμός από 2 έως 50 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού για τη δυστονία πρώιμης έναρξης και 30 έως 7320 περιπτώσεις για την όσιμη δυστονία. Ωστόσο η επίπτωση είναι σαφώς μεγαλύτερη σε ορισμένες ομάδες πληθυσμού.

## **2. Μορφές δυστονίας – Ταξινόμηση**

Η ταξινόμηση των διαφόρων μορφών δυστονίας μπορεί να γίνει με αιτιολογικά ή φαινοτυπικά κριτήρια.

### **2.1. Αιτιολογική ταξινόμηση:**

**2.1.1. Πρωτοπαθής Δυστονία:** οι μυϊκές συσπάσεις είναι το μοναδικό σύμπτωμα και δεν υπάρχουν άλλα σχετιζόμενα νοσήματα. Η πρωτοπαθής δυστονία έχει συνήθως γενετικό υπόβαθρο και μπορεί να εμφανίζει κληρονομικότητα. Για το λόγο αυτό οι πρωτοπαθείς δυστονίες ονομάζονται και «γενετικές δυστονίες». Από αυτές οι συχνότερες είναι:

- *Η γενικευμένη δυστονία πρώιμης έναρξης DYT1* (Early-onset generalized dystonia). Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου DYT1 και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, με ποικίλη διεισδυτικότητα. Η νόσος εκδηλώνεται αρχικά συνήθως σε ένα άκρο και κατά κανόνα επεκτείνεται σε γειτονικές μυϊκές ομάδες. Έχει αυξημένο επιπολασμό στην εβραϊκή φυλή.
- *Η αυχενική δυστονία.* Γνωστή και ως «δυστονικό ραιβόκρανο», η αυχενική δυστονία προσβάλλει συνήθως τους μυς του αυχένα και ενίοτε της ωμικής ζώνης. Η καμπτοκεφαλία (Camptocephalia-head drop) αποτελεί σπάνια μορφή αυχενικής δυστονίας.
- *Δυστονία DYT5/ συνδρομο Segawa.* Ονομάζεται και dopa-responsive δυστονία (DRD) λόγω της ταχείας και καλής ανταπόκρισής της στη φαρμακευτική αγωγή με λεβοντόπα. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα. Εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και κατά κανόνα εκδηλώνεται πρώτα στα κάτω άκρα. Χωρίς αγωγή με λεβοντόπα η νόσος συνήθως εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία.



- *Μυόκλωνος-δυστονία*. Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί για την έψιλον-σαρκογλυκάνη (SGCE). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μυοκλονικές κινήσεις των άκρων σε συνδυασμό με τις τυπικές παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις που είναι χαρακτηριστικές της δυστονίας. Το μυοκλονικό στοιχείο συνήθως εκδηλώνεται στον άξονα του σώματος (κορμός, αυχένος) και στα εγγύς τμήματα των άκρων (ωμική ζώνη, μηροί). Συχνά τα συμπτώματα βελτιώνονται με την κατανάλωση αλκοόλ.

- *Παροξυσμική δυστονία (Κινησιογενής/Μη-κινησιογενής)*. Εκδηλώνεται με αιφνίδιες επεισόδια δυστονικών κρίσεων, με τους ασθενείς να είναι τυπικά ελεύθεροι συμπτωμάτων στα μεσοδιαστήματα. Οι ακούσιες κινήσεις κατά τις κρίσεις της παροξυσμικής δυστονίας μπορεί να έχουν δυστονικό, χορευτικό, αθετωσικό, βαλλιστικό χαρακτήρα ή συνδυασμούς αυτών.

- *Δυστονία DYT12*. Ονομάζεται και δυστονικό-παρκινσονικό σύνδρομο. Εκδηλώνεται στην παιδική ή νεανική ηλικία με αιφνίδια εμφάνιση παρκινσονικών και δυστονικών συμπτωμάτων. Πέρα από τα τυπικά δυστονικά συμπτώματα των άκρων η νόσος εκδηλώνεται με βραδύτητα βάδισης, προβλήματα στην ομιλία και την κατάποση και διαταραχές της ισορροπίας, που αποτελούν παρκινσονικές εκδηλώσεις. Τα συμπτώματα εμφανίζονται αιφνίδια και συνήθως σταθεροποιούνται σε λιγότερο από τέσσερις εβδομάδες. Μέχρι σήμερα έχουν εντοπιστεί δεκατρείς διαφορετικές γονιδικές μεταλλάξεις (DYT1-DYT13) οι οποίες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση πρωτοπαθούς δυστονίας.

**2.1.2. Δευτεροπαθής δυστονία:** οι δευτεροπαθείς δυστονίες εμφανίζονται στα πλαίσια άλλων συμπαρομαρτούντων νοσημάτων ή ως αποτέλεσμα επίδρασης ανεξάρτητων εξωγενών παραγόντων οι οποίοι προκαλούν εγκεφαλική βλάβη όπως φάρμακα, τραύμα, τοξίνες, λοιμώξεις ή ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Πολλές νευρολογικές και μεταβολικές διαταραχές σχετίζονται με την εμφάνιση δευτεροπαθούς δυστονίας (Πίνακας 1). Επίσης, ένας σημαντικός αριθμός φαρμάκων έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της νόσου. Μία μορφή φαρμακογενούς δευτεροπαθούς δυστονίας είναι η «όψιμη δυσκινησία» (tardive dyskinesia or dystonia) η οποία εκδηλώνεται αρκετό καιρό μετά τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου. Τυπικά εμφανίζεται μετά από χορήγηση νευροληπτικών φαρμάκων και συχνά ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη δόση ή τη διάρκεια χορήγησης.

Συχνά οι δευτεροπαθείς δυστονίες δεν παρουσιάζονται με αμιγή δυστονικά συμπτώματα, αλλά με ένα σύμπλεγμα δυστονικών και άλλων πυραμιδικών ή/και εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων όπως παρκινσονισμός, βραδυκινησία, δυσκινησία, σπαστικότητα κ.ά..

Στα συχνότερα αίτια δευτεροπαθούς δυστονίας περιλαμβάνονται:

- *Τραύμα.* Τραυματική δευτεροπαθής δυστονία μπορεί να εμφανιστεί μήνες ή χρόνια μετά από εγκεφαλική κάκωση ή ως αποτέλεσμα περιφερικής βλάβης, ανεξάρτητης από το κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.). Ο απεικονιστικός έλεγχος του ΚΝΣ είναι κατά κανόνα παθολογικός, με εμφανής δομικές βλάβες. Στις περιπτώσεις όπου το αίτιο είναι μια περιφερική βλάβη, πχ τραυματική κάκωση ενός άκρου, τα δυστονικά συμπτώματα μπορεί να μιμούνται ή να ενσωματώνουν το τραυματικό μοτίβο.

- *Φάρμακα.* Ένας σημαντικός αριθμός φαρμάκων έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της νόσου. Μία μορφή φαρμακογενούς δευτεροπαθούς δυστονίας είναι η «όψιμη δυσκινησία» (tardive dyskinesias/dystonia) η οποία εκδηλώνεται αρκετό καιρό μετά τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου. Τυπικά εμφανίζεται μετά από χορήγηση νευροληπτικών φαρμάκων (clozapine, chlorpromazine, haloperidol, loxapine κ.ά) και συχνά ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη δόση ή τη διάρκεια χορήγησης. Επίσης ορισμένα αντικαταθλιπτικά (fluoxetin, clomipramine, amoxapine, amitriptyline κ.ά.), αντιεμετικά (triethylperazine, metoclopramide), αντιεπιληπτικά (Phenyntoin) έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση φαρμακογενούς δυστονίας.

- *Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.* Αγγειακά επεισόδια –ισχαιμικά και σπανιότερα αιμορραγικά– στην περιοχή των βασικών γαγγλίων και ιδιαίτερα του ραβδωτού σώματος έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση δυστονίας

**2.1.3. Ψυχογενής δυστονία:** με τον όρο αυτόν περιγράφεται η εμφάνιση δυστονικών συμπτωμάτων σε έδαφος ψυχολογικών ή και ψυχιατρικών διαταραχών. Ο μηχανισμός της νόσου είναι στο επίπεδο του υποσυνειδήτου και οι ασθενείς δε γνωρίζουν ότι οι ίδιοι «προκαλούν» τα συμπτώματά τους. Κλινικά υποδύεται πρωτοπαθή δυστονία και οι μικρές διαφορές της κλινικής σημειολογίας που ενδεχομένως να υπάρχουν απαιτούν μεγάλη κλινική εμπειρία προκειμένου να γίνουν αντιληπτές. Η ψυχογενής δυστονία ανήκει στις διαταραχές μετατροπής και συχνά εμφανίζεται σε έδαφος προϋπάρχουσας κατάθλιψης ή αγχώδους διαταραχής.

## 2.2. Φαινοτυπική ταξινόμηση:

- *Εστιακή δυστονία.* Προσβάλλει μόνο ένα μέρος του σώματος, πχ τα βλέφαρα ή τα χέρια. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή δυστονίας. Τυπικά παραδείγματα είναι ο βλεφαρόσπασμος, η

### Πίνακας 1. Αίτια δευτεροπαθούς δυστονίας

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Εγκεφαλίτιδα
- Περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη
- Νόσος Creutzfeld-Jakob
- Νόσος Wilson
- Νόσος Πάρκινσον
- Νόσος Huntington
- Νωτιαιοπαρεγκεφαλική αταξία
- Ανεπάρκεια Βιταμίνης E
- Σφιγγολιπιδώσεις
- Νόσος Niemann-Pick
- Ομοκυστινούρια
- Τυροσιναιμία
- Σύνδρομο Leigh
- Μεταχρωματική λευκοδυστροφία
- Αντιωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Γαγγλιοσιδώσεις
- Σύνδρομο Klippel-Feil
- Ατροφία πολλαπλών συστημάτων
- Φλοιοβασική εκφύλιση
- Προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση
- Αιμοχρωμάτωση
- Νόσος Leber

αυχενική δυστονία, η περιστοματική και η λαρυγγική δυστονία καθώς και η «δυστονία του γραφέα ή του μουσικού» (writer's or musician's cramp)

- *Τμηματική δυστονία*. Προσβάλλει δύο ή περισσότερα συνεχόμενα μέρη του σώματος, πχ τον αυχένα και την ωμική ζώνη. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο Meige και η καμπτοκορμία.
- *Πολυεστιακή δυστονία*. Όμοια με την τμηματική δυστονία προσβάλλει τουλάχιστο δύο μέρη του σώματος, τα οποία, όμως, είναι απομακρυσμένα το ένα από το άλλο, πχ το αριστερό χέρι και το αριστερό πόδι.
- *Ημιδυστονία*. Αφορά στο ένα ήμισυ του σώματος, περιλαμβανομένου και του κορμού.
- *Γενικευμένη δυστονία*. Προσβάλλει τουλάχιστο δύο γειτονικά μέρη του σώματος καθώς και τουλάχιστο ένα απομακρυσμένο. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η DYT1 δυστονία.

Μερικές μορφές δυστονίας εκδηλώνονται μόνο κατά την εκτέλεση συγκεκριμένων κινήσεων ή συγκεκριμένων ακολουθιών κινήσεων. Πρόκειται για τις λεγόμενες «δυστονίες δράσης/task-specific dystonias». Συνήθως αφορούν σε κινήσεις των δακτύλων ή των χεριών και σπανιότερα του στόματος ή του προσώπου. Σε άλλες περιπτώσεις τα δυστονικά συμπτώματα εκδηλώνονται κατά επεισόδια, διάρκειας από λίγα λεπτά έως μερικές ώρες, αποτελώντας τη λεγόμενη «παροξυσμική δυστονία».

### **3. Διάγνωση της Νόσου:**

Προς το παρόν δεν υπάρχει κάποια παθογνωμονική κλινική, παρακλινική ή εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση της δυστονίας. Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό και την κλινική εξέταση κατά κύριο λόγο, με παρακλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις να χρησιμεύουν στον αποκλεισμό των δευτερογενών αιτίων της νόσου. Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο καθώς και ανάλυση ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Ο παρακλινικός έλεγχος περιλαμβάνει τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MTE/MRI) -προς αποκλεισμό δομικών ανωμαλιών που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν δευτεροπαθή δυστονία- τη διενέργεια νευροφυσιολογικού ελέγχου (κινητικά και αισθητικά προκλητά δυναμικά) και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) καθώς και την εξέταση των οφθαλμών στη σχισμοειδή λυχνία προς ανίχνευση δακτυλίου Keiser-Fleischer, στα πλαίσια του συνδρόμου Wilson.

Σε υποψία συνδρόμου Segawa (Dopa-responsive dystonia/DRT) μπορεί στα πλαίσια της διάγνωσης να γίνει δοκιμασία χορήγησης λεβοντόπας. Η θεαματική και ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων είναι χαρακτηριστική και πρακτικά θέτει τη διάγνωση. Σε υποψία ιδιοπαθούς γενικευμένης δυστονίας η διενέργεια γενετικού ελέγχου με στόχο την ανίχνευση πιθανής DYT1

μετάλλαξης επιβεβαιώνει τη διάγνωση και έχει ταυτόχρονα προγνωστική αξία μια κατευθύνει τη θεραπεία προς τη διενέργεια εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού (Deep Brain Stimulation/DBS).

#### **4. Αντιμετώπιση της δυστονίας:**

Παρόλο που προς το παρόν η δυστονία είναι ανίατη νόσος, υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές επιλογές που μπορούν να αμβλύνουν τα συμπτώματα και να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Λόγω του ότι κάθε μορφή δυστονίας είναι –φαινοτυπικά τουλάχιστο- μοναδική, η θεραπεία θα πρέπει να είναι απολύτως εξατομικευμένη. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των δυστονικών σπασμών και του πόνου που συχνά τους συνοδεύει και κατ' επέκταση η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν:

- 1) Μη-φαρμακευτικές θεραπείες
- 2) Φαρμακευτική αγωγή
- 3) Ενέσεις βουτυλικής τοξίνης ή αναλόγων αυτής.
- 4) Συμπληρωματικές χειρουργικές θεραπείες
- 5) Εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό (DBS)

Αναλυτικά:

##### **4.1. Μη φαρμακευτικές θεραπείες**

Σε ορισμένες περιπτώσεις η φυσιοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει ενισχύοντας τη δράση των υγιών ανταγωνιστών μυών, προλαμβάνοντας τη δημιουργία συμφύσεων και αποτρέποντας τη δημιουργία ρικνώσεων σε προχωρημένες μορφές της νόσου. Κινησιοθεραπεία και εργοθεραπεία μπορούν να έχουν ευνοϊκή επίδραση στις «δυστονίες δράσης», εκείνες δηλαδή που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια επιτέλεσης συγκεκριμένων κινήσεων ή ακολουθιών κινήσεων (task-specific dystonias) καθώς και στις «επαγγελματικές δυστονίες» (occupational dystonias), εκείνες δηλαδή που συχνά σχετίζονται με τις επαναλαμβανόμενες κινήσεις που συνοδεύουν κάποια επαγγέλματα, όπως λ.χ. δυστονία των μουσικών. Η λογοθεραπεία έχει θέση στην αντιμετώπιση της λαρυγγικής δυστονίας, της σπασμωδικής δυσφωνίας και της περιστοματικής δυστονίας.

##### **4.2. Φαρμακευτική αγωγή**

Υπάρχουν αρκετά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται, με άλλοτε άλλη επιτυχία, στη συντηρητική αντιμετώπιση της δυστονίας. Σε αυτά περιλαμβάνονται, πέραν της λεβοντόπας που χρησιμοποιείται, όπως προαναφέρθηκε, στην αντιμετώπιση της DRD, τα αντιχολινεργικά, οι βενζοδιαζεπίνες, η μπακλοφένη, η τετραβεναζίνη και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές.

Αντιχολινεργικά: Φάρμακα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την trihexyphenidyl (Artane) και την procyclidine. Δρουν μπλοκάροντας το νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη. Η δράση τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χορηγούμενη δόση και ως εκ

τούτου η αποτελεσματικότητά τους περιορίζεται από τις προκαλούμενες επιπλοκές, οι οποίες είναι επίσης δόσοεξαρτώμενες. Οι συχνότερες από αυτές είναι η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα, η διαταραχές της όρασης και η σύγχυση. Γενικά, τα αντιχολινεργικά αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της γενικευμένης δυστονίας, μια και πιο περιορισμένες μορφές της νόσου, όπως οι εστιακές δυστονίες, αντιμετωπίζονται καλύτερα με εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης (Botox).

Βενζοδιαζεπίνες: Οι βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη, λοραζεπάμη, κλοναζεπάμη κλπ) ενισχύουν τη δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) στον GABA-A υποδοχέα και έχουν μεταξύ άλλων μυοχαλαρωτική δράση, αμβλύνοντας τις μυϊκές συσπάσεις. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται πρωτίστως η κατασταλτική-υπνωτική τους δράση που περιορίζει σε σημαντικό βαθμό τη χρησιμότητά τους. Δευτερευόντως μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές προσωπικότητας, κατάθλιψη, ζάλη, αδυναμία κ.ά. Λόγω της εθιστικής τους δράσης μπορεί να οδηγήσουν, επί διακοπής, σε στερητικά συμπτώματα.

Μπακλοφένη: Είναι προϊόν του GABA και ως τέτοιο έχει αγωνιστική δράση στους GABA-B υποδοχείς. Χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας και δευτερευόντως ως μυοχαλαρωτικό. Αποτελεί επίσης θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση διαφόρων άλλων κινητικών εξωπυραμιδικών διαταραχών πέραν της δυστονίας, όπως η πλάγια αμυατροφική σκλήρυνση, η νόσος Hallervorden-Spatz κ.ά.. Μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος, ενδοθηκικά ή και ενδοκοιλιακά και έχει το πλεονέκτημα της περιορισμένης θεραπευτικής εξοικείωσης. Λόγω της συστηματικής της δράσης προτιμάται στην αντιμετώπιση της γενικευμένης και της τμηματικής δυστονίας. Η μπακλοφένη είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμη στην αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς δυστονίας όπου μπορεί να υπάρχουν και πυραμιδικά σημεία, όπως σπαστικότητα.

Τετραβεναζίνη: Είναι αναστολέας του VMAT (Vesicular Monoamine Transporter) και, ως τέτοιος, επάγει την πρόωμη μεταβολική αποδόμηση των μονοαμινών και ιδιαίτερα του νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνης. Δευτερευόντως εξαντλεί τα ενδοκυττάρια αποθέματα και άλλων νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη. Χρησιμοποιείται μεταξύ άλλων για την συμπτωματική αντιμετώπιση των υπερκινητικών εξωπυραμιδικών διαταραχών και κυρίως της νόσου Huntington. Στις συχνότερες παρενέργειες περιλαμβάνονται η ακαθησία, η κατάθλιψη και η σύγχυση.

#### **4.3. Ενέσεις βουτυλικής τοξίνης**

Η εισαγωγή της βουτυλικής νευροτοξίνης A (Botox/Dysport) ως θεραπευτικό εργαλείο στα τέλη της δεκαετίας του 1980 επέφερε σημαντικές αλλαγές στη συμπτωματική θεραπεία της δυστονίας. Η νευροτοξίνη εγχύεται μέσα στους δυστονικούς μυς προκαλώντας παράλυσή τους, ανακουφίζοντας έτσι τα συμπτώματα για όσο διάστημα διαρκεί η μυοτοξολυτική δράση του

φαρμάκου. Η νευροτοξίνη παράγεται από το βακτήριο *Clostridium botulinum* και δρα παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τα κύτταρα, του κατεξοχήν δηλαδή νευροδιαβιβαστή υπεύθυνου για τις μυϊκές συσπάσεις.

Δύο μορφές βουτυλικής τοξίνης είναι διαθέσιμες προς ιατρική χρήση: Η τοξίνη τύπου Α (Botox, Dysport) και η τύπου Β (Myobloc/Neurobloc). Γενικά, το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι βραχύβιο, κατά μέσο όρο περίπου τρεις μήνες, στο πέρας των οποίων η θεραπεία πρέπει να επαναληφθεί.

Η έγχυση του φαρμάκου μπορεί να γίνει είτε «απτικά», με ψηλάφηση δηλαδή των δυστονικών και των ανταγωνιστών μυών είτε υπό ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο (ΗΜΓ). Η έγχυση υπό ΗΜΓ προτιμάται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις λαρυγγικής ή περιστοματικής δυστονίας καθώς και σε σύνθετες περιπτώσεις αυχενικής δυστονίας, όπου ο κίνδυνος επινέμησης του φαρμάκου στον οισοφάγο είναι υπαρκτός.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα γίνεται ορατό μετά από μερικές ημέρες. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες παρενέργειες περιλαμβάνουν πόνο στο σημείο της έγχυσης, εμπύρετο και αλλεργικές αντιδράσεις. Σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε έγχυση βουτυλικής τοξίνης λόγω λαρυγγικής/στοματικής ή αυχενικής δυστονίας μπορεί να εμφανιστούν δυσκαταποσία ή και αναπνευστική δυσχέρεια.

Μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν «ανοχή» στο φάρμακο λόγω παραγωγής αντισωμάτων κατά της τοξίνης στα πλαίσια της επαναλαμβανόμενης χορήγησής του.

#### **4.4. Συμπληρωματικές χειρουργικές θεραπείες**

Ιστορικά, οι χειρουργικές θεραπείες στη δυστονία στόχευαν τόσο το κεντρικό, όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Επεμβάσεις περιφερειακής απονεύρωσης (νευροτομές) χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν –ιδιαίτερα πριν τη δεκαετία του 1980 οπότε και άρχισε η ευρεία χρήση της βουτυλικής τοξίνης- κυρίως για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας.

Η εμφύτευση αντλίας μπακλοφένης με στόχο τη συνεχή ενδοθηκική χορήγηση του φαρμάκου χρησιμοποιείται με καλά αποτελέσματα σε περιπτώσεις γενικευμένης δυστονίας, συχνά δευτεροπαθούς, ιδιαίτερα αν υπάρχει πρωτίστως προσβολή των κάτω άκρων. Η αντλία εμφυτεύεται υποδόρια, συνήθως στο πλάγιο υπογάστριο, και συνδέεται με έναν καθετήρα, ο οποίος καταλήγει ενδοθηκικά, εντός του σπονδυλικού σωλήνα. Οι νεότερες προγραμματιζόμενες αντλίες μπορούν να ρυθμιστούν έτσι ώστε να χορηγούν την απαιτούμενη ποσότητα φαρμάκου, αυστηρά εξατομικευμένη ως προς τη δοσολογία και τη συχνότητα χορήγησής της, μεγιστοποιώντας το θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις ελάχιστες δυνατές παρενέργειες. Παρόλο που η αντλία μπακλοφένης μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής και ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση του πόνου, το «λειτουργικό όφελος» μπορεί να είναι περιορισμένο.

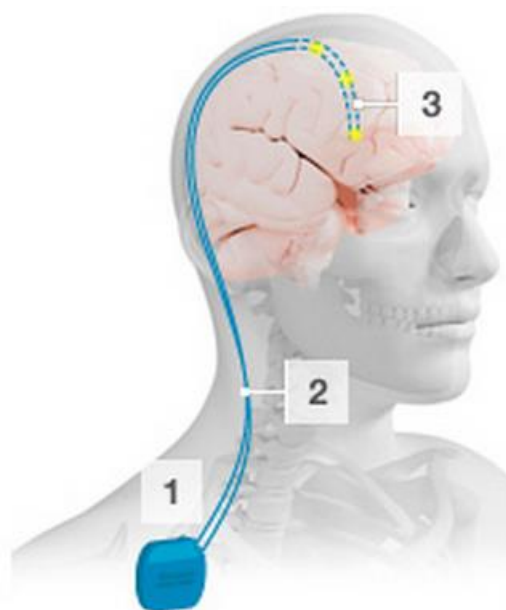
#### **4.5. Εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός**

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός (Deep Brain Stimulation / DBS) περιλαμβάνει την εμφύτευση ειδικών ηλεκτροδίων εντός του εγκεφάλου τα οποία μεταδίδουν ηλεκτρικούς παλμούς σε μεμονωμένα κύτταρα ή ομάδες κυττάρων εντός συγκεκριμένων εγκεφαλικών πυρήνων-στόχων. Οι ηλεκτρικοί παλμοί παράγονται από μία «εσωτερική γεννήτρια παλμών – Internal Pulse Generator/IPG» η οποία εμφυτεύεται υποδορίως, συνήθως στην υποκλείδια χώρα. Το DBS χρησιμοποιείται συνήθως για τη συμπτωματική θεραπεία κινητικών διαταραχών όπως η νόσος Πάρκινσον, ο ιδιοπαθής τρόμος και η δυστονία, τα τελευταία χρόνια όμως οι θεραπευτικές ενδείξεις περιλαμβάνουν επιπλέον ασθένειες όπως η ψυχαναγκαστική διαταραχή, η βαριά κατάθλιψη και ο χρόνιος πόνος .

Παρόλο που το DBS εφαρμόζεται πάνω από τριάντα χρόνια, ο ακριβής θεραπευτικός μηχανισμός δράσης παραμένει ασαφής. Σημαντικό πλεονέκτημα θεωρείται η αντιστρεψιμότητα της μεθόδου, μια και το DBS δεν προκαλεί ανατομικές μεταβολές ή καταστροφή εγκεφαλικού ιστού.

Ο Αμερικανικός Οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA) ενέκρινε το DBS για τη θεραπεία του ιδιοπαθούς τρόμου το 1997, για τη νόσο Πάρκινσον το 2002 και για τη δυστονία το 2003.

Το σύστημα DBS αποτελείται από τρία επιμέρους τμήματα: Τη γεννήτρια παλμών (IPG), τα ηλεκτρόδια διέγερσης και τις επεκτάσεις τους. Η γεννήτρια παλμών είναι ένας νευροδιεγέρτης, τροφοδοτούμενος από μπαταρία, μέσα σε ένα περίβλημα τιτανίου. Δημιουργεί ηλεκτρικούς παλμούς, οι οποίοι μεταφέρονται μέσω των ηλεκτροδίων διέγερσης στον εγκέφαλο, όπου και διεγείρουν τις νευρικές δομές της περιοχής-στόχου. Τα ηλεκτρόδια διέγερσης αποτελούνται από επιμέρους σύρματα πλατίνας-ιριδίου περιβαλλόμενα από ένα κάλυμμα πολυουρεθανίου. Τα ηλεκτρόδια διέγερσης συνδέονται με τη γεννήτρια παλμών μέσω των επεκτάσεών τους, οι οποίες διατρέχουν υποδορίως την απόσταση ανάμεσα στην κεφαλή, όπου γίνεται η εγγύς σύνδεση με τα ηλεκτρόδια διέγερσης, μέχρι την υποκλείδιο χώρα, όπου γίνεται η άπω σύνδεση με τη γεννήτρια παλμών (Εικόνα 1). Η γεννήτρια εμφυτεύεται υποδορίως, συνήθως στην υποκλείδιο χώρα και σπανιότερα στην κοιλιακή χώρα. Η γεννήτρια παλμών είναι κατά κανόνα προγραμματιζόμενη, ικανή να παράγει και να διανέμει ηλεκτρικούς παλμούς διαφορετικού εύρους παλμού (Pulse Width), συχνότητας (Frequency), τάσης (Voltage) ή έντασης (Amplitude). Και τα τρία επιμέρους τμήματα του συστήματος DBS εμφυτεύονται χειρουργικά. Η τοποθέτηση των εγκεφαλικών ηλεκτροδίων μπορεί να γίνει με τοπική αναισθησία, γεγονός που επιτρέπει τη διεγχειρητική δοκιμαστική διέγερση, η οποία με τη σειρά της διευκολύνει τη βέλτιστη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και την αποφυγή παρενεργειών από τη διέγερση καθευτή. Η εμφύτευση των επεκτάσεων και της γεννήτριας παλμών γίνεται με γενική αναισθησία.

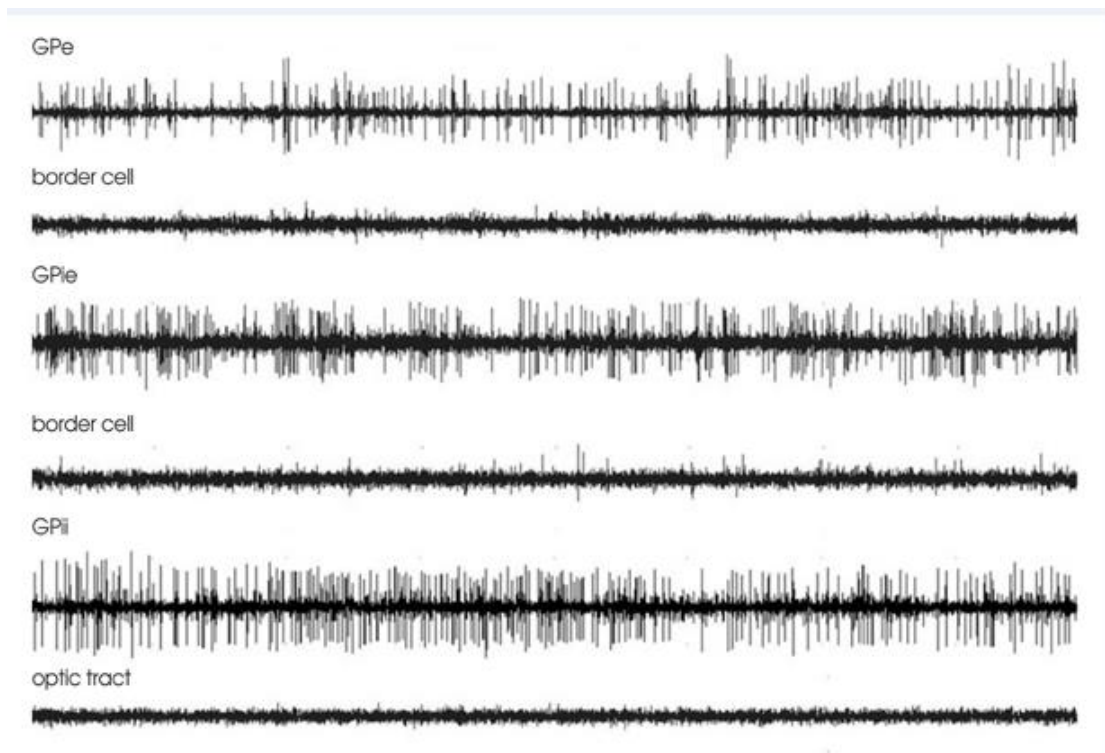


**Εικόνα 1:** Το σύστημα DBS, αποτελούμενο από τη γεννήτρια παλμών (1), το καλώδιο επέκτασης (2) και το ηλεκτρόδιο διέγερσης (3).

Η περιοχή διέγερσης (στόχος) εντός του εγκεφάλου εξαρτάται κυριώς από την υποκείμενη πάθηση. Για τον ιδιοπαθή τρόμο τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται, κατά κανόνα, στον μέσο κοιλιακό πυρήνα του θαλάμου (Ventrolateral nucleus – VIM). Για τη νόσο Πάρκινσον η τοποθέτηση γίνεται εντός του υποθαλαμικού πυρήνα (Subthalamic nucleus – STN) και σπανιότερα εντός της έσω ωχράς σφαίρας (Globus Pallidus Internus – GPi). Σε περιπτώσεις νόσου Πάρκινσον όπου το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι ο τρόμος, η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων μπορεί να γίνει εντός του VIM. Στη δυστονία ο στόχος διέγερσης είναι κατα κανόνα η έσω ωχρά σφαίρα.

Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων μπορεί να γίνει με τη βοήθεια μικροηλεκτροδίων καταγραφής των εγκεφαλικών δυναμικών (Microelectrode Recordings/MERs). Τα ηλεκτρόδια αυτά ανιχνεύουν και καταγράφουν το δυναμικό ομάδων κυτάρων ή και μεμονομένων κυτάρων καταδεικνύοντας έτσι τα ανατομικά και νευροφυσιολογικά όρια των πυρήνων των βασικών γαγγλίων με τρόπο που οι διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι δε μπορούν (Εικόνα 2). Θεωρείται λοιπόν πως η χρήση των MERs μεγιστοποιεί την ακρίβεια της στόχευσης και αποτρέπει πιθανή λάθος τοποθέτηση των ηλεκτροδίων διέγερσης.





**Εικόνα 2:** Καταγραφές μικροηλεκτροδίων (MERs) από την ωχρά σφαίρα, το συνηθέστερο πυρήνα-στόχο κατά τον εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό για τη θεραπεία της δυστονίας.

#### 4.5.1. Επιπλοκές της εμφύτευσης συστήματος DBS

Παρόλο που το DBS θεωρείται ασφαλής και αναστρέψιμη θεραπευτική πράξη, μπορεί να συμβούν επιπλοκές σχετιζόμενες είτε με την χειρουργική επέμβαση καθεαυτή, είτε με το εμφυτευόμενο υλικό είτε με τη διέγερση. Στη δική μας σειρά 106 ασθενών οι οποίοι χειρουργήθηκαν έως το 2003 καταγράφηκαν 12 χειρουργικές επιπλοκές (11.3% των ασθενών, 5.7% των επεμβάσεων). Αυτές περιλάμβαναν: Θάνατος (n=1), διακοπή χειρουργείου (n=1), Μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια (n=3), ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (n=2), επιληψία (n=1), μετεγχειρητικό οργανικό ψυχοσύνδρομο (n=3) και κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (n=1). Επιπλοκές σχετιζόμενες με το εμφυτευόμενο υλικό παρουσιάστηκαν στο 4.3% των επεμβάσεων και περιλάμβαναν λοιμώξεις (5 ασθενείς, 4.7%), θραύση ηλεκτροδίου (0.94%), μετανάστευση ηλεκτροδίου (0.94%) και δημιουργία συμφύσεων (2 ασθενείς, 1.9%). Στους πίνακες που ακολουθούν αναφέρονται οι επιπλοκές του DBS όπως αυτές καταγράφηκαν στη δική μας σειρά και στη διεθνή βιβλιογραφία.

**Πίνακας 2.1**

<b>Επιπλοκές Επέμβασης</b>				
Επιπλοκή	Αριθμός Ασθενών	Μετεγχειρητική ημέρα	Θεραπεία	Έκβαση
Έμφραγμα μυοκαρδίου	1 (0.94%)	5	None	Θάνατος
Διεγχειρητική διέγερση	1 (0.94%)	0	Διακοπή χειρουργείου	Επανάληψη χειρουργείου
Αναπνευστική ανεπάρκεια	3 <sup>b</sup> (2.8%)	1/1/3 <sup>c</sup>	Θεραπεία ΜΕΘ	Ολική ύφεση
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	2 (1.9%)	0	Συντηρητική	Ολική ύφεση
Επιληπτική κρίση	1 (0.94%)	0	Συντηρητική	Περάτωση χειρουργείου
Μετεγχειρητική Ψύχωση	1 (0.94%)	0	Διασωλήνωση και ΜΕΘ	Ολική ύφεση
Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (MNS)	1 (0.94%)	0	Θεραπεία ΜΕΘ	Ολική ύφεση

<sup>a</sup> Εμφύτευση μετά απο μία εβδομάδα με προεγχειρητική χορήγηση βενζοδιαζεπινών.

