SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Gracia Grabarić**

**Procjena učinkovitosti duboke mozgovne stimulacije kod distonije: uloga točnosti implantacije u poboljšanju motoričkih simptoma i kvalitete života**

Zagreb, 2024.

Ovaj rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za neurokirurgiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Darka Chudyja u sklopu znanstvenog istraživanja „Utjecaj duboke mozgovne stimulacije na ishod liječenja neuroloških bolesti i strukturalne promjene središnjeg živčanog sustava (DBS)“ i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2023./2024.

**Popis i objašnjenje kratica**

BFMDRS – eng. “Burke – Fahn - Marsden Dystonia Raiting Scale”

BFMDRS-D– eng. “Burke‐Fahn‐Marsden Disability Scale”

BFMDRS-M – eng. “Burke‐Fahn‐Marsden Movement Scale”

CT – računalna tomografija

DBS - engl. “deep brain stimulation”, duboka mozgovna stimulacija

DYT – distonija

ED - engl. „Euclidean distance“, euklidska udaljenost

EEG - elektroencefalografija

EMNG - elektromioneurografija

MR – magnetska rezonancija

GPi - lat. „globus pallidus pars interna“

PKAN - eng. „Pantothenate kinase-associated neurodegeneration“, neurodegeneracija povezana s pantotenskom kinazom

SF36 – eng. „36-Item Short Form Health Survey“

STN – lat. „nucleus subthalamicus“

THAP1 – eng. “thanatos-associated protein domain containing apoptosis-associated protein 1”

TOR1A - torzin 1A

WHOQOL-BREF – eng. „World Health Organization Quality of Life Brief Version“

**Sadržaj rada**

[**1. Uvod** 1](#_Toc171542949)

[1.1. Distonije općenito 1](#_Toc171542950)

[1.1.1. Primarne distonije 1](#_Toc171542951)

[1.3. Dijagnostika distonija 2](#_Toc171542952)

[1.4. Terapija distonija 5](#_Toc171542953)

[**2. Hipoteza** 6](#_Toc171542954)

[**3. Opći i specifični ciljevi rada** 6](#_Toc171542955)

[**4.** **Ispitanici i metode** 7](#_Toc171542956)

[4.1. Ispitanici 7](#_Toc171542957)

[4.1.1. Ispitanici odrasle dobi 7](#_Toc171542958)

[4.1.2. Ispitanici dječje dobi 8](#_Toc171542959)

[4.2. Metode 13](#_Toc171542960)

[4.2.1. Preoperativno snimanje mozga 13](#_Toc171542961)

[4.2.2. Planiranje zahvata 14](#_Toc171542962)

[4.2.3. Protokol DBS operacije 14](#_Toc171542963)

[4.2.4. Postoperativno praćenje pacijenata i analiza snimki 15](#_Toc171542964)

[4.2.5. Uključivanje stimulacije 17](#_Toc171542965)

[4.2.6. Dugoročno praćenje pacijenata 17](#_Toc171542966)

[**5.** **Rezultati** 17](#_Toc171542967)

[5.1. Postavke stimulacije pacijenata 17](#_Toc171542968)

[5.2. Kliničko stanje pacijenata 19](#_Toc171542969)

[5.3. Učinak DBS-a na kvalitetu života pacijenata 24](#_Toc171542970)

[5.4. Analiza pozicioniranja elektroda 25](#_Toc171542971)

[**6.** **Rasprava** 26](#_Toc171542972)

[6.1. Preoperativna selekcija bolesnika 26](#_Toc171542973)

[6.1. Genetička analiza 27](#_Toc171542974)

[6.2. Važnost rehabilitacije u postoperativnoj brizi 27](#_Toc171542975)

[6.3. Tehnološki napredak u funkcionalnoj neurokirurgiji i njihov značaj za pacijenta 27](#_Toc171542976)

[6.4. Analiza i rasprava naših rezultata 28](#_Toc171542977)

[**7.** **Zaključci** 28](#_Toc171542978)

[**8.** **Zahvale** 29](#_Toc171542979)

[**9.** **Popis literature** 29](#_Toc171542980)

[**10.** **Sažetak** 31](#_Toc171542981)

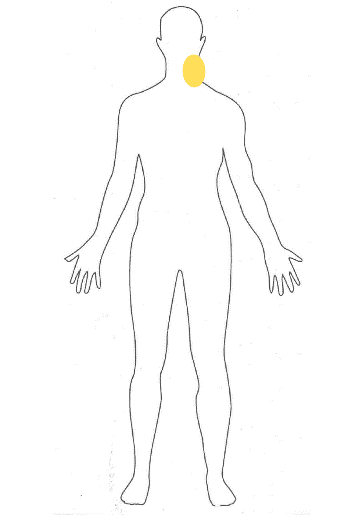
[**11.** **Summary** 32](#_Toc171542982)

[**12.** **Životopis** 33](#_Toc171542983)

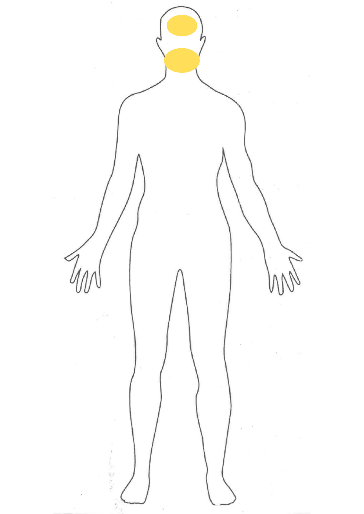
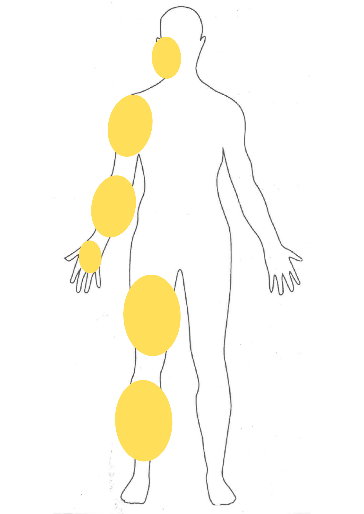
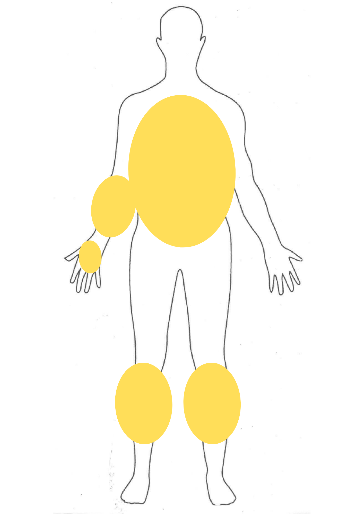
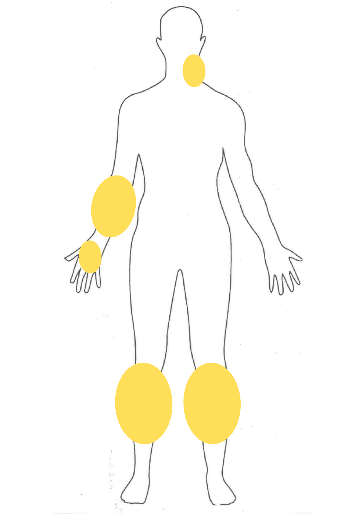
**1. Uvod**

## 1.1. Distonije općenito

Distonija je “poremećaj pokreta karakteriziran trajnim nevoljnim ili povremenim kontrakcijama mišića koje uzrokuju abnormalne, trajne, često ponavljajuće pokrete, položaje ili oboje” (1). Pokreti karakteristični za distoniju često slijede specifičan obrazac. Simptomi se često pogoršavaju pri pokušaju upotrebe zahvaćenih mišića (2). Kako bi se napravila sveobuhvatna i detaljna klasifikacija distonija, koriste se dva glavna pristupa - razvrstavanje prema kliničkim karakteristikama te razvrstavanje prema etiologiji. Klinička procjena distonije pak uključuje evaluaciju dobi u kojoj su se simptomi prvi put pojavili, područja tijela koja su zahvaćena, kako su simptomi evoluirali tijekom vremena, postojanje drugih poremećaja pokreta te dodatne neurološke simptome koji mogu biti prisutni. Distribucija simptoma po tijelu također je važan aspekt kliničke procjene, jer može utjecati na odluke o dijagnozi i liječenju, kao i pružiti uvid u to kako se stanje može razvijati tijekom vremena. Predložene su različite klasifikacije distribucije po tijelu kako bi se olakšao opis opsega simptoma i praćenje promjena u zahvaćenosti tijela tijekom liječenja (Slika 1.) (1).



Slika 1. Crteži kao primjeri različitih tipova distonije po distribuciji: (a) fokalna (cervikalna); (b) segmentalna (kranijalna); (c) multifokalna; (d) generalizirana distonija; (e) hemidistonija



(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

Postoje također nasljedne i nenasljedne distonije, a ovisno o nasljeđivanju razlikujemo četiri vrste nasljednih distonija koje uključuju mitohondrijske, X-vezane, autosomno recesivne i autosomno dominantne. Najrasprostranjeniji oblik nasljedne distonije, poznat kao DYT-TOR1A, pogađa između 18 i 26 osoba na svakih 100 000 ljudi (3). Idiopatske i stečene distonije primjeri su nenasljednih distonija. Diskinetička cerebralna paraliza, infekcije, lijekovi (levodopa i blokatori receptora dopamina), toksini (mangan, kobalt), vaskularni događaji (hemoliza, ishemija), tumori (tumori mozga), ozljede glave, operacije i psihogeni čimbenici neki su od mogućih uzroka stečenih distonija. Nesvrstani slučajevi fokalnih ili segmentalnih distonija koji se prvi put javljaju u odrasloj dobi, kao i sporadični slučajevi i slučajevi s obiteljskim obrascima, primjeri su idiopatskih distonija bez poznatog uzroka.(1)

### 1.1.1. Primarne distonije

Budući da distonija obuhvaća raznoliku skupinu bolesti, određivanje opće prevalencije je vrlo izazovno. Procjene za primarne distonije ukazuju na prevalenciju od približno 16,4 na 100 000 ljudi (4). Kada pričamo o primarnim distonijama, podrazumijevamo da one ne obuhvaćaju druge neurološke abnormalnosti. Iz tog razloga su se primarne distonije prethodno nazivale idiopatskima. No, u današnje doba smo se odmakli od korištenja naziva idiopatske distonije s obzirom na to da nam je genetska analiza puno dostupnija te se može u dijela pacijenata otkriti (često monogenetska) mutacija u genomu. Prvi prepoznat i danas najpoznatiji gen je bio DYT1 te je prije oko 30 godina bilo otkriveno samo 8 monogenetskih tipova distonije. Danas pak Međunarodna zajednica za Parkinsonovu bolest i poremećaje pokreta prepoznaje oko 28 lokusa koji se označavaju prefiksom DYT popraćenim brojem (poput DYT1, DYT6) ili kraticom mutiranog gena (DYT1-TOR1A).(5).

## 1.3. Dijagnostika distonija

Samo postavljanje dijagnoze distonije se zasniva na pažljivo uzetoj anamnezi i neurološkom pregledu. Mnogo faktora je ključno za ispravno postavljanje dijagnoze, a posebno je bitna dob kada su se simptomi pojavili te koja je njihova anatomska distribucija. Osim samih podataka dobivenih od pacijenata i njihove obitelji, važna je laboratorijska dijagnostika koja može razjasniti etiologiju pojedinog slučaja stečene ili nasljedne distonije. Za razjašnjavanje ima li stečenog uzroka i neurodegeneracije kod pacijenta, važna je i slikovna dijagnostika poput CT-a i MR-a. Genetičko testiranje pak je važno ponajviše za one s pojavom distonije u ranoj dobi, ali i kod odraslih ako imaju opterećenu obiteljsku anamnezu.

Nakon postavljanja dijagnoze, važno je odrediti težinu kliničke slike u svrhu inicijalne procjene, ali i za dugoročno praćenje pacijenata te efikasnosti datih terapija. U tu svrhu razvijene su brojne ljestvice gdje kroz procjenu pojedinačnih regija i/ili simptoma, liječnik dobiva konačan rezultat koji može zabilježiti prilikom pisanja nalaza. “Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale” je poznata ljestvica za procjenu težine distonije, a postoje dvije verzije ovisno procjenjuje li se kretanje ili invaliditet: “Burke‐Fahn‐Marsden Movement Scale” i “Burke‐Fahn‐Marsden Disability Scale” (Tablica 1. i 2.) (6).

Tablica 1. Preuzeta i prilagođena „Burke‐Fahn‐Marsden Movement Scale“ (8).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Regija** | **Provocirajući faktor** | **Težina** | **Faktor težine simptoma** | **Težinski faktor** | **Rezultat** | ***Provocirajući faktori - kriteriji*** |
| **Oči** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 0.5 | 0 - 8 | Opći  0 Nema distonije u mirovanju ili pri pokretu  1 Distonija se javlja samo pri određenom pokretu  2 Distonija se javlja pri mnogim pokretima  3 Distonija se javlja pri pokretu udaljenog dijela tijela ili  povremeno u mirovanju  4 Distonija je prisutna u mirovanju  Govor i gutanje  0 Nikad  1 Povremeno, ili jedno ili oba  2 Često jedno  3 Često jedno, povremeno drugo  4 Često oba |
| **Usta** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 0.5 | 0 - 8 |
| **Govor i gutanje** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 1.0 | 0 - 16 |
| **Vrat** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 0.5 | 0 - 8 |
| **Desna ruka** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 1.0 | 0 - 16 |
| **Lijeva ruka** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 1.0 | 0 - 16 |
| **Trup** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 1.0 | 0 - 16 |
| **Desna noga** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 1.0 | 0 - 16 |
| **Lijeva noga** | 0 - 4 | x | 0 - 4 | 1.0 | 0 - 16 |
| Ukupni zbroj (maksimalno 120) | | | | | |
| ***Faktori težine simptoma - kriteriji***  Oči  0 Nema distonije  1 Blago - povremeno treptanje  2 Blago - često treptanje bez produženih grčeva zatvaranja oka  3 Umjereno - produljeni grčevi zatvaranja kapaka, ali oči su većinu vremena otvorene  4 Teško - produljeni grčevi zatvaranja kapaka, pri čemu su oči zatvorene barem 30% vremena  Usta  0 Nema prisutne distonije  1 Blago - povremeno grimasanje ili drugi pokreti usta (npr. otvorena ili stegnuta čeljust; pokreti jezika)  2 Blago - pokret prisutan manje od 50% vremena  3 Umjereno - distonički pokreti ili kontrakcije prisutne većinu vremena  4 Teško - distonički pokreti ili kontrakcije prisutne većinu vremena  Govor i gutanje  0 Normalno  1 Blago pogođeno - govor lako razumljiv ili povremeno gušenje  2 Poteškoće u razumijevanju govora ili često gušenje  3 Izražene poteškoće u razumijevanju govora ili nemogućnost gutanja tvrde hrane  4 Potpuna ili gotovo potpuna anartija, ili izražene poteškoće u gutanju meke hrane i tekućina  Vrat  0 Nema prisutne distonije  1 Blago - povremeno povlačenje  2 Očiti tortikolis, ali blag  3 Umjereno povlačenje  4 Ekstremno povlačenje  Ruka  0 Nema prisutne distonije  1 Blaga distonija - klinički neznačajna  2 Blaga - očita distonija, ali ne onesposobljavajuća  3 Umjerena - mogućnost hvatanja, s nekom manualnom funkcijom  4 Teška - bez korisnog hvatanja  Trup  0 Nema prisutne distonije  1 Blago savijanje; klinički neznačajno  2 Očito savijanje, ali ne ometaje stajanja ili hodanja  3 Umjereno savijanje; ometaje stajanja ili hodanja  4 Ekstremno savijanje trupa koje sprječava stajanje ili hodanje  Noga  0 Nema prisutne distonije  1 Blaga distonija, ali ne uzrokuje oštećenje; klinički neznačajno  2 Blaga distonija - hoda brzo i bez pomoći  3 Umjerena distonija - ozbiljno ometa hodanje ili zahtijeva pomoć  4 Teško - nije moguće stajati ili hodati na pogođenoj nozi | | | | | | |

Tablica 2. Preuzeta i prilagođena “Burke‐Fahn‐Marsden Disability Scale” (8).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Funkcija** | **Procjena** | **Rezultat** | ***Kriteriji za procjenu*** |
| **Govor** | 0 - 4 |  | Govor  0 Normalan  1 Blago pogođen, lako razumljiv  2 Poteškoće u razumijevanju  3 Izražene poteškoće u razumijevanju  4 Potpuna ili gotovo potpuna anartija  Pisanje  0 Normalno  1 Blaga poteškoća; čitljivo  2 Gotovo nečitko  3 Nečitko  4 Nemogućnost hvatanja i držanja olovke  Hranjenje  0 Normalno  1 Koristi "trikove"; neovisan  2 Može se hraniti, ali ne može rezati  3 Samo hrana koja se može jesti prstima  4 Potpuno ovisan  Jedenje/gutanje  0 Normalno  1 Povremeno gušenje  2 Često se guši; poteškoće pri gutanju  3 Nemogućnost gutanja tvrde hrane  4 Izražene poteškoće u gutanju meke hrane i tekućina |
| **Pisanje** | 0 - 4 |  |
| **Hranjenje** | 0 - 4 |  |
| **Jedenje/gutanje** | 0 - 4 |  |
| **Higijena** | 0 - 4 |  |
| **Odjevanje** | 0 - 4 |  |
| **Hodanje** | 0 - 4 |  |
| Ukupni zbroj (maksimalno 30) | | |
| Higijena  0 Normalna  1 Nespretan; neovisan  2 Treba pomoć kod nekih aktivnosti  3 Treba pomoć kod većine aktivnosti  4 Treba pomoć kod svih aktivnosti  Odjevanje  0 Normalno  1 Nespretan; neovisan  2 Treba pomoć kod nekih aktivnosti  3 Treba pomoć kod većine aktivnosti  4 Bespomoćan  Hodanje  0 Normalno  1 Blago nenormalno; jedva primjetno  2 Umjereno nenormalno; očito promatraču  3 Značajno nenormalno  4 Treba pomoć pri hodanju  6 U invalidskim kolicima | | |

## 1.4. Terapija distonija

Od farmakoloških opcija u liječenu distonije izdvajaju se triheksifenidil (7), klonazepam (8) i levodopa (9) – ovi lijekovi mogu biti korisni i kod odraslih, ali puno su efikasniji kod liječenja oboljelih u dječjoj dobi. U odrasloj populaciji je puno važnije liječenje botulinum toksinom zbog toga što je u odrasloj dobi i prevalentnija pojava fokalnih distonija (10). Pogotovo dobro na ovu terapiju reagiraju kranijalne distonije, cervikalne distonije i fokalna distonija ruke (11). Botulinum toksin se osim kod fokalnih, može primijeniti i kod generaliziranih distonija kod neadekvatne kontrole simptoma peroralnim lijekovima no tretiraju se samo fokalni elementi bolesti. Baklofen je također danas u širokoj uporabi, a moguća je njegova peroralna primjena kod generaliziranih, ali i kod blefarospazma ili pak kod mioklonus – distonije (12). Od ostalih lijekova se koristi i tetrabenazin kao depletor monoamina selektivan za dopamin. Time je spriječeno presinaptičko skladištenje dopamina u središnjem živčanom sustavu pa je moguće povišenje aktivnosti dopaminergičkog sustava što bi moglo biti povoljno za distonije (13).

Jedna od mogućnosti liječenja teških oblika distonije uključuje upotrebu intratekalne pumpe za isporuku baklofena. Ova terapija je ključna za pacijente s generaliziranom distonijom koja se ne liječi učinkovito oralnim lijekovima (14). Dok su bilateralne palidotomije i talamotomije bile uobičajene u prošlosti, sada je uobičajenije izvoditi jednostrane postupke kako bi se izbjegla nepovratno oštećenje (15). MR-om vođen fokusirani ultrazvuk je nova opcija liječenja fokalne distonije, koja koristi toplinu i kavitacijski efekt za ablaciju tkiva. Ova se tehnika također izvodi jednostrano kako bi se smanjio rizik od nuspojava poput dizartrije (16), a može biti alternativa DBS-u za starije pacijente koji se ne mogu podvrgnuti tom postupku.

Jedna od najranijih DBS studija za distoniju je provedena u Danskoj gdje su uspoređivali ishode bilateralne STN i GPi stimulacije. Otkrili su da iako sličnih učinaka, STN stimulacija je dala bolje rezultate u BFMDRS procjenama bez dodatnih nuspojava kao što su očekivali. Time su istaknuli potrebu za istraživanjem istodobne stimulacije obiju jezgri te njihove daljnje međusobne usporedbe (17). U studiji iz 2023., dokazano je STN stimulacija bržeg početka djelovanja uz nižu potrošnju neurostimulatora, učinkovito kontrolirajući simptome okularne i generalizirane distonije. Ipak, dokazano je da je GPi stimulacija učinkovitija u liječenju aksijalnih simptoma (18). Od ostalih, Kleiner-Fismana et al. i Ostrem et al. su podržali korištenje STN-a kao održive alternative GPi stimulaciji, bez značajnog utjecaja na neuropsihološku funkciju pacijenata (19,20). Velika studija iz 2022. godine pokazala je da su dugoročni ishodi i sigurnost stimulacije STN-om i GPi-jem usporedivi, što dodatno učvršćuje STN kao valjanu opciju za liječenje distonije (21). Nažalost, trenutno nema uvjerljivih dokaza koji bi definitivno odredili superiornu ciljnu strukturu između GPi i STN za pedijatrijske bolesnike. Manja veličina STN-a može predstavljati veći rizik od nemotoričkih nuspojava zbog preklapanja funkcionalnih teritorija. Međutim, STN nosi manji rizik od motoričkih nuspojava u usporedbi s GPi (22). Nadalje, studije su pokazale da je terapija DBS-om korisna za pacijente sa segmentalnom distonijom, slično onima s generaliziranom distonijom (23). Sveobuhvatna meta-analiza provedena s primarnim monogenetskim distonijama, otkrila je da su DYT-TOR1A, DYT-THAP1 i NBIA/DYT-PANK2 pokazale povoljne rezultate u pogledu BFMDRS-M rezultata, pri čemu je DYT-TOR1A pokazao najznačajnije poboljšanje(24).

# **2. Hipoteza**

Duboka mozgovna stimulacija u području globus pallidus internus (GPi) značajno smanjuje simptome primarnih distonija u dječjoj i odrasloj dobi, jako povećava kvalitetu života te egzaktna pozicija elektrode korelira sa smanjenjem simptoma.

# **3. Opći i specifični ciljevi rada**

Opći cilj istraživanja je pokazati učinkovitost terapije simptoma dubokom mozgovnom stimulacijom GPi u djece i odraslih oboljelih od različitih oblika primarnih distonija.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Pokazati poboljšanje motoričkih i nemotoričkih simptoma i znakova bolesti;
2. Analizirati kvalitetu života pacijenata;
3. Analizirati pozicije elektroda u GPi;
4. Pokazati suodnos pozicije elektroda u GPi i smanjenje simptoma bolesti.

# **Ispitanici i metode**

Ovo istraživanje je desetogodišnja retrospektivna studija gdje smo koristili solstificirani morfometrijski MR alat za analizu subkortikalnih struktura koje su cilj ugradnje. Koristili smo također solfstificirane programe za planiranje ugradnje i analizu ugrađenih elektroda u ciljane strukture. Analizirali smo točnost i pomak (target point – final point) uz korištenje metode računanja po formuli euklidske udaljenosti.

Pisani informirani pristanak dobiven je od svih pojedinaca i/ili zakonskog skrbnika/srodnika za korištenje i objavljivanje bilo kakvih potencijalno prepoznatljivih slika ili podataka uključenih u ovaj istraživački rad. Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava je odobrilo znanstveno istraživanje „Utjecaj duboke mozgovne stimulacije na ishod liječenja neuroloških bolesti i strukturalne promjene središnjeg živčanog sustava (DBS)“ u 2019. godini.

## Ispitanici

### Ispitanici odrasle dobi

U studiju je uključeno 5 odraslih pacijenata, svi muškog spola, koji su u razdoblju od 2013. do 2023. godine podvrgnuti implantaciji duboke mozgovne stimulacije radi liječenja distonija. Prosječna dob ispitanika iznosi 38 godina, a medijan dobi je 37 godina (23-56 godina). Uključena su 3 slučaja dijagnosticirane cervikalne distonije od kojih je u jednom slučaju došlo do reklasifikacije u generaliziranu distoniju zbog progresije simptoma. Jedan slučaj bila je izražena segmentalna distonija (zahvaćanje glave i vrata uz promjene u govoru) te je jedan slučaj bila fokalna distonija (blefarospazam). Preoperativne kliničke karakteristike ovih pacijenata i korištena terapija su sažete u Tablici 3.

Što se pak tiče pobližeg opisa, pacijent 1 je dijagnosticiran sa spazmodičkim tortikolisom. Farmakološka terapija je bila bez, a botulinom toksinom slabog i kratkotrajnog učinka. U neurološkom statusu izražen je tortikolis u lijevo uz limitirane kretnje u desno, elevacija lijevog ramena uz hipotrofiju okolnog mišićja. Pacijent 2 je također imao cervikalnu distoniju. Osjećao je grčenje mišića i bolove u lijevoj polovici vrata, ramenu i nadlaktici. Injekcije botulinum toksinom su pomogle s boli no ne i sa zatezanjem mišića vrata. Pri pregledu, zabilježen je tortikolis sa zatezanjem u lijevo uz hipertrofiju sternokleidomastoidnog mišića desne strane te zavojnog mišića glave lijeve strane uz elevaciju lijevog ramena. Pacijent 3 pak je imao segmentalnu distoniju koja je obuhvaćala više regija glave i vrata. Patio je od ptoze oba kapka, grčeva glasnica i otežanog govora, uz grčenje čeljusti i mišića vrata. Pacijent 4 je imao blefarospazam koji je progresijom kroz 4 godine rezultirao da je pacijent mogao gledati samo uz odizenje gornjih kapaka rukom. Triheksifenidil je zbog nuspojava morao prestati uzimati. Imao je u anamnezi operaciju Schwannomovog tumora na C7 – Th1. U neurološkom statusu se uočio jak blefarospazam bez ispada kranijalnih živaca. Pacijent 5 se javio s prvotnom dijagnozom tortikolisa, opisujući ukočenost vrata uz povremene nekontrolirane pokrete, koji su s vremenom napredovali u generaliziranu distoniju. Ukočenost vrata uz povremene nekontrolirane pokrete je kroz 6 godina kontrolirao botulinum toksinom dok nije došlo do nekontroliranog krivljenja prsnog dijela kralježnice u desnu stranu. Stanje je bilo stacionarno godinama do početka problema s govorom i glasnicama. Pojavili su se i povremeni trzajevi lijevom nogom prilikom spavanje koji bi ga probudili. U statusu je zabilježena blaža disfonija pri govoru te izrazita torakalna skolioza uz više položeno desno rame. MR snimka mozga je bila bez patomorfoloških supstrata dok je vratna i torakalna kralježnica bila obilježena skoliotičnim i degenerativnim promjenama ponajviše na nivoima C3 - C6, a u trupu Th3 kralješka je pronađen hemangiom.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pacijent** | **Spol** | **Dob početka simptoma** | **Incijalna anatomska distribucija** | **Preoperativna terapija** |
| 1 | M | 26 | Vrat, lijevo rame | Klonazepam, baklofen, neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 2 | M | 47 | Vrat, lijevo rame i lijeva nadlaktica | Baklofen, neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 3 | M | 56 | Grčenje glasnica i otežan govor, glava, vrat | - |
| 4 | M | 37 | Kapci | Triheksifenidil, neurotoksin Clostridium botulinum tip A, neurotoksin Clostridium botulinum tip B |
| 5 | M | 23 | Vrat, torakalna kralježnica, lijeva noga, otežan govor | Triheksifenidil, biperiden, neurotoksin Clostridium botulinum tip A |

Tablica 3. Preoperativne karakteristike pacijenata s distonijom razvijenima u odrasloj dobi koji su uključenih u studiju.

### Ispitanici dječje dobi

Od ispitanika oboljelih od distonije u dječjoj dobi uključen je 21 pacijent, od kojih je 11 muškog i 10 ženskog spola. Ovi ispitanici su u razdoblju od 2013. do 2023. godine podvrgnuti implantaciji duboke mozgovne stimulacije radi liječenja distonija. Prosjek dobi je 9, a medijan dobi oboljenja ispitanika je 10 godina (raspon od 0 (pacijent 21 još nije navršio prvu godinu života) do 17 godina). Po zahvaćenosti tijela, od navedenih 21 slučaja uključeno je 12 primarnih generaliziranih distonija (Slika 7.). U 3 od 21 slučaja je prvotna dijagnoza bila zapravo cervikalna distonija no progresijom simptoma je došlo do reklasifikacije u generaliziranu. Kod ostalih 9 pacijenata je u pitanju multifokalna distonija. Njihove preoperativne kliničke karakteristike i isprobana terapija su sažete u Tablici 4. S obzirom na genetičku podlogu, otkriveno je da 2 pacijentice imaju PKAN distoniju (jedan slučaj bio je tipične, a drugi atipične kliničke slike), 2 pacijenata (inače braća) imaju DYT6 distoniju, 1 pacijent DYT28 distoniju, te 1 pacijentica DYT24 distoniju.