<sup>b</sup> Περιλαμβάνει πνευμονία (n=1), έξαρση ΧΑΠ (n=1) και πνευμονική εμβολή (n=1).

<sup>c</sup> Αθενής 1 και 2πρώτη μετεγχειρητική ημέρα; Ασθενής 3, 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

<sup>d</sup> Αξονική Τομογραφία έδειξε πνευμογέφαλο.

**Πίνακας 2.2**

<b>Επιπλοκές εμφυτευόμενου υλικού</b>		
Επιπλοκή	Αριθμός Ασθενών	Έκβαση
Μόλυνση	5 (4.5%)	Αντιβιοτική αγωγή +/- χειρουργική αναθεώρηση
Θραύση ηλεκτροδίου	1 (0.94%)	Αναθεώρηση
Μετακίνηση ηλεκτροδίου	1 (0.94%)	Αναθεώρηση
Δημιουργία συμφύσεων	2 (1.9%)	Χειρουργική διόρθωση

## Πίνακας 2.3

### Αναφερόμενα Ποσοστά επιπλοκών εμφυτευόμενου υλικού στο DBS

Series	Αριθμός ασθενών και Αριθμός ηλεκτροδίων	% Μόλυνση	% Θραύση Ηλεκτροδίου	% Μετακίνηση/Λανθασμένη τοποθέτηση ηλεκτροδίου
Beric et al.	86 (149)	1.1		
Blomstedt and Hariz	113 (161)	3.5	6	3.5
Chou et al.	26 (51)	0	0	7.8
Constantoyannis et al.	144 (203)	7.6	1.4	0
Goodman et al.	100 (191)	5	1	4
Joint et al.	39 (79)		10	5
Kondziolka et al.	66	10.6	15.2	4.5
Lyons et al.	80 (155)	8.8	2.5	18.8
Oh et al.	79 (124)	15.2	5.1	5.1
Seijo et al.	130 (272)	1.5	0.7	NA
Sillay et al.	420 (759)	4.5	NA	NA
Temel et al.	106 (178)	3.8	NA	NA
Umemura et al.	109 (179)	3.7	NA	NA
Voges et al.	262 (472)	5.7	3.1	4.5
Present series	106 (208)	4.7	0.9	0.9

### 5. Σύγχρονες θεωρίες πάνω στην παθοφυσιολογική βάση της δυστονίας και το θεραπευτικό μηχανισμό της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης

Είναι σαφές πως το DBS δεν επιτυγχάνει τη θεραπευτική του δράση μιμούμενο τη φυσιολογική δραστηριότητα των βασικών γαγγλίων. Χορηγεί ρεύμα εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος, κατά τρόπο που δε μοιάζει καθόλου με τη φυσιολογική εγκεφαλική ηλεκτρική δραστηριότητα. Ταυτόχρονα, φαίνεται να αποκαθιστά ή να αμβλύνει κινητικές ανωμαλίες με ελάχιστες, έως καθόλου, επιπτώσεις στη φυσιολογική κινητική δραστηριότητα του σώματος. Όμοια παράδοξο είναι το γεγονός πως η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα υπερκινητικών και υποκινητικών εξωπυραμιδικών διαταραχών οι οποίες, θεωρητικά, προκαλούνται από διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Η πτωχή κατανόηση του θεραπευτικού μηχανισμού του DBS δυστυχώς συνδυάζεται με ανεπαρκή κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της δυστονίας. Για πολλά χρόνια, η δυστονία ήταν μια φαινοτυπική διαταραχή και η κατανόησή της περιοριζόταν σε φαινοτυπικές παρατηρήσεις με ελάχιστη γνώση των αιτιολογικών μηχανισμών. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, απευθείας καταγραφές από τα βασικά γάγγλια δυστονικών ασθενών έδωσαν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου σε νευρωνικό επίπεδο. Η γνώσεις αυτές, σε συνδυασμό με εμπειρικές παρατηρήσεις από την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση της ωχράς σφαίρας σε δυστονικούς ασθενείς, δημιουργούν ένα πλαίσιο μέσα στο οποίο τόσο η δυστονία όσο και το DBS μπορούν να κατανοηθούν ακόμη περισσότερο.

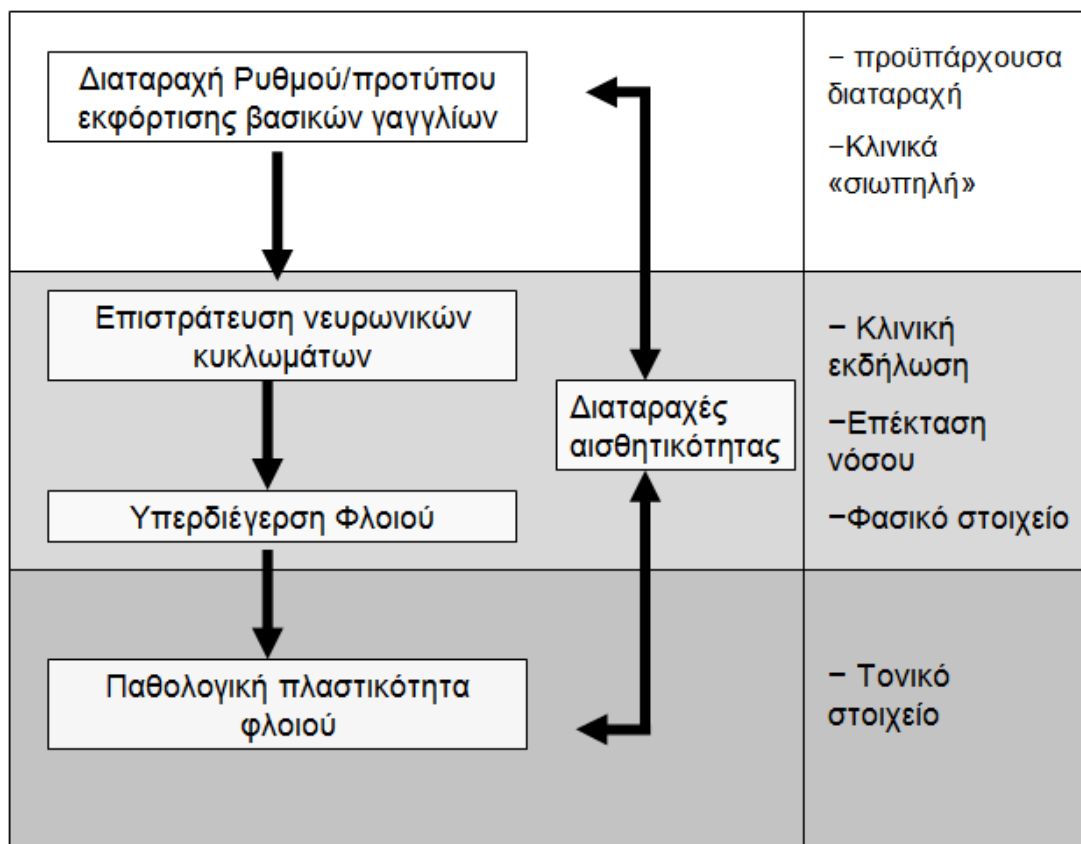
### 5.1. Το παθοφυσιολογικό μοντέλο της δυστονίας

Είναι γνωστό πως η δυστονία επηρεάζει τις αισθητικές και κινητικές οδούς, φλοιϊκές και υποφλοιϊκές, με ποικίλους τρόπους. Το μεγάλο εύρος συμπτωμάτων της νόσου αλλά και οι διαφορές με άλλες υπερκινητικές εξωπυραμιδικές διαταραχές, όπως η χορεία, ο ημιβαλλισμός και οι δυσκινησίες, δείχνουν πως ο παθογενετικός μηχανισμός είναι πιθανόν πιο πολύπλοκος από όσο αρχικά είχε θεωρηθεί. Παρόλο που όλες οι υπερκινητικές εξωπυραμιδικές διαταραχές πιθανόν να μοιράζονται σε αρκετά σημεία κοινούς αιτιολογικούς μηχανισμούς, σε επίπεδο νευρώνων και νευρωνικών κυκλωμάτων παραμένουν ουσιαστικές διαφορές. Παρόλα αυτά, οι διάφορες παθοφυσιολογικές διαταραχές που κατά καιρούς έχουν εντοπιστεί μπορούν να ενσωματωθούν σε ένα ενοποιημένο μοντέλο δυστονίας, το οποίο θα λαμβάνει υπόψιν τις πιθανές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις επιμέρους διαταραχές.

Στο κέντρο του μοντέλου αυτού βρίσκεται μια παθολογική ταλάντωση (oscillation) εντός της ωχράς σφαίρας, τόσο από άποψης συχνότητας όσο και ποιότητας (Pattern). Η ανωμαλία αυτή μπορεί να είναι σε κάποιο βαθμό παρούσα εξ αρχής, αλλά να παραμένει κλινικά σιωπηλή. Καθώς όμως όλο και περισσότεροι νευρώνες συντονίζονται στην παθολογική αυτή ταλάντωση, συγκεκριμένα συμπτώματα γίνονται εμφανή. Η σταδιακή αυτή επέκταση της παθολογικής συχνότητας ταλάντωσης μέσω συντονισμού πιθανόν να έρχεται σαν αποτέλεσμα μιας προσπάθειας του εγκεφάλου να αντισταθμίσει ένα ανώμαλο κιναισθητικό σήμα: ολοένα και περισσότεροι νευρώνες επιστρατεύονται σε μια προσπάθεια διόρθωσης παθολογικών προσαγωγών αισθητικών και απαγωγών κινητικών σημάτων. Ταυτόχρονα, η παθολογική ταλάντωση (Oscillatory activity) και ο συγχρονισμός των νευρώνων (neural synchrony) ενδεχομένως να διευκολύνουν μια παρεκκλίνουσα συναπτική αναδιοργάνωση (Synaptic plasticity) σε επίπεδο βασικών γαγγλίων και φλοιού εξαιτίας του ότι αποτυγχάνουν να ρυθμίσουν την ισχύ του συναπτικού σήματος. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι ένας εκτεταμένος παρεκκλίνων υποφλοιϊκός συγχρονισμός και μια ευρεία παθολογική συναπτική αναδιοργάνωση σε φλοιϊκό επίπεδο. Πράγματι, μελέτες λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας (Functional MRI-fMRI) έδειξαν μια σημαντικά αποδιοργανωμένη αισθητική φλοιϊκή ενεργοποίηση στους ασθενείς με δυστονία. Η αποδιοργάνωση αυτή μπορεί μάλιστα να αφορά και την αντίθετη (φαινότυπικά μη προσβεβλημένη) πλευρά του εγκεφάλου.

Η προτεινόμενη ακολουθία γεγονότων, όπως περιγράφηκε πιο πάνω, είναι συμβατή με την τυπική εξέλιξη της νόσου, δηλαδή με την αρχική εμφάνιση των συμπτωμάτων σε μια μυϊκή ομάδα και την επέκτασή τους σταδιακά σε άλλες περιοχές του σώματος. Τυπικά, η δυστονία εκδηλώνεται σε παιδική ή νεανική ηλικία. Ένα περιφερικό ερέθισμα, όπως πχ κάποιο τραύμα ή ακόμα και η υπερβολική χρήση ή καταπόνηση μιας μυϊκής ομάδας, μπορούν να πυροδοτήσουν την φαινοτυπική εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, ανωμαλίες υπάρχουν στα βασικά γάγγλια ήδη

πριν από το χρονικό αυτό σημείο εκδήλωσης της δυστονίας και αντιρροπούνται μέχρι τη στιγμή όπου ένα εξωτερικό (ως προς τα βασικά γάγγλια) ερέθισμα ενεργοποιεί την αλληλουχία των γεγονότων που θα οδηγήσουν στην επιστράτευση ολόενα και περισσότερων νευρώνων. Όταν συμπληρωθεί μια «κριτική μάζα» παθολογικά συγχρονισμένων νευρώνων, η δυστονία εκδηλώνεται πια και κλινικά. Η πρώτη μυϊκή ομάδα που προσβάλλεται είναι συχνά αυτή που αφορά το μέρος του σώματος που δέχθηκε το εξωτερικό ερέθισμα. Σε μια προσπάθεια να διορθώσουν το κινητικό σφάλμα (το οποίο, όπως προαναφέρθηκε, αφορά το εκτελεστικό αλλά και το αισθητηριακό σκέλος του κινητικού μηχανισμού) ολόενα και περισσότεροι νευρώνες εμπλέκονται συγχρονιζόμενοι στην παθολογική συχνότητα του νευρωνικού κυκλώματος εμπλέκοντας έτσι ακόμη περισσότερα κυκλώματα, τα οποία, μπορεί μεν να είναι ανατομικά απομακρυσμένα, είναι, όμως, λειτουργικά συνδεδεμένα. Η διαδικασία αυτή πιθανόν να αντιστοιχεί στη φάση επέκτασης των συμπτωμάτων της νόσου από την αρχική –περιορισμένη– περιοχή του σώματος στις άλλες –γειτονικές ή μη– μυϊκές ομάδες. Το επόμενο στάδιο, αυτό της φλοιϊκής και υποφλοιϊκής συναπτικής αναδιοργάνωσης (neuronal plasticity), δεν αποκλείεται να αντιστοιχεί στη φάση της νόσου όπου πια εμφανίζονται μόνιμες δυστονικές στάσεις σώματος (Fixed dystonia).



**Εικόνα 3:** Απλοποιημένο παθοφυσιολογικό μοντέλο της δυστονίας. Σχηματική παρουσίαση της ακολουθίας γεγονότων, από την κλινικά σιωπηλή δυστονία έως τις μόνιμες τονικές συσπάσεις.

Η χρονική αλληλουχία των παθοφυσιολογικών και φαινοτυπικών σταδίων, όπως περιγράφηκε παραπάνω, υπονοεί την παρουσία μιας «κριτικής μάζας» νευρώνων οι οποίοι πρέπει να επιστρατευτούν και να συγχρονιστούν προκειμένου να εκδηλωθούν τα κλινικά συμπτώματα. Ταυτόχρονα, η έκταση και ενδεχομένως και η βαρύτητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από το μέγεθος αυτής της «νευρωνικής μάζας» η οποία εμπλέκεται στην εκδήλωση της νόσου. Κλινικές παρατηρήσεις σχετικά με τον τρόπο επέκτασης της δυστονίας από τη μία περιοχή του σώματος στη γειτονική της δίνουν την εντύπωση μιας σταδιακής επιστράτευσης νευρώνων οι οποίοι ανήκουν σε κυκλώματα τα οποία μπορεί να έχουν όχι μόνο ανατομική αλλά και λειτουργική συνάφεια και τα οποία μπορεί να προβάλλουν σε διαφορετικές φλοϊκές περιοχές. Ο χρόνος που μεσολαβεί ανάμεσα στο περιφερικό εκλυτικό ερέθισμα (πχ τραύμα) και στην εκδήλωση της δυστονίας μπορεί να αντανακλά στο χρόνο που χρειάζεται προκειμένου να επιστρατευτούν και τελικά να συντονιστούν οι νευρώνες της «κριτικής μάζας».

## **5.2. Παθοφυσιολογία της δυστονίας και DBS**

Η ακριβής επίδραση της μακράς διάρκειας, υψηλής συχνότητας διέγερσης (long duration high frequency stimulation–HFS) στα βασικά γάγγλια δεν είναι γνωστή. Η μελέτη τόσο της *in vivo* όσο και της *in vitro* διέγερσης έχει τεχνικούς περιορισμούς, μια και οι καταγραφές της νευρωνικής ηλεκτρικής δραστηριότητας πρέπει να είναι πολύ μεγάλης διάρκειας προκειμένου να εξομοιώσουν τη χρόνια διέγερση του DBS. Επιπλέον η μελέτη της δυστονίας αναπόφευκτα περιορίζεται σε ανθρώπους, ελλείπει ενός αξιόπιστου ζωϊκού μοντέλου.

Καταρχήν είναι σαφές ότι η διέγερση του DBS δεν είναι επιβλαβής για τις παρακείμενες νευρωνικές δομές και πως, παρόλο που λειτουργικά μιμείται τις αντίστοιχες τεχνικές καταστροφής ιστού, όπως λόγω χάρη τη θαλαμοτομή, το ίδιο το DBS δεν προκαλεί ανατομική βλάβη. Ηλεκτρόδια DBS εμφυτευμένα στον υποθαλαμικό πυρήνα (Subthalamic Nucleus-STN) προκάλεσαν μια απώλεια περίπου 5% στο συνολικό αριθμό των κυττάρων του πυρήνα. Όμοια, νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ελάχιστη απώλεια ιστού ως αποτέλεσμα της εμφύτευσης του συστήματος DBS και της ακόλουθης χρόνιας διέγερσης.

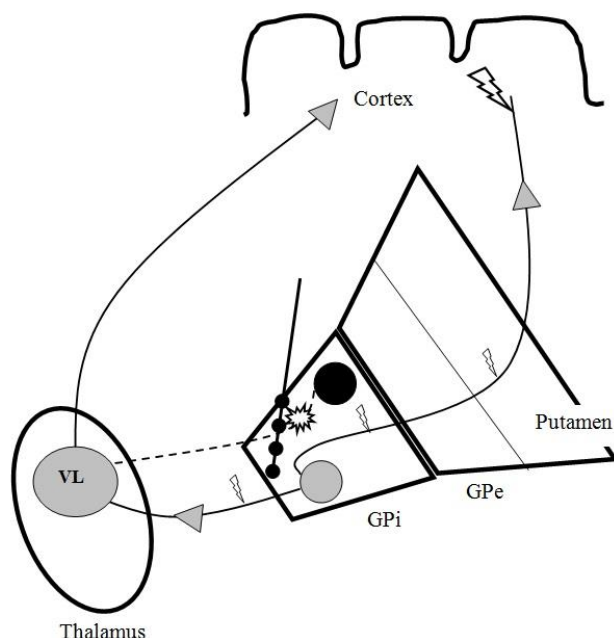
Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το όφελος που παρατηρείται από το DBS δεν είναι ψυχογενές. Παρόλα αυτά, η σαφής βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων ως αποτέλεσμα της διέγερσης δε μπορεί να αποδοθεί μόνο στην ομαλοποίηση του προτύπου (pattern) εκφόρτισης. Υπάρχουν ενδείξεις πως το θεραπευτικό αποτέλεσμα του DBS προκαλείται, πέρα από την ομαλοποίηση του προτύπου εκφόρτισης των νευρώνων, και από μια ταυτόχρονη «σίγαση» της παθολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας. Αυτό υπονοεί πως το DBS προκαλεί μια «λειτουργική βλάβη» του στοχευόμενου ιστού, χωρίς ωστόσο να προκαλεί και ανατομική βλάβη, η οποία καταστέλλει την παθολογική ηλεκτρική δραστηριότητα. Ταυτόχρονα, επάγει τη δημιουργία ενός «νέου» νευρωνικού δικτύου το οποίο ευνοεί τη φυσιολογική μυϊκή λειτουργία.

Είναι γνωστό πως η ηλεκτρική διέγερση των εγκεφαλικών δομών με παλμούς υψηλής συχνότητας διεγείρει τους άξονες περισσότερο από τα σώματα των νευρώνων και πως, γενικά, το απαιτούμενο φορτίο προκειμένου να επιτευχθεί διέγερση είναι μικρότερο για τους άξονες από ότι είναι για τα νευρωνικά σώματα για μια δεδομένη απόσταση. Αυτό προκαλεί τη δημιουργία ορθόδρομων αλλά και ανάδρομων δυναμικών ενεργειών. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως αυτά τα δυναμικά ενεργειών δημιουργούνται κοντά στο σώμα του νευρώνα, στο ύψος του πρώτου κόμβου του Ranvier. Στο σημείο αυτό, το δημιουργούμενο ανάδρομο δυναμικό ενεργειών στον άξονα συγκρούεται με ορθόδρομα ενδογενή δυναμικά τα οποία έχουν χαμηλότερη συχνότητα, με αποτέλεσμα να καταστέλλεται η ενδογενής, φυσική (αλλά ενδεχομένως παθολογική από πλευράς προτύπου και ρυθμού) ηλεκτρική δραστηριότητα του σώματος. Με αυτόν τον τρόπο, το DBS προκαλεί μια αποσύνδεση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του νευρωνικού άξονα από το νευρωνικό σώμα (διεγείροντας το πρώτο και καταστέλλοντας το δεύτερο) προκαλώντας έτσι τη σίγαση της παθολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας. Το προκαλούμενο από το DBS δυναμικό ενεργειών του άξονα ακολουθεί και ορθόδρομη πορεία προς τη νευρική σύναψη όπου εκλύει μετασυναπτικό δυναμικό ενεργειών εντός της ωχράς σφαίρας. Μέσω αυτής της ορθόδρομης διέγερσης, ο ρυθμός και η συχνότητα εκφόρτισης των μετασυναπτικών νευρώνων -και συνεπώς της περιοχής-στόχου της διέγερσης-αλλάζει σε συσχέτιση με το DBS. Παρόλο που η νέα αυτή δημιουργούμενη ηλεκτρική δραστηριότητα δε μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογική, αποδεικνύει πως το DBS έχει την ικανότητα να αντικαταστήσει την ενδογενή ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων των βασικών γαγγλίων με μια άλλη, προκαλούμενη από το ίδιο το DBS. Και παρόλο που η νέα αυτή ηλεκτρική δραστηριότητα δεν είναι από άποψης χαρακτηριστικών φυσιολογική, το πρότυπο εκφόρτισης αλλάζει από «ακανόνιστο» και «άναρχο» σε «ομαδοποιημένο» και «οργανωμένο» προσομοιάζοντας έτσι αυτό των ατόμων χωρίς κινητικές διαταραχές (25-27).

Το DBS έχει όμως, πέρα από την ικανότητα να «σιωπά» νευρώνες και να προκαλεί μετασυναπτικά δυναμικά ενεργειών εντός του πεδίου διέγερσης, την ικανότητα να διεγείρει και άξονες οι οποίοι συνάπτονται με το διεγερόμενο νευρώνα. Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται αξονικά δυναμικά ενεργειών τα οποία καταλήγουν σε απομακρυσμένους νευρώνες. Αυτός ο μηχανισμός ανάδρομης διέγερσης τελικά επηρεάζει φλοιώδη και υποφλοιώδη νευρικά κυκλώματα με περίπλοκους τρόπους (31,32). Αμέσως γίνεται σαφές πως το αποτέλεσμα μια τέτοιας ανάδρομης διέγερσης εξαρτάται άμεσα από τον αριθμό και την χωροταξική κατανομή των διεγερόμενων αξόνων: δυναμικά ενεργειών που ταξιδεύουν μυελωμένους άξονες είναι πολύ πιθανότερο να καταλήξουν να διεγείρουν το νευρικό σώμα (33). Ταυτόχρονα, άξονες οι οποίοι διελάνουν κάθετα στο πεδίο διέγερσης είναι πολύ πιθανότερο να εκπολωθούν, προκαλώντας δυναμικά ενεργειών (33). Είναι επίσης ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι συχνότητες οι

οποίες χρησιμοποιούνται στο DBS είναι όμοιες με αυτές οι οποίες χρησιμοποιούνται για να προκαλέσουν πλαστικές μεταβολές στις συνάψεις διέγερσης σε αρκετές διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου (36-38). Είναι γνωστό πώς ένα μεγάλο φάσμα συχνοτήτων DBS έχει την ικανότητα να προκαλέσει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, πολύ χαμηλές (<30Hz) ή πολύ υψηλές (>220Hz) συχνότητες φαίνεται να έχουν ελάχιστη ευεργετική επίδραση. Συνεπώς, ο ρόλος της «συναπτικής αναδιοργάνωσης» και της «πλαστικότητας» πρέπει να είναι αρκετά σημαντικός.

Συνοψίζοντας, φαίνεται πως κατά την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ανάδρομα δυναμικά ενεργείας συγκρούονται με τα ενδογενή ορθόδρομα δυναμικά μπλοκάροντας έτσι την αποκλίνουσα ηλεκτρική δραστηριότητα στην περιοχή διέγερσης εντός των βασικών γαγγλίων. Ταυτόχρονα, ορθόδρομα δυναμικά προκαλούμενα (αλλά και επηρεαζόμενα ως προς τη συχνότητα και το ρυθμό τους) από τη διέγερση διαλαύνουν τους νευρικούς άξονες και προκαλούνε μετασυναπτικά δυναμικά ενεργείας. Το αποτέλεσμα αυτής της τοπικής διέγερσης είναι ο συγχρονισμός των μετασυναπτικών νευρώνων και η μεταβολή του προτύπου εκφόρτισης στα νευρικά κυκλώματα εντός του πεδίου διέγερσης. Παράλληλα, ανάδρομα δυναμικά ταξιδεύουν προσαγωγούς άξονες και καταλήγουν να διεγείρουν απομακρυσμένους νευρώνες προκαλώντας έτσι πλαστική συναπτική αναδιοργάνωση σε φλοϊκό και υποφλοϊκό επίπεδο (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4:** Σχηματική παράσταση του μηχανισμού δράσης του DBS. Ο μαύρος κύκλος εντός της ωχράς σφαίρας (GPi) παριστά περιοχή παθολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας υπο τη μορφή ενός ανώμαλου προτύπου εκφόρτισης. Η γκρι περιοχή παριστά περιοχή φυσιολογικής δραστηριότητας. Δυναμικά DBS συγκρούονται με τα ενδογενή δυναμικά της αποκλίνουσας, παθολογικής περιοχής, «σιωπώντας» τη (διακεκομμένη γραμμή).



Ταυτόχρονα, το DBS επάγει ορθόδρομη δραστηριότητα προς το θάλαμο και αντίδρομη δραστηριότητα προς το φλοιό και απομακρυσμένες υποφλοιώδεις περιοχές (ενεργοποίηση και όχι ανάσχεση αυτών). Ο παλμός του DBS μέσω συντονισμού ενισχύει το σχήμα των απομακρυσμένων νευρικών κυκλωμάτων τα οποία επηρεάζει (γκρί βέλη).

Είναι γνωστό πως το θεραπευτικό αποτέλεσμα του DBS στη δυστονία μπορεί να είναι καθυστερημένο με τα τελικά κλινικά αποτελέσματα να εμφανίζονται αρκετές εβδομάδες ή και μήνες μετά τη διέγερση. Ταυτόχρονα, φαίνεται πως υπάρχει μια «διφασική» απάντηση της νόσου στο DBS, υπό την έννοια ότι μερικά από τα συμπτώματα της δυστονίας, ιδιαίτερα αυτά με προέχον το «φασικό» (Phasic) κινητικό στοιχείο, απαντάνε στη διέγερση νωρίτερα από ότι τα «τονικά» (Tonic) κινητικά συμπτώματα, τα οποία αποδεικνύονται πιο ανθεκτικά στον εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό (40). Δεν αποκλείεται αυτή η διφασική απάντηση να της δυστονίας στον εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό της ωχράς σφαίρας να αντανακλά την ίδια τη διφυή φύση της παθοφυσιολογίας της δυστονίας: Η αρχική, πρόιμη κλινική απάντηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της άμεσης καταστολής του παθολογικού σήματος εντός των βασικών γαγγλίων και του κυκλώματος βασικά γάγγλια-θάλαμος-φλοιός. Η όψιμη κλινική βελτίωση είναι πιθανό να είναι αποτέλεσμα της συναπτικής αναδιοργάνωσης, δηλαδή αποτέλεσμα ενός μηχανισμού πλαστικότητας, που διαρκεί εβδομάδες ή και μήνες, για να ολοκληρωθεί (4). Ο μηχανισμός με τον οποίο το DBS επηρεάζει της νευρικές δομές, όπως περιγράφηκε πιο πάνω, ενισχύει αυτήν την υπόθεση: Η απόσβεση του παθολογικού σήματος/θορύβου (noisy signal) συμβαίνει λόγω της καταστολής της παθολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας των παρακείμενων νευρώνων και της αποσύνδεσης της εκφόρτισης των αξόνων από τα νευρικά σώματα, πιθανώς δε και από την ευόδωση ενός επαγωγικού μετασυναπτικού συγχρονισμού. Η αναδιοργάνωση των νευρικών κυκλωμάτων από την άλλη είναι ενδεχομένως αποτέλεσμα πλαστικών μεταβολών οι οποίες προκαλούνται από την ανάδρομη διέγερση απομακρυσμένων νευρώνων (ανάμεσά τους και φλοιϊκών) με συχνότητες οι οποίες ευνοούν τη συναπτική αναδιοργάνωση. Ο χρόνος που απαιτείται μέχρι να υποχωρήσουν τα «τονικά» συμπτώματα αντιστοιχεί στο χρόνο που απαιτείται για να ολοκληρωθεί η οργάνωση αυτού του «νέου» δικτύου συνάψεων. Είναι ενδιαφέρον πως παρόλο που το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα του DBS στη δυστονία χρειάζεται μήνες, συχνά τα συμπτώματα της νόσου εκδηλώνονται σε όλη τους τη βαρύτητα λίγο μετά τη διακοπή της διέγερσης. Έχει δε αναφερθεί πως είναι τα «φασικά» συμπτώματα αυτά που εμφανίζονται πρώτα, ακολουθούμενα από τα «τονικά» συμπτώματα (41). Ωστόσο, η δυστονία βελτιώνεται στο σύνολό της λίγο μετά την επανεργοποίηση του συστήματος DBS (42). Οι παραπάνω παρατηρήσεις ενισχύουν τη υπόθεση για τη διττή δράση του εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού: όταν ενεργοποιείται το σύστημα, μηχανισμοί πλαστικότητας ομαλοποιούν την κίνηση εντός μερικών εβδομάδων. Μόλις το DBS σταματήσει, η δυστονία επανεμφανίζεται, επειδή το νέο αυτό δίκτυο δεν είναι μόνο προκαλούμενο αλλά και εξαρτώμενο από τη χρόνια

διέγερση. (4). Όταν το σύστημα DBS επανενεργοποιηθεί, τα συμπτώματα βελτιώνονται γρήγορα, επειδή το «νέο» κύκλωμα υπάρχει ήδη σε κάποιο βαθμό και μπορεί να αποκατασταθεί γρήγορα με τη διέγερση υψηλής συχνότητας. Παρατεταμένη ύφεση των συμπτωμάτων παρά τη διακοπή της διέγερσης έχει επίσης αναφερθεί (43). Αυτές οι περιπτώσεις ενδεχομένως να αντανakλούν την ικανότητα του χρόνιου εγκεφαλικού ερεθισμού να προκαλεί πλαστικές μεταβολές, κάποιες προφανώς αρκετά σταθερές και ίσως μόνιμες, οι οποίες κάποια στιγμή καθιστούν την ανάγκη του χρόνιου ερεθισμού περιττή. Μπορεί κανείς να υποθέσει με ασφάλεια πως η αναλογία παθολογικού σήματος (Noisy Signal) και παθολογικών πλαστικών μεταβολών σε κάθε ασθενή είναι αυτή που τελικά θα καθορίσει ποιοι ασθενείς και σε τι βαθμό θα έχουν πρόωμη ή όψιμη βελτίωση και, τελικά, ποιοι ασθενείς έχουν πιθανότητα να απαλλαγούν κάποια στιγμή από το σύστημα DBS διατηρώντας ένα μέρος ή και ολόκληρη την κλινική βελτίωση.

Δεδομένου του ότι το GPi-DBS προκαλεί μια «λειτουργική τομή-functional lesion» σιωπώντας τα νευρικά σώματα ενώ ταυτόχρονα προκαλεί στην περιοχή-στόχο μια ηλεκτρική δραστηριότητα η οποία ομοιάζει της φυσιολογικής, θα περίμενε κανείς ότι το DBS είναι ανώτερο της ωχροτομής (pallidotomy) στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της δυστονίας, μια και δρα σε πολλαπλά επίπεδα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από την ωχροτομή και από τον εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό είναι απολύτως συγκρίσιμα (44-46). Παρατηρήσεις σαν κι αυτές δημιουργούν την αίσθηση πως στην πραγματικότητα η σίγαση του παθολογικού σήματος, του λεγόμενου «θορύβου», είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας σε αυτές τις επεμβάσεις νευροτροποποίησης. Άσχετα από το εάν πραγματικά ισχύει μια τέτοια υπόθεση, μπορεί κανείς να πει με ασφάλεια ότι τόσο η διέγερση της ωχράς σφαίρας, όσο και η ωχροτομή δημιουργούν ένα περιβάλλον το οποίο επιτρέπει να αναδυθούν και να επικρατήσουν φυσιολογικά πρότυπα ηλεκτρικής δραστηριότητας, ευνοώντας παράλληλα τη συναπτική πλαστικότητα. Οτιδήποτε και να ισχύει, είναι γεγονός πως πρέπει να υπάρχει ένα συγκεκριμένο «θεραπευτικό παράθυρο» προκειμένου το DBS να δράσει και να φέρει αποτελέσματα. Δεδομένης της τεράστιας φαινοτυπικής ποικιλομορφίας της νόσου, είναι ασφαλές να υποθέσει κανείς πως αυτό το θεραπευτικό παράθυρο είναι διαφορετικό για κάθε ασθενή, ακόμα και για ασθενείς με παρόμοια συμπτώματα (47). Ο λόγος είναι ότι η ατελείωτη φαινοτυπική ποικιλία της νόσου υπονοεί μια διαφορετική εμπλοκή των διαφόρων κινητικών υπο-κυκλωμάτων για κάθε φαινότυπο και επομένως έναν ατελείωτο αριθμό παθολογικών ηλεκτρικών σημάτων. Υπό το πρίσμα αυτό, είναι αναμενόμενο πως ασθενείς με λιγότερα συμπτώματα και μικρότερη κινητική επιβάρυνση (έτσι όπως αυτή αντανakλάται στις διάφορες κλίμακες δυστονίας) έχουν και τη μεγαλύτερη κλινική βελτίωση μετά το χειρουργείο (48).

Αυτός ο πιθανός μηχανισμός δράσης του DBS, όπως περιγράφηκε παραπάνω, ευνοεί την τάση πρόωμης αντιμετώπισης της δυστονίας μέσω του εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού. Εάν

η δυστονία είναι πράγματι μια διαδικασία σταδιακής επιστράτευσης αλληλοεξαρτώμενων νευρώνων και νευρωνικών κυκλωμάτων σε ένα αποκλίνον πρότυπο εκφόρτισης και η συμπτωματολογική εξέλιξη της νόσου αποτέλεσμα αυτής της σταδιακής επιστράτευσης, τότε το DBS ίσως να είναι σε θέση να ανασχέσει αυτή τη διαδικασία. Η εγκυρότητα αυτής της υπόθεσης πιθανώς αντανακλάται από τις μελέτες οι οποίες τονίζουν ότι η μικρή διάρκεια νόσου είναι θετικός προγνωστικός παράγοντας για την αποτελεσματικότητα του DBS (48-51). Όσο η φυσική πορεία της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστη, το τι είναι «πρώιμη» και τι «όψιμη» θεραπεία θα είναι μάλλον ασαφές. Όπως και να έχει, φαίνεται πως δεν υπάρχει κάποιο ηλικιακό όριο· παιδιά μπορούν να επωφεληθούν, όσο και ενήλικες. (52). Ίσως θα μπορούσε να υποστηριχθεί πως λόγω της συνεχιζόμενης ανάπτυξης του κρανίου, παιδιά κάτω των τριών ετών δε θα πρέπει να χειρουργούνται (50). Η ανάπτυξη του κρανίου θα μετατόπιζε τα ηλεκτρόδια του συστήματος –τα οποία είναι αγκυρωμένα κατά κανόνα στο μετωπιαίο οστό, λίγο μπροστά από τη στεφανιαία ραφή- και θα τα έθετε εκτός της περιοχής στόχου. Πέρα όμως από αυτή την εξαίρεση, δε φαίνεται να υπάρχει λόγος να μην προχωρήσει κανείς σε DBS όταν πια οι φαρμακευτική αγωγή έχει αποτύχει.



## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **1. Εισαγωγή**

Στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (DBS) της ωχράς σφαίρας (Globus Pallidus internus – GPi) με τη χρήση ενός οκταπολικού ηλεκτροδίου σταθερής έντασης για την αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής δυστονίας.

## **2. Στόχοι της μελέτης**

### **2.1. Πρωτεύων στόχος**

Αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης της ωχράς σφαίρας με τη χρήση οκταπολικού ηλεκτροδίου σταθερής έντασης, χρησιμοποιώντας καθιερωμένες κλίμακες δυστονίας.

### **2.2. Δευτερεύοντες στόχοι**

- Προσδιορισμός του είδους και της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Αξιολόγηση της Ποιότητας Ζωής.
- Αξιολόγηση του Πόνου, χρησιμοποιώντας την Visual Analog Scale (VAS)

## **3. Εμφυτεύματα**

Για την παρούσα κλινική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα εμφυτευόμενα υλικά:

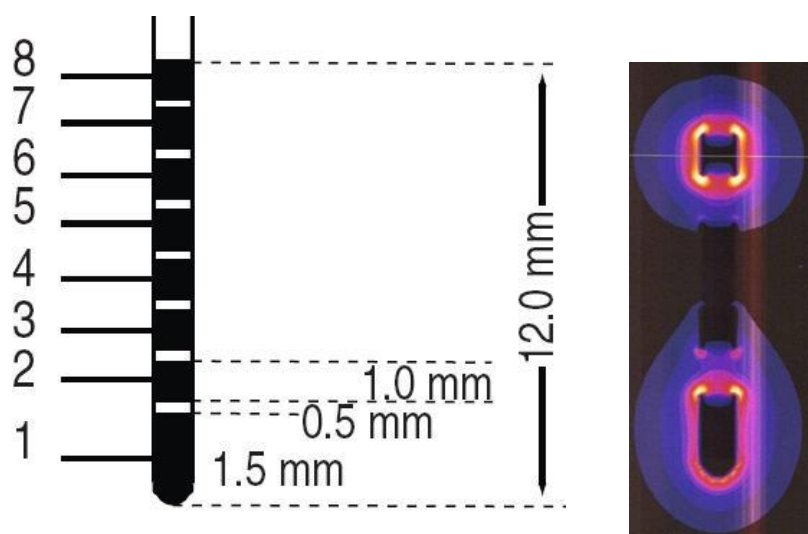
### **3.1. Εμφυτευόμενη Γεννήτρια Παλμών Libra DBS Model 6608**

Η Γεννήτρια Παλμών Libra 6608 (IPG) είναι μια γεννήτρια οκτώ (8) υποδοχών, σχεδιασμένη, ώστε να συνδέεται είτε με ένα τετραπολικό ηλεκτρόδιο είτε με ένα οκταπολικό ηλεκτρόδιο. Τροφοδοτείται από μια μπαταρία κλεισμένη αεροστεγώς σε ένα περίβλημα τιτανίου και χρησιμοποιεί ένα ενσωματωμένο κύκλωμα για τη δημιουργία των ηλεκτρικών παλμών διέγερσης, για την διατήρηση του προγράμματος διέγερσης και για την επικοινωνία με τη συσκευή προγραμματισμού. Η γεννήτρια είναι ενσωματωμένη σε μία βιοσυμβατή θήκη παλυρενίου (polyurethane), ώστε να αποφεύγονται αντιδράσεις τύπου ξένου σώματος μετά την εμφύτευση, αλλά και να μη διεγείρονται οι πέριξ μυς από τους ηλεκτρικούς παλμούς. Μια μικρή οπή αυτής της θήκης επιτρέπει την έκθεση ενός μικρού τμήματος του περιβλήματος τιτανίου, το οποίο, σε εκείνο το σημείο, μπορεί να λειτουργεί ως άνοδος, εάν αυτό απαιτηθεί από τις παραμέτρους προγραμματισμού.

### **3.2. Τα οκταπολικά ηλεκτρόδια DBS (Models 6183 και 6185)**

Τα οκταπολικά ηλεκτρόδια Libra-ANS έχουν οκτώ επαφές διέγερσης και αποτελούν τα πρώτα ηλεκτρόδια εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού παγκοσμίως, τα οποία διαθέτουν περισσότερες από τέσσερις επαφές διέγερσης. Κάθε επαφή (πόλος) έχει μήκος 1mm, με εξαίρεση της κορυφαίας επαφής (No 1), η οποία βρίσκεται στην άκρη του ηλεκτροδίου και έχει

μήκος 1,5mm. Η απόσταση ανάμεσα σε δύο επαφές είναι 0,5mm και το συνολικό μήκος του άκρου διέγερσης είναι 12mm. Η διάμετρος του ηλεκτροδίου είναι 1,4mm και το συνολικό μήκος 30cm ή 40 cm, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο μοντέλο. Κάθε επαφή διέγερσης (πόλος) είναι συνδεδεμένη με ένα καλώδιο από κράμα πλατίνας και ιριδίου για τη μεταφορά των παλμών διέγερσης από την γεννήτρια προς τον στόχο. Το ίδιο το ηλεκτρόδιο αποτελείται από ένα σώμα πολυουρεθανίου. Χάρη στη διαμόρφωση της κορυφαίας επαφής, το άκρο του ηλεκτροδίου είναι σε θέση να διεγείρει («ενεργό άκρο»-active tip), προβάλλοντας ένα πεδίο διέγερσης «δίκην σταγόνας» (Εικόνα 5).



**Εικόνα 5:** Διαμόρφωση του οκταπολικού ηλεκτροδίου της μελέτης και του δημιουργούμενου πεδίου διέγερσης.

### 3.3. Επεκτάσεις ηλεκτροδίων DBS (Model 6385 και 6386)

Οι επεκτάσεις είναι σχεδιασμένες, ώστε να συνδέουν το ηλεκτρόδιο διέγερσης με τη γεννήτρια, επιτρέποντας έτσι την εμφύτευση της γεννήτριας σε απομακρυσμένη περιοχή του σώματος. Η κατασκευή των επεκτάσεων είναι παρόμοια με αυτή των ηλεκτροδίων, αποτελούμενα από ένα «σώμα» πολυουρεθανίου εντός του οποίου βρίσκονται τα οκτώ καλώδια πλατίνας-ιριδίου, τα οποία μεταφέρουν τον παλμό διέγερσης.

### 3.4. Συσκευή προγραμματισμού

Πρόκειται για μια συσκευή χειρός, τροφοδοτούμενη από απλές μπαταρίες τύπου AA. Η συσκευή προγραμματισμού είναι συνδεδεμένη μέσω ενός καλωδίου με μια πλάκα προγραμματισμού η οποία -κατά τη διάρκεια του προγραμματισμού ή του ελέγχου της γεννήτριας- τοποθετείται απευθείας πάνω στον ασθενή, αντίστοιχα προς το σημείο εμφύτευσης της γεννήτριας, επιτρέποντας έτσι την επικοινωνία με τη γεννήτρια. Η επικοινωνία εξασφαλίζεται μέσω ραδιοσυχνότητας χαμηλής συχνότητας. Η συσκευή προγραμματισμού δίνει τη δυνατότητα ελέγχου και μεταβολής των παραμέτρων διέγερσης δηλαδή των επαφών



διέγερσης (1 έως 8 ή συνδυασμούς τους), της πολικότητας (μονοπολική ή διπολική), της έντασης, της συχνότητας και του εύρους παλμού. Παράλληλα δίνει πληροφορίες για την κατάσταση του κυκλώματος διέγερσης, την αντίστασή του και το υπόλοιπο της μπαταρίας.

### 3.5. Συσκευή ελέγχου ασθενούς QuikLink Controller™ (Model 3860)

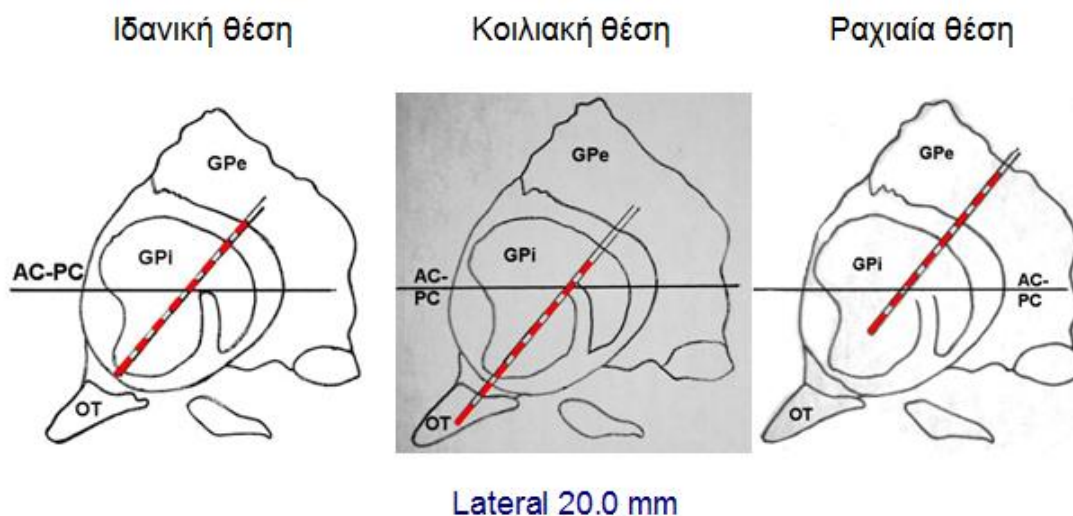
Πρόκειται για μια φορητή συσκευή, η οποία επιτρέπει στον ασθενή να ενεργοποιεί/απενεργοποιεί τη γεννήτρια. Επιπλέον παρέχει βασικές πληροφορίες για την κατάσταση της γεννήτριας και της μπαταρίας.

## 4. Αιτιολόγηση της μελέτης

### 4.1. Θεωρητικά πλεονεκτήματα του νέου οκταπολικού ηλεκτροδίου

#### 4.1.1. Μεγαλύτερο περιθώριο σφάλματος

Θεωρητικά, το νέο οκταπολικό ηλεκτρόδιο επιτρέπει μεγαλύτερο περιθώριο σφάλματος κατά την εμφύτευση (Εικόνα 6): Υπό ιδανικές συνθήκες εμφύτευσης, επτά από τις οκτώ επαφές του ηλεκτροδίου βρίσκονται μέσα στην έσω ωχρά σφαίρα, με την κορυφαία επαφή να βρίσκεται στο οπίσθιο-κοιλιακό τμήμα της GPi, ελάχιστα χιλιοστά πάνω από την οπτική ακτινοβολία και την επαφή No 8 εντός της έσω μυελικής ζώνης (medial medullary lamina) (Εικόνα 6<sup>α</sup>). Στην περίπτωση όπου το ηλεκτρόδιο έχει τοποθετηθεί υπερβολικά κοιλιακά, με την κορυφαία επαφή εντός της οπτικής ακτινοβολίας, εξακολουθεί θεωρητικά να υπάρχει ένας επαρκής αριθμός επαφών εντός της έσω ωχράς σφαίρας, προσφέροντας επαρκείς επιλογές διέγερσης της οπίθιας-κοιλιακής μοίρας της, (Εικόνα 6β). Ακόμα όμως και στην περίπτωση όπου το ηλεκτρόδιο έχει εμφυτευθεί υπερβολικά κεφαλικά, το ενεργό άκρο (επαφή No 1) θα είναι σε θέση να προβάλλει ένα σταγονοειδές πεδίο διέγερσης προς την οπίσθια-κοιλιακή μοίρα της GPi, διεγείροντας έτσι επαρκώς την περιοχή ενδιαφέροντος (Εικόνα 6γ).

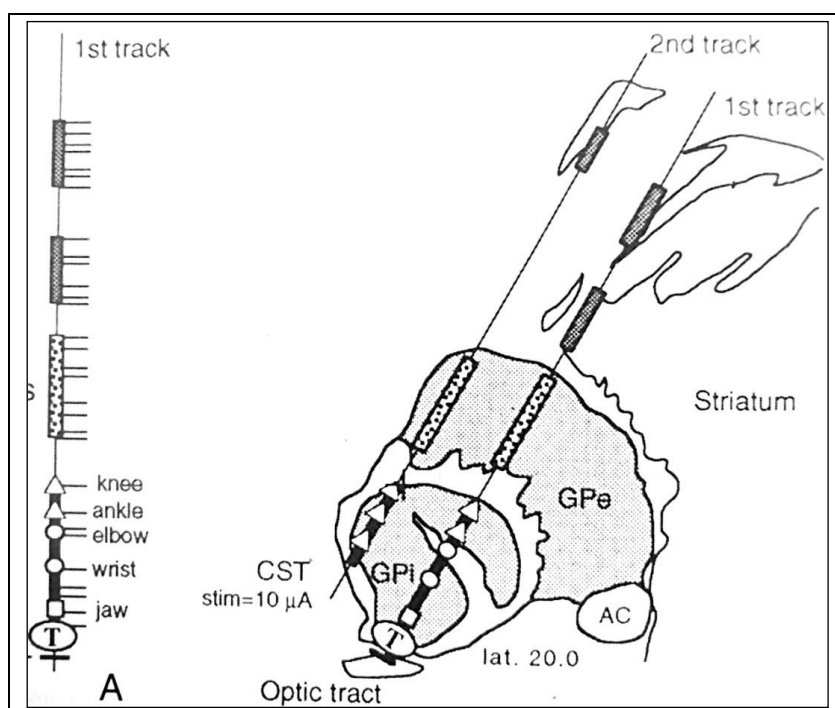


Εικόνα 6 (α-γ): Βλ. Κείμενο

#### 4.1.2. Σωματοτοπική διέγερση

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα προσφέρουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις για την ύπαρξη μιας σωματοτοπικής οργάνωσης των νευρώνων της έσω ωχράς σφαίρας. Αν και στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετά αντικρουόμενα δεδομένα, φαίνεται πως η ραχιαία (άνω και οπίσθια) μοίρα της ωχράς σφαίρας περιλαμβάνει περισσότερα κιναισθητικά κύτταρα για τα κάτω άκρα, ενώ η κοιλιακή μοίρα (πρόσθια και κάτω) καθ' υπεροχή κιναισθητικά κύτταρα για τα άνω άκρα. Παρόλο που τα δεδομένα αυτά προέρχονται κυρίως από καταγραφές μικροηλεκτροδίων, και επομένως αφορούν μεμονωμένα κύτταρα ή ομάδες κυττάρων, είναι πιθανό να υπάρχει σωματοτοπία και στην οργάνωση των επιμέρους νευρωνικών κυκλωμάτων της ωχράς σφαίρας, κυκλωμάτων που ρυθμίζουν τις κινήσεις συγκεκριμένων μυών ή ομάδων μυών.

Θεωρητικά, το οκταπολικό ηλεκτρόδιο της μελέτης, λόγω της κατασκευής του (μεγάλος αριθμός μικρών επαφών σε πυκνή διάταξη, με ικανότητα ημιαυτόνομης διέγερσης κάθε επαφής) θα μπορούσε ενδεχομένως να πετύχει «σωματοτοπική διέγερση», δηλαδή στοχευμένο ερεθισμό μιας συγκεκριμένης και περιορισμένης περιοχής της GPi ανάλογα με την κατανομή των συμπτωμάτων του εκάστοτε ασθενούς (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Σωματοτοπική οργάνωση των νευρωνικών κυκλωμάτων εντός της ωχράς σφαίρας.

#### 4.1.3. Ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών διέγερσης

Λόγω του αριθμού των επαφών αλλά και της πυκνής διάταξης, ο αριθμός των πιθανών συνδυασμών ενεργών επαφών είναι πολύ μεγάλος. Αυτό επιτρέπει στον κλινικό ιατρό μικρομεταβολές του εύρους και της διαμόρφωσης του πεδίου διέγερσης κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγονται οι παρενέργειες της διέγερσης, διατηρώντας ωστόσο το κλινικό αποτέλεσμα. Κλασικά, η αντιμετώπιση μιας παρενέργειας διέγερσης περιλαμβάνει την αλλαγή της διαμόρφωσης του πεδίου διέγερσης (πχ από σφαιρικό σε ελλειπτικό) ή την ελάττωση της τάσης (και κατά συνέπεια της έντασης) διέγερσης. Δευτερευόντως υπάρχει η δυνατότητα μεταβολής της συχνότητας και του εύρους παλμού. Στα συνηθισμένα τετραπολικά ηλεκτρόδια, τέτοιες μεταβολές (πχ αλλαγή της διέγερσης από μονοπολική σε διπολική, αλλαγή των ενεργών επαφών κλπ) μπορούν να προκαλέσουν μεγάλες μεταβολές του πεδίου διέγερσης και ως εκ τούτου απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Το οκταπολικό ηλεκτρόδιο της μελέτης επιτρέπει θεωρητικά μικρομεταβολές (fine-tuning) οι οποίες ενώ είναι αρκετά σημαντικές, ώστε να σιγάσουν την παρενέργεια διέγερσης, ταυτόχρονα διατηρούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα

#### **4.2 Θεωρητικά πλεονεκτήματα της διέγερσης σταθερής έντασης (Constant Current Stimulation)**

Μέχρι τώρα το DBS περιλάμβανε διέγερση σταθερής τάσης (V) και όχι σταθερής έντασης (I). Ωστόσο οι δύο αυτές μορφές διέγερσης, παρότι παρόμοιες, δεν είναι ταυτόσημες. Υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο συμβαίνουν αλλαγές στη συνολική αντίσταση (Impedance/R) του κυκλώματος διέγερσης οι οποίες προκαλούνται από τον τραυματισμό των ιστών κατά την είσοδο του ηλεκτροδίου και από τη διαδικασία επούλωσης/γλοιώσης που ακολουθεί. Αυτές οι πρώιμες μεταβολές της αντίστασης προκαλούν διακυμάνσεις του πεδίου διέγερσης και συνεπώς του διεγερόμενου ιστού. Είναι προφανές ότι λόγω της σχέσης  $I=V/R$ , μεταβολές της αντίστασης (R) προκαλούν και μεταβολές της έντασης (I) για μια δεδομένη τάση διέγερσης (V). Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι περισσότεροι γιατροί προτιμούν να καθυστερούν την ενεργοποίηση του συστήματος DBS για μερικές εβδομάδες, έως ότου ολοκληρωθεί η διαδικασία των πρώιμων μετεγχειρητικών μεταβολών. Δεν αποκλείεται δομικές μικρομεταβολές (γλοιώση) των ιστών γύρω από το ηλεκτρόδιο να συμβαίνουν και χρονίως, ως αποτέλεσμα της διέγερσης. Όλα τα παραπάνω ενισχύουν την πεποίθηση ότι η διέγερση σταθερής έντασης μπορεί να προσφέρει ένα πεδίο διέγερσης πιο σταθερό και συνεπώς μικρότερες διακυμάνσεις του θεραπευτικού αποτελέσματος τόσο στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο όσο και στη φάση της χρόνιας διέγερσης. Αυτό πρακτικά σημαίνει δυνατότητα πρώιμης ενεργοποίησης του συστήματος DBS, ενδεχομένως μικρότερο αριθμό μετεγχειρητικών ρυθμίσεων μέχρι την επίτευξη του βέλτιστου δυνατού

θεραπευτικού αποτελέσματος και μικρότερες διακυμάνσεις του κλινικού αποτελέσματος της διέγερσης.

## **5. Σχεδιασμός της μελέτης**

Η μελέτη (07-07DY) έλαβε την έγκριση της επιστημονικής επιτροπής του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» (Ημ. Υποβολής 08.06.2009), της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (Ημ. Υποβολής 06.05.2009), του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ, Αίτηση #19936, Ημ. Υποβολής 13.05.2009, Ημ. Έγκρισης 26.08.2009). Σχεδιάστηκε ως προοπτική, μη-τυχαιοποιημένη, μονοκεντρική μελέτη ενός έτους με τους ασθενείς να αποτελούν την ομάδα ελέγχου. Περιλήφθηκαν βάσει πρωτοκόλλου δέκα (10) ασθενείς. Και οι δέκα υποβλήθηκαν σε DBS (σύνολο δεκαεννέα ηλεκτρόδια). Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη στον ένα χρόνο, συμπληρώνοντας το σύνολο των προβλεπόμενων επισκέψεων ελέγχου και αξιολόγησης (follow-up visits).

Κάθε ασθενής που πληρούσε τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ενημερωνόταν για αυτή από τους κύριους ερευνητές (Καθηγητής Δαμιανός Σακάς, Λάμπης Σταυρινού) με το ερώτημα της συμμετοχής. Αφού ο ασθενής υπέγραφε το έντυπο συγκατάθεσης, γινόταν ένας ενδεδειγμένος κλινικός και παρακλινικός έλεγχος (φάση αρχικής εκτίμησης – baseline evaluation) στο πέρας της οποίας γινόταν η εμφύτευση του συστήματος DBS, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η αρχική φάση εκτίμησης περιλάμβανε εισαγωγή στη Νευροχειρουργική κλινική του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» για διάστημα περίπου μιας εβδομάδας οπότε και διενεργούνταν νευροψυχολογικός έλεγχος, καρδιολογικός έλεγχος, νευροφυσιολογικός έλεγχος (Ηλεκτρομυογράφημα και Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα), οφθαλμολογική εξέταση (προς αποκλεισμό δακτυλίου Keiser-Fleischer), ψυχιατρική και νευρολογική εκτίμηση και, τέλος, Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging - MRI).

Δύο ημέρες μετά την εμφύτευση γινόταν η ενεργοποίηση του συστήματος DBS. Η συνήθης πρακτική είναι η ενεργοποίηση του συστήματος τουλάχιστο μια εβδομάδα μετά την επέμβαση εμφύτευσης. Ο λόγος είναι οι πρώιμες μετεγχειρητικές μεταβολές του εγκεφαλικού ιστού στην περιοχή εμφύτευσης, οι οποίες επηρεάζουν την αντίσταση των ιστών και ως εκ τούτου την ένταση του ρεύματος διέγερσης για μια δεδομένη τάση διέγερσης. Το δοκιμαζόμενο σύστημα Libra, ωστόσο, παρέχει δυνατότητα διέγερσης σταθερής έντασης, προσαρμόζοντας την τάση στην αντίσταση του κυκλώματος, όπως αυτή μεταβάλλεται στο χρόνο. Μετά την ενεργοποίηση του συστήματος (Ημέρα 0), οι ασθενείς παρακολουθούνταν νοσηλευόμενοι για οκτώ ημέρες (Ημέρα 0 έως Ημέρα 7), με μια συνεδρία προγραμματισμού κάθε ημέρα. Κάθε συνεδρία περιλάμβανε μια διαφορετική ρύθμιση. Την πρώτη ημέρα (Ημέρα 0/ενεργοποίηση του συστήματος) γινόταν μια «ανιχνευτική διέγερση – scouting stimulation» με στόχο τον προσδιορισμό των ακραίων παραμέτρων διέγερσης (ενεργές επαφές, ένταση, συχνότητα, εύρος

παλμού), δηλαδή των παραμέτρων εκείνων που προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη διέγερση. Οι υπόλοιπες συνεδρίες προγραμματισμού (Ημέρα 1 έως 7) κινούταν μέσα στο εύρος ρυθμίσεων όπως αυτό προσδιοριζόταν από τις ακραίες παραμέτρους διέγερσης. Οι ασθενείς καλούταν να χρησιμοποιούν ένα καθημερινό ημερολόγιο στο οποίο κατέγραφαν τις εντυπώσεις και εμπειρίες τους από τη διέγερση και βαθμολογούσαν στο τέλος της ημέρας κάθε διέγερση ξεχωριστά. Η ρύθμιση με τα καλύτερα αποτελέσματα για τον ασθενή επιλεγόταν ως «τελική» ρύθμιση (Ημέρα 7).

Οι ασθενείς αξιολογούταν κλινικά στις τέσσερις και οκτώ εβδομάδες και έπειτα στους έξι, εννιά και δώδεκα μήνες για ένα σύνολο πέντε προγραμματισμένων επισκέψεων ανά ασθενή. Η αξιολόγηση γινόταν από δύο κλινικούς ιατρούς, ο καθένας από τους οποίους εξέταζε και αξιολογούσε τον ασθενή ανεξάρτητα από τον άλλο (blinded evaluation). Κάθε συνεδρία αξιολόγησης βιντεοσκοπούταν και ο δεύτερος ιατρός έκανε την αξιολόγηση μέσω του βιντεοσκοπημένου υλικού, ώστε να αυξηθεί η αντικειμενικότητα της αξιολόγησης. Όπου υπήρχαν διαφορές στα αποτελέσματα ανάμεσα στους δύο εξεταστές υιοθετούνταν μια «τιμή συμφωνίας – consensus score» κατόπιν συνεννόησης. Πέρα από τις πέντε προγραμματισμένες επισκέψεις, οι ασθενείς μπορούσαν να επισκεφθούν τον ιατρό τους όσες φορές αυτό ήταν απαραίτητο (πχ για βελτιστοποίηση των παραμέτρων προγραμματισμού) χωρίς όμως, να είναι απαραίτητη η καταγραφή της αξιολόγησης των επισκέψεων αυτών.

## **6. Επιλογή ασθενών**

### **6.1. Κριτήρια συμμετοχής**

- Ικανότητα κατανόησης του εντύπου συγκατάθεσης και αυτοβουλία συγκατάθεσης
- Άνδρας ή γυναίκα (μη-έγκυος) ηλικίας 18-69 ετών
- Διάγνωση φαρμακοανθεκτικής ιδιοπαθούς δυστονίας (εστιακής, τμηματικής ή γενικευμένης).
- Καταγεγραμμένη αποτυχία επαρκούς φαρμακευτικής θεραπείας με λεβοντόπα, αντιχολινεργικά, μπακλοφένη, κλοναζεπάμη και τετραβεναζίνη. Ως «επαρκής» ορίζεται η θεραπεία διάρκειας τουλάχιστο τριών μηνών.
- Τιμή MMSE (Mini-Mental State Examination) μεγαλύτερη ή ίση του 25.
- Τιμή BDI (Beck Depression Inventory) μικρότερη του 25.
- Απουσία αντενδείξεων κατόπιν ψυχιατρικής εκτίμησης.
- Πιθανά συμπαρομαρτούντα νοσήματα πρέπει να είναι σταθερά και υπό έλεγχο για τουλάχιστο ένα χρόνο. Νοσήματα τα οποία απαιτούν ή ενδέχεται να απαιτήσουν χημειοθεραπεία ή κορτιζονοθεραπεία αποκλείονται.

- Ο ασθενής πρέπει να είναι διατεθειμένος να συμμορφωθεί με τις απαιτήσεις της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, όπως αυτές καθορίζονται από το πρωτόκολλο της μελέτης.
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να είναι διατεθειμένες να χρησιμοποιούν επαρκείς μεθόδους αντισύλληψης.

## 6.2. Κριτήρια αποκλεισμού

- Αδυναμία κατανόησης του εντύπου συγκατάθεσης και απουσία αυτοβουλίας συγκατάθεσης.
- Δευτεροπαθής δυστονία οποιασδήποτε μορφής.
- Δομικές ανωμαλίες στη Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου με πιθανή κλινική συσχέτιση.
- Εγκεφαλική ατροφία.
- Παρουσία δακτυλίου Kayser-Fleisher στην οφθαλμολογική εξέταση σχισμοειδούς λυχνίας.
- Νόσος Wilson επιβεβαιωμένη με προσδιορισμό  $\text{Cu}^{++}$  στα ούρα εικοσιτετραώρου.
- Μείζονα καταθλιπτική ή μείζονα ψυχιατρική διαταραχή.
- Κατάχρηση αλκοόλ ή άλλης εξαρτησιογόνου ουσίας πλην νικοτίνης τους τελευταίους έξι μήνες ή εξάρτηση από αλκοόλ ή ναρκωτικές ουσίες τους τελευταίους δώδεκα μήνες.
- Καρδιαγγειακά νοσήματα με παρουσία στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ανάγκη χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής για τα ανωτέρω (πλην αντιπερλιπιδαιμικών φαρμάκων).
- Διαταραχές πήξης.
- Παρουσία καρδιακού βηματοδότη ή απινιδωτή.
- Παρουσία κοχλιακού εμφυτεύματος, κλίπ εγκεφαλικού ανευρύσματος ή βαλβίδας υδροκεφάλου.
- Προηγηθείσα νευροχειρουργική επέμβαση.
- Παρουσία καταληκτικού νοσήματος.
- Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.
- Συμμετοχή σε άλλη κλινική μελέτη.
- Αδυναμία συμμόρφωσης στην φαρμακευτική αγωγή.
- Αδυναμία συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο μετεγχειρητικών παρακολουθήσεων.
- Εγκυμονούσες γυναίκες ή πιθανότητα εγκυμοσύνης στους επόμενους δώδεκα μήνες.
- Λοχεία.

## **7. Έντυπο Συγκατάθεσης**

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη. Ο στόχος, τα πιθανά οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι από τη συμμετοχή στη μελέτη καθώς και τα εμφυτευόμενα υλικά και οι διαδικασίες, χειρουργικές και μη, συζητήθηκαν με τους ασθενείς. Το Έντυπο Συγκατάθεσης καθεαυτό εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός». Αντίτυπο έλαβε ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων.

## **8. Αρχική (Προεγχειρητική) εκτίμηση – Baseline Evaluation**

Η αρχική προεγχειρητική εκτίμηση περιλάμβανε:

- Ιστορικό ασθενούς
- Οικογενειακό ιστορικό
- Φαρμακευτικό ιστορικό
- Κλινική και φυσική εξέταση
- Νευρολογική εξέταση (Βιντεοσκοπούμενη)
- Εξέταση αίματος, Βιοχημικός έλεγχος (περιλαμβανομένου και  $\text{Cu}^{++}$  ούρων εικοσιτετραώρου), βιοχημική και κυτταρολογική εξέταση ENY, έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας.
- Τέστ εγκυμοσύνης (Σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας)
- Mini-Mental State Exam (MMSE)
- Κλίμακα Δυστονίας Burke-Fahn-Marsden (BFM)
- Κλίμακα Δυστονίας Unified Dystonia Rating Scale (UDRS)
- Κλίμακα Εκτίμησης Αυχενικής Δυστονίας Τορόντο (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale – TWSTRS) για ασθενείς με αυχενική δυστονία
- Κλίμακα Global (Global Dystonia Scale – GDS)
- Κλίμακα Πόνου Visual Analog (VAS)
- Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό.
- Κλίμακα Συνολικής Κλινικής Εντύπωσης (Clinical Global Impression of Severity and Improvement - CGI-S/CGI-I)
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Εξέταση σχισμοειδούς λυχνίας
- Νευροψυχολογική Εκτίμηση

## **9. Εμφύτευση του συστήματος Εν τω Βάθει Εγκεφαλικής Δίεγερσης (DBS)**

Η εμφύτευση του συστήματος DBS έγινε με βάσει καθιερωμένες χειρουργικές και στερεοτακτικές νευροχειρουργικές πρακτικές. Σε εννιά ασθενείς εμφυτεύθηκαν οκταπολικά

ηλεκτρόδια στην έσω ωχρά σφαίρα άμφω. Ένας ασθενής εμφυτεύθηκε μονόπλευρα στην έσω ωχρά σφαίρα.

### **9.1. Προεγχειρητική Μαγνητική Τομογραφία (MT)**

Δύο ημέρες πριν την επέμβαση διενεργούταν μια Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου (1,5T Philips). Λαμβάνονταν συνεχείς εγκάρσιες τομές 2 χιλιοστών με κενό 0 χιλιοστών παράλληλα στο επίπεδο που περνάει από τον πρόσθιο και οπίσθιο σύνδεσμο (AC-PC plane) καθώς και στεφανιαίες τομές σε ακολουθίες T1, T2 fast-spin echo και axial inversion recovery fast spin echo. Επιπλέον χρησιμοποιούταν η ακολουθία T1 Wref/fMRI, μια multi-slice turbo ακολουθία η οποία δίνει εικόνες με το δυνατόν σαφή όρια των εγκεφαλικών πυρήνων, όπως της ωχράς σφαίρας, επιτρέποντας έτσι την ακριβή προεγχειρητική στόχευση. Οι εικόνες της MT μεταφέρονταν μέσω δίσκου δεδομένων (CD) στο σταθμό εργασίας (Steroplan, Radionics Inc, Burlington, MA, USA).

### **9.2. Τοποθέτηση του στεροτακτικού πλαισίου**

Η τοποθέτηση του στερεοτακτικού πλαισίου (Cosman-Roberts-Wells, Radionics Inc, Burlington, MA, USA) γινόταν υπό γενική αναισθησία, σε αντίθεση με τις συνήθεις πρακτικές DBS για νόσο του Πάρκινσον όπου η τοποθέτηση του πλαισίου γίνεται κατά κανόνα με τοπική αναισθησία. Ο λόγος είναι οι συνεχείς, μη-ελεγχόμενες κινήσεις των δυστονικών ασθενών που δυσκολεύουν την τοποθέτηση του πλαισίου αλλά και απουσία διεγχειρητικής διέγερσης όπου ο ασθενής πρέπει υποχρεωτικά να είναι ξύπνιος. Το πλαίσιο τοποθετείται κατά το δυνατόν παράλληλα στο επίπεδο AC-PC, ώστε να υπάρχει καλή ανατομική συσχέτιση ανάμεσα στις εικόνες της MT και στον άτλαντα στερεοταξίας (Shaltenbradt and Warren Atlas). Αυτό επιτυγχάνεται τοποθετώντας τη βάση του στεροτακτικού πλαισίου παράλληλα στη νοητή γραμμή που ενώνει το υπερόφρυο τόξο με τον έξω ακουστικό πόρο. Μετά την τοποθέτηση του πλαισίου, ο ασθενής μεταφερόταν απευθείας στον Αξονικό Τομογράφο (AT).