Prve smetnje pacijenta 6 su se javile s napunjenih 15 godina u vidu smetnji pisanja desnom rukom nakon čega su se s 24 godine javili nevoljni trzajevi lijevom nogom. Nakon 2 godine, došlo je do spazma trećeg, četvrtog i petog prsta lijeve ruke, da bi s 50 godina distonija zahvatila i mišiće lica i platizmu što je pacijentu otežavalo govor. U neurološkom statusu je zamijećen otežan govor zbog distoničkih kretnji oromandibularne muskulature te fleksijske kontrakture trećeg i četvrtog prste i ostatka šake. Imao je distoničke kretnje lijeve noge. Drugi primjer generalizirane distonije je pacijent 7 koji se prezentirao s distoničkim kretnjama u području desne ruke sa izraženom vanjskom rotacijom, a uz to imao je i otežan govor. U statusu je zabilježena značajna dizartrija i disfonija, faciopareza po perifernom tipu (prisutna od rođenja), diskinezija jezika te generalizirani elementi distonije izraženiji na lijevoj strani pri hodu uz povišenje tonusa po tipu rigora. EMNG je ukazivao na neuropatiju donjih udova. Pacijentica 8 s Hellervorden – Spatzovom bolesti je s 11 godina primijetila poteškoće u pisanju te je kasnije u istoj godini izgubila sposobnost pincetnog hvatanja. Učinjen MR mozga je odgovarao prvenstveno neurodegenerativnoj bolesti s tipičnim znakom tigrovog oka odnosno hiperintenzitet unutar ventralnog dijela globusa pallidusa. Potvrđeno je da se radi o neurodegenerativnoj bolesti s moždanim nakupljanjem željeza udružene s manjkom pantotenat kinaze (PKAN). Kroz godine dolazi do daljnje progresije tegoba u vidu opistotoničkog držanja, masovnih distoničkih kretnji rukama, glavom, trupom uz pedalni spazam i hiperekstenziju nogu. Pacijentica je sudjelovala u u dvostruko slijepoj studiji deferipronom u inozemstvu. Pri prijemu je bila dizartrična uz ptozu oba kapka. Glava je bila ukošena u lijevo, a pacijentica je imala opistotoničko držanje s distoničkim kretnjama gornjeg trupa što je sve zajedno značajno otežavalo njen hod. Noge i ruke su bile hiperektenzirane te je imala pedalne spazme. Pacijentica 9 pak je u početku imala iskrivljen vrat u lijevo, skoliotičnu kralježnicu, deformaciju lijevog stopala i dizartričan govor uz dislaličke poteškoće. Samo skoliotično držanje je bilo pomijenjivo ovisno o spazmu paravertebralnog mišićja no stopalo je bilo fiksno deformirano u lijevo. Inače je rođena iz uredne trudnoće na vrijeme, ali porod je bio otežan te je ona ostala bez kisika. Zaostajala je u razvoju po pitanju govora te je razvila višestruke krize svijesti bez prodromalnih simptoma. Posljedično tome je pet godina bila na metilfenobarbitalu koji je prekinula samoinicijativno. Ponovno su se javile krize svijesti, a prethodili bi im valovi vrućine pa hladnoće te gubitak govora, a kriza bi prošla nakon 1 minute. Uvedena je terapija lamotriginom, a svi pokušaji terapije distonije su prekinuti zbog nuspojava. Molekularno-genetičkom analizom Friedrichova ataksija je isključena, a bolest je shvaćena kao sekvela cerebralne paralize. Glava je bila zabačena u retrokolis, ali senzornim trikom (postavljanje ruku okcipitalno) se efekt smanjio. Pri pregledu je zamijećena dizartrija, cervikalna distonija te distoničke posture prstiju ruka. Povišen tonus na nogama uzrokovao je spastičan hod i nemogućnost izvođenja tandem hoda. Uz distoniju, pacijentica 10 je imala diskinetički sindrom i koreoatetozu uz diskretnu spastičnu komponentu s izraženim elementima ekstrapiramidnog hoda. Otac joj ima kongenitalnu miotoniju, a pacijentičin porod je bio otežan uz potrebnu reanimaciju. S njene 2 godine je evaluirana zbog usporenog psihomotornog razvoja te je učinjen EMNG. Uočena je miopatija u oponensu sa spontanom aktivnošću kompatibilnom s miotonim fenomenima, a nalaz je ponovljen nakon još 2 godine kada su uočeni znakovi miopatije u ispitivanim mišićima s miotonim izbijanjima. Finalno je dijagnoza kongenitalne miotonije isključena kroz biopsiju mišića, a u istoj hospitalizaciji je dokazano povišenje laktata u likvoru. Pri primitku za operaciju javile su se i poteškoće pisanja i ostale fine motorike te gutanja. U statusu je bila samostalno pokretna, a muskulatura joj je bila izrazito rigidna (osobito šake) i distonički promijenjena uz živahnije reflekse. Kod pacijentice 11 pak je opisana abnormalnost položaja 4. prsta lijeve ruke, potom smetnje grafomotorike desne ruke od njene 10. godine. S vremenom je došlo do generalizacije distonije putem zahvaćanja mišića lica, vrata i trupa uz jake bolove. U statusu je govor bio dizartrofoničan, javljale su se distoničke kretnje šakama sa tendencijom uvijanja prstiju i zauzimanje distoničkih postura no uz moguću voljnu korekciju drugom šakom. Također su uočene povremene kretnje mandibulom i platizmom uz tortikolis udesno te cjelokupno povišen tonus muskulature. Kod pacijenta 12 su opisani simptomi nesvrsishodnih trzajeva glave prema lijevom ramenu koji su se prvi put pojavili u dobi od 7 godina, a sumnja je bila usmjerena na sekundarnu distoniju. Kroz iduće 3 godine, unatoč fizikalnoj terapiji, dolazi do progresivnog pogoršanja te se počinju javljati i smetnje govora, nesvrsishodni pokreti lijeve ruke uz vanjsku rotaciju te lijeve noge koju s vremenom počinje kočiti uz unutarnju rotaciju. Nalaz EMNG donjih ekstremiteta je govorio u prilog afekcije struktura moždanog debla i frontobazalnih sveza, otvorene etiologije. Na MR nalazu cijele kralježnice verificirana dekstrodevijacija cervikalne kralježnice. Pri pregledu je bio dizartričan te su uočene brojne hiperkinetske kretnje tijela, dominantno glave i vrata sa sklonosti retrokolisu, a glavu je morao pridržavati rukama. Uz to se vidio tremorom glave i ruku, a u sjedećem položaju i antefleksija trupa. Hodao je samostalno uz distonički stav tijela i generalizirane distoničke pokrete. Pacijentica 13, kao drugi slučaj PKAN distonije, se prezentirala s atipičnim oblikom koji je uključivao nevoljne pokrete donje čeljusti uz progresiju do distonije lijeve ruke. Radilo se o oromandibularnoj distoniji induciranoj govorom, a pogoršanje je dovelo do razvoja tortikolisa. Nakon MR nalaza tipičnog za PKAN atipičnog oblika, učinjeno je genetsko testiranje i pronađena homozigotna c878C>T supstitucija (p.Pro 293Leu). Pri pregledu je uočena aktivacija oromandibularnih nevoljnih kretnji i hipofonija, distonija vrata i lijeve ruke uz bradikinezu, povišen tonus lijevo po ekstrapiramidnom tipu uz redukciju sinkinetskih kretnji i brzih alterirajućih kretnji. Pacijent 14 pak je s 14 godina razvio diskinezije prstiju i mišićja lica intenzivirani pokretima i/ili govorom. Inače je u dojenačkoj dobi dijagnosticiran s Pierre Robinovim sindromom. Još jedan slučaj progresije od cervikalne do generalizirane distonije je bila pacijentica 15. U djetinjstvu je imala tikove i usporen govor te je shvaćena kao poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje. Pri pregledu u bolnici je bila dislalična uz izraženu cervikalnu distoniju s glavom usmjerenom u lijevu stranu i izrazito napetim sternokleidomastoidnim mišićom. U mirovanju su uočeni distonički pokreti cijelog tijela uz povišen tonus, dominantno na lijevoj strani s lijevom šakom u toničkom grču. Hod je bio otežan distonijskim pokretima, trup u antefleksiji, a desnu nogu je zavlačila. Zbog izrazite onesposobljenosti je indicirana na ugradnju DBS-a. Tijekom obrade, pronađena je cistična lezija do 5 mm u području lijeve amigdale, a zaključeno je da se vjerojatno radi o neuroepitelialnoj cisti s obzirom na to da nema glioze okolne sive tvari ni ekspanzije korteksa. Lijevi okcipitalni rog lateralnih komora je bio nešto širi s periventrikularnom gliozom bijele tvari (hipoksijsko ishemijska lezija iz perinatalne faze razvoja). Obostrano su bili prošireni vaskularni prostoru u području bazalnih ganglija i korone radijate. Ostatak mozga je bio uredne morfologije. Pacijentica 16 je bila vođena kao distonija nespecificiranog oblika. Imala je bolove u preponama i progresivno sve više otežan hod uz izraženije distoničke pokrete prstiju stopala i šaka te nevoljnih kretnji nogu. Dijagnosticirano joj je nakupljanje željeza u bazalnim ganglijima te je pokušana fizikalna i ortopedska terapija no bez značajnijeg poboljšanja. Pri pregledu je uočeno da su joj noge simetrično padale na podlogu u antigravitacijskom položaju. Obje noge su bile paretične i rigidne, a šake su imale povremene distoničke pokrete. Hod je bio obostrano paretičan no moguć uz pridržavanje. Kod pacijenta 17 su prvotni simptomi počeli sa 17 godina, a uključivali su nevoljne kretnje oralno, cervikalno te lijevom rukom uz značajne smetnje govora i bruksizam. Unatoč brojnoj terapiji je i dalje bio onesposobljen. Bio je i na terapiji kelatnim agensima zbog graničnih vrijednosti metabolizma bakra no kasnije je isključena dijagnoza Wilsonove bolesti. Pri pregledu je bio dizartričan uz izražene distoničke kretnje oromandibularno, lijevom rukom, trupom i vratom. Pacijentica 18 pak je imala izraženo nevoljno grčenje prstiju desne šake pri pisanju koje je počelo kada je imala 17 godina. Kroz nekoliko godina su tegobe značajno progredirale te se javilo grčenje mišića vrata na desnoj strani te zakretanja i savijanja cijelog trupa u desno. Pokušana je terapija s botulinum toksinom uz kratkotrajno poboljšanje te je kratko uzimala i antiepileptičku terapiju zbog jednog napadaja s 10 godina. Pri pregledu je bila urednog govora i samostalno pokretna no izrazite distoničke savijenosti glave i trupa u desno te je pri hodu morala pridržavati glavu. Imala je izrazitu sinistrokonveksnu skoliozu, a MR mozga je pokazivao nekoliko razvojnih varijanta te manju nespecifičnu vaskularnu leziju u prednjem rogu desne kapsule interne. Pacijent 19 imao je generaliziran oblik distonije s izraženim tremorom lijeve noge koji je počeo s njegovih deset godina. Kroz godine se javilo kočenje vrata te zakretanje glave u desno. Simptomi su se pogoršavali s godinama uz pojavu boli u desnom kuku, vratu i leđima. Pri pregledu opisan je tortikolis i antekolis sa zakretanjem u desno, skolioza s konkavitetom u desno i pojačana lordoza. Imao je distoničke trzajeve ekstremiteta, a u mirovanju bi imao distonički grč lijevog bedra. Hod je također bio distoničkog karaktera uz distoničke pokrete lijevog stopala koje je imalo dignut svod. MR snimka mozga je bila u potpunosti uredna. Pacijent 20 je rođen iz nekomplicirane trudnoće i poroda, negativne obiteljske anamneze na neurološke poremećaje. Njegov razvoj bio je normalan do treće godine života, kada je postao nespretan, javili su se poremećaji koordinacije i lordotično držanje s hipotonomijom, tortikolisom prema desnoj strani i nejasnim govorom. Dijagnostičke pretrage isključile su strukturne, infektivne, autoimune, metaboličke, kromosomske i paraneoplastične uzroke, no dijagnoza je ostala nepoznata. Tijekom sedam godina došlo je do progresivnog pogoršanja simptoma, te je razvio generaliziranu distoniju torzionog tipa i postao vezan za invalidska kolica. Govor mu je bio ozbiljno pogođen, a imao je i disfunkciju gornjih ekstremiteta s diskinetičkim pokretima i tremorom. Na pregledu, dječak nije bio ambulantan te je imao generaliziranu distoniju u mirovanju i tijekom aktivnosti, kao i disfoniju i disartričan govor uz poteškoće pri gutanju. Pacijent je pokazivao pojačan umor, slabiju koordinaciju prilikom pokreta, gubitak ravnoteže te otežan hod lijevom nogom uz slabost lijeve ruke. Genetska analiza distonije otkrila je mutaciju THAP1, C270\_273del (p.glu91ilefs∗28). Pacijent 21, iako je imao distoničke smetnje još od novorođenačke dobi, prvi put je operiran s 18 godina. Implantirane su mu DBS elektrode obostrano u GPi no kako nije došlo do poboljšanja, generator pulsa je maknut dvije godine kasnije. Ponovno je operiran u Kliničkoj bolnici zatim s 34 godine. Početak njegove distonije se bilježi s epizodom visoke temperature nakon koje je došlo do mlohavosti i zaostajanja u motoričkom razvoju nakon čega se kasnije javila izražena distonija s otežanim kretanjem te okretanjem glave u stranu. Pri pregledu je imao nevoljno zakretanje glave u oba smjesta, distonolike pokrete gornjih i donjih udova te nije mogao hodati (bio je u elektromotornim invalidskim kolicima s pojasom za trup). U potpunosti je ovisio o pomoći druge osobe te nije uzimao farmakološku terapiju. Pacijent 22 pak je imao dvije ugradnje gdje je sa 16 godina prvi put dobio GPi DBS obostrano. Nakon 4 godine stimulator je zabilježen da ne radi te je još dvije godine nakon toga zamijenjen. Ipak nakon još 4 godine, ponovno je došlo do pogoršanja osnovne bolesti kroz nekoliko mjeseci. Pacijent je imao teško razumljiv govor (gotovo anartričan), povremene distoničke pokrete glavom i vratom u lijevo, a distonički pokreti bili su jači na udovima lijeve strane. Hod je bio izrazito otežan distoničkim pokretima ekstremiteta uz naginjanje trupa u desno. Ekstremitete je mogao samo kratko održavati u antigravitacijskom položaju zbog nevoljnih pokreta. MR snimkom je utvrđena da elektrode prolaze obostrano frontalno kroz srednji frontalni režanj, područje globusa pallidusa i vrhom se nalazi desna oko 8, a lijeva oko 7 mm ispod razine istog no pravilna analiza parenhima nije bila moguća zbog artefakata nastalih zbog elektroda. Indicirana je ponovna operacija. Pacijent 23, brat pacijenta 20, rođen je također iz normalne trudnoće i poroda. Njegov motorički, mentalni, govorni i kognitivni razvoj bio je isprva normalan. Počeo je hodati samostalno u dobi od 12 mjeseci. U dobi od 4 godine i 6 mjeseci, pojavili su se nevoljni distonički pokreti gornjih ekstremiteta, a kasnije je postao nespretan i nije mogao trčati bez čestih padova. Na pregledu su bile prisutne bradilalija i dizartrija, s oromandibularnom distonijom, što je rezultiralo oskudnim verbalnim odgovorima. Nije mogao održati gornje i donje ekstremitete s lijeve strane u antigravitacijskim položajima niti hodati niz stepenice bez pomoći. Imao je i fenomen zupčanika na donjim ekstremitetima te hodanje poput patke, a refleksi tetiva na lijevoj strani su bili odsutni. Postupno je razvio generaliziranu distoniju koja se manifestirala u mirovanju i izazvana aktivnošću. Genetska analiza distonije otkrila je mutaciju THAP1, C270\_273del (p.glu91ilefs∗28), istu kao kod njegovog brata. Pacijent 24, iako je rođen nakon nekomplicirane trudnoće, imao je u anamnezi omotavanje pupčane vrpce oko vrata tijekom poroda. Počeo je hodati samostalno u dobi od 12 mjeseci no imao je izraženo kašnjenje razvoja govora da bi u dobi od 3 godine, njegov govor bio potpuno nerazvijen. Motorički razvoj, osim govora, bio je normalan do 3 godine i 6 mjeseci kada su se pojavili tremor, koreja i poteškoće u hodu. Hod mu je postao nespretan i ataktičan te je često padao. Mogao je trčati samo unazad s rotacijom trupa, a povremeno je imao trzajni tremor ruku povezan s poremećajem pažnje. Na pregledu je uočena torakalna kifoza, koreoatetoidni pokreti, povremeni trzajni tremor ruku i poremećaji koordinacije. Pacijent nije mogao držati ekstremitete u antigravitacijskim položajima zbog slabosti mišića. Također je imao anartriju. Zbog kašnjenja u razvoju govora, snimljen je EEG koji je otkrio bilateralne multifokalne epileptiformne obrasce. MR mozga pokazao je mali hamartom hipotalamusa i lipom, te je predložen konzervativni pristup. Genetska analiza distonije otkrila je patogenu de novo varijantu gena KMT2B c5572dupC;p.Arg1858Profs∗114. Pacijentica 25 pak je dijagnosticirana s DYT24 distonijom s genetski dokazanom ANO3 mutacijom, a bila je izrazito nespretna i nestabilna u početku bolesti. Kroz godinu dana su se razvili i nevoljni pokreti ruku. Do operacije nije uzimala nikakvu terapiju, a od sedme godine života je praćena progresivnim pogoršanjem koje bi se samo malo popravilo uz fizikalnu terapiju. U neurološkom statusu su zabilježene poteškoće artikulacije i povremene distoničke kretnje rukama i ramenima. Mali zglobovi šaka su bili hiperekstenzirani, a šake i stopala velika. Zabilježen je i skoliotičan trup, a hod je bio ataktičan, široke osnovice uz odizanje prstiju stopala. Također je primijećen i halux valgus, otežan hod na prstima (na petama je bio nešto bolji), a tandem hod nije bio moguć. Mogla je stajati na jednog nozi. Pacijentica 26 je sa sedam godina počela imati grč kod pisanja, a u srednjoj školi se javio i blefarospazam. Četiri godine prije operacije je postalo izraženo distoničko zakretanje glave u lijevo uz tremor. Terapija botulinum toksinom nije bila učinkovita. Navodila je promjene raspoloženja i depresiju uz agresivnost asocirane s uzimanjem klonazepama. Drugi pokušaj terapije botulinom toksinom je rezultirao motoričkim poboljšanjem te smanjenje bolne komponente. Inače su u neurološkom statusu zabilježene nevoljne kretnje mimične muskulature tipa blefarospazma i orofaringealne muskulature, a govor je bio blago dizartričan. Također je evidentiran tortikolis, distonički grč desne ruke pri pisanju, povremeni palatalni mioklonus, posturalni tremor ruku, ali i akcijski tremor (oba izraženija desno). Hod je bio uredan, ali zauzimala je distonički stav tijelom.