### **9.3. Στερεοτακτική Αξονική Τομογραφία (AT)**

Το πλαίσιο CRW προσαρμοζόταν στην κλίση του AT, ώστε να μειωθούν οι μικροκινήσεις της κεφαλής. Λαμβάνονται τομές 2 χιλιοστών, με κλίση 0°. Στο ιδανικό σενάριο, όπου η τοποθέτηση του πλαισίου είναι ακριβώς παράλληλη στο επίπεδο AC-PC, τότε η ταύτιση των εικόνων της AT με αυτές της MT είναι μεγάλη και το σφάλμα κατά την σύντηξη των εικόνων μειώνεται στο ελάχιστο. Με την AT, η οποία δεν επηρεάζεται από την παρουσία του πλαισίου σε ό,τι αφορά στη δημιουργία παρασίτων, ο εγκέφαλος τοποθετείται τοπογραφικά σε ένα Καρτεσιανό Στερεοτακτικό Χώρο.



#### **9.4. Σύντηξη Εικόνων Αξονικής και μαγνητικής Τομογραφίας (Image fusion) και επιλογή το στόχου**

Οι εικόνες της στερεοτακτικής αξονικής τομογραφίας και αυτές της 3D μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας μεταφέρονται στο σταθμό εργασίας (Radionics Image Fusion, Radionics Inc, Burlington, MA, USA) και συντήκονται ηλεκτρονικά. Αυτό γίνεται επιλέγοντας και αναγνωρίζοντας τόσο στην αξονική όσο και στη μαγνητική τομογραφία τρία ταυτόσημα ανατομικά σημεία, συνήθως τα δύο οπτικά νεύρα και το μίσχο της υπόφυσης. Με βάσει αυτά τα τρία ανατομικά σημεία, το πρόγραμμα του σταθμού εργασίας αντιστοιχεί χωροταξικά όλα τα σημεία της MT με τα αντίστοιχα της AT, δημιουργώντας μια υβριδική εικόνα AT/MT και στα τρία επίπεδα (εγκάρσιο, στεφανιαίο, οβελιαίο), η οποία και χρησιμοποιείται για την αναγνώριση του στόχου, στην προκειμένη περίπτωση της έσω ωχράς σφαίρας. Η εικόνα προσαρμόζεται, ώστε οι εγκάρσιες τομές να είναι παράλληλες στον άξονα AC-PC και οι οβελιαίες τομές παράλληλες στο μεσοοβελιαίο επίπεδο.

Η στόχευση γινόταν με ταυτόχρονη χρήση τριών τεχνικών: 1) Της απευθείας αναγνώρισης του στόχου (στη συγκεκριμένη περίπτωση της οπίσθιας-κοιλιακής μοίρας της έσω ωχράς σφαίρας αντίστοιχα προς το σημείο εξόδου της φακοειδούς δεσμίδας) στις συντηχθείσες εικόνες AT/MT, 2) του άτλαντα στερεοταξίας Shaltenbrandt and Warren και 3) με τη χρήση των προκαθορισμένων ανατομικών συντεταγμένων για την έσω ωχρά σφαίρα:

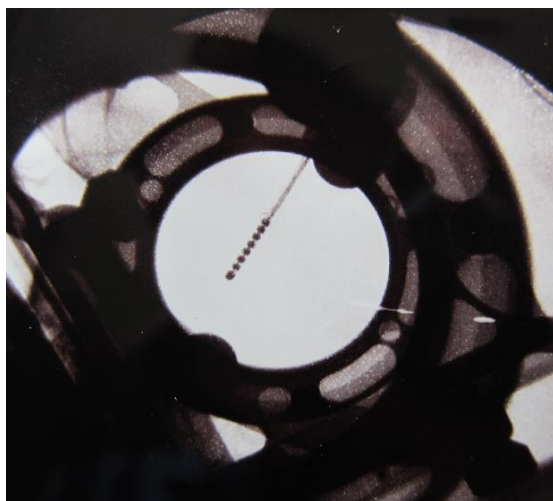
- 20-22 χιλ επί τα εκτός της μέσης γραμμής
- 2-3 χιλ προσθίως του σημείου που αντιστοιχεί στη μεσότητα της νοητής γραμμής AC-PC
- 3-6 κοιλιακά του επιπέδου AC-PC

Η ταυτόχρονη χρήση και των τριών αυτών τεχνικών στοχοποίησης μεγιστοποιεί την ακρίβεια της επιλογής του στόχου, λαμβάνοντας υπόψη τις ανατομικές ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς. Μετά τον προσδιορισμό του τελικού στόχου γινόταν η επιλογή του σημείου εισόδου και της πορείας του ηλεκτροδίου. Συνήθως το σημείο εισόδου ήταν ακριβώς μπροστά από τη στεφανιαία ραφή και δύο έως τρία εκατοστά επί τα εκτός της μέσης γραμμής. Μικροδιορθώσεις στην αναμενόμενη πορεία του ηλεκτροδίου, ώστε να αποφευχθούν αγγεία, αύλακες και οι κοιλίες του εγκεφάλου γινόταν με τη χρήση του προγράμματος στοχοποίησης. Τέλος, οι στερεοτακτικές συντεταγμένες μεταφέρονταν στο στερεοτακτικό πλαίσιο CRW

#### **9.5. Εμφύτευση του ηλεκτροδίου**

Ο ασθενής τοποθετούνταν σε ημικαθηστική θέση και η βάση του στερεοτακτικού πλαισίου (Head ring) εφαρμοζόταν πάνω στο σύστημα σταθεροποίησης κεφαλής (Mayfield). Μετά τη χορήγηση μιας δόσης προφυλακτικής αντιβίωσης (συνήθως μιας κεφαλοσπορίνης δεύτερης γενιάς) και του ξυρίσματος της κεφαλής, γινόταν αποστείρωση του χειρουργικού πεδίου με τη

χρήση καθιερωμένων τεχνικών αντισηψίας. Ακολούθως γινόταν μια ημισεληνοειδής τομή με νοητό κέντρο το σημείο εισόδου του ηλεκτροδίου/ διενέργειας της κρανιοανάτρησης (Burr-Hole) δεξιά και αριστερά. Μετά την ανάσπαση του περιστέου διενεργούνταν μια κρανιοανάτρηση 14 χιλ εντός της οποίας τοποθετούνταν η βάση στερέωσης του ηλεκτροδίου (Guardian, St. Jude Medical, TX, USA). Η σκληρά μήνιγγα καυτηριαζόταν και διανοιγόταν σταυροειδώς. Τα πέντε μικροηλεκτρόδια καταγραφής εγκεφαλικών δυναμικών (Microelectrode Recordings - MER, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) προωθούνταν ταυτόχρονα ενδοπαρεγχυματικά σε πέντε παράλληλες τροχιές έχοντας μεταξύ τους απόσταση 2 χιλιοστών με τη χρήση ενός ημιαυτόματου συστήματος προώθησης (Microtargeting Drive, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA). Η καταγραφή ξεκινούσε 5 χιλιοστά πάνω από το στόχο, προχωρούσε με βήματα 0,5 χιλιοστών και κατέληγε 5 χιλιοστά κάτω από το στόχο. Τα ηλεκτρόδια μικροκαταγραφής προσλαμβάνουν ηλεκτρικά δυναμικά ομάδων νευρικών κυττάρων (ενίοτε ακόμα και μεμονωμένων κυττάρων) καθώς διελαύνουν το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Τα ηλεκτρικά δυναμικά προβάλλονται οπτικά και ακουστικά (Leadpoint Neural Activity Monitoring System, Medtronic Inc, Minneapolis, MA, USA). Δεδομένου ότι κάθε λειτουργικά ξεχωριστή μονάδα του εγκεφάλου αποτελείται από ομάδες κυττάρων με μορφολογικά ιδιαίτερα ηλεκτρικά δυναμικά, η χρήση των MERs θεωρείται ότι την αυξάνει την ακρίβεια της στόχευσης, διορθώνοντας λάθη που ενδεχομένως να δημιουργούνται από τη μετατόπιση του εγκεφαλικού ιστού (brain shift), από υποβέλτιστη στοχοποίηση και από ιδιαιτερότητες της φυσιολογίας του εγκεφάλου από ασθενή σε ασθενή (Inpatient variability). Ιδιαίτερα στην περίπτωση των δυστονικών ασθενών, όπου δε γινόταν διεγχειρητικός μάκρο-ερεθισμός εξαιτίας της ολικής νάρκωσης, τα MERs προσέφεραν μια επιπλέον επιβεβαίωση σε ό,τι αφορά στην ακρίβεια της στόχευσης. Τα μικροηλεκτρόδια καταγραφής προωθούνταν, όπως προειπώθηκε, έως και 5 χιλ κάτωθεν του στόχου ή εωσότου αναγνωριστούν ηλεκτρικά δυναμικά από την οπτική ακτινοβολία. Από τις πέντε τροχιές –μια για κάθε μικροηλεκτρόδιο καταγραφής- επιλεγόταν τελικά εκείνη που είχε τα καλύτερα δυναμικά για το μεγαλύτερο μήκος πορείας εντός του πυρήνα-στόχου (GPi). Το οκταπολικό ηλεκτρόδιο ερεθισμού τοποθετούνταν κατά τέτοιο τρόπο ώστε το φυσικό άκρο του ηλεκτροδίου να είναι στο κατώτερο σημείο του στόχου. Αυτό γινόταν λόγω του ενεργού ακραίου πόλου των οκταπολικών ηλεκτροδίων (active electrode tip). Στόχος μας ήταν τουλάχιστο επτά από τις οκτώ επαφές να βρίσκονται εντός του GPi. Πριν και μετά τη σταθεροποίηση του ηλεκτροδίου στο σύστημα «αγκύρωσης» (Guardian, St. Jude Medical, TX, USA) γινόταν ένας τελικός έλεγχος με τη χρήση του φλουοροσκοπίου (C-Arm), προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τα ηλεκτρόδια δε μετακινήθηκαν από την τελική τους θέση κατά τη διαδικασία της σταθεροποίησης (Εικόνα 8).

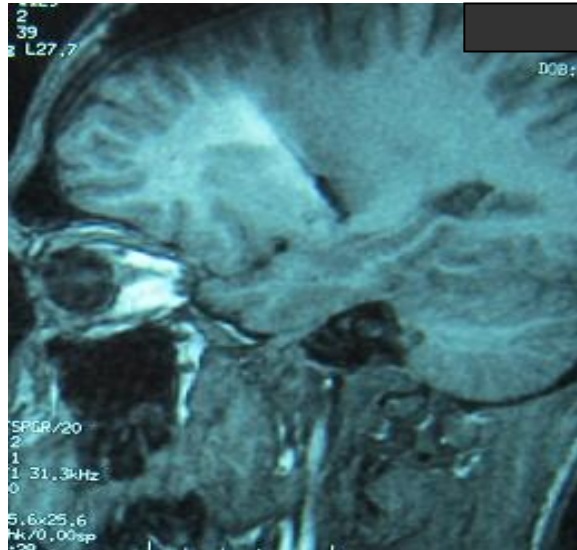


**Εικόνα 8:** Φλουοροσκοπικός έλεγχος της τελικής θέσης του οκταπολικού ηλεκτροδίου διέγερσης

Με τη χρήση τουνελοποιού τα ηλεκτρόδια εμφυτεύονταν υποδορίως στην αριστερή συνήθως πλευρά της κεφαλής και το δεξί τραύμα συρραπτόταν κατά στρώματα, ενώ το αριστερό συγκλειόταν σε ένα στρώμα. Ακολούθως, η κεφαλή του ασθενούς απαγκιστρωνόταν από το σύστημα Mayfield και το στερεοτακτικό πλαίσιο αφαιρούνταν. Ο ασθενής τοποθετούνταν σε οριζόντια θέση και η διαδικασία της αντισηψίας επαναλαμβανόταν, αυτή τη φορά περιλαμβάνοντας και την αριστερή πλευρά του τραχήλου καθώς και το θώρακα. Μια δεύτερη δόση αντιβιοτικού χορηγούνταν και το χειρουργικό πεδίο ντυνόταν κατά τα συνήθη. Ακολούθως διενεργούταν δύο τομές, έκαστη 5-6 εκ, κάτω από την κλείδα αμφοτερόπλευρα και υποσκαπτόταν, με οξείς και αμβλείς χειρισμούς, μια υποδόρια θήκη πάνω από την περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός, για την υποδοχή του διεγέρτη (Libra DBS Model 6608). Το τραύμα στην αριστερή πλευρά της κεφαλής διανοιγόταν και τα ηλεκτρόδια εξωτερικεύονταν. Με τη βοήθεια ενός τουνελοποιού -και συνήθως με τη χρήση μίας (οπισθοωτιαίας) και σπανίως περισσότερων βοηθητικών τομών- οι επεκτάσεις (Model 6385 και 6386) εμφυτεύονταν υποδορίως και συνδέονταν περιφερικά με το διεγέρτη (IPG) και κεντρικά με το περιφερικό άκρο των ηλεκτροδίων διέγερσης. Το σημείο σύνδεσης της επέκτασης με το ηλεκτρόδιο αντιστοιχούσε κατά κανόνα στην οπισθοωτιαία βοηθητική τομή. Τέλος, γινόταν συρραφή όλων των τομών κατά στρώματα. Η συνολική διάρκεια της επέμβασης ήταν περίπου επτά (7) ώρες.

#### **9.6. Μετεγχειρητική Μαγνητική Τομογραφία**

Εντός 48 ωρών το αργότερο από την ημέρα του χειρουργείου γίνονταν μια ΜΤ εγκεφάλου με στόχο την επιβεβαίωση της σωστής θέσης των ηλεκτροδίων αλλά και την αξιολόγηση της θέσης των επαφών (πόλων) του οκταπολικού ηλεκτροδίου ως προς την ωχρά σφαίρα και τις παρακείμενες ανατομικές δομές (πχ την οπτική ακτινοβολία). Η αξιολόγηση αυτή είναι χρήσιμη για την εκτίμηση των πιθανών αποτελεσματικών επαφών (πόλων) διέγερσης αλλά και την αποφυγή εκείνων των επαφών που πιθανότατα θα οδηγούσαν σε παρενέργειες (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9:** Μετεγχειρητική Μαγνητική Τομογραφία για την επιβεβαίωση της σωστής θέσης του ηλεκτροδίου και το σχεδιασμό της θεραπευτικής διέγερσης

#### **10. Μετεγχειρητική παρακολούθηση**

Μετά την εμφύτευση και την ενεργοποίηση του συστήματος DBS (Ημέρα 0), η μετεγχειρητική παρακολούθηση για τις πρώτες επτά ημέρες (Ημέρα 1-7) γινόταν με τον ασθενή εντός του νοσοκομείου. Οι υπόλοιπες προγραμματισμένες μετεγχειρητικές επισκέψεις (εβδομάδα 4, εβδομάδα 8, Μήνας 6, 9 και 12) γινόταν στο ιατρείο κινητικών διαταραχών του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός». Η μετεγχειρητική παρακολούθηση γινόταν από δύο ανεξάρτητους εξεταστές (Α.Σ και Α.Λ). Ο πρώτος εξεταστής βαθμολογούσε τα κινητικά σκόρ των ασθενών κατά την εξέταση του ίδιου του ασθενούς. Η εξέταση βιντεοσκοπούνταν και ο δεύτερος εξεταστής βαθμολογούσε απο το βιντεοσκοπημένο υλικό, μη γνωρίζοντας τη βαθμολόγηση του πρώτου. Σε περίπτωση όπου διαπιστωνόταν απόκλιση στα κινητικά σκορ το βιντεοσκοπημένο υλικό επανεξεταζόταν και υιοθετούνταν τιμή συμφωνίας. Οι λεπτομέρειες της μετεγχειρητικής παρακολούθησης φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3):

**Πίνακας 3:** Πρωτόκολλο Μετεγχειρητικής Παρακολούθησης

<b>Χρόνος εξέτασης</b>	<b>Δραστηριότητες</b>	<b>Καταγραφή</b>
<b>Αρχική αξιολόγηση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συγκατάθεση ασθενούς</li> <li>• Κλινική εκτίμηση ασθενούς</li> <li>• Βιντεοσκόπηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού</li> <li>• Δημογραφικά χαρακτηριστικά</li> <li>• Ατομικό αναμνηστικό</li> <li>• Κληρονομικό αναμνηστικό</li> <li>• Κλινική εξέταση</li> <li>• Εργαστηριακός έλεγχος</li> <li>• ΗΚΓ/ΗΜΓ/ΗΕΓ</li> <li>• MRI/Οφθαλμολογικός έλεγχος</li> <li>• Νευροψυχολογικός έλεγχος</li> <li>• Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS);</li> <li>• Unified Dystonia Rating Scale (UDRS);</li> <li>• Global Dystonia Scale (GDS);</li> <li>• Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) if applicable;</li> <li>• Clinical Global Impression (CGI);</li> <li>• Mini Mental State Exam (MMSE);</li> <li>• Ποιότητα ζωής SF-36;</li> <li>• Visual Analog Scale (VAS);</li> <li>• Φαρμακευτική αγωγή</li> </ul>
<b>Χειρουργείο</b>	Εμφύτευση συστήματος. Ενεργοποίηση διεγέρτη 2-10ήμερες μετεγχειρητικά	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φόρμα χειρουργείου</li> </ul>
<b>Ενεργοποίηση διεγέρτη Ημέρα 0</b>	-Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάνων  -Αρχικός προγραμματισμός	<p>Προγραμματισμός διεγέρτη BFMDRS UDRS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) κατά περίπτωση</li> </ul> <p>GDS CGI SF-36 Visual Analog Scale</p>
<b>Ημέρα 1-6 μετά ενεργοποίηση διεγέρτη</b>	-Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάνων -βελτιστοποίηση παραμέτρων διέγερσης -Βιντεοσκόπηση .	Προγραμματισμός διεγέρτη (ανά ημέρα)

<b>Ημέρα 7 μετά ενεργοποίηση διεγέρτη</b>	-Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάνων -βελτιστοποίηση παραμέτρων διέγερσης -Βιντεοσκόπηση	Προγραμματισμός διεγέρτη BFMDRS; UDRS; • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) κατά περίπτωση GDS CGI Visual Analog Scale
<b>4 εβδομάδες μετά ενεργοποίηση διεγέρτη</b>	-Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάνων -βελτιστοποίηση παραμέτρων διέγερσης -Βιντεοσκόπηση	Προγραμματισμός διεγέρτη BFMDRS UDRS • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) κατά περίπτωση GDS CGI Visual Analog Scale Νευροψυχολογικός έλεγχος
<b>8 εβδομάδες μετά ενεργοποίηση διεγέρτη +/- 5 ημέρες</b>	-Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάνων -βελτιστοποίηση παραμέτρων διέγερσης -Βιντεοσκόπηση	Προγραμματισμός διεγέρτη BFMDRS UDRS • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) κατά περίπτωση GDS CGI SF-36 Visual Analog Scale
<b>6 μήνες μετά ενεργοποίηση διεγέρτη +/- 2 εβδομάδες</b>	-Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάνων -βελτιστοποίηση παραμέτρων διέγερσης -Βιντεοσκόπηση	Προγραμματισμός διεγέρτη BFMDRS UDRS • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) κατά περίπτωση GDS CGI SF-36 Visual Analog Scale Νευροψυχολογικός έλεγχος
<b>9 μήνες μετά ενεργοποίηση διεγέρτη +/- 2 εβδομάδες</b>	-Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάνων -βελτιστοποίηση παραμέτρων διέγερσης	Προγραμματισμός διεγέρτη BFMDRS UDRS • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) κατά περίπτωση; GDS CGI SF-36 Visual Analog Scale

<b>12 μήνες μετά ενεργοποίηση διεγέρτη +/- 2 εβδομάδες</b>	-Καταγραφή συμβάνων -βελτιστοποίηση διέγερσης -Βιντεοσκόπηση	ανεπιθύμητων παραμέτρων  Προγραμματισμός διεγέρτη BFMDRS UDRS • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) κατά περίπτωση GDS CGI SF-36 Visual Analog Scale Νευροψυχολογικός έλεγχος Φόρμα εξόδου
--	--	---

## 11. Αποτελέσματα

Συνολικά, δέκα ασθενείς έδωσαν τη συγκατάθεσή τους και τους εμφυτεύθηκαν τα οκταπολικά ηλεκτρόδια, όπως και προβλεπόταν από το σχεδιασμό της μελέτης. Εννιά από τους δέκα ασθενείς εμφυτεύθηκαν στην έσω ωχρά σφαίρα αμφοτερόπλευρα, ενώ μία ασθενής εμφυτεύθηκε μονόπλευρα. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη στον ένα χρόνο (Μήνας 12) συμπληρώνοντας το σύνολο των προβλεπόμενων μετεγχειρητικών επισκέψεων.

### 11.1. Παραβιάσεις και παρεκκλίσεις του πρωτοκόλλου

Δέκα παραβιάσεις του πρωτοκόλλου σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης: Ένας ασθενής δε συμπλήρωσε την ημερομηνία υπογραφής του εντύπου συγκατάθεσης και αυτό δεν έγινε αντιληπτό από τους υπεύθυνους της μελέτης. Πέντε ασθενείς δεν ελέγχθηκαν για τη νόσο του Wilson μέσω της εξέτασης συλλογής ούρων εικοσιτετραώρου για τον προσδιορισμό του Cu<sup>++</sup>, εξέταση η οποία προβλεπόταν από τα κριτήρια αποκλεισμού. Τρεις ασθενείς γυναικείου φύλου σε αναπαραγωγική ηλικία δεν υποβλήθηκαν σε τεστ εγκυμοσύνης, παρόλο που η απουσία εγκυμοσύνης περιλαμβανόταν στα κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Ένας ασθενής δεν αξιολογήθηκε με το Beck Depression Inventory (BDI) στην αρχική εκτίμηση, παρόλο που από το πρωτόκολλο της μελέτης καθορίζεται σαφώς πως ένα BDI σκορ μικρότερο του 25 (BDI < 25) είναι απαραίτητο κριτήριο εισόδου. Ο ασθενής αυτός αξιολογήθηκε με την κλίμακα BDI κανονικά στις μετεγχειρητικές επισκέψεις όπου αυτό προβλέπονταν (Εβδομάδα 4, Μήνας 6 και 12).

Παραβίαση Πρωτοκόλλου	Αριθμός ασθενών
Cu <sup>++</sup> Ούρων 24ώρου	5
Τεστ εγκυμοσύνης	3
Μη διενέργεια τεστ BDI	1
Έντυπο συγκατάθεσης χωρίς Ημ/νία	1

Η πιο συνήθης παρέκκλιση από το πρωτόκολλο περιλάμβανε τη διενέργεια ορισμένων προβλεπόμενων μετεγχειρητικών επισκέψεων εκτός του αποδεκτού χρονικού ορίου των δύο

εβδομάδων. Επίσης, σε έναν ασθενή διαπιστώθηκε δυσλειτουργία του συστήματος DBS οφειλόμενη σε βλάβη του ηλεκτροδίου, γεγονός που διαπιστώθηκε την ημέρα 0, δηλαδή την ημέρα ενεργοποίησης του συστήματος, και οδήγησε σε εμφύτευση νέου ηλεκτροδίου και επομένως καθυστερημένη ενεργοποίηση της διέγερσης.

## 11.2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από βαριά, φαρμακοανθεκτική ιδιοπαθή δυστονία, εστιακή, τμηματική ή γενικευμένη, διεγνωσμένη ως τέτοια από νευρολόγο με εμπειρία στις κινητικές διαταραχές. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστο τρεις μήνες επαρκούς θεραπείας με λεβοντόπα, αντιχολινεργικά, μπακλοφένη, κλοναζεπάμη και τετραβεναζίνη και δεν είχαν βιώσει κανένα ουσιαστικό όφελος από τις θεραπείες αυτές.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα X. Χειρουργήθηκαν έξι γυναίκες και τέσσερις άνδρες. Η ηλικία κυμαινόταν από 27-49 έτη, με τη μέση ηλικία στα 35,8 έτη. Οκτώ ασθενείς είχαν γενικευμένη δυστονία, ένας είχε τμηματική και ένας ασθενής έπασχε από εστιακή νόσο. Εννιά ασθενείς δεν είχαν κανένα οικογενειακό ιστορικό, ωστόσο ένας ασθενής (Ασθενής 105) είχε πιθανό ιστορικό δυστονίας από την πλευρά του πατέρα του (η γιαγιά από την πλευρά του πατέρα έπασχε από αδιάγνωστη υπερκινητική διαταραχή). Τέλος, ένας ασθενής (Ασθενής 105) διεγνώσθη θετικός για το γονίδιο DYT1.

**Πίνακας 4:** Δημογραφικά Χαρακτηριστικά

<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>10</b>
<b>Φύλο</b>	<b>6 Γ / 4 Α</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>35.8 ± 9.2</b> <b>(Εύρος: 27-49)</b>
<b>Μορφή Δυστονίας</b>	<b>8 Γενικευμένη</b> <b>1 Τμηματική</b> <b>1 Εστιακή</b>
<b>Αίτιο δυστονίας</b>	<b>100% Primary</b>
<b>Περίοδος έναρξης νόσου</b>	<b>5 Παιδική</b> <b>3 Εφηβική</b> <b>2 Ενηλικη</b>
<b>Ηλικία έναρξης (έτη)</b>	<b>15.1 ± 7.85</b> <b>(Εύρος: 8-33)</b>
<b>Οικογενειακό ιστορικό κινητικών διαταραχών</b>	<b>9-Αρνητικό ιστορικό</b> <b>1-Πιθανό</b>
<b>Αρχική τιμή Burke-Fahn-Marsden</b>	<b>36.4 ± 19.3</b> <b>(Εύρος: 11.5-57.5)</b>
<b>Αρχική τιμή Unified Dystonia Rating Scale</b>	<b>41.8 ± 23.8</b> <b>(Εύρος: 7.5-73.5)</b>
<b>Αρχική τιμή Global Dystonia Scale</b>	<b>30.7 ± 17.8</b> <b>(Εύρος: 6-55)</b>
<b>Αρχική τιμή Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</b>	<b>1 ασθενής</b> <b>41.5</b>



Όπως φαίνεται και από τον παραπάνω πίνακα, η μέση αρχική τιμή (κινητικό σκόρ) στην κλίμακα Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS) ήταν 36.4. Η αντίστοιχη τιμή στις κλίμακες Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) και Global Dystonia Scale (GDS) ήταν 41,8 και 30,7 αντίστοιχα. Ο ένας ασθενής (ασθενής 109) με αυχενική δυστονία (δυστονικό ραιβόκρανο) είχε αρχική κινητική επιβάρυνση 41,5 μονάδων της κλίμακας TWSTRS.

### 11.3. Ατομικό αναμνηστικό και Φαρμακευτικό ιστορικό

Σε συνολικά έξι ασθενείς καταγράφηκαν τα ακόλουθα συμπαρομαρτούντα νοσήματα: Σπαστική κολίτιδα, οξώδης θυρεοειδοπάθεια, αυχενική σπονδύλωση, υπερπλασία των ούλων από προηγηθείσα χρήση φαινυντοΐνης, υπερτροφία του δεξιού στερνοκλειδομαστοειδούς και υποθυρεοειδισμός.

Στην αρχική επίσκεψη έγινε –κατά το προβλεπόμενο από το πρωτόκολλο- καταγραφή του φαρμακευτικού ιστορικού των ασθενών: Προεγχειρητικά λαμβάνονταν κατά μέσο όρο 1,8 φαρμακευτικά σκευάσματα ( $\pm$  1,48), με τα αντιχολινεργικά να αποτελούν τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη κατηγορία φαρμάκων ( 5 ασθενείς). Το συχνότερο αντιχολινεργικό ήταν το Artane (4 ασθενείς). Δεύτερη σε συχνότητα κατηγορία ήταν οι βενζοδιαζεπίνες (4 ασθενείς) με το Rivotril να είναι το συχνότερο φάρμακο της κατηγορίας αυτής. Τρεις ασθενείς ήταν άνευ φαρμακευτικής αγωγής τη στιγμή της αρχικής εκτίμησης. Στον Πίνακα X φαίνονται τα χορηγούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως αυτά καταγράφηκαν στην αρχική εκτίμηση/εξέταση.

**Πίνακας 5:** Χορηγούμενα σκευάσματα κατά την αρχική εκτίμηση

Είδος φαρμάκου	Αριθμός ασθενών
Anticholinergic (Artane=4; Akineton=1)	5
Benzodiazepine (Rivotril)	4
Baclofen	2
Inderal	1
Neurontin	1
Sirdalud	1
Symmetrel	1
Topamax	1
Pyrium	1

### 11.4. ΗΕΓ/ΗΜΓ/ΗΚΓ, οφθαλμολογική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος

Βάσει πρωτοκόλλου, σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε εκτεταμένος έλεγχος των αιματολογικών, βιοχημικών και μεταβολικών παραμέτρων. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας γινόταν επιπλέον και τέστ εγκυμοσύνης. Συνολικά, κανένας ασθενής δεν είχε κλινικά σημαντικές διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων. Όμοια, το ΗΕΓ και το ΗΚΓ ήταν σε όλους τους ασθενείς φυσιολογικά. Σε δύο ασθενείς παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στο ΗΜΓ: Ένας ασθενής (103) παρουσίασε κατά την εξέταση αυτόνομη



βλάβης του συστήματος, η οποία –όπως προαναφέρθηκε- επέβαλλε δεύτερη επέμβαση προς αντικατάσταση του ηλεκτροδίου.

Στην πλειοψηφία των ασθενών η διέγερση ήταν μονοπολική, αν και μερικοί ασθενείς έλαβαν διπολική διέγερση κατά τον ένα χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Η αρχική συχνότητα διέγερσης ήταν 130 Hz, σε όλους τους ασθενείς. Οι μέσες τιμές των παραμέτρων διέγερσης κατά την ημέρα 0 (ενεργοποίηση διεγέρτη), στον έκτο και δωδέκατο μήνα παρακολούθησης φαίνονται στον Πίνακα 6:

**Πίνακας 6:** Μέσες τιμές παραμέτρων διέγερσης

	<b>Ημέρα 0</b>	<b>Μήνας 6</b>	<b>Μήνας 12</b>
<b>Μέση Ένταση (mA)</b>	1.042 Έυρος 0.5-2.1	2.233 Έυρος 1.3-3.5	2.542 Έυρος 1.5-3.5
<b>Μέσο εύρος παλμού (μsec)</b>	203.11	204.43	205.47
<b>Μέση συχνότητα (Hz)</b>	130.0	130.0	137.778
<b>Μέσο φορτίο (PW x Amp)</b>	211.16	476.94	522.30
<b>Μέσος αριθμός ενεργών επαφών – Δεξιά</b>	1.1 Έυρος 1-2	2.0 Έυρος 1-3	2.0 Έυρος 1-3
<b>Μέσος αριθμός ενεργών επαφών – Αριστερά</b>	1.2 Έυρος 1-2	2.1 Έυρος 2-3	2.1 Έυρος 2-3

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δε σημειώθηκαν σημαντικές αλλαγές στη μέση συχνότητα ή στο μέσο εύρος παλμού. Η μέση ένταση (mA), ωστόσο, αυξήθηκε μέχρι το μήνα 12 κατά 59,0%, γεγονός που αντιστοιχεί σε αύξηση του φορτίου διέγερσης (Stimulation Charge) κατά 147%. Την ημέρα 7 (πρώτη ημέρα διέγερσης μετά την δοκιμαστική περίοδο) 12 από τα 19 εμφυτευμένα ηλεκτρόδια είχαν δύο ενεργούς πόλους διέγερσης, ένα ηλεκτρόδιο είχε έναν ενεργό πόλο ενώ τα υπόλοιπα έξι είχαν τρεις ενεργούς πόλους. Σε 15 ηλεκτρόδια επιλέχθηκε μονοπολική διέγερση, 4 ηλεκτρόδια διέγειραν με διπολική διέγερση. Στον έκτο μήνα παρακολούθησης (Month 6) δεκαέξι ηλεκτρόδια είχαν δύο ενεργούς πόλους, δύο ηλεκτρόδια είχαν τρεις ενεργούς πόλους και ένα ηλεκτρόδιο είχε έναν ενεργό πόλο. Ταυτόχρονα 4 ηλεκτρόδια (8/19) προγραμματίστηκαν σε διπολική διέγερση. Αυτές οι ρυθμίσεις παρέμειναν αμετάβλητες μέχρι το μήνα 12. Η μέση ένταση (mean Amplitude) αυξήθηκε από 1.9mA την ημέρα 7 σε 2.7mA και 2.3mA στους μήνες 6 και 12 αντίστοιχα. Συνολικά 15 επιπλέον επισκέψεις προγραμματισμού ήταν απαραίτητες για τη βελτιστοποίηση της διέγερσης, 6 εκ των οποίων στον ίδιο ασθενή (επιπλέον επισκέψεις: Ασθενής 101:6, 103:3, ασθενής 110: 3).

### 11.8. Πρωτεύων στόχος

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης είναι η μείωση των προεγχειρητικών συμπτωμάτων της δυστονίας, όπως αυτά μετρώνται με την κλίμακα Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS). Μια μείωση  $\geq 50\%$  θεωρείται κλινικά σημαντική και οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ως «Ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία» (Responders). Ως «Μερικώς ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία» (Partial Responders) θεωρούνται αυτοί που παρουσίασαν μεταβολή 20-50% στην κλίμακα BFMDRS. Τέλος, ασθενείς με μείωση των συμπτωμάτων λιγότερο από 20% θεωρούνται «Μη ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία» (Non-responders).

Στην αξιολόγηση των έξι μηνών, έξι ασθενείς (60%) είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία (Responders), δύο είχαν ανταποκριθεί μερικώς (20% partial responders) ενώ δύο είχαν μικρή βελτίωση και θεωρήθηκαν ως μη-ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία (20%, Non-responders). Στο 12<sup>ο</sup> μήνα αξιολόγησης 60% των ασθενών είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία, εκ των οποίων οι πέντε είχαν βελτίωση άνω του 50% ήδη από τον έκτο μήνα. Ένας ασθενής (106) ο οποίος στην εξαμηνιαία αξιολόγηση ανήκε στους «μερικώς ανταποκρινόμενους» παρουσίασε επιπλέον βελτίωση κατά 37,1% και συνεπώς κατατάχθηκε στην ομάδα των ασθενών με καλή ανταπόκριση (Responders). Ένας ασθενής (105) ο οποίος είχε στον έκτο μήνα ανταπόκριση  $>50\%$  παρουσίασε πλήρη υποτροπή των συμπτωμάτων λόγω βλάβης του συστήματος DBS. Το πρόβλημα του συστήματος επιλύθηκε δύο μήνες μετά το πέρας της μελέτης και συνεπώς τα ατομικά κινητικά σκορ στο μήνα 12 παρέμειναν υψηλά, επιδεινώνοντας κατά τον τρόπο αυτό και τον μέσο όρο των κινητικών σκορ ολόκληρης της μελέτης. Είναι ενδιαφέρον πως 3 από τους 6 ασθενείς με βελτίωση τουλάχιστον 50% ανήκαν στην ομάδα των Responders ήδη από την 4<sup>η</sup> εβδομάδα. Άλλοι 3 προστέθηκαν μεταξύ 4<sup>ης</sup> εβδομάδας και 6<sup>ου</sup> μήνα, άλλος ένας μεταξύ μήνα 6 και 9.