Tablica 4.Preoperativne karakteristike pacijenata s distonijom razvijenima u dječjoj dobi koji su uključenih u studiju.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pacijent** | **Spol** | **Dob početka simptoma** | **Incijalna anatomska distribucija** | **Preoperativna terapija** |
| 6 | M | 15 | Desna šaka, III.-V. prsti lijeve ruke, lijeva noga, mišići lica, otežan govor | Levodopa, triheksifenidil, tetrabenazin, baklofen, klonazepam, neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 7 | M | 7 | Desna ruka, otežan govor, lijeva strana tijela | Biperiden, baklofen |
| 8 | Ž | 11 | Ruke, noge, trup, glava uz ptozu kapaka i otežan govor | Levodopa karbidopa, klonazepam, baklofen, triheksifenidil, deferipron (eksperimentalno), neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 9 | Ž | 15 | Vrat, trup, ruke, noge i deformirano lijevo stopalo, otežan govor | Baklofen, neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 10 | Ž | 2 | Šake, gutanje, trup | Levodopa, triheksifenidil, levetiracetam, sultiam |
| 11 | Ž | 10 | Šake, desna ruka, glava, vrat, trup i otežan govor | Diazepam, acemetacin |
| 12 | M | 7 | Glava, vrat, otežan govor, ruke i noge (više lijevo) | Karbamazepin, levodopa benzerazid |
| 13 | Ž | 17 | Glava, otežan govor, vrat, lijeva ruka | Baklofen, klonazepam, biperiden, levodopa/karbidopa, neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 14 | M | 14 | Glava, otežan govor, šake | Biperiden |
| 15 | Ž | 14 | Otežan govor, cijelo tijelo (više lijevo) | Klonazepam, levodopa benzerazid |
| 16 | Ž | 10 | Noge, šake | - |
| 17 | M | 17 | Glava, vrat, trup, lijeva ruka i otežan govor | Baklofen, gabapentin, lorazepam, diazepam  Neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 18 | Ž | 17 | Desna šaka, vrat, trup | Neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 19 | M | 10 | Noge, ruke, vrat, trup | Triheksifenidil, neurotoksin Clostridium botulinum tip A |
| 20 | M | 3 | Noge, otežan govor | Klonazepam, triheksifenidil, baklofen |
| 21 | M | 0 | Vrat, ruke i noge, trup | - |
| 22 | M | 7 | Otežan govor, glava, vrat, ruke i noge (više lijevo) | Triheksifenidil |
| 23 | M | 6 | Noge, otežan govor | Klonazepam, triheksifenidil, baklofen |
| 24 | M | 4 | Noge, otežan govor | Valproat, klobazam, etosuksimid, levetiracetam |
| 25 | Ž | 6 | Trup, noge, ruke, otežan govor | - |
| 26 | Ž | 7 | Glava, vrat, ruke (više desno), trup, otežan govor | Baklofen |

Genetička analiza (tablica 5.) od posebne je važnosti kod djece koji pokazuju simptome distonije. Omogućuje preciznije identificiranje uzroka tih simptoma, a pomaže i kroz navigiranje između opcija različitih terapija.

Tablica 5. Rezultati genetičke analize kod pedijatrijskih pacijenata u kojih je napravljena genetička analiza.

|  |  |
| --- | --- |
| **Pacijent** | **Genska mutacija** |
| 13 | PDE6B c.878C>T (homozygous); p.Pro293Leu |
| 20 | THAP 1, C270\_273del; p.glu91ilefs∗28 |
| 23 | THAP 1, C270\_273del; p.glu91ilefs∗28 |
| 24 | KMT2B c.5572dupC; pArg1858Profs∗114 |
| 25 | ANO3 |

## 4.2. Metode

### Preoperativno snimanje mozga

Nakon adekvatne neurološke selekcije pacijenata te njihovog prijema, svim pacijentima je napravljena 1.5-T MR snimka mozga (Magnetom Avanto, Siemens AG; šest-kanalna zavojnica za glavu; T2-ponderirana sekvenca, TR/TE 4.450/96 ms, matrica 320 × 250, vidno polje [FOV] 260 × 260, kut zakreta [FA] 150 stupnjeva) kako bi se vizualizirala GPi jezgra. Na dan operacije, dok je pacijent u općoj ili lokalnoj anesteziji, na glavu bolesnika je postavljen Leksell stereotaktički okvir (Elekta, Švedska) na glavu pacijenta i potom se snimao CT mozga (Somatom Siemens CT skener; standardni protokol za glavu: sl/sp = 3/800, KVP: 130.0, Ti 600, Mas 22, debljina sloja 0.75 mm) uz intravensku primjenu kontrasta (Slika 2.), s odgodom od 100 sekundi, kako bi se jasno prikazale krvne žile, i arterije i vene (Ultravist 300, Bayer, Njemačka: 1.0–2.0 mL/kg).(25)

### Planiranje zahvata

A close-up of a brain scan

Description automatically generated

Slika 2. (a) Prikaz na Boston Scientific Planning Station-u - preoperativni CT sa aproksimacijom bazalnih jezgara za potrebe planiranja operacijskog zahvata; (b) Prikaz na Medtronic Stealth Station-u - aproksimacija plana implantacije na preoperativni CT sa postavljenim Leksellovim okvirom.

Za planiranje zahvata, preoperativne MR i CT snimka s intravenskim kontrastom su se spajale pomoću Medtronic Stealth Station softvera (Framelink, verzija softvera S8; Medtronic, Louisville, Kentucky, SAD). Postavljeno je bilo automatsko spajanje snimki te smo prihvatili grešku fuzije do 0.5 mm. Ako je greška fuzije bila veća od 0.5 mm, CT i MR su se ručno spajali, koristeći maksimalno moguće preklapanje ventrikularnog sustava i grana krvnih žila kako bi se smanjila greška fuzije i postigla preciznost (<0.5 mm).(25)

U našoj grupi, CT i MR snimke 26 pacijenta su automatski spojene s greškom fuzije manjom od 0.5 mm. Ručno spajanje kako bi se greška fuzije smanjila na manje od 0.5 mm nije bilo potrebno ni u jednom slučaju. Nakon potvrđenog uspješnog spajanja, definirane su ulazna točka, putanja i ciljana točka elektrode unutar GPi jezgre.

### Protokol DBS operacije

Tijekom operacije, pacijent je postavljen u ležeći (supinacijski) položaj na leđima, s glavom blago podignutom, oko 15 do 20 stupnjeva, podržanu silikonskim jastukom. Po sterilnom pranju i pokrivanju, otvara se kožno-potkožni flap te se izbuši mala rupa promjera 14 mm. Nakon postavljanja i učvršćivanja uređaja za pričvršćivanje elektrode na kost, izvodi se durotomija. Prije postavljanja DBS elektrode (Slika 3.), radiofrekvencijska elektroda (promjer vrha: 1 mm, duljina vrha: 2 mm, vanjski promjer: 2.2 mm; Elekta, Švedska) se umeće u mozak kako bi se kontinuirano mjerile impedance od površine korteksa do ciljane točke, izbjegavajući likvorske komore i stvarajući put za DBS elektrodu, čime se minimizira rizik od moguće štete i odstupanja DBS elektrode od isplanirane lokacije. Nakon vađenja radiofrekvencijske elektrode, elektroda je implantirana na predviđeno mjesto. Fiziološka otopina se kontinuirano primjenjuje kako bi se nadoknadio gubitak cerebrospinalne tekućine, a fibrinsko ljepilo se nanosi kao brtvilo nakon postavljanja elektrode. Za osiguranje da implantirana elektroda bude na željenoj dubini, koristi se dodatni instrument koji je dio stereotaktičkog seta kompatibilnog s gotovo svim glavnim stereotaktičkim okvirima. Elektroda se osigurava pomoću Stimloca. Isti postupak se ponavlja na suprotnoj strani. Kranijalni dio elektrode se postavlja ispod kože i zašije se prema standardnom protokolu. Nakon završetka postupka, s još uvijek učvršćenim stereotaktičkim okvirom, snima se dodatni neposredni postoperativni CT bez kontrasta (Somatom Siemens CT skener; standardni protokol za glavu; sl/sp = 3/800; KVP: 130.0; Ti 600; Mas 22; debljina sloja 0.75 mm). Ove snimke su zatim spojene s preoperativnim MR-jem kako bi se potvrdila ispravna pozicija elektrode. Nadalje, snimke su pregledane i radi znakova mogućih komplikacija. Nakon potvrde ispravne pozicije elektrode, stereotaktički okvir se uklanja. Neurostimulator (Slika 3.) se implantira pod općom anestezijom, u potkožni džep u prsnoj regiji na suprotnoj strani od dominantne ruke. Dva dana nakon DBS operacije, napravi se kontrolni MR kako bi se provjerila ispravna pozicija elektrode (MR skener i parametri sekvencije su isti kao i preoperativno).(25)

**A screenshot of a cell phone

Description automatically generated**

Slika 3. Slike DBS sustava – komercijalno dostupna na internetu (a) Medtronic sustav; (b) Boston Scientific sustav – preuzeto sa web stranica proizvođača DBS sustava.

Svim pacijentima u ovoj studiji je planirana točka ugradnje DBS-a bila ista (Slika 4.).