### 11.9. Κλίμακες Κινητικών Συμπτωμάτων

#### A) Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS)

Η κλίμακα BFM αξιολογεί τη βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων της δυστονίας σε εννιά περιοχές του σώματος: Μάτια, στόμα, λάρυγγα/οισοφάγο, αυχένα, κορμό, άνω άκρα (x2) και κάτω άκρα (x2). Κάθε περιοχή αξιολογείται από 0 έως 4 ανάλογα με τη βαρύτητα δυστονικών συμπτωμάτων (0=καθόλου δυστονία, 4=βαριά δυστονία) και τους εκλυτικούς παράγοντες (0=καθόλου δυστονία, 4=δυστονία σε ηρεμία). Το κινητικό σκορ για τα μάτια, το στόμα και τον αυχένα έχει συντελεστή βαρύτητας 0,5 ενώ τα υπόλοιπα σκορ πολλαπλασιάζονται με συντελεστή βαρύτητας 1. Το άθροισμα των κινητικών σκορ των επιμέρους περιοχών δίνει την τιμή της συνολικής κινητικής επιβάρυνσης του ασθενούς, η οποία μπορεί να κυμαίνεται από

0 έως 120. Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται οι προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές τιμές της BFM:

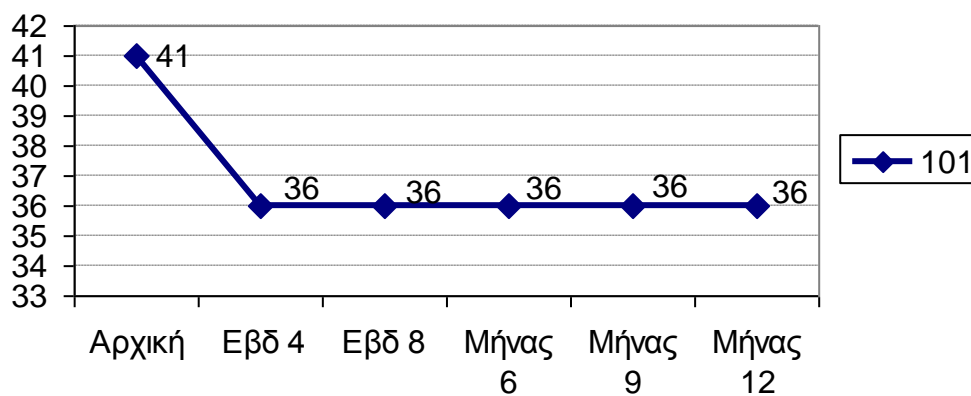
**Πίνακας 7:**

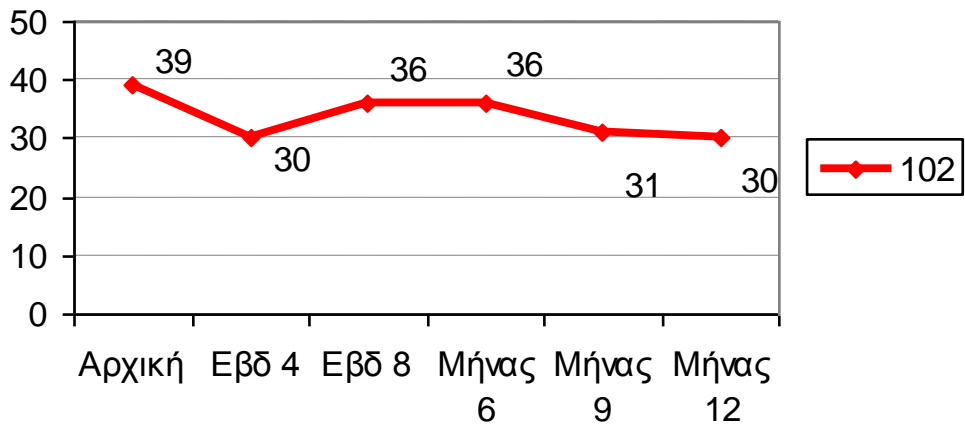
Ασθενής	Προεγχειρητικά	Εβδ 4	Εβδ 8	Μήνας 6	Μήνας 9	Μήνας 12
101	41	36	36	36	36	36
102	39	30	36	36	31	30
103	26	20	22	15	8.5	8.5
104	35	1.5	1.5	0	0	0
105	8	7	5	4	4	8
106	57	19.5	18	10	10	10
107	26.5	10	7.5	6.5	3	3
108	12	8	6	6	6	6
109	6	4	4	1.5	1.5	0
110	59.5	33	35	35	33	41
<b>Μέσος Όρος</b>	<b>31</b>	<b>16.9</b>	<b>17.1</b>	<b>15</b>	<b>13.3</b>	<b>14.25</b>

Τα παρακάτω γραφήματα (Γράφημα 1) παρουσιάζουν τις μεταβολές των τιμών της κλίμακας BFM για καθέναν από τους δέκα ασθενείς (101-110).

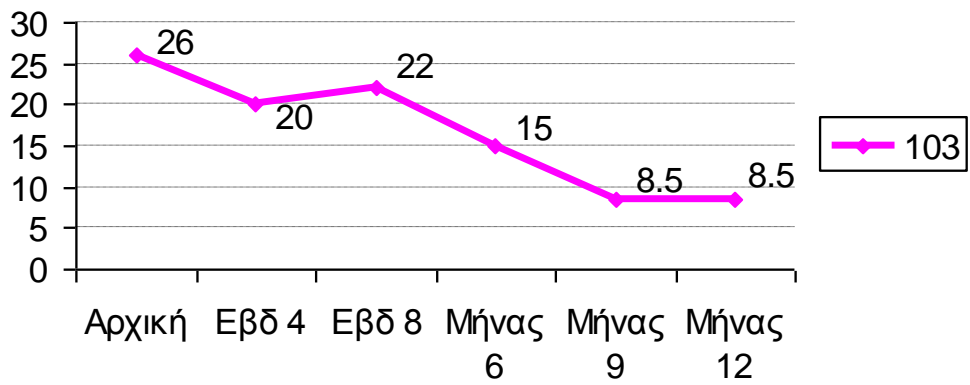
**Γράφημα 1:**

101

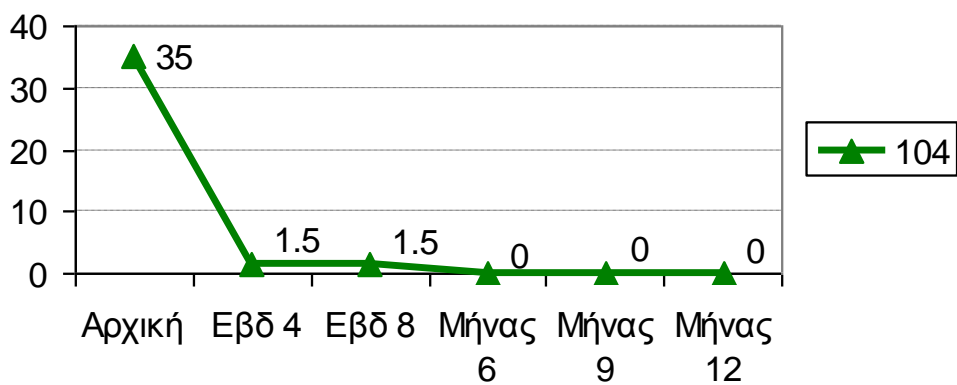




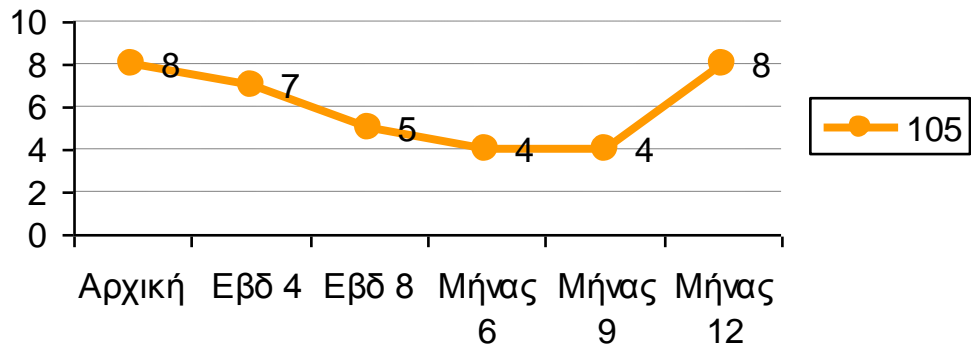
103



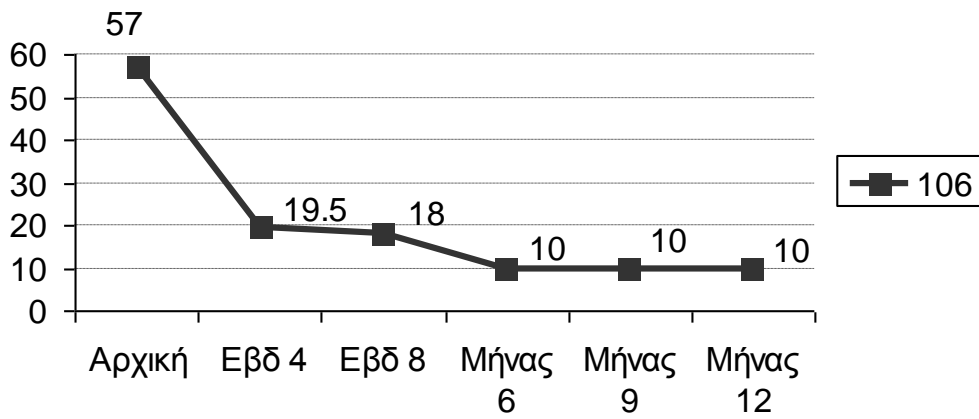
104



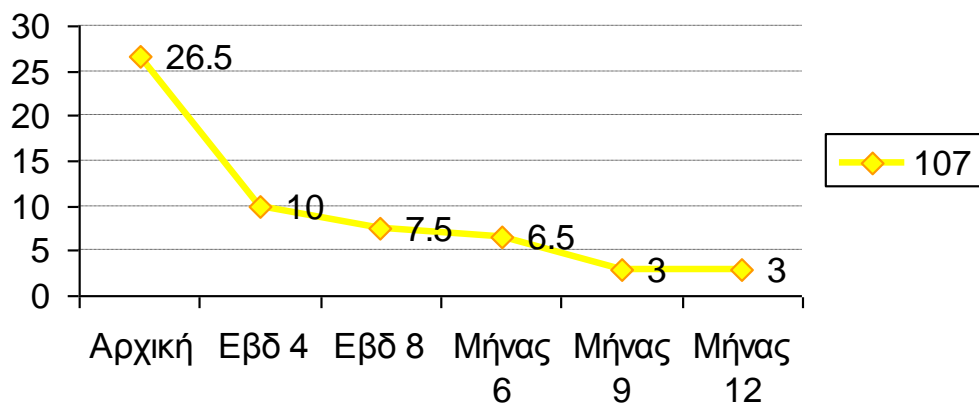
105



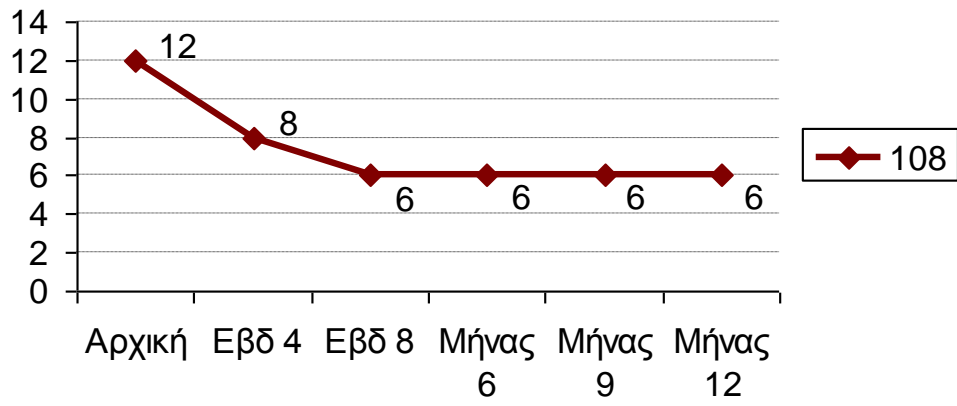
106



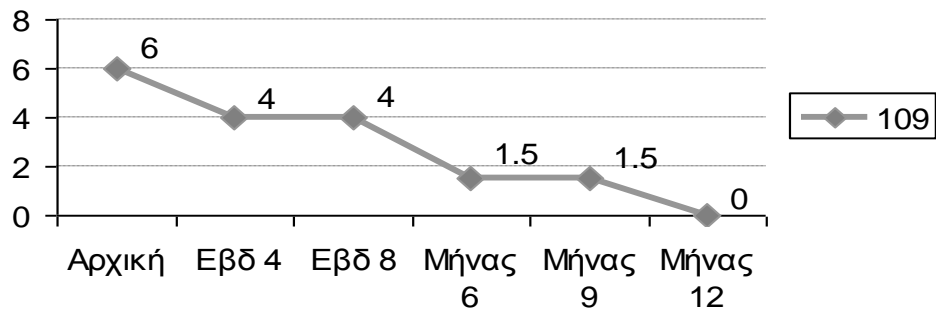
107



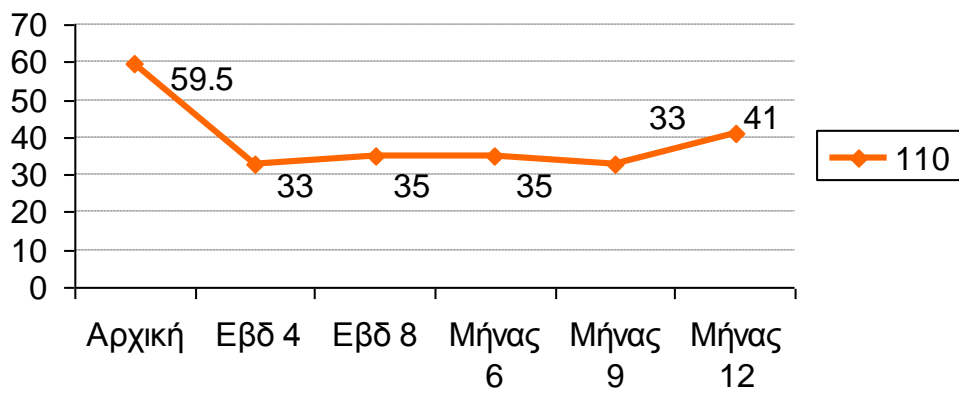
108



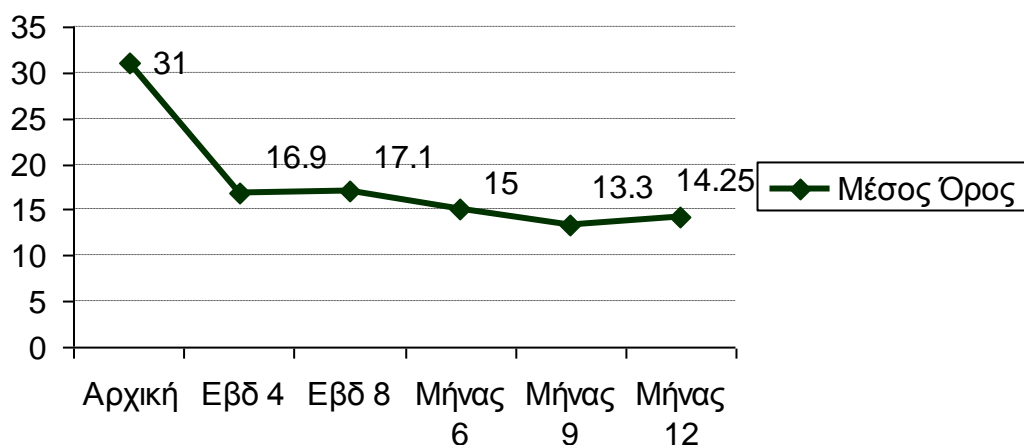
109



110







Στον 6<sup>ο</sup> μήνα της μελέτης, η μέση τιμή της κλίμακας BFM ήταν 15, αντιπροσωπεύοντας μια βελτίωση της τάξης του 51,6%. Στους 12 μήνες η βελτίωση ήταν 54% (BFM score 14,25). Τα αποτελέσματα του 12<sup>ου</sup> και τελευταίου μήνα της μελέτης είναι ελαφρώς χειρότερα από αυτά του 9<sup>ου</sup> μήνα. Η διαφορά αυτή οφείλεται στη δυσλειτουργία του συστήματος DBS του ασθενούς 105 και τη συνακόλουθη ολική υποτροπή των συμπτωμάτων στα προεγχειρητικά επίπεδα. Η βλάβη του συστήματος αποκαταστάθηκε, όπως προειπώθηκε, δύο μήνες μετά το πέρας της μελέτης επηρεάζοντας έτσι αρνητικά τις μέσες τιμές των κινητικών σκορ σε όλες τις κλίμακες. Εάν κανείς εξετάσει τα αποτελέσματα στο μήνα 9, θα παρατηρήσει βελτίωση της τάξης του 57,1% (BFM 13,3).

Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 8) φαίνεται η επί τοις εκατό (%) μεταβολή των κινητικών σκορ από την προεγχειρητική κατάσταση και από την τελευταία επίσκεψη.

**Πίνακας 8:**

Ασθενής	% Μεταβολή											
	Ημ. 7		Εβδ. 4		Εβδ. 8		Μην. 6		Μην. 9		Μην. 12	
	Αρχ	H0	Αρχ	H7	Αρχ	E4	Αρχ	E8	Αρχ	M6	Αρχ	M9
<b>1</b>	12.2	12,2	12.2	0,0	12.2	0,0	12.2	0,0	12.2	0	12.2	0
<b>2</b>	11.5	11,5	23.1	13,0	7.7	-20,0	7.7	0,0	20.5	13,9	23.1	3,2
<b>3</b>	3.8	7,4	23.1	20,0	15.4	-10,0	42.3	31,8	67.3	43,3	67.3	0
<b>4</b>	91.4	84,2	95.7	50,0	95.7	0,0	100	4,3	100	0	100	0
<b>5</b>	37.5	37,5	37.5	0,0	37.5	0,0	50	20	50	0	0	-50
<b>6</b>	15.8	15,8	65.8	59,4	68.4	7,7	82.5	44,4	82.5	0	82.5	0
<b>7</b>	60.4	53,3	62.3	4,8	71.7	25,0	75.5	13,3	88.7	53,8	88.7	0
<b>8</b>	33.3	0	33.3	0,0	50.0	25,0	50	0	50	0	50	0
<b>9</b>	33.3	33,3	33.3	0,0	33.3	0,0	75	62,5	75	0	100	100
<b>10</b>	19.6	25,2	38.3	23,3	34.6	0,03	34.6	0	38.3	5,7	23.4	-24,2
<b>M.O</b>	<b>31.88</b>	<b>28.04</b>	<b>42.46</b>	<b>17.10</b>	<b>42.65</b>	<b>2.77</b>	<b>52.98</b>	<b>17.63</b>	<b>58.45</b>	<b>11.67</b>	<b>54.72</b>	<b>2.9</b>

Αρχ= Αρχική, Η7=Ημέρα 7, Ε4= Εβδομάδα 4, Ε8=Εβδομάδα 8, Μ6=Μήνας 6, Μ9=Μήνας 9, Μ.Ο=Μέσος Όρος.

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, σχεδόν 84% της συνολικής βελτίωσης συνέβη εντός του πρώτου μήνα θεραπείας, με ένα επιπλέον 10,5% να συμβαίνει στους μήνες 1-6 και ένα 5,5% στους μήνες 6-9. Ήδη από την έβδομη ημέρα (Η7) σημειώθηκε μια θετική μεταβολή της τάξης του 32%, ενώ επιπλέον βελτίωση κατά 17% σημειώθηκε ανάμεσα στην 7<sup>η</sup> ημέρα και τον 1<sup>ο</sup> μήνα. Πρέπει, επίσης, να σημειωθεί πως μια μέση βελτίωση κατά 8,3% (0-44%) παρατηρήθηκε ήδη από την ημέρα 0, δηλαδή άμεσα μετεγχειρητικά και πριν από την έναρξη της διέγερσης (Πίνακας 8)

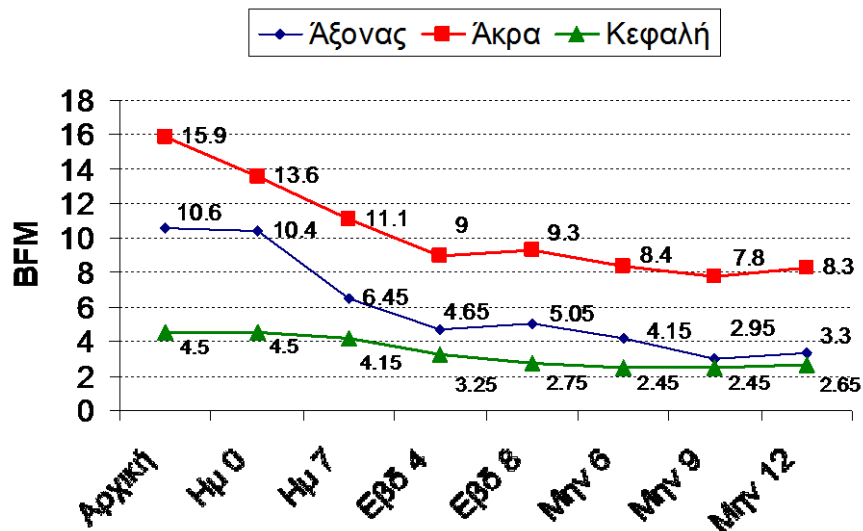
Οι εννιά περιοχές του σώματος στην κλίμακα BFM μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες: Κεφαλή (Μάτια, στόμα, λάρυγγας/οισοφάγος), άξονας (αυχέννας, κορμός) και Άκρα (άνω και κάτω άκρα, δεξιά και αριστερά). Οι μέσες τιμές της κλίμακας BFM για καθεμία από τις κατηγορίες αυτές φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9:**

<b>Mean Burke-Fahn-Marsden Subscale Scores κατά Μυϊκές Ομάδες</b>				
<b>Επίσκεψη</b>		<b>Άξονας</b>	<b>Άκρα</b>	<b>Κεφαλή</b>
<b>Αρχική</b>	<b>Mean</b>	10.6000	15.9000	4.5000
	<b>Std. Deviation</b>	7.72010	12.01342	4.30762
<b>Ημ 0</b>	<b>Mean</b>	10.4000	13.6000	4.5000
	<b>Std. Deviation</b>	8.04432	11.14750	4.30762
<b>Ημ 7</b>	<b>Mean</b>	6.4500	11.1000	4.1500
	<b>Std. Deviation</b>	5.50984	10.66094	4.20350
<b>Εβδ 4</b>	<b>Mean</b>	4.6500	9.0000	3.2500
	<b>Std. Deviation</b>	4.63111	9.06765	3.12027
<b>Εβδ 8</b>	<b>Mean</b>	5.0500	9.3000	2.7500
	<b>Std. Deviation</b>	5.35646	10.04490	2.76134
<b>Μήνας 6</b>	<b>Mean</b>	4.1500	8.4000	2.4500
	<b>Std. Deviation</b>	5.29177	10.28699	2.38572
<b>Μήνας 9</b>	<b>Mean</b>	2.9500	7.8000	2.4500
	<b>Std. Deviation</b>	4.53045	9.94205	2.38572
<b>Μήνας 12</b>	<b>Mean</b>	3.3000	8.3000	2.6500
	<b>Std. Deviation</b>	5.71159	9.94485	2.68794

Με βάση τον παραπάνω πίνακα, τη μεγαλύτερη μεταβολή στο μήνα 12 εμφανίσανε τα αξονικά συμπτώματα (κορμός και τράχηλος), με βελτίωση κατά 68,87% από την προεγχειρητική κατάσταση. Ήδη από την 7<sup>η</sup> ημέρα τα αξονικά δυστονικά στοιχεία παρουσίασαν σημαντική υποχώρηση. Τα συμπτώματα των άκρων και της κεφαλής υποχώρησαν κατά 47,8% και 41,11% αντίστοιχα. Η πορεία της μεταβολής των συμπτωμάτων των επιμέρους μυϊκών ομάδων φαίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.

**Γράφημα 2:** Εξέλιξη των κινητικών σκορ στην κλίμακα BFMDRS κατά μυϊκές ομάδες



### B) Unified Dystonia Rating Scale (UDRS)

Η UDRS αξιολογεί τα συμπτώματα της δυστονίας σε δεκατέσσερα μέρη του σώματος: Μάτια και άνω πρόσωπο, κάτω πρόσωπο, σιαγόνα και γλώσσα, λάρυγγας, αυχέννας, κορμός, ωμική ζώνη και εγγύς άνω άκρο (δεξιά και αριστερά), άπω άνω άκρο και άκρα χείρα (δεξιά και αριστερά), πύελος και εγγύς κάτω άκρο (δεξιά και αριστερά) και , τέλος, άπω κάτω άκρο και πόδι (δεξιά και αριστερά). Κάθε μυϊκή ομάδα αξιολογείται με βάση τη βαρύτητα (0-4) και τη διάρκεια των συμπτωμάτων (0-4). Το τελικό σκορ είναι το άθροισμα της «βαρύτητας» και της «διάρκειας» των συμπτωμάτων και η μέγιστη δυνατή τιμή είναι 112. Η κλίμακα UDRS αξιολογήθηκε σε όλες τις προγραμματισμένες επισκέψεις και τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 10).

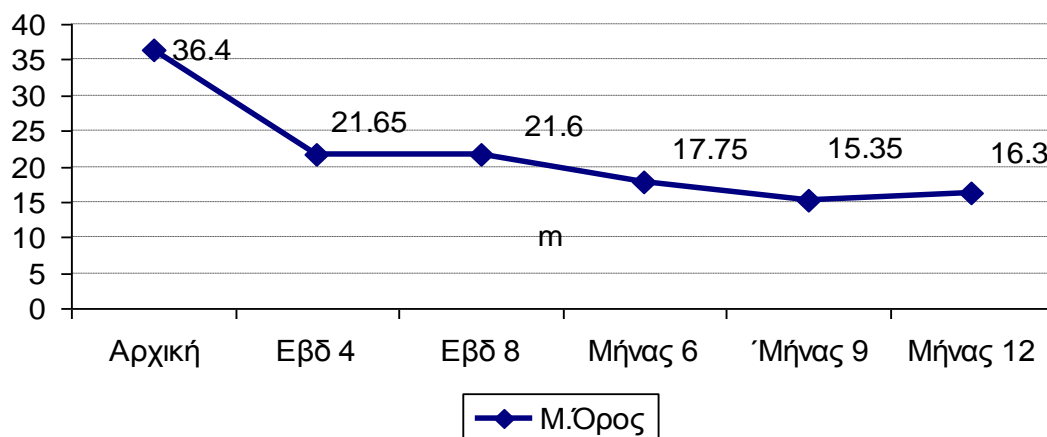
**Πίνακας 10:** Κλίμακα UDRS

Ασθενής	Αρχική	Εβδ 4	Εβδ 8	Μήνας 6	Μήνας 9	Μήνας 12
101	56.5	50	47.5	45.5	44.5	44.5
102	52	40	46.5	35	30.5	29.5
103	57.5	33.5	45.5	26.5	16	16
104	35.5	5	1.5	0	0	0
105	15	11	11	12.5	12.5	15
106	56	21	15.5	13	8.5	8.5
107	24	10.5	6.5	5	2.5	2.5
108	12.5	5	4	4	4	4
109	11.5	8	4.5	2.5	2.5	0
110	43.5	32.5	33.5	33.5	32.5	43
<b>Μ.Όρος</b>	<b>36.40</b>	<b>21.65</b>	<b>21.60</b>	<b>17.75</b>	<b>15.35</b>	<b>16.3</b>

Η μέση αρχική τιμή στην κλίμακα UDRS ήταν 36.40. Στον 6<sup>ο</sup> μήνα η τιμή αυτή ήταν 17.75, γεγονός που αντιπροσωπεύει βελτίωση 51,24%. Στους 12 μήνες η τιμή της UDRS (16.3)

παριστά βελτίωση κατά 55,2%. Και πάλι οι τιμές αυτές είναι ελαφρώς χειρότερες από αυτές που καταγράφηκαν στον 9<sup>ο</sup> μήνα, εξαιτίας της προαναφερθείσας βλάβης του συστήματος DBS στον ασθενή 109. Εάν και πάλι εξεταστούν οι τιμές στον 9<sup>ο</sup> μήνα της μελέτης, τότε η βελτίωση είναι 57,83%. (Πίνακας 10).

**Γράφημα 3:** Εξέλιξη των κινητικών σκορ στην κλίμακα UDRS κατά μέσο όρο.



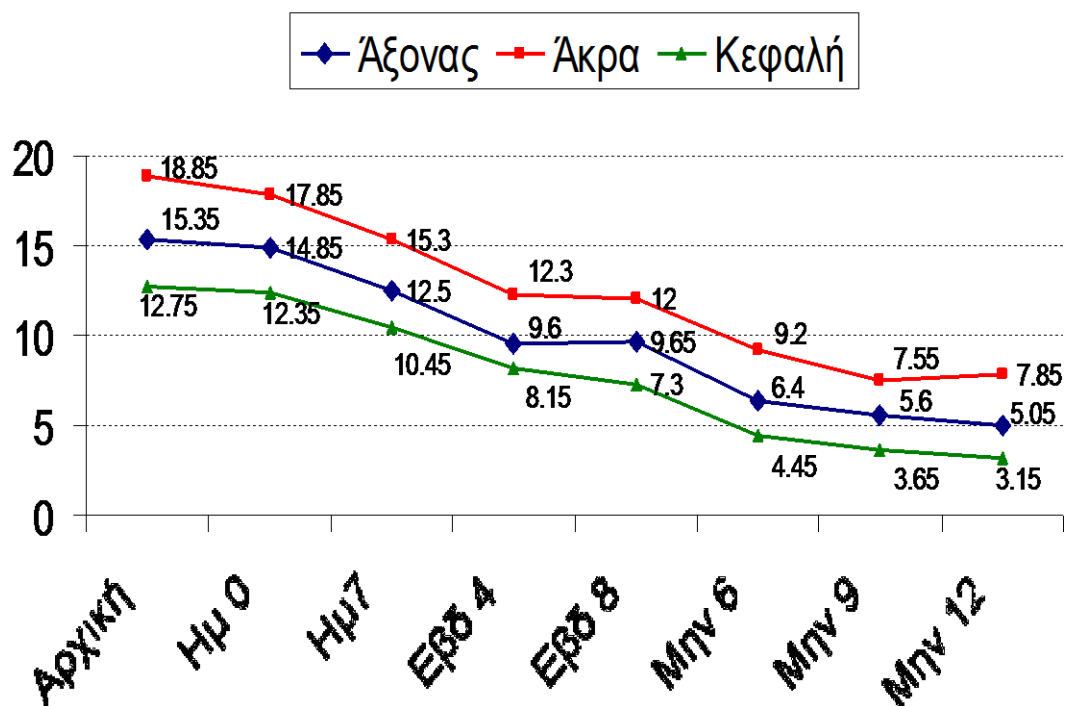
Οι 14 περιοχές του σώματος στην κλίμακα UDRS μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες: Κεφαλή (Μάτια και άνω πρόσωπο, κάτω πρόσωπο, σιαγόνα και γλώσσα, λάρυγγας), άξονας (αυχέννας, κορμός) και Άκρα (εγγύς και άπω άνω και κάτω άκρα, δεξιά και αριστερά). Οι μέσες τιμές της κλίμακας UDRS για καθεμία από τις κατηγορίες αυτές φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11:** Μέσος Όρος τιμής Unified Dystonia Rating Scale κατά Μυϊκές Ομάδες

Επίσκεψη		Axial Score	Extremities Score	Facial Score
Αρχική	Mean	15.3500	18.8500	12.7500
	Std. Deviation	4.44753	8.22952	6.29484
Ημ 0	Mean	14.8500	17.8500	12.3500
	Std. Deviation	4.44753	7.63417	6.33355
Ημ 7	Mean	12.5000	15.3000	10.4500
	Std. Deviation	6.44636	8.81035	7.20513
Εβδ 4	Mean	9.6000	12.3000	8.1500
	Std. Deviation	5.20577	8.34732	5.64727
Εβδ 8	Mean	9.6500	12.0000	7.3000
	Std. Deviation	6.93241	10.26861	5.94979
Εβδ 6	Mean	6.4000	9.2000	4.4500
	Std. Deviation	5.60654	8.60943	4.10589
Μήν 9	Mean	5.6000	7.5500	3.6500
	Std. Deviation	5.25885	7.76549	3.26641
Μήν 12	Mean	5.0500	7.8500	3.1500
	Std. Deviation	6.06195	8.71158	3.43228

Η πορεία της μεταβολής των συμπτωμάτων των επιμέρους μυϊκών ομάδων φαίνεται στο γράφημα που ακολουθεί. (Γράφημα 4).

**Γράφημα 4:** Πορεία της μεταβολής των συμπτωμάτων των επιμέρους μυϊκών ομάδων κατά UDRS



Και στην κλίμακα UDRS φαίνεται πως οι αξονικές μυϊκές ομάδες (κορμός και τράχηλος) παρουσίασαν τη μεγαλύτερη μεταβολή, κατά 67,1%. Εντός των πρώτων 4<sup>ων</sup> εβδομάδων παρατηρήθηκε το 73% της βελτίωσης.

### Γ) Global Dystonia Scale (GDS)

Η Global Dystonia Scale σχεδιάστηκε ως μια απλή και γρήγορη εναλλακτική στις κλίμακες BFMDRS και UDRS. Δεκατέσσερις μυϊκές ομάδες, όπως και στην UDRS, βαθμολογούνται ανάλογα με τη βαρύτητά τους από 0 έως 10. Το τελικό σκορ είναι το άθροισμα των τιμών όλων των μυϊκών ομάδων, για μία μέγιστη τιμή 140.

Ο Πίνακας που ακολουθεί (Πίνακας 12) δείχνει τις μεταβολές των τιμών της GDS κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στον Πίνακα 13 φαίνονται οι μεταβολές στις τιμές των επιμέρους μυϊκών ομάδων.

**Πίνακας 12:** Μεταβολές των τιμών της GDS

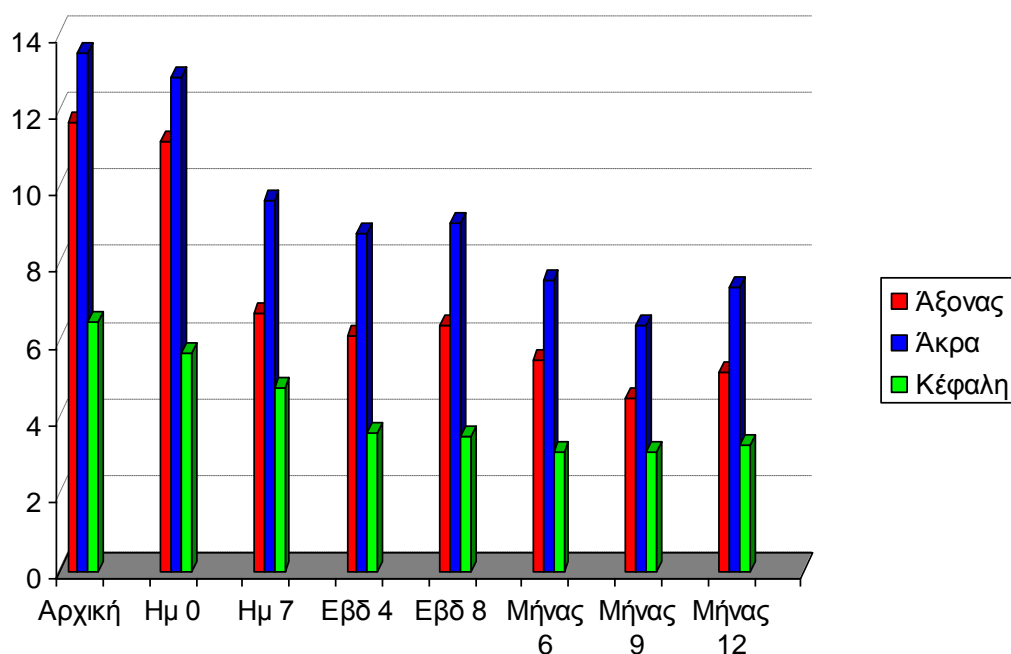
Ασθενής	Αρχική	Εβδ 4	Εβδ 8	Μήνας 6	Μήνας 9	Μήνας 12
101	48	33	40	37	37	37
102	41	38	43	38	29	29
103	40	24	34	21	14	14

104	29	3	1	0	0	0
105	13	10	10	9	9	15
106	55	21	16	9	7	7
107	21	8	6	5	2	2
108	6	5	4	4	4	4
109	8	6	4	1	1	0
110	50	38	38	38	37	51
<b>M.O</b>	<b>31.1</b>	<b>18.6</b>	<b>19.6</b>	<b>16.2</b>	<b>14</b>	<b>15.9</b>

**Πίνακας 13:** Μέση τιμή Global Dystonia Scale (GDS) κατά Μυϊκή Ομάδα

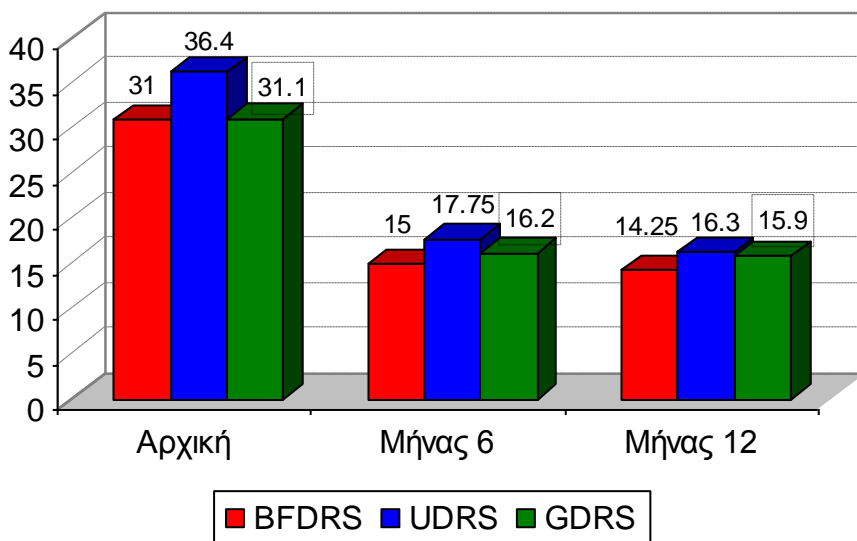
Επίσκεψη		Άξονας	Άκρα	Κέφαλη
Αρχική	Mean	11.7000	13.5000	6.5000
	Std. Deviation	6.01941	8.39643	6.53622
Ημ 0	Mean	11.2000	12.9000	5.7000
	Std. Deviation	6.17882	8.62103	6.75031
Ημ 7	Mean	6.7222	9.6667	4.7778
	Std. Deviation	3.84960	6.51920	5.95352
Εβδ 4	Mean	6.1500	8.8000	3.6000
	Std. Deviation	4.54637	7.71434	3.68782
Εβδ 8	Mean	6.4000	9.1000	3.5000
	Std. Deviation	4.83506	9.19481	3.77859
Μήνας 6	Mean	5.5000	7.6000	3.1000
	Std. Deviation	5.44161	8.31598	3.51030
Μήνας 9	Mean	4.5000	6.4000	3.1000
	Std. Deviation	4.97214	7.42668	3.51030
Μήνας 12	Mean	5.2000	7.4000	3.3000
	Std. Deviation	6.39097	8.31598	3.91720

**Γράφημα 5:** Στο γράφημα που ακολουθεί φαίνονται συγκριτικά οι μεταβολές στις τιμές των τριών κλιμάκων αξιολόγησης (BFMDRS, UDRS, GDS) (Γράφημα 5).



Προεγχειρητικά, η μέση κινητική επιβάρυνση των ασθενών σύμφωνα με την κλίμακα GDS ήταν 31,1/140. Κατ' αντιστοιχία με τις προηγούμενες κλίμακες, στους έξι μήνες παρουσιάστηκε βελτίωση κατά 47,9% (τιμή GDS 16,2) ενώ στους 12 μήνες η βελτίωση ήταν 48,9%. Η βελτίωση τον 9<sup>ο</sup> μήνα (πριν από τη δυσλειτουργία του συστήματος DBS στον ασθενή 105) ήταν 55%. Η βελτίωση των αξονικών δυστονικών στοιχείων (Κορμός και τράχηλος) ήταν 55,5%. Όπως προαναφέρθηκε, το σημαντικότερο μέρος της βελτίωσης παρατηρήθηκε ήδη από τον πρώτο μήνα (75% της συνολικής βελτίωσης).

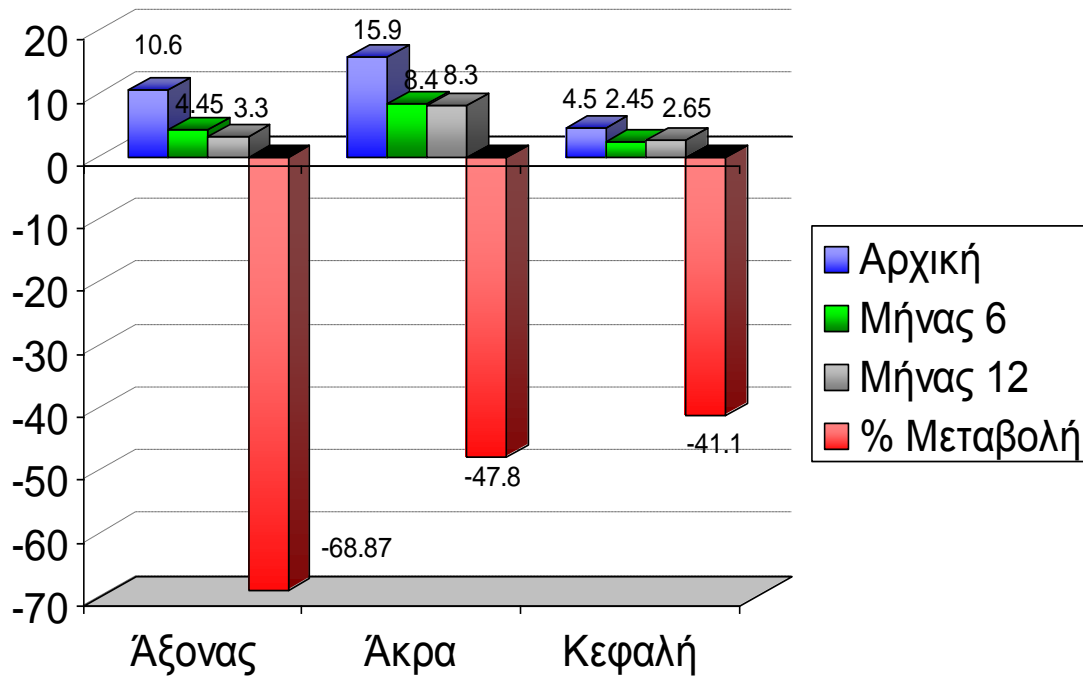
**Γράφημα 6:** Συγκριτικό γράφημα των μεταβολών (κατά μέσο όρο) στις κλίμακες BFMDRS, UDRS και GDS.



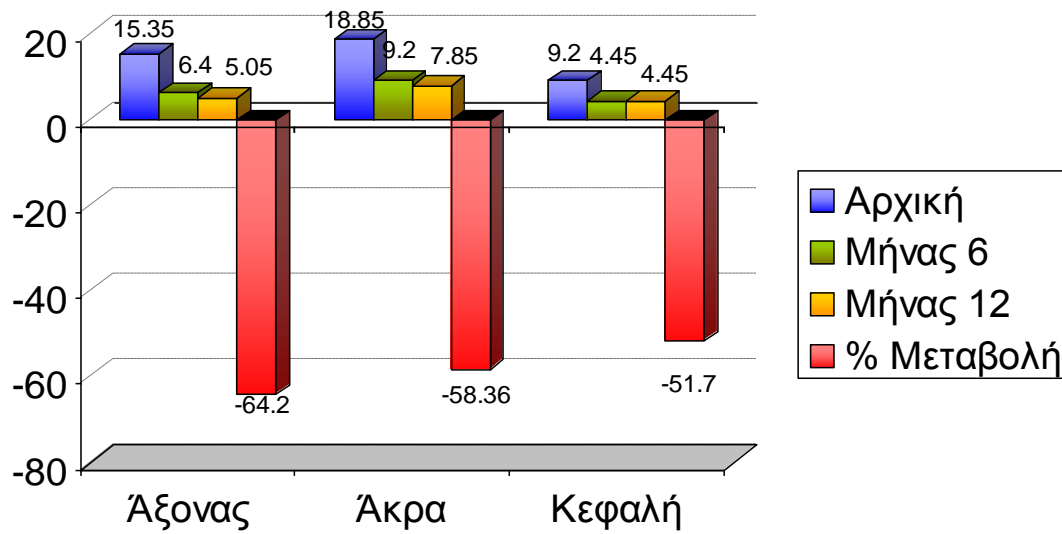
Στο επόμενο γράφημα (**Γράφημα 7, α-γ**) φαίνονται οι μεταβολές στις τιμές των επιμέρους μυϊκών ομάδων καθώς και οι % μεταβολές για κάθε μία από τις τρεις κλίμακες αξιολόγησης.

**Γράφημα 6:** Βλ. Κείμενο

**α)BFMDRS**

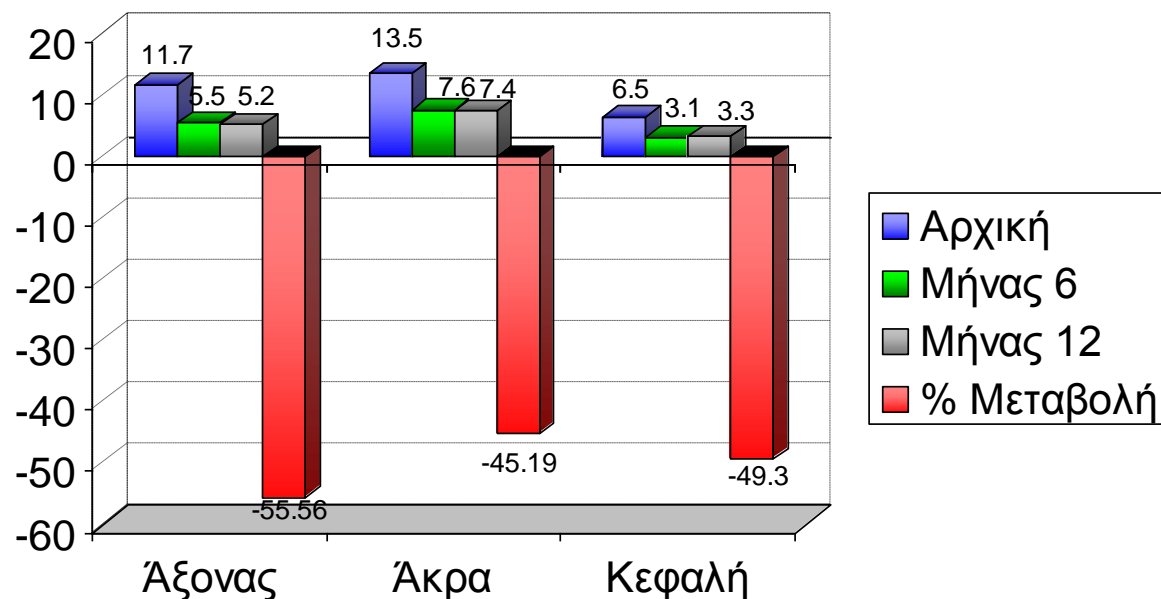


**β)UDRS**





γ)GDS



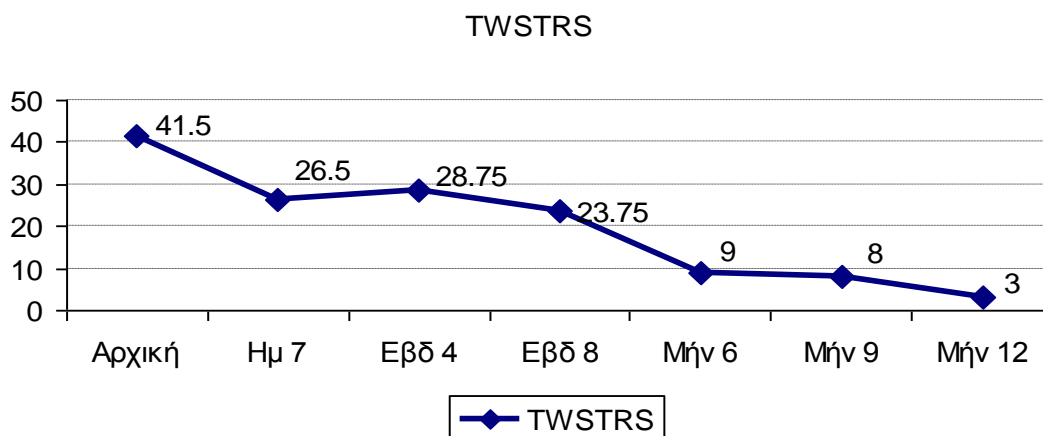
**Δ) Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)**

Η TWSTRS σχεδιάστηκε, ώστε να αξιολογεί τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της αυχενικής δυστονίας (Ραιβόκρανο). Αποτελείται από τρεις επιμέρους υποκλίμακες: «Βαρύτητα Ραιβόκρανου – Torticollis severity» με μέγιστο σκορ τις 35 μονάδες, «Αναπηρία – Disability» με μέγιστη τιμή τις 20 μονάδες και «Πόνος – Pain» με μέγιστη τιμή το 20, για ένα συνολικό μέγιστο σκορ 75 μονάδων.

Ένας ασθενής (Ασθενής 109) διεγνώσθη με δυστονικό αυχενικό ραιβόκρανο και αξιολογήθηκε επιπλέον προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και με την κλίμακα TWSTRS. Στον παρακάτω πίνακα και γράφημα (Πίνακας 14, Γράφημα 8) φαίνονται τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεδομένα από την κλίμακα TWSTRS για τον εν λόγω ασθενή: Στον 6<sup>ο</sup> μήνα παρατηρήθηκε βελτίωση κατά 78,4% στην κλίμακα TWSTRS (αντίστοιχη βελτίωση με βάσει την κλίμακα Burke-Fahn-Marsden 75%), ενώ στον 12<sup>ο</sup> μήνα η βελτίωση ήταν 92,8% (αντίστοιχη τιμή BFM 100%).

**Πίνακας 14 και Γράφημα 8:** Μεταβολή κατά μέσο όρο των τιμών της κλίμακας TWSTRS, η οποία χρησιμοποιείται ειδικά για την αξιολόγηση του δυστονικού ραιβόκρανου (αυχενική δυστονία).

Ασθενής	Αρχική	Ημ 7	Εβδ 4	Εβδ 8	Μήν 6	Μήν 9	Μήν 12
109	41.5	26.5	28.75	23.75	9	8	3



Η μικρή διαφορά ανάμεσα στις τιμές της κλίμακας BFMDRS και TWSTRS πιθανόν να οφείλεται στη μεγαλύτερη ευαισθησία της TWSTRS σε ό,τι αφορά στην αυχενική δυστονία.

### **Ε) Κλίμακα Clinical Global Impression (CGI)**

Η CGI αποτελείται από δύο επιμέρους στοιχεία, το καθένα με διαβάθμιση από το 1 έως το 7. Το πρώτο στοιχείο αξιολογεί τη βαρύτητα της νόσου (1=όχι νόσος, 7=βαρύτερη νόσος) υποκειμενικά, όπως την αντιλαμβάνεται ο εξεταστής, με βάση την έως τώρα εμπειρία του από προηγούμενους ασθενείς με την ίδια διάγνωση. Το δεύτερο στοιχείο αξιολογεί τη μεταβολή μετά τη θεραπεία (1=πολύ μεγάλη βελτίωση, 4=καμία μεταβολή, 7=πολύ μεγάλη επιδείνωση). Η CGI είναι μια κλίμακα εύχρηστη και επιβεβαιωμένη στην καθημερινή κλινική πράξη, έχει όμως το μειονέκτημα της υποκειμενικότητας του εξεταστή. Τα αποτελέσματα της κλίμακας Clinical Global Impression (Severity and Improvement) φαίνονται στον Πίνακα 15α και X15β και στο Γράφημα 9.

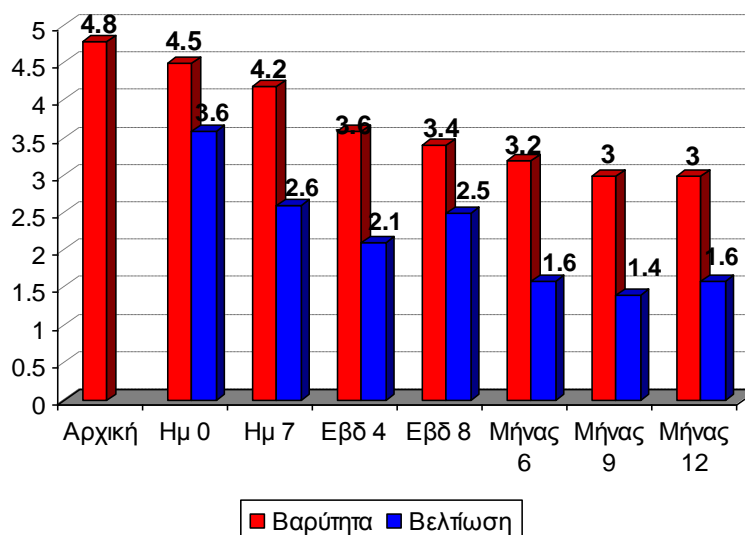
**Πίνακας 15<sup>α</sup>:** Αξιολόγηση της βαρύτητας νόσου στην κλίμακα CGI

<b>Clinical Global Impression –Βαρύτητα Νόσου</b>						
<b>Ασθενής</b>	<b>Αρχική</b>	<b>Εβδ 4</b>	<b>Εβδ 8</b>	<b>Μήνας 6</b>	<b>Μήνας 9</b>	<b>Μήνας 12</b>
101	5	5	5	5	5	5
102	5	4	4	4	4	4
103	4	4	4	4	3	3
104	5	2	2	1	1	1
105	3	3	3	3	3	4
106	5	2	2	2	2	2
107	5	4	3	3	2	2
108	5	3	2	2	2	2
109	5	4	4	3	3	2
110	6	5	5	5	5	5
<b>M.O</b>	<b>4.8</b>	<b>3.6</b>	<b>3.4</b>	<b>3.2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

**Πίνακας 15β:** Αξιολόγηση της βελτίωσης στην κλίμακα CGI

Clinical Global Impression - Βελτίωση							
Ασθενής	Ημ 0	Ημ 7	Εβδ 4	Εβδ 8	Μήνας 6	Μήνας 9	Μήνας 12
101	5	3	4	4	3	3	3
102	4	3	2	5	2	1	1
103	5	3	2	5	2	1	1
104	2	1	1	1	1	1	1
105	4	3	3	3	2	2	3
106	4	2	1	1	1	1	1
107	3	2	2	1	1	1	1
108	2	2	2	1	1	1	1
109	2	2	2	2	1	1	1
110	5	5	2	2	2	2	3
<b>M.O</b>	<b>3.6</b>	<b>2.6</b>	<b>2.1</b>	<b>2.5</b>	<b>1.6</b>	<b>1.4</b>	<b>1.6</b>

**Γράφημα 9:** Μεταβολή της κλίμακας CGI (βαρύτητα νόσου και βελτίωση μετά από θεραπεία) κατά τη διάρκεια της μελέτης.



### 11.10. Ποιότητα Ζωής (SF-36)

Η κλίμακα SF-36 αξιολογεί την ποιότητα ζωής των ασθενών σε επίπεδο σωματικό, συναισθηματικό και κοινωνικό καθώς και την ικανότητά τους να λειτουργήσουν μέσα στην ατομική και κοινωνική καθημερινότητα. Αποτελείται από ένα ερωτηματολόγιο με 36 στοιχεία το οποίο συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή. Τα 36 αυτά στοιχεία χωρίζονται σε οκτώ υποομάδες. Όσο μικρότερη η τιμή της SF-36 τόσο μεγαλύτερη η αναπηρία. Οι οκτώ υποομάδες είναι: 1) ευεξία 2) φυσική ικανότητα 3) σωματικός πόνος 4) γενική αντίληψη της υγείας 5) σωματική λειτουργικότητα 6) συναισθηματική λειτουργικότητα 7) κοινωνική λειτουργικότητα 8) νοητική υγεία. Από αυτές, τέσσερις αποτελούν την ομάδα «σωματική υγεία» (σωματικός πόνος, φυσική ικανότητα, σωματική λειτουργικότητα, γενική υγεία) και τέσσερις αποτελούν την ομάδα «ψυχική υγεία» (ευεξία, κοινωνική λειτουργικότητα, συναισθηματική λειτουργικότητα,

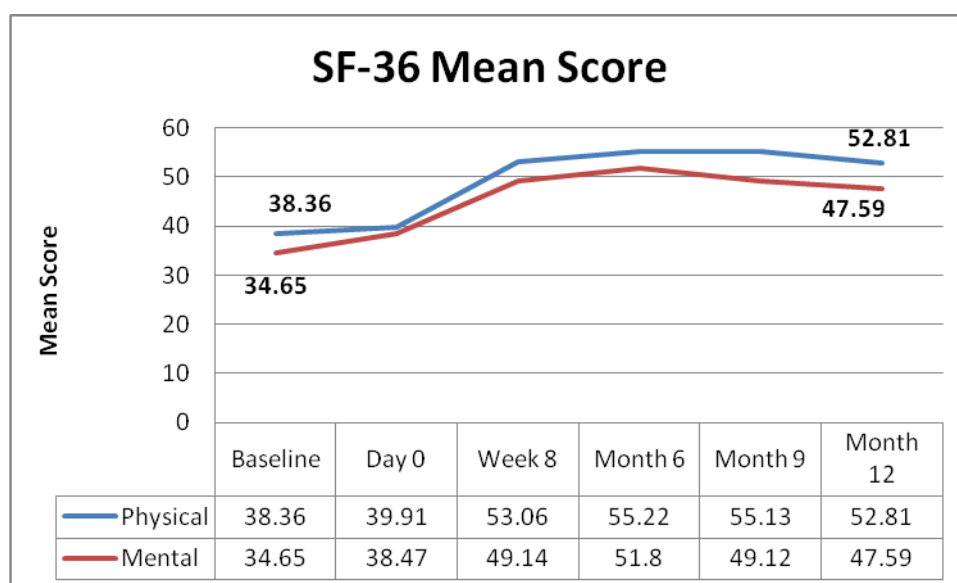
νοητική υγεία). Η κλίμακα SF-36 αξιολογήθηκε προεγχειρητικά, την 4<sup>η</sup> εβδομάδα, τον 3<sup>ο</sup> μήνα, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα μετεγχειρητικά .

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 16, τόσο η τιμή της ομάδας «σωματική υγεία» όσο και αυτή της «ψυχικής υγείας» βελτιώθηκε κατά 30,54% και 33,12% αντίστοιχα στον 6<sup>ο</sup> μήνα, βελτίωση η οποία διατηρήθηκε μέχρι το πέρας της μελέτης (32,42% και 29,46% αντίστοιχα).

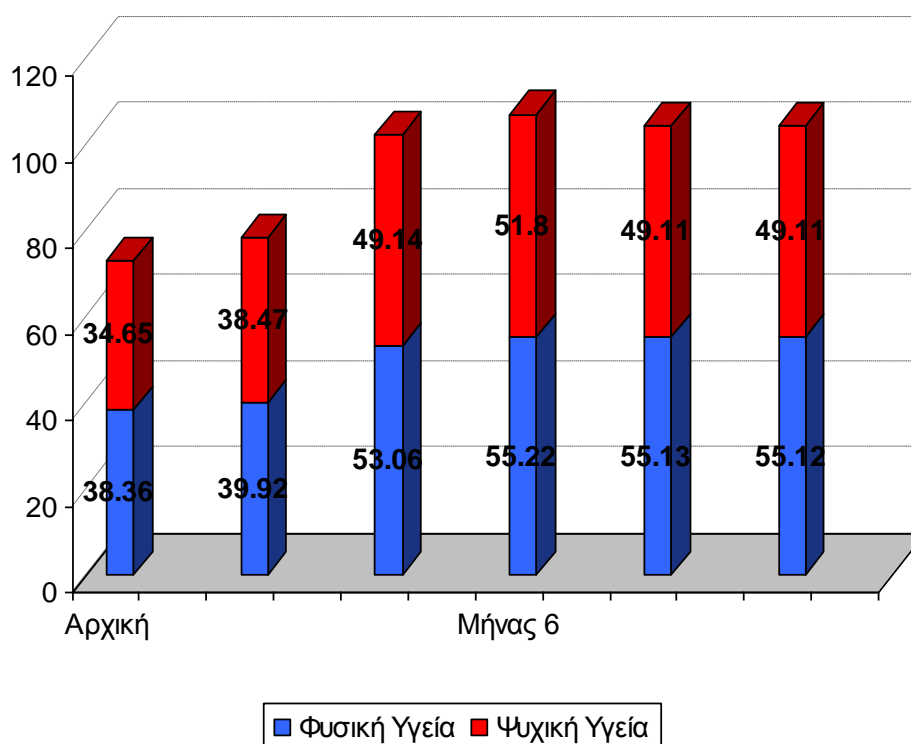
Όπως φαίνεται και στα γραφήματα που ακολουθούν, η μεγαλύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής παρατηρήθηκε στους πρώτους δύο μήνες μετά την ενεργοποίηση του συστήματος DBS, με μικρές διακυμάνσεις μετά το χρονικό αυτό σημείο.

**Πίνακας 16:** Τιμές των ομάδων «Φυσική Υγεία» και «Ψυχική υγεία» της κλίμακας SF-36, η οποία αξιολογεί την ποιότητα ζωής, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Επίσκεψη		Φυσική Υγεία	Ψυχική Υγεία
Αρχική	Μ.Ο. Απόκλιση	38.3579 12.38151	34.6472 10.56528
Ημέρα 0	Μ.Ο. Απόκλιση	39.9147 9.21765	38.4662 15.18707
Εβδομάδα 8	Μ.Ο. Απόκλιση	53.0604 6.57866	49.1403 7.84136
Μήνας 6	Μ.Ο. Απόκλιση	55.2231 7.16335	51.8026 5.97469
Μήνας 9	Μ.Ο. Απόκλιση	55.1297 5.87552	49.1199 7.37621
Μήνας 12	Μ.Ο. Απόκλιση	55.1297 5.87552	49.1199 7.37621



**Γράφημα 10:** Μεταβολές της κλίμακας SF-36 κατά τη διάρκεια της μελέτης.



### 11.11. Πόνος (Visual Analog Scale – VAS)

Η κλίμακα VAS αποτελείται από μια οριζόντια γραμμή μήκους 100 χιλιοστών, το αριστερό άκρο της οποίας αντιστοιχεί σε «απουσία πόνου» ενώ το δεξιό σε «αφόρητο πόνο». Οι ασθενείς καλούνται να σημειώσουν επάνω στη γραμμή την ένταση του πόνου (κατά μέσο όρο, το μέγιστο πόνο των τελευταίων εβδομάδων και την ένταση του πόνου τη στιγμή της εξέτασης). Η τιμή VAS καθορίζεται μετρώντας την απόσταση ανάμεσα στην αρχή της γραμμής και στο σημείο το οποίο σημείωσε ο ασθενής.

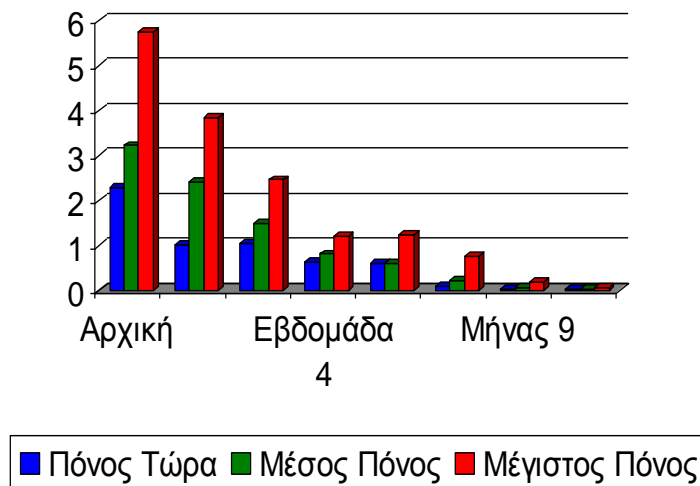
Τα αποτελέσματα της εξέτασης φαίνονται στον Πίνακα X και στο Γράφημα Χα και Χβ. Παρατηρήθηκε βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους πόνου. Στον έκτο μήνα της μελέτης υπήρξε βελτίωση κατά 96,27% της τιμής «Πόνος τώρα», κατά 93,64% της τιμής «Μέσος Πόνος» και 78,57% της τιμής «Μέγιστος Πόνος». Η βελτίωση αυτή παρέμεινε μέχρι και τον δωδέκατο μήνα της μελέτης. Ειδικά η τιμή του «Μέγιστου Πόνου» βελτιώθηκε ακόμα περισσότερο, για μια τελική βελτίωση 98,8%.

**Πίνακας 17:**

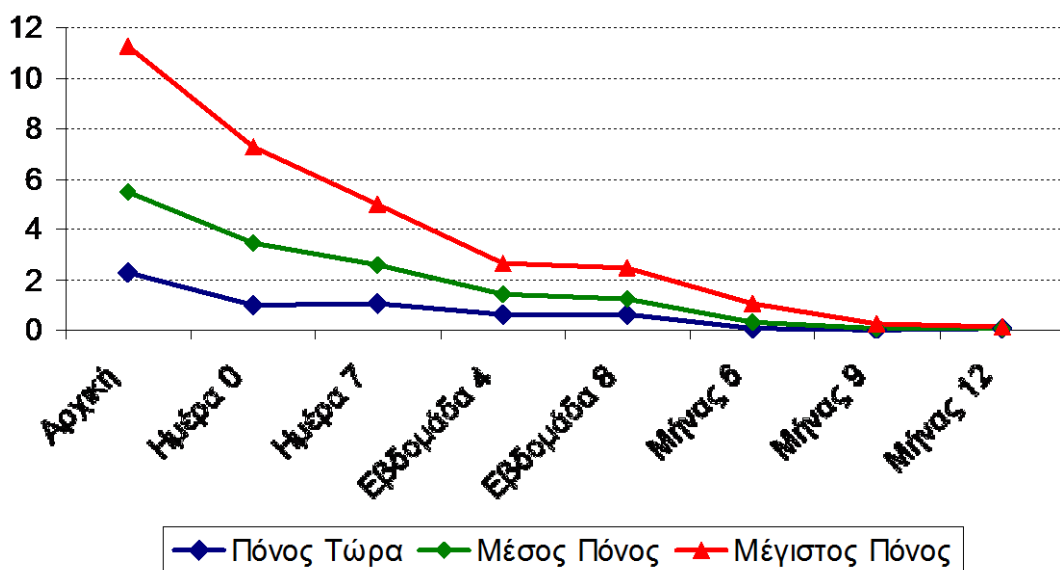
Επίσκεψη		Πόνος Τώρα	Μέσος Πόνος	Μέγιστος Πόνος
Αρχική	Μ.Ο.	2.2778	3.2222	5.7556
	Απόκλιση	2.27529	2.51286	3.51394
Ημέρα 0	Μ.Ο.	1.0071	2.4143	3.8429
	Απόκλιση	1.13005	2.82809	3.55427
Ημέρα 7	Μ.Ο.	1.0550	1.5000	2.4600
	Απόκλιση	1.56746	1.61383	2.28483

<b>Εβδομάδα 4</b>	M.O.	0.6389	0.8056	1.2056
	Απόκλιση	1.57476	1.61370	2.47947
<b>Εβδομάδα 8</b>	M.O.	0.6056	0.6111	1.2333
	Απόκλιση	1.43798	1.08333	1.93778
<b>Μήνας 6</b>	M.O.	0.0850	0.2050	0.7450
	Απόκλιση	0.17646	0.23387	1.00456
<b>Μήνας 9</b>	M.O.	0.0167	0.0611	0.1722
	Απόκλιση	0.02500	0.09930	0.24124
<b>Μήνας 12</b>	M.O.	0.0389	0.0278	0.0667
	Απόκλιση	0.06509	0.03632	0.07906

**Γράφημα 11α:**



**Γράφημα 11β**



#### 11.12. Επιπλέον (Μη προγραμματισμένες) Επισκέψεις

Βάσει πρωτοκόλλου, οι ασθενείς μπορούσαν να επιστρέψουν για απεριόριστο αριθμό επισκέψεων, ανεξαρτήτως αιτίας. Στις επισκέψεις αυτές καταγραφόταν η αιτία της επίσκεψης,

οι τιμές διέγερσης, πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και αλλαγές στις παραμέτρους διέγερσης ή στη φαρμακευτική αγωγή. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν και καταγράφηκαν 18 επιπλέον επισκέψεις. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 18) επρόκειτο στην πλειοψηφία τους (77,8%) για επισκέψεις βελτιστοποίησης των παραμέτρων διέγερσης.