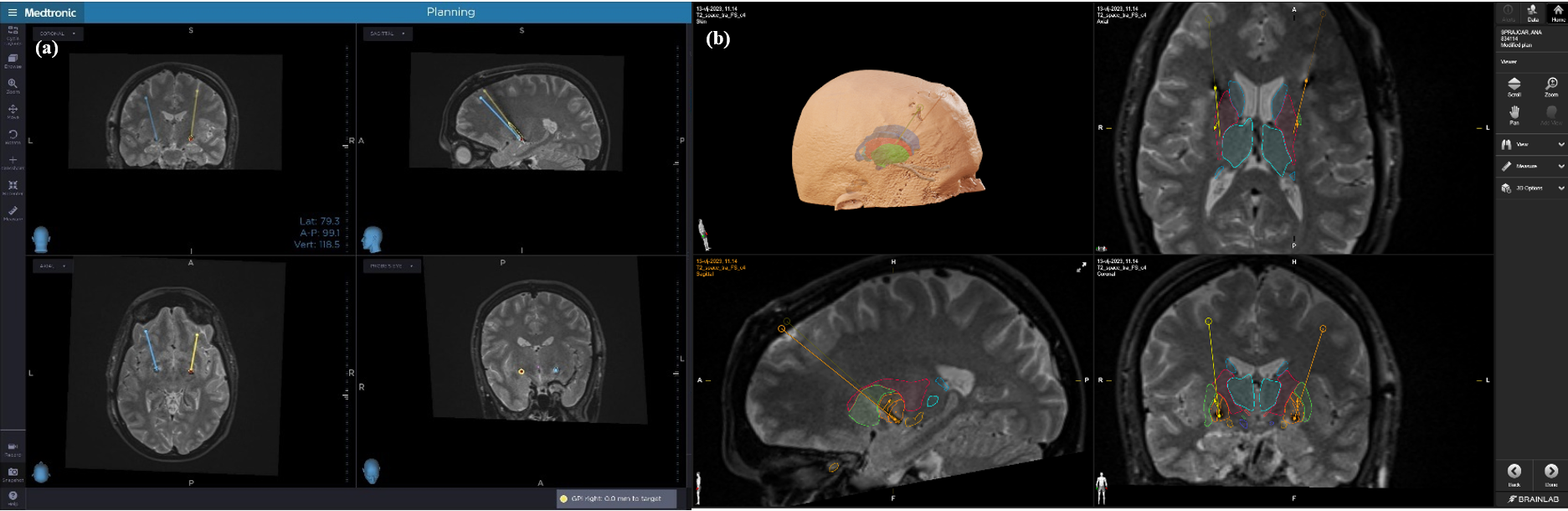
Screens screenshot of a computer screen

Description automatically generated

Slika 4. Prikaz koordinata elektroda prema Schaltenbrand - Wahren atlasu mozga u Medtronic Stealth Station stanici za planiranje (a) koordinate elektrode u lijevom GPi; (b) koordinate elektrode u desnom GPi.

### Postoperativno praćenje pacijenata i analiza snimki

Pacijenti nakon završetka operacije su išli u prostor za oporavak te su se radile kontrolne MR snimke drugi do četvrti dan. Analiza snimaka radila se na Medtronic Stealth Station softveru (Framelink, verzija softvera S8; Medtronic, Louisville, Kentucky, SAD). Kako u preoperativnoj, tako i u postoperativnoj fazi je rađena morfometrijska analiza preoperativnih i postoperativnih slika. No, postoperativno se radi analiza točnosti. Uzeli smo preoperativne i postoperativne MR i CT snimke (Slika 5.) te unaprijed izrađen plan ugradnje DBS-a i onda smo mjerili razliku između planiranog cilja i onog gdje je finalna pozicija elektrode. (25)



Slika 5. Postoperativni prikaz (a) Prikaz na Medtronic Stealth Station-u - pozicija elektroda u aksijalnoj, sagitalnoj, koronarnoj ravnini te u posebnoj ravnini prilagođenoj implantiranoj jezgri (b) Prikaz na Boston Scientific Planning Station-u - 3D prikaz pozicije elektroda u odnosu na bazalne jezgre na MR mozga, T2 sekvenca.

Za mjerenje točnosti postavljanja elektrode, izračunali smo ED i prosječnu razliku između svake planirane koordinatne točke elektrode (x, y i z) i konačne koordinatne točke elektrode koristeći MR i CT snimanje (Slika 6.). Euklidska udaljenost je izračunata s pomoću sljedeće formule:

gdje su 𝑥1, y1 i z1 planirane koordinatne točke elektrode, a 𝑥2, y2 i z2​ konačne postoperativne koordinatne točke elektrode uočene na MR ili CT snimkama. Vrijednosti Δ𝑥, Δ𝑦 i Δz izračunate su kao apsolutna razlika između planirane pozicije i konačne pozicije elektrode na MR ili CT snimkama.

A screenshot of a computer screen

Description automatically generated

Slika 6. (a) Rani postoperativni CT sa Leksellovim okvirom i aproksimacija planiranog trajektorija za potrebe mjerenja točnosti pozicije implantirane elektrode; (b) Preoperativni MR s aproksimacijom planiranog trajektorija za potrebe mjerenja točnosti pozicije implantirane elektrode.

Statistička obrada podataka provedena je statističkim računalnim programom MedCalc, verzija 12.5.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgija; https://www.medcalc.org, pristupljeno 10. lipnja 2024.), a rezultati su prikazani grafički. Analizom distribucije mjerenih varijabli (Kolmogorov–Smirnov test) utvrđena je razlika u distribuciji svake varijable; normalnost distribucije varirala je od parametra do parametra. Pearsonovim testom ili Spearmanovim testom ispitivane su povezanosti između pojedinih parametara, ovisno o normalnosti distribucije podataka. Studentov t-test korišten je za prikaz razlike između skupine bolesnika predoperativno I postoperativno. Rezultati ispitivanja su se smatrali značajnima kada je p ≤ 0.05.

### Uključivanje stimulacije

Nakon provjere ispravnosti pozicije elektrode, neurostimulatorni sustav je uključen i programiranje stimulacije je izvedeno od strane iskusnog neurologa. Svakako je ključno naglasiti da su svi parametri DBS sustava individualni.. Biraju se parametri koji najbolje kontroliraju simptome pojedinom pacijenta te se u tu svrhu potencijalno korigiraju kroz nadolazeće kontrolne posjete. Uz samu primjenu stimulacije, potrebno je uključiti i odgovarajuću fizikalnu terapiju kako bi se osigurali optimalni rezultati terapije. Nakon završetka bolničkog liječenja i postizanja stabilnog zdravstvenog stanja, pacijenti su bili otpušteni kući radi daljnjeg oporavka i nastavka terapije u kućnim uvjetima. Zbog prirode različitih vrsta distonije, mnogi pacijenti na kontrolama pokazuju potrebu za ponovnim podešavanjem parametara stimulacije kako bi se održala optimalna kontrola simptoma.

### Dugoročno praćenje pacijenata

Za potrebe ove studije, pacijenti su praćeni godinu dana za potrebe ove studije odnosno imali su kontrole nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci. Rađena je BFMDRS analiza, analiza kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije (WHOQOL-BREF) te socijalne komponente života sa SF-36 upitnikom od Svjetske zdravstvene organizacije (svrha je bila analiza kvalitete i sreće u životu).

# **Rezultati**

## Postavke stimulacije pacijenata

Početni parametri DBS sustava pacijenata oboljelih u odrasloj dobi (Tablica 6.) variraju od 1,4 V lijevo i 0,7 V desno što se tiče napona. Širina pulsa (vremenski period kad se električni impuls primjenjuje) je najmanje bila 90 µs, a najviše 130 µs dok je frekvencija iznosila 125 i 130 Hz spadajući u visokofrekventnu stimulaciju. Kod pacijenata koji su oboljeli u dječjoj dobi su početni parametri bili raspona: napon lijevo 0,8 – 2,8 V*,* napon desno 1,1 – 2,8 V, širine pulsa 60 – 330 µs (vrijednosti 60, 90, 210 i 330 µs) i frekvencija 60 - 130 Hz (60, 110, 120, 125, 130 Hz) odnosno od niskofrekvencijski do visokofrekvencijskih razina (Tablica 7.). Određivanje samih postavki stimulacije ovisi o anatomskoj distribuciji simptoma pa tako objašnjavamo da su u odraslih voltaže bile više na lijevoj strani zato što su simptomi bili jače izraženi u pravilu na pacijenatovoj desnoj strani. Kod nekih pacijenata umjesto vrijednosti napona (V) je napisana vrijednost električne struje u mA. Razlog tome je promjena standarda u funkcijskoj kirurgiji te novog obilježavanja parametara na novijim sustavima u svijetu. Na pacijentima oboljelima u dječjoj dobi koji su među zadnjima operirani, početni rasponi električne struje su varirali 2,0 - 3,8 mA lijevo i 2,5 - 3,6 mA desno. Ti parametri su na zadnjoj kontroli bili izmađu 2,8 i 4,7 mA lijevo odnosno 3,6 i 4,9 desno. Kroz kontrole u većine pacijenata je bilo potrebno reprogramiranje postavki stimulacije. Tako su u pacijenata operiranih u odrasloj dobi parametri lijevo porasli na vrijednosti od 1,0 do 3,2 V, a desno od 1,0 do 3,0 V. Širine pulsa su na zadnjim kontrolama iznosile ili 60 ili 90 µs, frekvencije 125, 130 ili 180 Hz (Tablica 6.). Kod pacijenata oboljelih u dječjoj dobi su na zadnjim kontrolama naponi porasli na 2,0 - 4,4 V lijevo, a 2,0 – 5,7 desno, širine pulsa 60 - 220 µs (60, 90, 100, 120, 210, 220 µs) i frekvencija 60 - 180 Hz (60, 113, 120, 125, 130, 150, 170, 180 Hz) (Tablica 7.).

Tablica 6. DBS parametri sustava nakon operacije i na zadnjoj kontroli – pacijenti oboljeli u odrasloj dobi.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pacijent** | **Početni DBS parametri** | **DBS parametri na zadnjoj kontroli** |
| 1 | GPi L (0-7): 1,8 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (8-15): 1,1 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (1-, 1-, 3+): 3,2 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (10-, 11+): 3,2 V, 90 μs, 130 Hz |
| 2 | GPi 1 L (9-, case+): 2,2 V, 90 μs, 125 Hz  GPi 2 L (8-, case+): 0,7 V, 90 μs, 125 Hz  GPi 1 R (1-, case+): 2,0 V, 90 μs, 125 Hz  GPi 2 R (0-, case+): 0,7 V, 90 μs, 125 Hz | GPi L 1 (case+, 9-): 2,6 V, 90 μs, 125 Hz  GPi L 2 (case+, 8-): 1,0 V, 90 μs, 125 Hz  GPi R 1 (case+, 9-): 2,4 V, 90 μs, 125 Hz  GPi R 2 ( case+, 0-): 1,0 V, 90 μs, 125 Hz |
| 3 | GPi L (9-, case+): 2,5 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (1-, case+): 2,3 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (9-, case+): 2,5 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (1-, case+): 2,3 V, 90 μs, 130 Hz |
| 4 | GPi L (8-): 1,4 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-): 1,4 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (8-, 9-, 10+): 3,0 V, 90 μs, 180 Hz  GPi R (0-, 1-, 2+): 3,0 V, 60 μs, 180 Hz |
| 5 | GPi L (8-, kućište +): 2,5 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-, kućište +): 2,5 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (8-,9-,case+): 3,9 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-,1-,case+): 3,9 V, 90 μs, 130 Hz |