**Πίνακας 18:** Μη προγραμματισμένες επισκέψεις

Αιτία Επίσκεψης	Αριθμός	%
Εκτίμηση πορείας ασθενούς	2	11.1
Βελτιστοποίηση παραμέτρων διέγερσης	14	77.8
Απώλεια βελτίωσης / επιδείνωση	2	11.1

### 11.13. Επιπλέον χειρουργικές επεμβάσεις

Ένας ασθενής χρειάστηκε μια επιπλέον επέμβαση αντικατάστασης εμφυτευμένου υλικού: Λίγο μετά την εμφύτευση του συστήματος διαπιστώθηκε πρόβλημα στη σύνδεση του ηλεκτροδίου διέγερσης με την επέκτασή του. Κατά τη διάρκεια του προγραμματισμένου χειρουργείου επανασύνδεσης του ηλεκτροδίου με την επέκταση διαπιστώθηκε βλάβη και του ηλεκτροδίου διέγερσης καθ'εαυτού. Το ηλεκτρόδιο DBS αντικαταστάθηκε και ο ασθενής ολοκλήρωσε κανονικά τη μελέτη.

## 12. Προφίλ Ασφάλειας

### 12.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)

Μία (1) σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (Serious Adverse Event-SAE) συνέβη κατά τη διάρκεια της μελέτης: Σε έναν ασθενή, την ημέρα ενεργοποίησης του συστήματος, διαπιστώθηκε πρόβλημα στη σύνδεση του ηλεκτροδίου διέγερσης με την επέκτασή του. Κατά τη διάρκεια του προγραμματισμένου χειρουργείου επανασύνδεσης του ηλεκτροδίου με την επέκταση διαπιστώθηκε βλάβη και του ηλεκτροδίου διέγερσης καθ'εαυτού. Το ηλεκτρόδιο DBS αντικαταστάθηκε. Αυτή η ΑΕ ταυτοποιήθηκε ως σχετιζόμενη με το προς μελέτη υλικό (Device related Adverse Event-DRAE).

Καταγράφηκε επίσης μία (1) ελάσσονα ΑΕ, επίσης σχετιζόμενη με το εμφυτευθέν υλικό. Αυτή αφορούσε έναν ασθενή ο οποίος στην προγραμματισμένη επίσκεψη εξόδου από τη μελέτη (τελική επίσκεψη, Μήνας 12) ανέφερε απώλεια του θεραπευτικού οφέλους από τη διέγερση. Κατά τον έλεγχο του συστήματος διαπιστώθηκε βλάβη του συστήματος DBS. Το πρόβλημα επιλύθηκε χειρουργικά με αντικατάσταση του συστήματος δύο μήνες μετά την έξοδο του ασθενούς από τη μελέτη. Ένας (1) ασθενής εμφάνισε συμπτώματα μετεγχειρητικής ψύχωσης τα οποία υφέθηκαν αυτόματα και στη συνέχεια, ο ίδιος ασθενής, παρουσίασε διαταραχές του θυμικού, με περιόδους μελαγχολίας. Η μετεγχειρητική ψύχωση θεωρήθηκε ανεξάρτητη από το εμφυτευθέν υλικό (Non-device related adverse event-NDRAE), ενώ οι διαταραχές της διάθεσης

ταυτοποιήθηκαν ως πιθανή DRAE. Δύο επιπλέον ελάσσονες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν επίσης μη-σχετιζόμενες με το σύστημα DBS (NDRAEs): Μια παροδική επιδείνωση του δυστονικού τρόμου στη δεξιά άκρα χείρα, η οποία υφέθηκε αυτόματα, και ένα αμφοτερόπλευρο κάταγμα αγκώνα μετά από πτώση, στον ίδιο ασθενή.



## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**



Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν πως ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός σταθερής έντασης με τη χρήση ενός οκταπολικού ηλεκτροδίου είναι ασφαλής και αποτελεσματικός για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς φαρμακοανθεκτικής δυστονίας. Στον έλεγχο 12 μηνών, οπότε και ολοκληρώθηκε η μελέτη, 6 ασθενείς (60%) είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία (Responders). Πέντε από αυτούς τους έξι ασθενείς είχαν ανταποκριθεί ήδη από τον έκτο μήνα της θεραπείας. Σχεδόν 84% της συνολικής βελτίωσης είχε επιτευχθεί ήδη από τον πρώτο μήνα, όπως φαίνεται από τα αντίστοιχα σκορ στην κλίμακα Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS), με μία επιπλέον βελτίωση 10,5% να επισυμβαίνει ανάμεσα στους μήνες 1-6 και μια επιπλέον βελτίωση 5,5% ανάμεσα στους μήνες 6-9. Ήδη από την 7<sup>η</sup> ημέρα διέγερσης καταγράφηκε μια μέση βελτίωση κατά 32% από το αρχικό κινητικό σκορ, με μια επιπλέον μείωση της κινητικής επιβάρυνσης κατά 17% ανάμεσα στην 7<sup>η</sup> ημέρα και τον πρώτο μήνα. Αυτά τα δεδομένα έχουν ιδιαίτερη σημασία, δεδομένης της καθιερωμένης στη διεθνή βιβλιογραφία άποψης ότι απαιτούνται εβδομάδες ή και μήνες προκειμένου το DBS να εκδηλώσει πλήρως την θεραπευτική του δράση (14,15). Μόνο υποθέσεις μπορούν να γίνουν για αυτό το αξιοσημείωτο αποτέλεσμα: Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η διέγερση σταθερής έντασης έχει την ικανότητα να δημιουργεί ένα πιο σταθερό πεδίο διέγερσης, ξεπερνώντας τις διακυμάνσεις στην αντίσταση που προκαλούνται από τις μεταβολές του ιστού στο σημείο εμφύτευσης (10). Εάν πράγματι ισχύει κάτι τέτοιο, τότε η διέγερση σταθερής έντασης οφείλει να αντικαταστήσει την διέγερση σταθερής τάσης, που αποτελεί σήμερα και την πιο συνηθισμένη πρακτική DBS, για την αντιμετώπιση της δυστονίας. Παρόλο που προς το παρόν δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα, είναι πολύ πιθανό να ισχύει το ίδιο και για όλες τις άλλες ενδείξεις του DBS, περιλαμβανομένης της νόσου Πάρκινσον. Μια δεύτερη πιθανή εξήγηση ίσως να έχει να κάνει με την εκτεταμένη «ανιχνευτική διέγερση» (Stimulation Scouting) την οποία πραγματοποιούσαμε σε όλους τους ασθενείς. Αυτή διαρκούσε για επτά διαδοχικές ημέρες μετά την ενεργοποίηση του συστήματος και επέτρεπε μια καλή εκτίμηση της ιδανικής για κάθε ασθενή διέγερσης. Σαν αντίλογο θα μπορούσε να υποστηρίξει κανείς πως η δυστονία χαρακτηρίζεται από μεγάλη φαινοτυπική και συνεπώς παθοφυσιολογική ανομοιογένεια και ως εκ τούτου μερικοί ασθενείς ίσως ιδιοσυγκρασιακά να ανταποκρίνονται νωρίτερα από κάποιους άλλους (15). Οι ασθενείς μας, ωστόσο, έπασχαν όλοι από ιδιοπαθή δυστονία διαφόρων ειδών και το γρήγορο θεραπευτικό αποτέλεσμα που περιγράφηκε πιο πάνω παρατηρήθηκε σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Πιθανολογούμε, λοιπόν, πως από τη στιγμή που ένας ασθενής έχει δυστονία ικανή να ανταποκριθεί στη θεραπεία DBS, τότε το θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί σε μεγάλο βαθμό εντός του πρώτου μήνα υπό κατάλληλες παραμέτρους διέγερσης.

Η μελέτη μας έδειξε μια μέση ύφεση της δυστονίας κατά 54% στο σύνολο των ασθενών, στο 12<sup>ο</sup> μήνα. Σε μια ανάλυση 334 περιστατικών δυστονίας τα οποία αντιμετωπίστηκαν με DBS, ο Andrews et al. βρήκαν μια μέση βελτίωση κατά 60,7% (IQR -43,3% έως 83,3%) (6). Ωστόσο, στη μόνη έως σήμερα διπλή τυφλή μελέτη DBS για δυστονία, η μέση βελτίωση των κινητικών σκορ ήταν 41,9%. (16). Επιπλέον, μόνο σε δύο μελέτες εφαρμόστηκε τυφλή αξιολόγηση των ασθενών (17,18). Θεωρείται πως, όταν δε γίνεται τυφλή αξιολόγηση, τα κινητικά σκορ των ασθενών είναι σαφώς καλύτερα από ότι θα συνέβαινε, εάν η αξιολόγηση ήταν τυφλή. (6). Δεν υπάρχει αμφιβολία πως μερικοί ασθενείς θα βελτιωθούν θεαματικά μετά το DBS (15,19-21). Ωστόσο, η μεγάλη ετερογένεια της δυστονίας καθιστά κάθε πρόγνωση του θεραπευτικού αποτελέσματος δύσκολη.

Τα αξονικά συμπτώματα (αυχέννας, κορμός) έδειξαν τη μεγαλύτερη βελτίωση (68,87%), ακολουθούμενα από τα συμπτώματα των άκρων και της κεφαλής (47,8% και 41,11% αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα αυτό παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, μια και κατ' επανάληψη έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πως τα αξονικά συμπτώματα της δυστονίας είναι αυτά τα οποία σχετίζονται με τη χειρότερη πρόγνωση (και άρα τη μικρότερη βελτίωση) μετά το DBS. Η δική μας εμπειρία από αυτή την μελέτη ήταν διαφορετική, και σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις μας από ασθενείς με κορμική δυστονία. Η πεποίθηση πως οι κορμικές δυστονίες ανταποκρίνονται πτωχά στο DBS πρέπει να αναζητηθεί στις απαρχές των στερεοτακτικών νευροτροποποιητικών επεμβάσεων για τη δυστονία, όπου οι θερμοκαταστροφές του εγκεφαλικού ιστού ήταν η κύρια θεραπεία: τα συμπτώματα μέσης γραμμής απαιτούσαν αμφοτερόπλευρες θερμοπηξίες οι οποίες με τη σειρά τους σχετίζονταν με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τον λόγο αυτό, ασθενείς με γενικευμένη δυστονία χειρουργούταν μονόπλευρα, γεγονός που είχε σαν κόστος τη μειωμένη ανταπόκριση των κορμικών συμπτωμάτων τα οποία βελτιώνονταν σε μικρότερο βαθμό από τα συμπτώματα των άκρων. Ένας δε μεγάλος αριθμός ασθενών, με κατά κύριο λόγο κορμικά δυστονικά συμπτώματα, κατευθυνόταν συνολικά προς αμιγώς φαρμακευτικές θεραπείες. Ενόψει, λοιπόν, της πρόσφατης βιβλιογραφίας, το παραπάνω αξίωμα ίσως πρέπει να αναθεωρηθεί.

Η μέση κινητική βελτίωση κατά 8,3% (-7 έως 45,7%), που παρατηρήθηκε την Ημέρα 0 (ημέρα του χειρουργείου, αμέσως μετά την εμφύτευση του συστήματος και πριν την ενεργοποίησή του), θα μπορούσε να αποδοθεί σε φαινόμενο αυθυποβολής (Placebo effect). Ωστόσο, κανένας ασθενής δε βίωσε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος τις επόμενες μέρες και αυτό ισχύει ακόμα και για τους non-responders, των οποίων ο αρχικός ενθουσιασμός υποχώρησε γρήγορα μετά το χειρουργείο. Ως πιθανή εξήγηση αυτής της αρχικής βελτίωσης μπορεί να θεωρηθεί το φαινόμενο της «μικροωχροτομής» (micropallidotomy effect).

Σύμφωνα με τη μελέτη, το δοκιμαζόμενο οκταπολικό ηλεκτρόδιο φαίνεται να είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής δυστονίας. Στα θεωρητικά του πλεονεκτήματα περιλαμβάνονται η δυνατότητα πιο στοχευμένης διέγερσης, που ενδεχομένως να μπορεί να διεγείρει σωματοτοπικά τα αποδιοργανωμένα νευρωνικά κυκλώματα εντός της ωχράς σφαίρας και έτσι να προσφέρει θεραπεία προσαρμοσμένη στις φαινοτυπικές ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς, αλλά και το γεγονός ότι επιτρέπει μεγαλύτερα περιθώρια σφάλματος στην τοποθέτηση του ηλεκτροδίου. Σε καμία φάση της μελέτης δε μπορέσαμε να διαπιστώσουμε ή να κατορθώσουμε συσχέτιση ανάμεσα στη διέγερση και στον κλινικό φαινότυπο του ασθενούς, όπου ενδεχομένως η ενεργοποίηση μιας επαφής του ηλεκτροδίου θα οδηγούσε στην ύφεση συγκεκριμένων συμπτωμάτων. Παρόλο που υπήρχαν διαφορές ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα ανάμεσα στις επαφές, τα συμπτώματα βελτιώνονταν ή επιδεινώνονταν ως σύνολο, με μικρές μόνο διαφορές ανάμεσα στις διάφορες προσβεβλημένες μυϊκές ομάδες. Αυτή η παρατήρηση είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, οι οποίες δεν έδειξαν κάποια σχέση ανάμεσα στις ενεργές επαφές διέγερσης και το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Φαίνεται πως η σωστή τοποθέτηση του ηλεκτροδίου εντός της ωχράς σφαίρας είναι ο πλέον σημαντικός από τους παράγοντες που επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Κατά τη γνώμη μας, το πιο σημαντικό πλεονέκτημα του νέου ηλεκτροδίου ήταν η δυνατότητα εναλλαγής ανάμεσα στις γειτονικές επαφές, όταν εμφανίζονταν παρενέργειες από την ίδια τη διέγερση, με ελάχιστη μεταβολή στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Αναφορικά με τις παραμέτρους διέγερσης, συνήθως διεγείραμε με μια συχνότητα 130Hz και εύρος παλμού 210μs. Η διέγερση με υψηλή συχνότητα και εύρος παλμού >90μs έχει κατ'επανάληψη δείξει τα καλύτερα αποτελέσματα από άποψη κλινικής βελτίωσης, παρόλο που υπάρχουν και μεμονωμένες βιβλιογραφικές αναφορές για ευνοϊκό κλινικό αποτέλεσμα με διέγερση χαμηλής συχνότητας. Δοκιμάσαμε διέγερση χαμηλής συχνότητας (60 και 90Hz) και διάφορες τιμές εύρους παλμού (60, 90, 120 and 450 μs) και στους δύο ασθενείς οι οποίοι ήταν μη ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία. Οι αλλαγές αυτές στις παραμέτρους διέγερσης δεν είχαν κάποιο σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα. Μόνο ένας ασθενής, ο οποίος στον 6<sup>ο</sup> μήνα ήταν «μερικώς ανταποκρινόμενος» (και άρα είχε μια κλινική βελτίωση <50%), εμφάνισε μετά από προσαρμογή των παραμέτρων διέγερσης σημαντική βελτίωση ώστε να χαρακτηριστεί ως «ανταποκρινόμενος-responder». Η βελτίωση αυτή επήλθε μετά από μια επιπλέον επίσκεψη όπου η ένταση αυξήθηκε κατά 0.3mA και 0.6mA στο δεξί και αριστερό ηλεκτρόδιο αντίστοιχα, παράλληλα με μια αύξηση του εύρους παλμού από 210μs σε 221μs άμφω. Ωστόσο, παρόμοιες μεταβολές σε άλλους μερικώς ανταποκρινόμενους ή μη-ανταποκρινόμενους ασθενείς δεν κατάφεραν να προκαλέσουν τόσο σημαντική βελτίωση, ώστε οι ασθενείς αυτοί να ταξινομηθούν σε ανώτερη κατηγορία βελτίωσης. Είναι γεγονός πως οι ιδανικές παράμετροι διέγερσης για τη

δυστονία παραμένουν άγνωστοι. Πρακτικά, ωστόσο, τείνει να επικρατήσει η άποψη πως η αύξηση της έντασης –και επομένως του μεγέθους του πεδίου διέγερσης εντός της GPi- είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα της διέγερσης. Η όποια επίδραση της συχνότητας και του εύρους παλμού στα δυστονικά συμπτώματα, εάν υπάρχει, παραμένει ασαφής.

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθούν ορισμένα μειονεκτήματα της μελέτης: Το κυριότερο μειονέκτημα είναι το μικρό δείγμα ασθενών και η απουσία άμεσης σύγκρισης του οκταπολικού ηλεκτροδίου με το κλασσικό τετραπολικό ηλεκτρόδιο DBS. Επιπλέον, παρόλο που στη μελέτη περιλήφθηκαν μόνο ασθενείς με πρωτοπαθή δυστονία, ο κλινικός φαινότυπος ήταν αρκετά πολυποίκιλος. Αυτό σημαίνει πως όσο το ακριβές παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της νόσου παραμένει ασαφές, δε θα μπορούμε να είμαστε σίγουροι σε τι βαθμό αυτή η ετερογένεια μπορεί να επέδρασε στις πρωτεύουσες και δευτερεύουσες μεταβλητές της μελέτης μας αλλά και στη συνολική αξιολόγηση του οκταπολικού ηλεκτροδίου. Επιπλέον, παρόλο που η ταχεία ανταπόκριση των ασθενών μας εγείρει ενδιαφέρουσες υποθέσεις σχετικά με την ευνοϊκή επίδραση και τα πλεονεκτήματα της διέγερσης σταθερής έντασης, μόνο μια καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της διέγερσης σταθερής έντασης (Constant Current Stimulation) ενάντια στη διέγερση σταθερής τάσης (Constant Voltage Stimulation), με ικανό αριθμό ασθενών, θα μπορέσει να αποδείξει το θεωρητικό πλεονέκτημα του DBS σταθερής έντασης. Μια τέτοια μελέτη, όμως, θα συναντούσε και πάλι τη δυσκολία της μεγάλης κλινικής και παθοφυσιολογικής ετερογένειας της δυστονίας.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**





Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση της ωχράς σφαίρας σταθερής έντασης με τη χρήση του οκταπολικού ηλεκτροδίου φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τη χειρουργική θεραπεία της φαρμακοανθεκτικής ιδιοπαθούς δυστονίας. Έξι ασθενείς (60.0%) πέτυχαν μείωση  $\geq 50\%$  στο κινητικό σκόρ Burke-Fahn-Marsden και μάλιστα ήδη από τον 6<sup>ο</sup> μήνα.. Οι «ανταποκρινόμενοι» ασθενείς σε ποσοστό 83.3% παρέμειναν σε σταθερή βελτίωση στο πέρας της μελέτης τον 12<sup>ο</sup> μήνα. Η διέγερση επέφερε σημαντική ύφεση του πόνου και βελτίωση της ποιότητας ζωής σε όλους τους ασθενείς. Σχεδόν 84% της συνολικής βελτίωσης συνέβη εντός του πρώτου μήνα της μελέτης αντιπροσωπεύοντας έτσι μια πρόωμη θετική θεραπευτική απάντηση. Το κατά πόσο αυτό το γεγονός σχετίζεται με τη χρήση διέγερσης σταθερής έντασης χρήζει περαιτέρω μελέτης. Τα αξονικά συμπτώματα έδειξαν την καλύτερη ανταπόκριση, παρά τις επανειλημμένες βιβλιογραφικές αναφορές περί του αντιθέτου.

Στη μελέτη μας δεν κατορθώσαμε να εντοπίσουμε σημεία ερεθισμού εντός της ωχράς σφαίρας, τα οποία θα προκαλούσαν «φαινοτυπικό» ερεθισμό, δηλαδή συγκεκριμένες περιοχές των οποίων η διέγερση να θεραπεύει συγκεκριμένα συμπτώματα, παρά την ικανότητα του οκταπολικού ηλεκτροδίου να διεγείρει πολύ στοχευμένα και επομένως -θεωρητικά- να εκμεταλλευτεί τη σωματοτοπική οργάνωση εντός της ωχράς σφαίρας. Στα δικά μας χέρια το πιο σημαντικό πλεονέκτημα του νέου ηλεκτροδίου ήταν η δυνατότητα ενεργοποίησης γειτονικών πόλων και μεταβολής των παραμέτρων διέγερσης, όταν προκαλούνταν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη διέγερση, χωρίς απώλεια του θεραπευτικού οφέλους της διέγερσης.

Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της διέγερσης σταθερής έντασης μπορούν να επιβεβαιωθούν μόνο μέσα από καλά σχεδιασμένες μελέτες σύγκρισής της με τη διέγερση σταθερής τάσης.

Η βελτιστοποίηση των εμφυτευόμενων υλικών, όπως αυτό που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας, ίσως επιτρέψουν κάποια στιγμή τη λεγόμενη «φαινοτυπική θεραπεία». Ενόψει, ωστόσο, της τεράστιας φαινοτυπικής και παθοφυσιολογικής ετερογένειας της δυστονίας, αυτό μπορεί να είναι τελικά μια μεγάλη πρόκληση.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**



1. Sakas DE, Panourias IG, Stavrinou LC, Boviatsis EJ, Themistocleous M, Stathis P, et al. Restoration of erect posture in idiopathic camptocormia by electrical stimulation of the globus pallidus internus. *Neurosurg.*13:246-50.
2. Sakas DE, Panourias IG, Boviatsis EJ, Themistocleous MS, Stavrinou LC, Stathis P, et al. Treatment of idiopathic head drop (camptocephalia) by deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Neurosurg.*10:271-3.
3. Defazio G, Gigante AF. The environmental epidemiology of primary dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3. Epub 2013/06/01.
4. Schwarz CS, Bressman SB. Genetics and treatment of dystonia. *Neurologic clinics*. 2009;27(3):697-718, vi. Epub 2009/06/27.
5. Bressman SB. Dystonia. *Curr Opin Neurol*.1:63-72.
6. Sakas DE, Panourias IG, Boviatsis EJ, Themistocleous MS, Stavrinou LC, Stathis P, et al. Treatment of idiopathic head drop (camptocephalia) by deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Journal of neurosurgery*. 2009;110(6):1271-3. Epub 2008/12/03.
7. Lohmann K, Klein C. Genetics of dystonia: What's known? What's new? What's next? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;28(7):899-905. Epub 2013/07/31.
8. Charlesworth G, Bhatia KP. Primary and secondary dystonic syndromes: an update. *Current opinion in neurology*. 2013;26(4):406-12. Epub 2013/06/13.
9. Dressler D. Nonprimary dystonias. *Handbook of clinical neurology*. 2011;100:513-38. Epub 2011/04/19.
10. Tierney TS, Lozano AM. Surgical treatment for secondary dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(13):1598-605. Epub 2012/10/06.
11. Stavrinou LC, Boviatsis EJ, Stathis P, Leonardos A, Panourias IG, Sakas DE. Sustained relief after discontinuation of DBS for dystonia: implications for the possible role of synaptic plasticity and cortical reorganization. *Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery*. 2012;73(3):175-8; discussion 8-9. Epub 2011/06/02.
12. Stathis P, Hampipi C. Dystonia after a bone fracture of the arm in a patient with a history of striato-pallidal ischemic stroke: a case report. *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(3):195-8. Epub 2005/04/13.
13. Zesiewicz TA, Sullivan KL. Drug-induced hyperkinetic movement disorders by nonneuroleptic agents. *Handbook of clinical neurology*. 2011;100:347-63. Epub 2011/04/19.
14. Shukir Muhammed Amin O, Aziz Abdullah A, Xaznadar A, Shaikhani M. Striatocapsular infarction; a single institutional experience. *Acta informatica medica : AIM* :

journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH. 2012;20(2):106-12. Epub 2013/01/17.

15. Bejot Y, Giroud M, Moreau T, Benatru I. Clinical spectrum of movement disorders after stroke in childhood and adulthood. *European neurology*. 2012;68(1):59-64. Epub 2012/06/29.

16. Czarnecki K, Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders. *Current opinion in neurology*. 2012;25(4):507-12. Epub 2012/05/23.

17. Sakas DE, Panourias IG, Stavrinou LC, Boviatsis EJ, Themistocleous M, Stathis P, et al. Restoration of erect posture in idiopathic camptocormia by electrical stimulation of the globus pallidus internus. *Journal of neurosurgery*. 2010;113(6):1246-50. Epub 2010/04/13.

18. Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of Dystonia. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2013. Epub 2013/10/22.

19. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;28(7):1001-12. Epub 2013/07/31.

20. Delnooz CC, van de Warrenburg BP. Current and future medical treatment in primary dystonia. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2012;5(4):221-40. Epub 2012/07/12.

21. Veenboer PW, Ruud Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. *The Journal of urology*. 2013. Epub 2013/10/22.

22. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljevic M, Sedid B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*. 2010;22(1):90-3. Epub 2010/03/23.

23. Perna R. Benzodiazepines and antipsychotics: cognitive side effects. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2004;19(6):516-8. Epub 2004/12/17.

24. Margetis K, Markianos M, Gatzonis S, Kalamatianos T, Sakas D. Effects of Intrathecal Baclofen Therapy on CSF Neurotransmitter Metabolite Levels. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013. Epub 2013/09/21.

25. Panourias IG, Themistocleous M, Sakas DE. Intrathecal baclofen in current neuromodulatory practice: established indications and emerging applications. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2007;97(Pt 1):145-54. Epub 2007/08/19.

26. Rocque BG, Leland Albright A. Intraventricular vs intrathecal baclofen for secondary dystonia: a comparison of complications. *Neurosurgery*. 2012;70(2 Suppl Operative):321-5; discussion 5-6. Epub 2012/05/25.

27. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(2):193-7. Epub 2006/11/30.

28. Singer C. [Indications and management of botulinum toxin]. *Revista de neurologia*. 1999;29(2):157-62. Epub 1999/10/21. Indicaciones y manejo de la toxina botulinica.

29. Persaud R, Garas G, Silva S, Stamatoglou C, Chatrath P, Patel K. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM short reports*. 2013;4(2):10. Epub 2013/03/12.
30. Brashear A. The safety and tolerability of botulinum toxins for the treatment of cervical dystonia. *Expert opinion on drug safety*. 2005;4(2):241-9. Epub 2005/03/30.
31. Gill CE, Manus ND, Pelster MW, Cook JA, Title W, Molinari AL, et al. Continuation of long-term care for cervical dystonia at an academic movement disorders clinic. *Toxins*. 2013;5(4):776-83. Epub 2013/04/25.
32. Meyer CH. Outcome of selective peripheral denervation for cervical dystonia. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2001;77(1-4):44-7. Epub 2002/10/16.
33. Ford B, Greene PE, Louis ED, Bressman SB, Goodman RR, Brin MF, et al. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonia. *Advances in neurology*. 1998;78:199-210. Epub 1998/09/29.
34. Ford B, Greene P, Louis ED, Petzinger G, Bressman SB, Goodman R, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Archives of neurology*. 1996;53(12):1241-6. Epub 1996/12/01.
35. Wani A, Trevino K, Marnell P, Husain MM. Advances in brain stimulation for depression. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2013;25(3):217-24. Epub 2013/08/09.
36. Goodman WK, Alterman RL. Deep brain stimulation for intractable psychiatric disorders. *Annual review of medicine*. 2012;63:511-24. Epub 2011/11/01.
37. Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurgical focus*. 2006;21(6):E8. Epub 2007/03/08.
38. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(12):2053-62. Epub 2010/07/27.
39. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, et al. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1-4):73-8. Epub 2002/10/16.
40. Blomstedt P, Hariz MI. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(10):1061-4; discussion 4. Epub 2005/07/26.
41. Chou YC, Lin SZ, Hsieh WA, Lin SH, Lee CC, Hsin YL, et al. Surgical and hardware complications in subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Clin Neurosci*. 2007;14(7):643-9. Epub 2007/05/29.

42. Constantoyannis C, Berk C, Honey CR, Mendez I, Brownstone RM. Reducing hardware-related complications of deep brain stimulation. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(2):194-200. Epub 2005/07/16.
43. Goodman RR, Kim B, McClelland S, 3rd, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, et al. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):12-7. Epub 2005/12/20.
44. Joint C, Nandi D, Parkin S, Gregory R, Aziz T. Hardware-related problems of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S175-80. Epub 2002/04/12.
45. Kondziolka D, Whiting D, Germanwala A, Oh M. Hardware-related complications after placement of thalamic deep brain stimulator systems. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002;79(3-4):228-33. Epub 2003/08/02.
46. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology.* 2004;63(4):612-6. Epub 2004/08/25.
47. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery.* 2002;50(6):1268-74; discussion 74-6. Epub 2002/05/23.
48. Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B. Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(9):867-75; discussion 76. Epub 2007/08/11.
49. Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery.* 2008;62(2):360-6; discussion 6-7. Epub 2008/04/03.
50. Temel Y, Ackermans L, Celik H, Spincemaille GH, van der Linden C, Walenkamp GH, et al. Management of hardware infections following deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146(4):355-61; discussion 61. Epub 2004/04/02.
51. Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI, Siderowf AD, Colcher A, Stern MB, et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg.* 2003;98(4):779-84. Epub 2003/04/15.
52. Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, et al. Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(7):868-72. Epub 2006/04/01.



53. Stavrinou LC, Boviatsis EJ, Leonardos A, Panourias IG, Sakas DE. Current concepts on the mechanisms of dystonia and the beneficial effects of deep brain stimulation. *Central European neurosurgery*. 2011;72(3):144-8. Epub 2011/05/24.
54. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998;121 ( Pt 7):1195-212. Epub 1998/07/29.
55. Tisch S, Rothwell JC, Limousin P, Hariz MI, Corcos DM. The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2007;15(2):166-72. Epub 2007/07/03.
56. Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*. 1999;53(1):96-105. Epub 1999/07/17.
57. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends in neurosciences*. 2006;29(4):192-9. Epub 2006/03/08.
58. Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(6):673-82. Epub 2003/06/05.
59. Elbert T, Candia V, Altenmuller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, et al. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport*. 1998;9(16):3571-5. Epub 1998/12/19.
60. Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazieres L, Lehericy S, du Montcel ST, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Annals of neurology*. 2001;50(4):521-7. Epub 2001/10/17.
61. Montgomery EB, Jr. Deep brain stimulation for hyperkinetic disorders. *Neurosurgical focus*. 2004;17(1):E1. Epub 2004/07/22.
62. Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(15):2111-21. Epub 2008/09/12.
63. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain*. 2007;130(Pt 8):2129-45. Epub 2007/06/23.
64. Haberler C, Alesch F, Mazal PR, Pilz P, Jellinger K, Pinter MM, et al. No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2000;48(3):372-6. Epub 2000/09/08.

65. Ranck JB, Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 1975;98(3):417-40. Epub 1975/12/01.
66. Nowak LG, Bullier J. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Experimental brain research.* 1998;118(4):489-500. Epub 1998/03/21.
67. Montgomery EB, Jr., Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2008;32(3):388-407. Epub 2007/08/21.
68. Li S, Arbuthnott GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *Journal of neurophysiology.* 2007;98(6):3525-37. Epub 2007/10/12.
69. Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2003;23(25):8743-51. Epub 2003/09/26.
70. Montgomery EB, Jr. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(12):2691-702. Epub 2006/10/13.
71. Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology.* 2000;55(12 Suppl 6):S13-6. Epub 2001/02/24.
72. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2003;23(5):1916-23. Epub 2003/03/12.
73. Maurice N, Thierry AM, Glowinski J, Deniau JM. Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2003;23(30):9929-36. Epub 2003/10/31.
74. Degos B, Deniau JM, Thierry AM, Glowinski J, Pezard L, Maurice N. Neuroleptic-induced catalepsy: electrophysiological mechanisms of functional recovery induced by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2005;25(33):7687-96. Epub 2005/08/19.
75. Vayssiere N, van der Gaag N, Cif L, Hemm S, Verdier R, Frerebeau P, et al. Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *Journal of neurosurgery.* 2004;101(2):181-8. Epub 2004/08/18.
76. DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT, Alexander GE. Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Foundation symposium.* 1984;107:64-82. Epub 1984/01/01.

77. Kishore A, Panikar D, Balakrishnan S, Joseph S, Sarma S. Evidence of functional somatotopy in GPi from results of pallidotomy. *Brain*. 2000;123 Pt 12:2491-500. Epub 2000/12/02.
78. Sillay KA, Chen JC, Montgomery EB. Long-term measurement of therapeutic electrode impedance in deep brain stimulation. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2010;13(3):195-200. Epub 2010/07/01.
79. Lempka SF, Johnson MD, Miocinovic S, Vitek JL, McIntyre CC. Current-controlled deep brain stimulation reduces in vivo voltage fluctuations observed during voltage-controlled stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(12):2128-33. Epub 2010/05/25.
80. Gross RE, McDougal ME. Technological advances in the surgical treatment of movement disorders. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(8):371. Epub 2013/07/03.
81. Sakas DE, Kouyialis AT, Boviatsis EJ, Panourias IG, Stathis P, Tagaris G. Technical aspects and considerations of deep brain stimulation surgery for movement disorders. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2007;97(Pt 2):163-70. Epub 2007/08/19.
82. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(3):303-12. Epub 2003/03/07.
83. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in nursing & health*. 1990;13(4):227-36. Epub 1990/08/01.
84. Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. *Advances in neurology*. 1988;50:615-31. Epub 1988/01/01.
85. Cooper IS. 20-year followup study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. *Advances in neurology*. 1976;14:423-52. Epub 1976/01/01.
86. Sakas DE, Stavrinou LC, Boviatsis EJ, Stathis P, Themistocleous M, Gatzonis S. Restoration of erect posture by deep brain stimulation of the globus pallidus in disabling dystonic spinal hyperextension. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(6):1279-82. Epub 2009/12/01.
87. Cersosimo MG, Raina GB, Benarroch EE, Piedimonte F, Aleman GG, Micheli FE. Micro lesion effect of the globus pallidus internus and outcome with deep brain stimulation in patients with Parkinson disease and dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(10):1488-93. Epub 2009/05/29.
88. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet neurology*. 2007;6(3):223-9.

89. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, Bhatia KP, Quinn N, Ashkan K, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(12):1314-9.
90. Hamani C, Moro E, Zadikoff C, Poon YY, Lozano AM. Location of active contacts in patients with primary dystonia treated with globus pallidus deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2008;62(3 Suppl 1):217-23; discussion 23-5.
91. Alterman RL, Shils JL, Miravite J, Tagliati M. Lower stimulation frequency can enhance tolerability and efficacy of pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Mov Disord*. 2007;22(3):366-8.
92. Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, Hung SW, Poon YY, Lozano AM. Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol*. 2009;16(4):506-12.
93. Kim JP, Chang WS, Park YS, Chang JW. Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 90(1):30-6.
94. Kumar R. Methods for programming and patient management with deep brain stimulation of the globus pallidus for the treatment of advanced Parkinson's disease and dystonia. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S198-207.
95. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, et al. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. *Mov Disord*. 26 Suppl 1:S37-53.
96. Kupsch A, Klaffke S, Kuhn AA, Meissner W, Arnold G, Schneider GH, et al. The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia. *Journal of neurology*. 2003;250(10):1201-5.
97. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(19):1978-90.
98. Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Cassim F, Benazzouz A, et al. Effects of pulse width variations in pallidal stimulation for primary generalized dystonia. *Journal of neurology*. 2007;254(11):1533-7.

### **III. ΠΙΝΑΚΕΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**



### Mini-Mental Score Test

	Visit
Patient	Baseline
101	28
102	25
103	30
104	29
105	29
106	26
107	29
108	
109	29
110	

### Κλίμακα Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS)

BFM								
	Baseline	Day 0	Day 7	Week 4	Week 8	Month 6	Month 9	Month 12
Patient								
Pt 1	41	41	36	36	36	36	36	36
Pt 2	39	39	34,5	30	36	36	31	30
Pt 3	26	27	25	20	22	15	8,5	8,5
Pt 4	35	19	3	1,5	1,5	0	0	0
Pt 5	8	8	5	7	5	4	4	8
Pt 6	57	57	48	19,5	18	10	10	10
Pt 7	26,5	22,5	10,5	10	7,5	6,5	3	3
Pt 8	12	8	8	8	6	6	6	6
Pt 9	6	6	4	4	4	1,5	1,5	0
Pt 10	59,5	57,5	43	33	35	35	33	41
Mean	31	28,5	21,7	16,9	17,1	15	13,3	14,25
	Baseline	Day 0	Day 7	Week 4	Week 8	Month 6	Month 9	Month 12
Mean BFM	31	28,5	21,7	16,9	17,1	15	13,3	14,25

<b>Mean UDRS</b>	36,4	34,3	30,8	21,65	21,6	17,75	15,35	16,3
<b>Mean GDS</b>	31,1	29,8	21,16667	18,6	19,6	16,2	14	15,9

### **Κλίμακα Unified Dystonia Rating Scale (UDRS)**

<b>UDRS</b>								
	Baseline	Day 0	Day 7	Week 4	Week 8	Month 6	Month 9	Month 12
Pt 1	56,5	55,5	50	50	47,5	45,5	44,5	44,5
Pt 2	52	52	50	40	46,5	35	30,5	29,5
Pt 3	57,5	52	49	33,5	45,5	26,5	16	16
Pt 4	35,5	25,5	7,5	5	1,5	0	0	0
Pt 5	15	15	18,5	11	11	12,5	12,5	15
Pt 6	56	56	52	21	15,5	13	8,5	8,5
Pt 7	24	23	16	10,5	6,5	5	2,5	2,5
Pt 8	12,5	8	5	5	4	4	4	4
Pt 9	11,5	11,5	8	8	4,5	2,5	2,5	0
Pt 10	43,5	44,5	52	32,5	33,5	33,5	32,5	43
Mean UDRS	36,4	34,3	30,8	21,65	21,6	17,75	15,35	16,3

### **Κλίμακα Global Dystonia Scale (GDS)**

<b>UDRS</b>								
	Baseline	Day 0	Day 7	Week 4	Week 8	Month 6	Month 9	Month 12
Pt 1	56,5	55,5	50	50	47,5	45,5	44,5	44,5
Pt 2	52	52	50	40	46,5	35	30,5	29,5
Pt 3	57,5	52	49	33,5	45,5	26,5	16	16
Pt 4	35,5	25,5	7,5	5	1,5	0	0	0
Pt 5	15	15	18,5	11	11	12,5	12,5	15
Pt 6	56	56	52	21	15,5	13	8,5	8,5
Pt 7	24	23	16	10,5	6,5	5	2,5	2,5



Pt 8	12,5	8	5	5	4	4	4	4
Pt 9	11,5	11,5	8	8	4,5	2,5	2,5	0
Pt 10	43,5	44,5	52	32,5	33,5	33,5	32,5	43
Mean UDRS	36,4	34,3	30,8	21,65	21,6	17,75	15,35	16,3

**Κλίμακα Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)**

TWSTRS	Baseline	Day 0	Day 7	Week 4	Week 8	Month 6	Month 9	Month 12
<b>Patient</b>								
101								
102								
103								
104								
105								
106								
107								
108								
109	41,5	41,5	26,5	28,75	23,75	9	8	3
110								

**Κλίμακα Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)**

CGI-S	Baseline	Day 0	Day 7	Week 4	Week 8	Month 6	Month 9	Month 12
<b>Patient</b>								
101	5	5	5	5	5	5	5	5
102	5	5	5	4	4	4	4	4
103	4	4	4	4	4	4	3	3
104	5	4	3	2	2	1	1	1
105	3	3	3	3	3	3	3	4
106	5	5	4	2	2	2	2	2
107	5	5	4	4	3	3	2	2





101		N/D	N/D	57	N/D	9	3	1	0,5
102		30	30	30	10	21	10	2,5	0,5
103		10	10	10	0	7	1	0	0,5
104		67	27	3	2	1	0	0	0
105		3	4	3	0	0	1	0	2,5
106		98	98	13	0	0	0	0	0
107		92	22	6	6	4	16	4	1
108		81	78	42	12,5	8	10	7	0
109		78		65	77	61	2	1	1
110		59		17	10		31,5		
		57,55556	38,42857	24,6	13,05556	12,33333	7,45	1,722222	0,666667
	<b>Visit</b>	<b>Baseline</b>	<b>Day 0</b>	<b>Day 7</b>	<b>Week 4</b>	<b>Week 8</b>	<b>Month 6</b>	<b>Month 9</b>	<b>Month 12</b>
<b>Worst Pain</b>		57,55566	38,42857	25,44444	13,4375	12,33333	2,5	1,72	0,067
<b>Average Pain</b>		32,22222	24,14286	16,22222	8,625	6,11111	1,33333	3,088444	0,546733
<b>Current Pain</b>		22,78	10,07	10,83	6,38	6,06	0,85	1,882667	0,45608

**Quality of Life (SF-36)**

SF-36				
	<b>Physical Health</b>	<b>Mental Health</b>		
<b>Baseline</b>	38,36	34,65		
<b>Day 0</b>	39,95	38,44		
<b>Week 8</b>	53,06	49,14		
<b>Month 6</b>	56,22	50,11		
	<b>Baseline</b>	<b>Day 0</b>	<b>Week 8</b>	<b>Month 6</b>
<b>Physical Functioning</b>	36,41	36,34	51,77	52,82
<b>Role-Physical Health</b>	34,57	39,1	47,36	52,94
<b>Bodily Pain</b>	37,94	37,13	52,56	56,2
<b>General Health</b>	36,3	43,52	54,54	55,41

	Baseline	Day 0	Week 8	Month 6
Vitality	43,66	42,72	57,55	58,96
Social Functioning	31,22	36,4	50,71	52,49
Role-Emotional	32,56	34,5	45,19	49,66
Mental Health	34,24	39,1	49,3	48,32

### Παράμετροι διέγερσης

Patient 101	Visit	R. Stim type	R. Contacts	R. Pulse Width	R. Freq	R. Amp	R. Imped.	L. Stim type	L. Contacts	L. Pulse Width	L. Freq.	L. Amp	L. Imped
14. Dez 09	<b>Day 0</b>	Monopolar	1	91	130	1,0	N/D	Monopolar	1	91	130	1,0	N/D
15. Dez 09	<b>Day 1</b>	Monopolar	2	208	130	1,5	1363(0)	Monopolar	2	208	130	1,5	1500(0)
16. Dez 09	<b>Day 2</b>	Monopolar	3	208	130	1,5	2000(0)	Monopolar	3	208	130	1,5	2000(0)
17. Dez 09	<b>Day 3</b>	Monopolar	4	208	130	1,5	2000(0)	Monopolar	4	208	130	1,5	2000(0)
18. Dez 09	<b>Day 4</b>	Monopolar	2, 3	208	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2, 3	208	130	1,6	1875(0)
19. Dez 09	<b>Day 5</b>	Monopolar	3, 4	221	130	1,8	2000(0)	Monopolar	3, 4	221	130	1,8	1666(0)
20. Dez 09	<b>Day 6</b>	Monopolar	2, 3	91	130	2,2	1363(0)	Monopolar	2, 3	91	130	2,2	1363(0)
21. Dez 09	<b>Day 7</b>	Monopolar	2, 3, 4	91	130	2,2	1363(0)	Monopolar	2, 3, 4	91	130	2,2	1363(0)
13. Jan 10	<b>Week 4</b>	Monopolar	2, 3, 4	221	130	2,4	1250(0)	Monopolar	2, 3, 4	221	130	2,0	1500(0)
20. Jan 10	<b>Extra</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
02. Feb 10	<b>Extra</b>	Bipolar	1,2(-), 4(+)	208	130	2,0	N/D	Bipolar	1,2(-), 4(+)	208	130	1,4	N/D
12. Feb 10	<b>Week 8</b>	Bipolar	1,2(-), 4(+)	208	130	2,0	N/D	Bipolar	1,2(-), 4(+)	208	130	2,0	N/D
16. Mrz 10	<b>Extra</b>	Bipolar	1(-), 4(+)	208	130	2,0	N/D	Bipolar	1(-), 4(+)	208	130	1,4	N/D
28. Mrz 10	<b>Extra</b>	Bipolar	1,2(-), 4(+)	208	130	2,0	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,0	N/D
22. Apr 10	<b>Extra</b>	Bipolar	1,2(-), 4(+)	208	130	2,2	1600(4)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
03. Mai 10	<b>Extra</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	2,2	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	2,2	N/D
15. Jun 10	<b>Month</b>	Bipolar	2,3(-),	221	130	2,5	N/D	Bipolar	2,3(-),	221	130	2,5	N/D

	<b>6</b>		4(+)						4(+)				
30. Jul 10	<b>Extra</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	130	190	2,5	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	190	2,5	N/D
16. Sep 10	<b>Month 9</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	130	190	2,8	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	190	2,8	N/D
19. Nov 10	<b>Extra</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	130	190	3,0	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	190	3,0	N/D
12. Dez 10	<b>Month 12</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	190	2,4	1733(6)	Monopolar	2, 3	221	190	3,0	1480(7)
D7		Monopolar	3					Monopolar	3				
M6		Bipolar	2					Bipolar	2				
M12		Bipolar	2					Monopolar	2				
<b>Patient 102</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
03. Nov 09	<b>Day 0</b>	Monopolar	1	221	130	1,5	1666(0)	Monopolar	1	221	130	2,1	1875(0)
04. Nov 09	<b>Day 1</b>	Monopolar	3	221	130	2,1	1363(0)	Monopolar	3	221	130	3,5	968(0)
05. Nov 09	<b>Day 2</b>	Monopolar	4	221	130	2,7	N/D	Monopolar	4	221	130	3,5	N/D
06. Nov 09	<b>Day 3</b>	Monopolar	1,2,3	221	130	1,6	1958(0)	Monopolar	1,2,3	221	130	2,6	1153(0)
07. Nov 09	<b>Day 4</b>	Monopolar	1,2,3	221	130	2,0	1113(0)	Monopolar	2,3,4	221	130	2,5	1150(0)
08. Nov 09	<b>Day 5</b>	Monopolar	2,3,4	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	1,2,3	221	130	2,5	1200(0)
09. Nov 11	<b>Day 6</b>	Monopolar	1,2,3,4	221	130	1,7	1500(0)	Monopolar	1,2,3,4	221	130	2,5	1200(0)
10. Nov 09	<b>Day 7</b>	Monopolar	1,2,3	221	130	1,6	1875(0)	Monopolar	1,2,3	221	130	2,4	1250(0)
09. Dez 09	<b>Week 4</b>	Monopolar	1,2,3,4	221	130	1,7	1764(0)	Monopolar	1,2,3,4	221	130	1,7	1200(0)
13. Jan 10	<b>Week 8</b>	Monopolar	1,2,3	221	130	2,0	1666(0)	Monopolar	1,2,3	221	130	2,0	1250(0)
10. Mrz 10	<b>Extra</b>	Monopolar	1,2,3	221	130	1,6	1875(0)	Monopolar	1,2,3	221	130	2,4	1250(0)
14. Apr 10	<b>Month 6</b>	Monopolar	1,2,3	221	130	1,8	1666(0)	Monopolar	1,2,3	221	130	2,5	1200(0)
02. Aug 10	<b>Month 9</b>	Monopolar	1,2,3	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	1,2,3	221	130	2,5	1200(0)
16. Okt 10	<b>Month 12</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
D7		Monopolar	3					Monopolar	3				

M6		Monopolar	3					Monopolar	3				
M12		Monopolar	3					Monopolar	3				
<b>Patient 103</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
17. Nov 09	<b>Day 0</b>	Monopolar	1	208	130	1,0	N/D	Monopolar	2	208	130	1,0	N/D
18. Nov 09	<b>Day 1</b>	Monopolar	1,2	208	130	1,0	N/D	Monopolar	1,2	208	130	1,0	N/D
19. Nov 09	<b>Day 2</b>	Monopolar	1,2,3	208	130	1,0	N/D	Monopolar	1,2,3	208	130	1,0	N/D
20. Nov 09	<b>Day 3</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
21. Nov 09	<b>Day 4</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
22. Nov 09	<b>Day 5</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
23. Nov 09	<b>Day 6</b>	Monopolar	1,2,3	208	130	1,0	N/D	Monopolar	1,2,3	208	130	1,0	N/D
24. Nov 09	<b>Day 7</b>	Monopolar	2,3,4	208	130	1,5	2000(0)	Monopolar	2,3,4	208	130	1,5	2000(0)
21. Dez 09	<b>Week 4</b>	Monopolar	2,3,4	208	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3,4	208	130	2,0	1500(0)
24. Feb 10	<b>Week 8</b>	Monopolar	2,3	208	130	3,0	1500(0)	Monopolar	2,3	208	130	3,5	1500(0)
05. Mrz 10	<b>Extra</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	3,5	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	3,0	N/D
15. Mai 10	<b>Month 6</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,7	2174(11)	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	1,8	1794(3)
07. Jul 10	<b>Extra</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	221	130	3,0	1826(10)	Bipolar	1,2(-), 3(+)	130	130	2,4	1487(4)
17. Aug 10	<b>Month 9</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	221	130	3,0	1713(9)	Bipolar	1,2(-), 3(+)	130	130	2,4	1629(5)
12. Okt 10	<b>Extra</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	221	150	3,2	1600(9)	Bipolar	1,2(-), 3(+)	130	130	2,5	1288(8)
15. Nov 10	<b>Month 12</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	221	150	3,4	1597(4)	Bipolar	1,2(-), 3(+)	130	130	2,5	1560(3)
Day 7		Monopolar	3 contacts					Monopolar	3 contacts				
M6		Bipolar	2					Bipolar	2				
M12		Bipolar	2					Bipolar	2				
<b>Patient 104</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
18. Jan 10	<b>Day 0</b>	Monopolar	2	221	130	0,5	N/D	Monopolar	2,3	221	130	0,5	N/D

19. Jan 10	<b>Day 1</b>	Monopolar	2,3	221	130	1,5	2000(0)	Monopolar	1,2	221	130	1,2	N/D
20. Jan 10	<b>Day 2</b>	Monopolar	2	221	130	1,5	2000(0)	Monopolar	2,3	221	130	1,5	2000(0)
21. Jan 10	<b>Day 3</b>	Monopolar	2	221	130	1,5	2000(0)	Monopolar	2,3	221	130	1,5	2000(0)
22. Jan 10	<b>Day 4</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
23. Jan 10	<b>Day 5</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
24. Jan 10	<b>Day 6</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
25. Jan 10	<b>Day 7</b>	Monopolar	2	221	130	1,3	N/D	Monopolar	2,3	221	130	1,5	N/D
17. Feb 10	<b>Week 4</b>	Monopolar	2	221	130	1,3	N/D	Monopolar	2,3	221	130	1,5	N/D
16. Mrz 10	<b>Week 8</b>	Monopolar	2	221	130	1,3	N/D	Monopolar	2,3	221	130	1,5	N/D
15. Jul 10	<b>Month 6</b>	Monopolar	2	221	130	1,5	2000(0)	Monopolar	2,3	221	130	1,5	2000(0)
18. Okt 10	<b>Month 9</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
14. Jan 11	<b>Month 12</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
D7		Monopolar	1					Monopolar	2				
M6		Monopolar	1					Monopolar	2				
M12		Monopolar	1					Monopolar	2				
<b>Patient 105</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
01. Feb 10	<b>Day 0</b>	Monopolar	1	221	130	1,0	N/D	Monopolar	1	221	130	1,0	N/D
02. Feb 10	<b>Day 1</b>	Monopolar	2	221	130	1,5	2000(0)	Monopolar	2	221	130	1,5	2000(0)
03. Feb 10	<b>Day 2</b>	Monopolar	1,2	221	130	1,5	2000(0)	Monopolar	1,2	221	130	1,5	2000(0)
04. Feb 10	<b>Day 3</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,0	1500(0)
05. Feb 10	<b>Day 4</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,0	1500(0)
06. Feb 10	<b>Day 5</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
07. Feb 10	<b>Day 6</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
08. Feb 10	<b>Day 7</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	2000(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,0	2000(0)
01. Mrz 10	<b>Week 4</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	N/D	Monopolar	2,3	221	130	1,8	N/D
29. Mrz 10	<b>Week 8</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	N/D	Monopolar	2,3	221	130	1,8	N/D
01. Aug 10	<b>Month</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3	221	130	1,9	1460(0)



	<b>6</b>												
19. Nov 11	<b>Month 9</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3	221	130	1,9	1460(0)
10. Feb 11	<b>Month 12</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3	221	130	1,9	High 31
D7		Monopolar	2					Monopolar	2				
M6		Monopolar	2					Monopolar	2				
M12		Monopolar	2					Monopolar	2				
<b>Patient 106</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
23. Feb 10	<b>Day 0</b>	Monopolar	1	208	130	1,0	N/D	Monopolar	2	208	130	0,9	N/D
24. Feb 10	<b>Day 1</b>	Monopolar	2	208	130	1,5	2000(0)	Monopolar	3	208	130	2,0	1500(0)
25. Feb 10	<b>Day 2</b>	Monopolar	2,3	208	130	1,5	2000(0)	Monopolar	2,3	208	130	1,5	2000(0)
26. Feb 10	<b>Day 3</b>	Monopolar	1,2	208	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3	208	130	2,5	1400(4)
27. Feb 10	<b>Day 4</b>	Monopolar	2,3	208	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3,4	208	130	2,1	N/D
28. Feb 10	<b>Day 5</b>	Monopolar	1,2	208	130	2,0	1600(0)	Monopolar	2,3	208	130	2,5	1536(5)
01. Mrz 10	<b>Day 6</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,0	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,5	N/D
02. Mrz 10	<b>Day 7</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,0	N/D	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,5	N/D
23. Mrz 10	<b>Week 4</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,5	1600(0)	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,5	1600(0)
22. Apr 10	<b>Week 8</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,0	1600(0)	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,5	1600(0)
25. Aug 10	<b>Month 6</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,0	1600(3)	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,5	1808(7)
15. Nov 10	<b>Month 9</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,0	1600(3)	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,5	1672(6)
23. Feb 11	<b>Month 12</b>	Bipolar	1,2(-), 3(+)	208	130	2,0	1430(9)	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,5	1672(6)
		Bipolar	2					Bipolar	2				
		Bipolar	2					Bipolar	2				
		Bipolar	2					Bipolar	2				

<b>Patient 107</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
15. Mrz 10	<b>Day 0</b>	Monopolar	1	221	130	0,5	N/D	Monopolar	1	221	130	0,5	N/D
16. Mrz 10	<b>Day 1</b>	Monopolar	1	221	130	1,0	N/D	Monopolar	1	221	130	1,0	N/D
17. Mrz 10	<b>Day 2</b>	Monopolar	2	221	130	1,0	N/D	Monopolar	2	221	130	1,0	N/D
18. Mrz 10	<b>Day 3</b>	Monopolar	1	221	130	2,0	2000(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,5	2000(0)
19. Mrz 10	<b>Day 4</b>	Monopolar	1,2	221	130	2,0	20000(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,5	2000(0)
20. Mrz 10	<b>Day 5</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
21. Mrz 10	<b>Day 6</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
22. Mrz 10	<b>Day 7</b>	Monopolar	1,2	221	130	2,0	1500(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,5	1500(0)
14. Apr 10	<b>Week 4</b>	Monopolar	1,2	221	130	2,5	1500(0)	Monopolar	2,3	221	130	3,0	1000(0)
16. Apr 10	<b>Extra</b>	Monopolar	1,2	221	130	2,5	N/D	Monopolar	2,3	221	130	3,0	859(9)
11. Mai 10	<b>Week 8</b>	Monopolar	1,2	221	130	3,0	N/D	Monopolar	2,3	221	130	3,2	859(2)
06. Sep 10	<b>Month 6</b>	Monopolar	1,2	221	130	3,2	937(0)	Monopolar	2,3	221	130	3,4	882(0)
20. Dez 10	<b>Month 9</b>	Monopolar	1,2	221	130	3,2	N/D	Monopolar	2,3	221	130	3,4	N/D
24. Mrz 11	<b>Month 12</b>	Monopolar	1,2	221	130	3,2	N/D	Monopolar	2,3	221	130	3,4	N/D
		Monopolar	2					Monopolar	2				
		Monopolar	2					Monopolar	2				
		Monopolar	2					Monopolar	2				
<b>Patient 108</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
20. Apr 10	<b>Day 0</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	1,2(-), 3(+)	221	130	2,0	1500(0)
21. Apr 10	<b>Day 1</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	1,2(-), 3(+)	221	130	1,8	1600(4)
22. Apr 10	<b>Day 2</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	1,2(-), 3(+)	156	130	2,6	1492(5)
23. Apr 10	<b>Day 3</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	1,2(-), 3(+)	156	130	3,2	984(3)
24. Apr 10	<b>Day 4</b>	No	No	No implant	No	No	No	Monopolar	3,4	156	130	3,0	1000(0)

		implant	implant		implant	implant	implant						
25. Apr 10	<b>Day 5</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Monopolar	2,3	234	130	1,8	1666(0)
26. Apr 10	<b>Day 6</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	2,5	1396(4)
27. Apr 10	<b>Day 7</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	2,5	1124(2)
26. Mai 10	<b>Week 4</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	2,7	1037(2)
26. Jun 10	<b>Week 8</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	2,7	1162(3)
20. Okt 02	<b>Month 6</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	2,9	1000(0)
14. Jan 11	<b>Month 9</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	3,0	1000(0)
16. Apr 11	<b>Month 12</b>	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	No implant	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	130	3,2	937(0)
								Bipolar	2				
								Bipolar	2				
								Bipolar	2				
<b>Patient 109</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
10. Mai 10	<b>Day 0</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	0,8	N/D	Monopolar	1	208	130	1,5	2000(0)
11. Mai 10	<b>Day 1</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,5	1000(0)	Monopolar	1,2	208	130	1,5	2000(0)
12. Mai 10	<b>Day 2</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	2,0	N/D	Monopolar	1,2	208	130	1,5	N/D
13. Mai 10	<b>Day 3</b>	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off
14. Mai 10	<b>Day 4</b>	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off	Stim Off
15. Mai 10	<b>Day 5</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	0,5	N/D	Monopolar	1,2	208	130	0,5	N/D
16. Mai 10	<b>Day 6</b>	Bipolar	2,3(-),	208	130	0,7	N/D	Monopolar	1,2	208	30	0,7	N/D

			4(+)										
17. Mai 10	<b>Day 7</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,2	N/D	Monopolar	1,2	208	130	1,2	N/D
10. Jun 10	<b>Week 4</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,2	N/D	Monopolar	1,2	208	130	1,2	N/D
12. Jul 10	<b>Week 8</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,5	2000(3)	Monopolar	1,2	208	130	1,5	2000(0)
06. Sep 10	<b>Extra</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,5	2172(5)	Monopolar	1,2	208	130	1,5	1666(0)
12. Nov 10	<b>Month 6</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,8	1983(4)	Monopolar	1,2	208	130	1,8	1666(0)
12. Feb 11	<b>Month 9</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,8	1983(4)	Monopolar	1,2	208	130	1,8	666(0)
19. Mai 11	<b>Month 12</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	208	130	1,8	1983(4)	Monopolar	1,2	208	130	1,8	1666(0)
		Bipolar	2					Monopolar	2				
		Bipolar	2					Monopolar	2				
		Bipolar	2					Monopolar	2				
<b>Patient 110</b>	<b>Visit</b>	<b>R. Stim type</b>	<b>R. Contacts</b>	<b>R. Pulse Width</b>	<b>R. Freq</b>	<b>R. Amp</b>	<b>R. Imped.</b>	<b>L. Stim type</b>	<b>L. Contacts</b>	<b>L. Pulse Width</b>	<b>L. Freq.</b>	<b>L. Amp</b>	<b>L. Imped</b>
30. Jul 10	<b>Day 0</b>	Monopolar	1	221	130	1,0	N/D	Monopolar	1	221	130	1,0	N/D
31. Jul 10	<b>Day 1</b>	Monopolar	1	221	130	1,5	2000(0)	Monopolar	1	221	130	1,5	2000(0)
01. Aug 10	<b>Day 2</b>	Monopolar	1	221	130	1,8	1666(0)	Monopolar	1	221	130	1,8	1666(0)
02. Aug 10	<b>Day 3</b>	Monopolar	2	221	130	2,5	1200(0)	Monopolar	2	221	130	2,5	1120(0)
03. Aug 10	<b>Day 4</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,5	1200(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,5	1200(0)
04. Aug 10	<b>Day 5</b>	Monopolar	1,2	221	130	3,0	1200(0)	Monopolar	1,2	221	130	3,0	1200(0)
05. Aug 10	<b>Day 6</b>	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
06. Aug 10	<b>Day 7</b>	Monopolar	2,3	221	130	2,5	1000(0)	Monopolar	2,3	221	130	2,5	1000(0)
01. Sep 10	<b>Extra</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	168	2,9	1889(10)	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	160	2,6	1726(7)
15. Sep 10	<b>Week 4</b>	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	168	3,0	1823(10)	Bipolar	2,3(-), 4(+)	221	160	2,7	1662(7)
14. Okt 10	<b>Week 8</b>	Bipolar	2,3(-),	221	130	3,2	1071(4)	Bipolar	2,3(-),	221	130	3,0	1600(8)

			4(+)						4(+)				
12. Nov 10	<b>Extra</b>	Bipolar	2,3,4(-),5(+)	221	130	3,0	1814(11)	Bipolar	2,3,4(-),5(+)	221	130	3,0	1600(10)
15. Dez 10	<b>Extra</b>	Monopolar	1,2	91	130	1,5	2000(0)	Monopolar	1,2	91	130	1,5	2000(0)
27. Dez 10	<b>Extra</b>	Monopolar	1,2	91	130	2,8	1071(0)	Monopolar	1,2	91	130	3,0	1000(0)
19. Jan 11	<b>Month 6</b>	Monopolar	2,3	91	130	3,0	1000(0)	Monopolar	2,3	91	130	3,0	1076(3)
19. Mai 11	<b>Month 9</b>	Monopolar	2,3	130	130	3,4	935(3)	Monopolar	2,3	130	130	3,5	997(4)
14. Jul 11	<b>Month 12</b>	Bipolar	2,3(-),4(+)	221	130	2,6	1992(9)	Bipolar	2,3(-),4(+)	221	130	2,6	1861(8)
		Monopolar	2					Monopolar	2				
		Monopolar	2					Monopolar	2				
		Bipolar	2					Bipolar	2				

### Μέση τιμή παραμέτρων διέγερσης

Pulse Width	Frequency	Amplitude	Impedance
203,11	130	0,989	1760,25
198,03	130	1,845	1685,1
208,76	130	1,912	1462,56
214,7	130	2,059	1479,77
218,83	130	2,083	1672,15



**Απόλυτες τιμές και επι τοις % μεταβολή των κινητικών σκορ (Interim Assessment Data) - BFMDRS**

<b>BFM</b>																					
	Baseline	Day 0	% change B	Day 7	% change B	% change D0	Week 4	% Change B	% change D7	Week 8	% Change B	% Change W4	Month 6	% Change B	% Change W8	Month 9	% Change B	% Change M6	Month 12	% Change B	% Change M9
<b>Patient</b>																					
101	41	41	0	36	12,2	12,2	36	12,2	0,0	36	12,2	0,0	36	12,2	0,0	36	12,2	0	36	12,2	0
102	39	39	0	34,5	11,5	11,5	30	23,1	13,0	36	7,7	-20,0	36	7,7	0,0	31	20,5	13,9	30	23,1	3,2
103	26	27	-3,8	25	3,8	7,4	20	23,1	20,0	22	15,4	-10,0	15	42,3	31,8	8,5	67,3	43,3	8,5	67,3	0
104	35	19	45,7	3	91,4	84,2	1,5	95,7	50,0	1,5	95,7	0,0	0	100	4,3	0	100	0	0	100	0
105	8	8	0	5	37,5	37,5	5	37,5	0,0	5	37,5	0,0	4	50	20	4	50	0	8	0	-50
106	57	57	0	48	15,8	15,8	19,5	65,8	59,4	18	68,4	7,7	10	82,5	44,4	10	82,5	0	10	82,5	0
107	26,5	22,5	15,1	10,5	60,4	53,3	10	62,3	4,8	7,5	71,7	25,0	6,5	75,5	13,3	3	88,7	53,8	3	88,7	0
108	12	8	33,3	8	33,3	0	8	33,3	0,0	6	50,0	25,0	6	50	0	6	50	0	6	50	0
109	6	6	0,0	4	33,3	33,3	4	33,3	0,0	4	33,3	0,0	1,5	75	62,5	1,5	75	0	0	100	100
110	53,5	57,5	-7,0	43	19,6	25,2	33	38,3	23,3	35	34,6	0,03	35	34,6	0	33	38,3	5,7	41	23,4	-24,2
<b>Mean BFM</b>	<b>30,40</b>	<b>28,50</b>	<b>8,33</b>	<b>21,70</b>	<b>31,88</b>	<b>28,04</b>	<b>16,70</b>	<b>42,46</b>	<b>17,05</b>	<b>17,10</b>	<b>42,65</b>	<b>2,77</b>	<b>15,00</b>	<b>52,98</b>	<b>17,63</b>	<b>13,30</b>	<b>58,45</b>	<b>11,67</b>	<b>14,25</b>	<b>54,72</b>	<b>2,90</b>
<b>UDRS</b>																					
	Baseline	Day 0	% change B	Day 7	% change B	% change D0	Week 4	% Change B	% change D7	Week 8	% Change B	% Change W4	Month 6	% Change B	% Change W8	Month 9	% Change B	% Change M6	Month 12	% Change B	% Change M9
<b>Patient</b>																					
101	56,5	55,5	1,8	50	11,5	9,9	50	11,5	0,0	47,5	15,9	5	45,5	19,5	4,2	44,5	21,2	2,2	44,5	21,2	0
102	52	52	0,0	50	3,8	3,8	40	23,1	20,0	46,5	10,6	-16,3	35	32,7	24,7	30,5	41,3	12,9	29,5	43,3	3,3
103	57,5	52	9,6	49	14,8	5,8	33,5	41,7	31,6	45,5	20,9	-35,8	26,5	53,9	41,8	16	72,2	39,6	16	72,2	0
104	35,5	25,5	28,2	7,5	78,9	70,6	5	85,9	33,3	1,5	95,8	70	0	100,0	100,0	0	100	0	0	100	0
105	15	15	0,0	18,5	-23,3	-23,3	11	26,7	40,5	11	26,7	0,0	12,5	16,7	-13,6	12,5	16,7	0	15	0	-10
106	56	56	0,0	52	7,1	7,1	21	62,5	59,6	15,5	72,3	26,2	13	76,8	16,1	8,5	84,8	34,6	8,5	84,8	0
107	24	23	4,2	16	33,3	30,4	10,5	56,3	34,4	6,5	72,9	38,1	5	79,2	23,1	2,5	89,6	50	2,5	89,6	0
108	12,5	8	36,0	5	60,0	37,5	5	60,0	0,0	4	68,0	20,0	4	68,0	0,0	4	68	0	4	68	0

109	11,5	11,5	0,0	8	30,4	30,4	8	30,4	0,0	4,5	60,9	43,8	2,5	78,3	44,4	2,5	78,3	0	0	100	100
110	43,5	44,5	-2,3	52	-19,5	-16,7	32,5	25,3	37,5	33,5	23,0	-3,0	33,5	23	0,0	32,5	25,3	3	43	1,1	-32,3
<b>Mean</b>	<b>36,40</b>	<b>34,30</b>	<b>7,75</b>	<b>30,80</b>	<b>19,70</b>	<b>15,55</b>	<b>21,65</b>	<b>42,34</b>	<b>25,69</b>	<b>21,60</b>	<b>46,70</b>	<b>14,80</b>	<b>17,75</b>	<b>54,81</b>	<b>24,07</b>	<b>15,35</b>	<b>59,74</b>	<b>14,23</b>	<b>16,3</b>	<b>58,0</b>	<b>6,1</b>
<b>GDS</b>																					
	Baseline	Day 0	% change B	Day 7	% change B	% change D0	Week 4	% Change B	% change D7	Week 8	% Change B	% Change W4	Month 6	% Change B	% Change W8	Month 9	% Change B	% Change M6	Month 12	% Change B	% Change M9
<b>Patient</b>																					
101	48	51	-6,3	33	31,3	35,3	33	31,3	0,0	40	16,7	-21,2	37	22,9	7,5	37	22,9	0	37	22,9	0
102	41	41	0,0	36	12,2	12,2	38	7,3	-5,6	43	-4,9	-13,2	38	7,3	11,6	29	29,3	23,7	29	29,3	0
103	40	40	0,0	33	17,5	17,5	23	42,5	30,3	34	15,0	-47,8	21	47,5	38,2	14	65	33,3	14	65	0
104	29	20	31,0	5	82,8	75,0	3	89,7	40,0	1	95,0	66,7	0	100,0	100,0	0	100	0	0	100	0
105	13	13	0,0	11	15,4	15,4	10	23,1	9,1	10	23,1	0,0	9	30,8	10,0	9	30,8	0	15	-15,4	-44,4
106	55	55	0,0	43	21,8	21,8	21	61,8	51,2	16	70,9	23,8	9	83,6	43,8	7	87,3	22,2	7	87,3	0
107	21	17	19,0	11	47,6	35,3	8	61,9	27,3	6	64,7	25,0	5	81,0	33,3	2	90,5	60	2	90,5	0
108	6	6	0,0	6	0,0	0,0	5	16,7	16,7	4	33,3	20,0	4	33,3	0	4	33,3	0	4	33,3	0
109	8	8	0,0	12	-50,0	-50,0	6	25,0	50,0	4	50,0	33,3	1	87,5	75	1	87,5	0	0	100	100
110	45	47	-4,3	N/D			38	15,6		38	15,6	0,0	38	15,6	0	37	17,8	2,6	51	-13,3	-37,8
<b>Mean</b>	<b>30,60</b>		<b>3,94</b>	<b>21,11</b>	<b>19,84</b>	<b>18,06</b>	<b>18,50</b>	<b>37,49</b>	<b>24,33</b>	<b>19,60</b>	<b>37,94</b>	<b>8,66</b>	<b>16,20</b>	<b>50,95</b>	<b>31,94</b>	<b>14,00</b>	<b>56,44</b>	<b>14,18</b>	<b>15,9</b>	<b>49,96</b>	<b>1,78</b>

**Συνολική % Μεταβολή απο την αρχική εκτίμηση (Baseline)**

	Day 7	Week 4	Week 8	Month 6	Month 9	Month 12
BFM	31,88	42,46	42,65	52,98	58,45	54,72
UDRS	19,7	42,34	46,7	54,81	59,74	58
GDS	19,84	37,49	37,94	50,95	56,44	49,96