Tablica 7. DBS parametri sustava nakon operacije i na zadnjoj kontroli – pacijenti oboljeli u dječjoj dobi.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pacijent** | **Početne postavke DBS elektroda** | **Postavke DBS elektroda na zadnjoj kontroli** |
| 6 | GPi L (9-): 2.8 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (1-): 2.8 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (case +, 1-): 3,6 V, 90 µs, 130 Hz  GPi R (case +, 9-): 3,6 V, 90 µs, 130 Hz |
| 7 | GPi L (case+, 0-, 1-): 1,7V, 330 μs, 130 Hz  GPi R (case+, 0-, 1-): 1,1V, 330 μs, 130 Hz | GPi L (10+, 9-, 8-) 4,4 V, 210 µs, 130 Hz  GPi R (2+ , 1-, 0-) 3,7 V, 210 µs, 130 Hz |
| 8 | GPI L (case+, 8-, 9-): 2,0 V, 90 μs, 130 Hz  GPI R (case+, 0-, 1-): 2,0 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (8-, 9-, case+): 4,3 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-, 1-, case+): 3,7 V, 90 μs, 130 Hz |
| 9 | GPi L (8-): 2.1 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-): 2.1 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (8-, 9-, 10+): 3,5 V, 120 μs, 170 Hz  GPi R (0-, 1-, 2+): 3,5 V, 120 μs, 170 Hz |
| 10 | GPi L: 1,7 V, 210 μs, 60 Hz  GPi R: 2,1 V, 210 μs, 60 Hz | GPi L: 3,9 V, 210 μs, 60 Hz  GPi R: 3,9 V, 210 μs, 60 Hz |
| 11 | GPi 1 L (9-, case+): 2.0 V, 60 μs, 125 Hz  GPi 2 L (8-, case+): 2.0 V, 60 μs, 125 Hz  GPi 1 R (0-, case+): 2.0 V, 60 μs, 125 Hz  GPi 2 R (1-, case+): 2.0 V, 60 μs, 125 Hz | GPi L 1 (case+, 9-): 2,5 V, 90 μs, 120 Hz  GPi L 2 (case +, 8-): 2,2 V, 90 μs, 120 Hz  Gpi R 2 (case+, 0-): 2,2 V, 90 μs, 120 Hz  GPi R 1 (case+, 1-): 2,5 V, 90 μs, 120 Hz |
| 12 | GPi L (0-, 1-, 2, 3): 2,2 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (8-, 9-, 10, 11): 2,5 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L 1 (case+, 2-): 3,2V, 90 μs, 125 Hz  GPi L 2 (case+, 1-): 3,2 V, 90 μs, 125 Hz  GPi R (case+, 9-): 3,8 V, 90 μs, 125 Hz |
| 13 | GPi L: 0,8 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R: 2,0 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (8-, 9-, 10-, 11+): 3.3 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-, 1-, 2-, 3+): 5.7 V, 90 μs, 130 Hz |
| 14 | GPi L (L2 3- 60%, 4+ 71%; L3 6- 40%, 7+ 29%): 3,8 mA, 90 μs, 130 Hz  GPi R (L2 3- 59%, 4+ 21%; L3 6- 41%, 7+ 24%): 2,6 mA, 90 μs, 130 Hz | GPi L (L2 3-38%, 4+ 39%, L3 6-47%, 7+ 30%): 3.9 mA, 90 μs, 130 Hz  GPi R (L2 3-45%, 4+ 30%, L3 6-45%, 7+ 35%): 3.7 mA, 90 μs, 130 Hz |
| 15 | GPi L: 2,4 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R: 2,4 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (case +; 10-, 9-): 2,0 V, 120 μs, 130 Hz  GPi R (case +; 1-, 0-): 2,0 V, 120 μs, 130 Hz |
| 16 | GPi L (10+, 8-, 9-): 1,8 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (case+, 0-, 1-): 1,8 V, 90 μs, 130 Hz | GPi L (8-, 9-, 10+): 3,2 V, 60 μs, 150 Hz  GPi R (0-, 1-, case+): 3,2 V, 60 μs, 150 Hz |
| 17 | GPi L (8-): 2,2 V, 90 μs, 120 Hz  GPi R (1-): 2,2 V, 90 μs, 120 Hz | GPi L (8-, 9-, 10+): 4,2 V, 90 μs, 180 Hz  GPi R (1-, case+): 3,6 V, 90 μs, 180 Hz |
| 18 | GPi L (4-, 5-): 0,8 V, 450 μs, 130 Hz  GPi R (1-, 2-): 0,8 V, 450 μs, 130 Hz | L (case+, 9-): 2,6 V, 90 μs, 130 Hz  D (case+, 1-): 2,6 V, 90 μs, 130 Hz |
| 19 | GPi 1 L (0-,7-) 1,6 V  GPi 2 L (0-) 0,9 V, 210 μs, 110 Hz  GPi 1 R (8-15) 9,10 =1,0 V  GPi 2 R 8 =0,8 V, 210 μs, 110 Hz | GPi L (0- 7; 0-, 1-, 2+): 3,7 V, 220 μs, 60 Hz  GPi R (8-15; 8-, 9-, 10+ ): 3,7 V, 220 μs, 60 Hz |
| 20 | GPi 1 L (+, 8-): 1,9 V, 60 μs, 125 Hz  GPi 2 L (+,9-): 2,4 V, 60 μs, 125 Hz  GPi 1 R (+,0-): 1,9 V, 60 μs, 125 Hz  GPi 2 R (+,1-): 2,4 V, 60 μs, 125 Hz | GPi L (8+, 9–, 10+): 3.9 mA, 60 μs, 180 Hz  GPi R (0+, 1–, 2+): 4.9 mA, 60 μs, 180 Hz |
| 21 | GPi L (L1 20%, L2 2- 16%, 3-14%, 4-50%): 3,8 mA, 90 μs, 130 Hz  GPi R (L1 27%, L2 2- 14%, 3-46%, 4-13%): 3,6 mA, 90 μs, 130 Hz | GPi L (L1 20%, L2 2- 16%, 3-14%, 4-50%): 4,7 mA, 90 μs, 130 Hz  GPi R (L1 27%, L2 2- 14%, 3-46%, 4-13%): 4,5 mA, 90 μs, 130 Hz |
| 22 (druga operacija) | GPi L (8-, 9-): 2,8 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-, 1-): 2,8 V, 60 μs, 130 Hz | GPi L (8-, 9-): 3,3 V, 90 μs, 130 Hz  GPi R (0-, 1-): 3,3 V, 90 μs, 130 Hz |
| 23 | GPi L (4-50%, 3-4%, 7-36%, 6-10%): 2,0 mA, 90 μs, 130 Hz  GPi R (1-18%, 4-14%, 5-56%, 2-12%): 3,2 mA, 90 μs, 130 Hz | GPi L (C+, L3-10%, L4-11%, L5-18%, L6-53%, L7-8%): 2,8 mA, 90 μs, 113 Hz  GPi R (C+, L1-1%, L4-22%, L5-62%, L6-6%, L7-9%): 3,6 mA, 90 μs, 113 Hz |
| 24 | GPi L (6 - 55%, 3 - 25%, 2 -20%): 2,0 mA, 60 μs, 130 Hz  GPi R (7 - 30%, 5 - 32%, 4 - 19%, 2 - 19%): 2,0 mA, 60 μs, 130 Hz | GPi L (C+, L1-20%, L2 222% 3–38%, L3 5–20%): 4,5 mA, 100 μs, 130 Hz  GPi R (C+, L1-11%, L2 2–22% L3 5–13%, 6–28%): 4,0 mA, 90 μs, 130 Hz |
| 25 | GPi L (L 1 1-20%; L2 2-26%, 4-15%; L3 5-19%, 7-20%): 3,6 mA, 60 μs, 130 Hz  GPi R (L 1 1-30%; L2 2-24%, 3-21%; L3 5-11%, 6-14%): 3,6 mA, 60 μs, 130 Hz | GPi L (L 1 1-20%; L2 2-26%, 4-15%; L3 5-19%, 7-20%): 3,6 mA, 60 μs, 130 Hz  GPi R (L 1 1-30%; L2 2-24%, 3-21%; L3 5-11%, 6-14%): 3,6 mA, 60 μs, 130 Hz |
| 26 | GPi L (L1- 10%, L2- 4-50%, L3- 7-40%) 2,5 mA, 60 μs, 130Hz  GPI R (L1- 27%, L2- 3-44%, L3- 6-29%) 2,5 mA, 60 μs, 130Hz | GPi L (L1- 10%, L2- 4-50%, L3- 7-40%) 2,5 mA, 60 μs, 130Hz  GPI R (L1- 27%, L2- 3-44%, L3- 6-29%) 2,5 mA, 60 μs, 130Hz |

## Kliničko stanje pacijenata

Prosječna starost pacijenata pri ugradnji DBS-a je za skupinu oboljelih u odraslih iznosila 45 godina, medijan 31 godina (raspon 31-58 godina). U prosjeku su na operaciju čekali godina odnosno medijan čekanja je 5 godina (2-18 godina) (Tablica 8.). Kod onih oboljelih u dječjoj dobi je prosjek pri ugradnji bio 25 godina odnosno medijan 22 godine (raspon 7-50 godina). Također su nešto duže čekali na operaciju, prosječno 15 godina odnosno medijan čekanja iznosi 14 godina (1-35 godina) (Tablica 9.).

Analizom postoperativnog stanja, zaključili smo da su motorički simptomi dobro kontrolirani u pacijenata uključenih u studiju. Analizom preoperativnih i postoperativnih BFMDRS-M rezultata došlo je do značajnog smanjenja intenziteta simptoma u oboljelih i u odrasloj i u dječjoj dobi (p = 0,01). Nadalje, značajno se smanjio invaliditet odnosno poboljšalo svakodnevno funkcioniranje pacijenata što pokazujemo usporedbom BFMDRS-D rezultata prije i poslije DBS operacije (p = 0,05). Pacijenti imaju neurostimulatore koji su punjivi i ne ograničavaju ih u normalnim životnim aktivnostima. Ne ograničavaju ih u dizanju tereta, rada na visinama, niti u radu sa strojevima. Ograničenja su vezana isključivo za područja koja su pod utjecajem jakih magnetskih sila poput MR snimanja ili kada se primjenjuju dijatermičke struje na pacijentu (kod stomatologa ili kirurga u dvorani) - tada se uporebljava bipolarni kutor umjestu monopolarnog.

Operacija pacijenta 1 je prošla uspješno bez komplikacija te je on otpušten uz odličnu kontrolu simptoma uz pronalazak optimalnih postavki. Još uvijek nakon 8 godina, pacijent nema neuroloških deficita. Rotacija, antefleksija i retrofleksija vrata su normalne s punim opsegom. Pacijent 2 je na zadnjoj kontroli napomenuo blagu rotaciju glave u lijevu stranu te zadršku u govoru koje su se uz nove postavke stimulacije razriješile te je pacijent danas dobro. Nakon operacije te po daljnjim kontrolama, pacijent 3 je u poboljšanju svih simptoma distonije. Govor mu je značajno olakšan i jasniji. Pacijent 4 svakodnevno normalno funkcionira, a blefarospazam bi se kroz godine kontrole povremeno pojavio pa su se na pregledu korigirali parametri stimulacije. U jednom navratu je pacijent isključio stimulaciju zbog neželjenog djelovanja u smislu glavobolja i smetnji govora što je rezultiralo onesposobljavajućim blefarospazmom te je zahtijevalo ponovnu titraciju stimulacijskih parametara u hospitalnim uvjetima. Postoperativno se pacijent 5 osjećao subjektivno dobro. Na kontroli nakon 12 mjeseci se javio u Kliniku samostalno pokretan. Naveo je da je govor u poboljšanju no da primjećuje da mu na kraju dana govor postaje otežan. Kroz godine se javio još jednom zbog pogoršanja govora od zadnjih postavka stimulacije te su se parametri ambulantno korigirali, a on je nastavio s fizikalnom terapijom i logopedskim tretmanom.

**A person standing in a room

Description automatically generatedA collage of a person standing in a room

Description automatically generated**

Slika 7. Prikaz pacijenta (a) prije DBS implantacije; (b-d) nakon DBS stimulacije – preuzeto iz arhive Kliničke bolnice Dubrava. uz dopusnicu mentora.

Što se pak tiče pacijenata s distonijom razvijenom u dječjoj dobi, pacijent 6 se postoperativno dobro oporavljao bez komplikacija. Po uključenju neurostimulatora nastupilo je vidno poboljšanje u smislu smanjenja intenziteta distonije lijeve šake i noge, uz poboljšanje govora i smanjenje nevoljnih spazama lične muskulature te distoničkih kretnji oromandibularno. Kroz rane kontrole uočena je značajno manje izražena distonija oromandibularne muskulature i platizme, bolji govor, manje izražena distonička postura lijeve šake, kontrakture trećeg i četvrtog prsta te manje izražena distonija lijeve noge. Kod pacijenta 7 je došlo do djelomične regresije distoničkih simptoma. Lijeva noga je još uvijek bila u grču kao što su načelno simptomi i prije bili izraženiji na lijevoj strani. Kliničko poboljšanje kroz višestruke kontrole je bilo evidentno u smislu najveće regresije distoničkih pokreta i grča desne noge i desnog ramena te je hod također bio u značajnom poboljšanju. Pacijentica 8 se subjektivno dobro osjećala kad je bila otpuštena kući nakon operacije no kroz kontrole se nije postiglo očekivano poboljšanje u vidu distoničkih simptoma. Kod pacijentice 9 se uočilo vidno poboljšanje odmah pri uključenju neurostimulatora, prvenstveno u smislu smanjenja intenziteta cervikalne distonije i retrokolisa, kao i distoničkih postura prstiju na rukama. Mobilizirana je bila na odjelu uz pomoć fizioterapeuta. Kroz kontrole idućih pet godina, neurološki je bila bolje uz dobru kontrolu brzih komponenata distonije, smanjenje visokog tonusa i zakočenosti lijeve ruke i noge uz mogućnosti hoda. Nakon godinu dana od operacije pacijentice 10, pisanje i grafomotorika su ostali bez pomaka, ali hod i držanje su postali bolji. Smetnje govora su perzistirale i dalje, ali nije bilo smetnji gutanja. S vremenom na kontrolama su govor i koordinacija postajali sve bolji no i nakon dvije godine su perzistirali nevoljni pokreti rukama. Pet godina od operacije su najizraženije promjene bile u vidu popravka gutanja no drugi simptomi distonije su još uvijek bili izraženi te je ponovo pokušano s injekcijama botulinum toksina no bez popravka. Pacijentica 11 je nakon operacije bila dobro no nakon mjesec dana je ponovno bila primljena zbog dehiscijencije rane frontalno desno, a distoničke tegobe su u to vrijeme bile u regresiji. Smanjen je tortikolis desno kao i distonički pokreti lijevom rukom. Pola godine od te hospitalizacije se javilo pogoršanje kliničkog statusa u vidu otežanog govora i distoničkih pokreta glave udesno zbog ispražnjenja neurostimulatora koja je zamijenjena. U idućim kontrolama bi se parametri stimulacije mijenjali kako bi se olakšalo zatezanje i bolovi u vratu desno te popravio govor što je djelomično postignuto. Pacijent 12 je nakon uspješne terapije otpušten na kućnu njegu uz indiciranu fizikalnu i logopedsku terapiju. Uz povremene prilagodbe parametara stimulacije, nakon šest godina pacijent navodi da se osjeća bolje. Povremeno kod napora mu se trese desna noga i ponekad dolazi do ukočenosti desne šake i vilice (ovo se javilo prvi put nakon pada i udarca glavom nekoliko godina od DBS ugradnje). Kod pregleda desna noga se nije tresla, a desnu je ruku otvarao i zatvarao uredno. Još godinu dana poslije, pacijentica 13 nije pokazivala vidljivo poboljšanje te je isprobala višestruko podešavanje parametara ambulantno. Došlo je s vremenom do poboljšanja gornjih ekstremiteta no nakon dvije godine se još žalila na probleme sa toracijom u području vrata. Nakon još dvije godine je morala biti hospitalizirana zbog ponovnog pogoršanja simptoma distonije kada su se verificirale visoke vrijednosti impedanci lijevo pa se indicirala zamjena lijevih komponenti DBS sustava. U statusu je tada zabilježena cervikalna distonija s rotacijom glave u lijevo, oromandibularna distonija i hipofornija. Bila je samostalno pokretna bez drugih problema. Četiri godine nakon je ponovno primljena u bolnicu radi tretiranja pogoršanja simptoma osnovne progresivne degenerativne bolesti. Tada je traheotomirana te je dobila perkutanu endoskopsku gastrostomu. Treba naglasiti kako je ova pacijentica zahvaljujući ovoj terapiji imala značajno dulji život od prvotno očekivanog i to puno bolje kvalitete života nego što bi bilo bez DBS-a. Pacijent 14 nakon 5 mjeseci je bio ponovno primljen radi hitnog operativnog zahvata zato što je distalni dio ekstenzije probio kožu na mjestu reza frontalno lijevo no nije došlo do prekida kontinuiteta nijednog dijela DBS sustava. Nakon godinu dana je bolesnik još uvijek bio subjetivno bolje no nije u potpunosti se riješio simptoma lijeve ruke. Hodao je samostalno i mogao raditi svakodnevne aktivnosti bez ičije pomoći. Govor je bio u značajnom poboljšanju i od onda (zadnjih dvije godine), nije trebao promjene u parametrima stimulacije. Kod pacijentice 15 je po uključenju neurostimulatora nastupilo vidno poboljšanje u smislu znatnog smanjenja distoničkih kretnji cijelog tijela te smanjenja povišenog tonusa tijela. Mobilizirana je uz pomoć fizioterapeuta i subjektivno se dobro osjećala. Nakon nešto manje od dvije godine kliničkog poboljšanja javila se sa simptomima tremora glave, distoničkih grčeva lijeve ruke i otežanog hoda. Nakon postavljanja novih parametara stimulacije bolesnica je navela poboljšanje hoda i distoničkih grčeva lijeve ruke. Kroz iduću godinu je bilo potrebno još jednom promijeniti parametre stimulacije zbog istog razloga. Nakon operacije pacijentica 16 se dobro oporavljala te je bila otpuštena kući. Već nakon mjesec dana na kontrolnom pregledu je uočeno vidljivo blago poboljšanje hoda odnosno donji ekstremiteti su bili značajno pokretljiviji i manje rigidni. Pojačana je samo voltaža od parametara stimulacije te je ponovno naglašena važnost fizikalne terapije. Nakon nešto više od godinu dana je hod bio još bolji i pacijentica je mogla hodati uz pomoć no govor je ostao problematičan. Dvije godine od operacije je pacijentica bila i dalje u postupnom poboljšanju te je u dogovoru s roditeljima neurostimulator isključen. Dogovoreno je da se ponovno uključi kad se primijeti usporavanje oporavka odnosno stacionarno stanje. Pacijent 17 je odlično govorio već na kontroli nakon tjedan dana. Nije imao problema s gutanjem i svi simptomi distonije gotovo da nisu bili izraženi. Kroz kontrole narednih nekoliko godina, povremeno bi se javio zbog subjektivnog pogoršanja govora, bruksizma, ukočenosti vrata prema unazad te bi s ponovnom promjenama parametara stimulacije došlo opet do poboljšanja. Pacijentica 18 je na kontrolnom pregledu nakon tri mjeseca pokazivala poboljšano stanje. Mogla je uspravnije držati glavu prilikom sjedenja. Osam godina i tri mjesecu nakon se bolesnica još uvijek dobro osjećala te je navodila da glavu kontrolira zadovoljavajuće, a samo tijekom hoda se javlja deformacija trupa. Nakon tri mjeseca, pacijent 19 je došao u bitnom poboljšanju. Opisao je radnje koje prije nije mogao obavljati poput vožnje automobilom, plivanja te hodanja bez umaranja kroz nekoliko sati. U sjedećem položaju vidjela se bitno bolja kontrola položaja glave, ali u hodanju bi zaostao položaj trupa koji je sada imao manju inklinaciju. Obzirom na dugotrajnost bolesti nužno je za njega bilo obavljanje fizikalne terapije te vježbi kod kuće. Na kontroli nakon dvije godine je bila potrebna promjena postavki zbog blažeg pogoršanja no otpušten je u poboljšanju. Simptomi pacijenta 20 su se značajno popravili već na prvoj kontroli tako da je mogao samostalno sjediti i hodati uz pomoć jedne osobe. Kroz idućih par mjeseca, ponovno je mogao pisati (s umjerenim poteškoćama), a popravio mu se govor (još uvijek je bilo dizartrije i disfonije no sada i bradilalije). Mogao je raditi stvari poput odijevanja i jedenja uz pomoć. Svime time, kvaliteta njegovog života se bitno popravila što je trajalo oko dvije godine što se tiče motoričkih simptoma te osam godina što se tiče razine invalidnosti. Međutim nakon dvije godine, problemi s govorom i distonički položaj tijela su se blago pogoršali. Pacijent 21 je kroz šest mjeseci od operacije izvrsno napredovao međutim nakon toga nije vidio pomak u napretku te se javio na ponovno reprogramiranje sustava. Gotovo samostalno je mogao ustati no desna strana je bila uočljivo lošija i nije mogao kontrolirati nogu pa je pojačana stimulacija lijeve hemisfere uz pomak električnog polja prema kapsuli internoj i prema ventralno. Isto je učinjeno i sa desnom stranom no voltaža je bila manje povećana. Na kontroli nakon mjesec dana, otac pacijenta 22 je naveo da primjećuje minimalni napredak no da ipak je stanje bolje. Napravilo se ponovno reprogramiranje te se zakazala kontrola. Kroz iduće kontrole se i dalje opisuje minimalni napredak (u Tablici 9. je prikazana njegova 2. operacija). Godinu dana nakon implantacije, pacijent 23 je imao samo blagu i povremenu distoniju gornjih ekstremiteta. Bio je stabilan pri hodu, mogao je brzo trčati, glas mu je bio jači i govorio je razumljivije. Motorički simptomi su bili kontrolirani gotovo jednu godinu praćenja s time da mu je razina invaliditeta stabilna. Kod pacijenta 24 je nakon implantacije DBS-a došlo samo do prolaznog, ali vrlo diskretnog poboljšanja govora. Funkcija ruku i hod su se poboljšali pa je mogao hodati bez ičije pomoći. Distonija bi se pogoršala specifičnim aktivnostima poput trčanja, hodanja, žvakanja, gutanja i pisanja. No i dalje je imao određene kognitivne i ponašajne disfunkcije. EEG je pokazao izražene i intenzivne bilateralne žarišne i multifokalne izboje (antiepileptički lijekovi su mu postupno ukinuti prije operacije). Nakon 15 mjeseci od DBS operacije, razvio je anartriju i ponovno su se javili simptomi distonije ruku tijekom aktivnosti povezanih s gutanjem i poteškoćama u čišćenju bolusa. Svakako treba naglasiti da iako je bilo određenih pogoršanja tijekom praćenja, sveukupno je zabilježeno značajno poboljšanje motoričkih i nemotoričkih simptoma. Kod pacijentica 25 i 26 je odmah postoperativno te tijekom praćenja opisano značajno poboljšanje. Svi simptomi distonije su odlično kontrolirani, a pogotovo motorički što je rezultiralo puno boljom kvalitetom života. Pacijentice mogu obavljati sve dnevne aktivnosti koje žele te se pacijentica 25 pripravlja za povratak u školu, a pacijentica 26 je spremna vratiti se svome poslu.

Tablica 8. Informacije o pacijentima oboljelim u odrasloj dobi u vrijeme DBS operacije te rezultati njihovog postoperativnog praćenja.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pacijent** | **Starost pri GPi DBS (godine)** | **Godine trajanja simptoma prije DBS-a** | **Praćenje pacijenta (godine, mjeseci) do 12/2023** | **Potrebne promjene neuro-stimulatora** | **Dobar odgovor na terapiju (poboljšanje >25%)** | **Učinak na govor i/ili gutanje** | **Dugoročni učinak pri praćenju** |
| 1 | 31 | 5 | 11 godina | 2 | DA | Neprimje-njivo | Bez neuroloških deficita |
| 2 | 54 | 7 | 5 godina, 2 mjeseci | 0 | DA | Bolji govor | Bez neuroloških deficita |
| 3 | 58 | 2 | 2 godine, 10 mjeseci | 0 | DA | Bolji govor | Bez neuroloških deficita |
| 4 | 40 | 2 | 3 godine, mjeseci | 0 | DA | Neprimje-njivo | Bez neuroloških deficita |
| 5 | 41 | 18 | 7 godina | 1 | DA | Bolji govor | Bez neuroloških deficita |

Tablica 9. Informacije o pacijentima oboljelim u dječjoj dobi u vrijeme DBS operacije te rezultati njihovog postoperativnog praćenja.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pacijent** | **Starost pri GPi DBS (godine)** | **Godine trajanja simptoma do DBS-a** | **Praćenje pacijenta (godine, mjeseci) do 12/2023** | **Potrebne promjene neuro-stimulatora** | **Dobar odgovor na terapiju (poboljšanje >25%)** | **Učinak na govor i/ili gutanje** | **Dugoročni učinak pri praćenju** |
| 6 | 50 | 35 | 7 godina, 6 mjeseci | 1 | DA | Bolji govor | Manje izraženi, ali prisutni simptomi distonije |
| 7 | 21 | 14 | 12 godina, 3 mjesci | 2 | DA | Djelomično bolji govor | Djelomična regresija simptoma tijela lijevo, kompletna regresija desno |
| 8 | 15 | 4 | 6 godina, 11 mjeseci | 1 | DA | Nema poboljšanja | Nema poboljšanja |
| 9 | 42 | 27 | 7 godina, 3 mjeseci | 1 | DA | Bolji govor | Bez neuroloških deficita |
| 10 | 17 | 15 | 12 godina, 8 mjeseci | 1 | DA | Smetnje govora (kroz kontrole bolje), gutanje normalno | Bolji hod i držanje, perzistiraju nevoljni pokreti rukama |
| 11 | 33 | 23 | 5 godina | 1 | DA | Djelomično bolji govor | Manje izražen tortikolis |
| 12 | 16 | 9 | 9 godina, 1 mjesec | 1 | DA | Bolji govor | Subjektivne smetnje mandibule, desne šake i noge |
| 13 | 20 | 3 | 8 godina, 9 mjeseci | 1 | DA | Nema poboljšanja | Manje izraženi simptomi gornjih ekstremiteta, tortikolis (prvih 24 mjeseci)  Pogoršanje simptoma (nakon četiri godine) |
| 14 | 32 | 18 | 2 godine, 4 mjeseci | 0 | DA | Bolji govor | Manje izraženi simptomi lijeve ruke, ostalo bez neuroloških deficita |
| 15 | 22 | 8 | 7 godina, 10 mjeseci | 1 | DA | Nema značajnog poboljšanja | Manje izraženi simptomi distonije |
| 16 | 20 | 10 | 4 godine, 10 mjeseci | 0 | DA | Nije primjenjivo | Manje izraženi simptomi distonije |
| 17 | 36 | 19 | 8 godina, 1 mjesec | 1 | DA | Bolji govor | Bez neurološkog deficita |
| 18 | 31 | 4 | 14 godina, 1 mjesec | 1 | DA | Nije primjenjivo | Deformacija trupa tijekom hoda, ostatak simptoma dobro kontroliran |
| 19 | 41 | 31 | 10 godina, 10 mjeseci | 1 | DA | Nije primjenjivo | Manje izraženi simptomi distonije |
| 20 | 9 | 6 | 4 godine, 3 mjeseci | 0 | DA | Bolji govor | Bradikinenzija i bradilalija (nakon 24 mjeseca) |
| 21 | 34 | 34 | 2 godine, 2 mjeseca | 0 | DA | Nije primjenjivo | Manje izraženi simptomi distonije (bolja kontrola lijevo) |
| 22 | 26 | 19 | 10 god, 11 mj | 2 | DA | Minimalni napredak | Minimalni napredak |
| 23 | 7 | 1 | 2 godine, 5 mjeseci | 0 | DA | Bolji govor | Bez neuroloških deficita |
| 24 | 7 | 2 | 3 godine, 5 mjeseci | 1 | DA | Djelomično bolji govor | Disfonija (dis/anartija), poteškoće pri gutanju i žvakanju te poremećaji u hodanju (nakon 15 mjeseci) |
| 25 | 14 | 8 | 2 mjeseca | 0 | DA | Bolji govor | Bez neuroloških deficita |
| 26 | 39 | 32 | 10 mjeseci | 0 | DA | Bolji govor | Bez neuroloških deficita |

## Učinak DBS-a na kvalitetu života pacijenata

Putem prikupljanja podataka od pacijenata i skrbnika/obitelji te analizom dinamike dobivenih rezultata WHOQOL-BREF i SF36 ljestvica, opisali smo podizanje kvalitete života u ispitanika oboljelih i u odrasloj i u dječjoj dobi. WHOQOL-BREF rezultati postoperativno su za pacijente bili značajno viši nego preoperativno (slika 8). SF36 rezultati (Slika 9.) su pak bili statistički značajno viši kroz postoperativno praćenje u usporedbi s preoperativnim stanjem (p=0.003).

A graph of blue and orange bars

Description automatically generated

Slika 8. Usporedba WHOQOL-BREF rezultata kod ispitanika preoperativno i postoperativno – prikazano je statistički značajno poboljšanje kvalitete života, sreće i zadovoljstva u ispitanika, ali i skrbnika i obitelji.

A group of green and blue bars

Description automatically generated

Slika 9. Usporedba SF36 rezultata kod ispitanika preoperativno i postoperativno – analizom svih pojedinih segmenata SF36 upitnika prikazano je značajno povećanje kvalitete života u svim analiziranim segmentima s posebnim naglaskom na opće zdravstveno stanje i mentalno zdravlje.

## Analiza pozicioniranja elektroda

Kod svih pacijenata učinjena je jedna penetracija u mozak za postavljanje elektrode. Promatrane varijacije planiranog GPi položaja čela mogu ukazivati na interindividualne razlike zbog čimbenika kao što je veličina mozga. Nakon implantacije elektrode, lokacija elektrode procijenjena je s pomoću neposrednog postoperativnog CT-a. Položaj elektroda identificiran je kao točka u sredini kruga (elektroda) na najdubljem sloju (CT ili MR skeniranja) gdje je promatran puni opseg elektrode. Dva dana nakon zahvata, konačna lokacija elektrode procijenjena je s pomoću postoperativne MR. U 24 (92%) bolesnika elektroda je stajala točno na mjestu planiranog cilja, dok je u 2 (8%) bolesnika bio opserviran pomak 0.01 mm na kontrolnom MR-u. Dodatno, učinili smo analizu 3D modela elektrode i atlasa bazalnih ganglija u specijaliziranom programu. Za svaku ugrađenu elektrodu svake hemisfere učinjena je 3D analiza i pozicioniranje elektrode u GPi prema preoperativnim i postoperativnim slikama (Slika 10.).

A close-up of a brain scan

Description automatically generated

Slika 10. Postoperativni prikaz na Boston Scientific Planning Station-u (a) Prikaz artefakta implantirane elektrode u sagitalnoj, aksijalnoj i koronarnoj ravnini te 3D model bazalnih jezgara; (b) prikaz 3D atlasa bazalnih jezgara sa artefaktom implantiranih elektroda u tri konvencionalne ravnine te dodatno u ravnini posebno prilagođenoj implantiranoj elektrodi.

U svih bolesnika pokazali smo dobru poziciju svih aktivnih kontakata u GPi što je krucijalno za dobro postoperativno stimuliranje i klinički boljitak bolesnika. Kako je kod većine bolesnika u našoj kohorti ugrađena direkcijska elektroda, modeliranje u 3D prostoru definira točno koji dio GPi stimuliramo, što je rezultiralo još boljim kliničkim odgovorom kod bolesnika (Slika 11). Na 3D modelima kao i na slikama koje prikazuju model elektrode u svim ravninama bazalnih jezgara (Slika 11. (a), (b) - desno) jasno se vidi pozicija usmjerenih dijelova direkcijskih kontakata, što omogućuje ciljanu stimulaciju trećine direkcijskog kontakta usmjerenu u ciljanu neuroanatomsku strukturu. Takva analiza značajno doprinosi maksimalnoj iskoristivosti ugrađene elektrode sa manjom jačinom struje, a time i manjem trošenju neurostimulatora. Kod svih bolesnika u analiziranoj kohorti, postignut je značajan klinički boljitak već pri prvih nekolika stimulacijskih sesija zahvaljujući poznavanju adekvatnog pozicioniranja direkcijskih kontakata elektroda.

Dodatna statistička analiza pokazala je značajnu korelaciju kliničkih simptoma motoričkih deficita i pozicije implantirane elektrode (p=0,001), analizirajući koordinatni sustav i poziciju elektrode u 3D prostoru. Nadalje, pokazana je značajna korelacija pozicioniranja elektrode i poboljšanja kvalitete života s prethodno opisanim skalama kvalitete života (WHOQOL-BREF i SF36) (p=0,0001).

A screenshot of a computer

Description automatically generated

Slika 11. Postoperativni prikaz na Boston Scientific Planning Station-u (a) Desna elektroda – lijevi dio slike prikazuje poziciju desne elektrode u bazalnim jezgrama (3D model), desno pozicija kontakata elektrode u koronarnoj, sagitalnoj i aksijalnoj ravnini T2 sekvence; (b) Lijeva elektroda – lijevi dio slike prikazuje poziciju lijeve elektrode u bazalnim jezgrama (3D model), desno pozicija kontakata elektrode u koronarnoj, sagitalnoj i aksijalnoj ravnini T2 sekvence.

# **Rasprava**

## 6.1. Preoperativna selekcija bolesnika

Dobra selekcija bolesnika za DBS od izuzetne je važnosti posebno kada se radi o terapiji kompleksnih neuroloških stanja kao što je primarna distonija. Pravilan odabir pacijenata osigurava optimalne rezultate liječenja, smanjujući rizike i povećavajući efikasnost same terapije. Posebno je važno prepoznati distoniju u ranoj dječjoj dobi, jer rana dijagnoza omogućava brži početak terapije i značajno poboljšava kvalitetu života mlađim pacijentima. Pravovremeno prepoznavanje simptoma distonije, čak i kod odraslih, može spriječiti daljnje napredovanje bolesti i omogućiti bolje ishode liječenja, što naglašava važnost edukacije o simptomima ove bolesti i naprednim mogućnostima liječenja. Iako nisu svi pacijenti u našoj studiji operirani u prvih nekoliko godina od dijagnoze, pokazali smo da DBS ostaje validna opcija liječenja bez obzira na trajanje simptoma distonije. Kako bi pacijenti imali bolju kvalitetu života tijekom svog života i razvijali socijalne vještine ključne za dobru integraciju u društvo, bitno je pravovremeno selektirati pacijente za operaciju.

## Genetička analiza

Genetička analiza postaje sve dostupnija u današnje vrijeme te je od izrazite važnosti u dijagnosticiranju različitih tipova distonija. Ova dijagnostička pretraga omogućuje liječnicima da otkriju specifične genetske mutacije, čime se olakšava postavljanje točne dijagnoze, ali i prilagodba terapijskih pristupa te pružanje važnih informacija za genetičko savjetovanje obitelji. Također, veća dostupnost genetičkih testiranja doprinosi istraživanju i razvoju novih tretmana za distoniju zato što omogućuje lakšu grupaciju pacijenata te zatim njihovo praćenje na različite modalitete liječenja, uključujući DBS.

## Važnost rehabilitacije u postoperativnoj brizi

Postoperativna rehabilitacija, koja uključuje i stacionarnu rehabilitaciju, predstavlja ključan dio oporavka nakon DBS zahvata. Bez adekvatne rehabilitacije, pacijenti mogu doživjeti suboptimalne rezultate, čak i ako je sama operacija bila uspješna. Stacionarna rehabilitacija pruža strukturirano okruženje gdje pacijenti mogu dobiti intenzivnu fizioterapiju, radnu terapiju i druge oblike podrške koji su neophodni za povratak u normalan život. Također, i nakon otpusta kući, bitno je nastaviti različite obliike rehabilitacije kako bi se postigla zadovoljavajuća kvaliteta svakodnevnog života. Sve ove komponente su ključne za dugoročni uspjeh DBS terapije.

## Tehnološki napredak u funkcionalnoj neurokirurgiji i njihov značaj za pacijenta

Tehnički napredak u području DBS-a donosi niz inovacija koje poboljšavaju preciznost i efikasnost ove terapije. Novija tehnologija bi mogla podići brigu o pacijentima na novu razinu kao na primjer adaptivni DBS sustav koji ima sposobnost prilagođavanja stimulacije na temelju trenutne moždane aktivnosti pacijenata. Ovo omogućava bolje modeliranje individualne terapije koja se može prilagoditi posebnim potrebama određenog pacijenata i to u stvarnom vremenu, čime bi se mogli postići i bolji terapijski rezultati. Pomoću dvosmjernih sustava i napretka moždano - računalnih sučelja (engl. brain – computer interfaces) te njihovoj upotrebi u praksi, adaptivni DBS bi mogao prepoznati i selektivno modulirati određenu patofiziološku aktivnost neuronskih krugova u mozgu.(26) Još jedan tehnološki napredak u zadnjih nekoliko godina su i direkcijske elektrode koje su osmišljene da mogu prilagoditi opseg stimulacije u skladu s pozicijom unutar ciljanog područja pomoću horizontalnog i vertikalnog usmjeravanja struje.(27) One time omogućuju preciznije usmjeravanje električnih impulsa, smanjujući nuspojave i povećavajući efikasnost stimulacije. Robotska implantacija elektroda predstavlja još jedan značajan napredak, jer omogućuje precizniju ugradnju elektroda, što smanjuje rizik od komplikacija i skraćuje vrijeme oporavka. Steretaksija uz pomoć robotskih sustava ima potencijal povećati točnost i smanjiti mogućnost ljudske pogreške u usporedbi s tradicionalnom DBS kirurgijom koja koristi okvir, bez negativnog utjecaja na sigurnost pacijenata ili mogućnost provođenja neurofizioloških istraživanja na budnim pacijentima.(28) Svi noviteti u funkcionalnoj neurokirurgiji danas dodatno poboljšavaju sigurnost i učinkovitost DBS terapije, čime se postiže bolja kvaliteta života pacijenata i povećava ukupna uspješnost zahvata. U konačnici, ovi tehnološki napreci, zajedno s pravovremenim prepoznavanjem distonije i adekvatnom postoperativnom rehabilitacijom, čine cjeloviti pristup koji može značajno unaprijediti ishode liječenja za pacijente kojima je potrebna visoka razina lječničke skrbi kako bi mogli imati kvalitetan život.

## Analiza i rasprava naših rezultata

Naše istraživanje je potvrdilo značajno poboljšanje u motoričkim i nemotoričkim simptomima kod pacijenata koji su imali različite oblike distonija, a bili su tretirani dubokom mozgovnom stimulacijom s GPi ciljem. Ovo potvrđuje učinkovitost ove terapijske metode. Analizom rezultata uočeno je značajno smanjenje intenziteta simptoma distonije kod većine pacijenata nakon operacije te kroz predviđene vremenske odmake. Uočeno poboljšanje je uključivalo bolju kontrolu pokreta, smanjenje bolova povezanih s distonijom te povećanje funkcionalnosti bolesnika. Ispitivanje kvalitete života je također pokazano da uz ovu terapiju dolazi do značajnog poboljšanja u emocionalnom i fizičkom funkcioniranju pacijenata nakon terapije. Pacijenti su danas bolje socijalno integrirani i imaju manji osjećaj stigne povezan s distonijom nakon liječenja što je važno za cjelovit i sretan život.

Od iznimne važnosti u ovoj studiji izdvajamo točnost pozicije elektroda unutar GPi kako bi motorički, ali i nemotorički simptomi, bili adekvatno kontrolirani uz smanjenje mogućnosti pojave nuspojava. Svi analizirani trajektoriji i planovi imaju minimalna odstupanja do maksimalno 0,5 mm što je prihvatljivo jer je unutar opsega ciljanih anatomskih struktura. Odstupanja od preoperativno izrađenih planova se provjeravaju dodatno postoperativnim 3D modelima. U statistički značajnoj je korelaciji pozicija elektrode s kliničkim poboljšanjem bolesnika. Statistički je značajno poboljšanje nemotoričkih simptoma i izrazito je statistički značajno poboljšanje kvalitete života takvih bolesnika s preciznom GPi DBS implantacijom.

# **Zaključci**

Duboka stimulacija mozga ciljajući globus pallidus internus pokazala se izvanrednom metodom za liječenje simptoma kompleksne bolesti poput primarne distonije, što smo detaljno dokazali našom retrospektivnom desetogodišnjom studijom. U našoj studiji, svi pacijenti su pažljivo praćeni kroz cijelo razdoblje istraživanja i svi su zadržani u kontinuiranom praćenju. Rezultati su bili iznimno pozitivni, s pacijentima koji su pokazali značajno poboljšanje simptoma. Nakon zahvata, pacijenti su se uspješno vratili svojim uobičajenim svakodnevnim aktivnostima što je dovelo do značajnog poboljšanja njihove ukupne kvalitete života. Njihova kvaliteta života nije samo poboljšana, već je opisana kao sjajna, što dodatno potvrđuje učinkovitost GPi DBS metode. Nadalje, moramo imati na umu i da su svi ovi pacijenti vrijedni članovi društva, aktivno sudjeluju u zajednici i doprinose na različite načine. Ovi rezultati ne samo da ističu kliničku vrijednost i učinkovitost GPi DBS-a u liječenju primarnih distonija, već također ukazuju na dugoročne pozitivne ishode za pacijente, kako u smislu zdravstvenog stanja tako i u smislu društvene integracije i kvalitete života. Studija naglašava važnost kontinuiranog praćenja i podrške za pacijente kako bi se osigurali trajni pozitivni rezultati i održala visoka razina funkcionalnosti i zadovoljstva životom.

# **Zahvale**

Ponajprije želim izraziti svoju duboku zahvalnost svom mentoru, prof. dr. sc. Darku Chudyju, i doc. dr. sc. Marini Raguž. Njihova neizmjerna pomoć, strpljenje i vodstvo bili su ključni za uspješnu izradu ovog istraživačkog rada. Posebno zahvaljujem svojim roditeljima i široj obitelji za svu podršku tijekom mog odrastanja i studiranja. Također jedno veliko hvala ide mojim prijateljima i mom dečku. Ovim ljudima dugujem mnogo više nego što riječi mogu izraziti.

# **Popis literature**

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863–73.

2. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol. 2014 Aug;27(4):468.

3. Park J, Damrauer SM, Baras A, Reid JG, Overton JD, Gonzalez-Alegre P. Epidemiology of DYT1 dystonia: Estimating prevalence via genetic ascertainment. Neurol Genet. 2019 Oct;5(5):e358.

4. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2012 Dec;27(14):1789–96.

5. Marras C, Lang A, Van De Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. N omenclature of genetic movement disorders: R ecommendations of the international P arkinson and movement disorder society task force. Mov Disord. 2016 Apr;31(4):436–57.

6. Kuiper MJ, Vrijenhoek L, Brandsma R, Lunsing RJ, Burger H, Eggink H, et al. The Burke‐Fahn‐Marsden Dystonia Rating Scale is Age‐Dependent in Healthy Children. Mov Disord Clin Pract. 2016 May 3;3(6):580–6.

7. Carranza-del Rio J, Clegg NJ, Moore A, Delgado MR. Use of Trihexyphenidyl in Children With Cerebral Palsy. Pediatr Neurol. 2011 Mar;44(3):202–6.

8. Gorodetsky C, Fasano A. Approach to the Treatment of Pediatric Dystonia. Dystonia. 2022;1:10287.

9. Maas RPPWM, Wassenberg T, Lin JP, Van De Warrenburg BPC, Willemsen MAAP. l -Dopa in dystonia: A modern perspective. Neurology. 2017 May 9;88(19):1865–71.

10. Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. J Neurol Sci. 2012 May 15;316(1):9–14.

11. Evatt ML, Freeman A, Factor S. Chapter 37 - Adult-onset dystonia. In: Weiner WJ, Tolosa E, editors. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2024 Feb 7]. p. 481–511. (Hyperkinetic Movement Disorders; vol. 100). Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520142000379

12. Jankovic J. Treatment of dystonia. Lancet Neurol. 2006 Oct 1;5(10):864–72.

13. Miguel R, Mendonça MD, Barbosa R, Ladeira F, Lampreia T, Vale J, et al. Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Feb;10(2):81–90.

14. Leland Albright A, Barry MJ, Shafron DH, Ferson SS. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. Dev Med Child Neurol. 2001;43(10):652–7.

15. Krauss JK. Surgical treatment of dystonia. Eur J Neurol. 2010 Jul;17(s1):97–101.

16. Momin SMB, Aquilina K, Bulstrode H, Taira T, Kalia S, Natalwala A, et al. MRI-Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Dystonia: A Narrative Review. Cureus [Internet]. 2024 Feb 16 [cited 2024 May 9];16(2). Available from: https://www.cureus.com/articles/223249-mri-guided-focused-ultrasound-for-the-treatment-of-dystonia-a-narrative-review

17. Schjerling L, Madsen FF, Jensen SR, Karlsborg M. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. J Neurosurg. 2013;119.

18. Lin S, Shu Y, Zhang C, Wang L, Huang P, Pan Y, et al. Globus pallidus internus versus subthalamic nucleus deep brain stimulation for isolated dystonia: A 3-year follow-up. Eur J Neurol. 2023;30(9):2629–40.

19. Kleiner-Fisman G, Lin Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. J Neurosurg. 2007 Jul;107(1):29–36.

20. Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, Grace JK, Volz MM, Heath SL, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. Neurology. 2011 Mar 8;76(10):870–8.

21. Hock AN, Jensen SR, Svaerke KW, Brennum J, Jespersen B, Bergdal O, et al. A randomised double-blind controlled study of Deep Brain Stimulation for dystonia in STN or GPi - A long term follow-up after up to 15 years. Parkinsonism Relat Disord. 2022 Mar;96:74–9.

22. Lumsden DE, Kaminska M, Ashkan K, Selway R, Lin JP. Deep brain stimulation for childhood dystonia: Is ‘where’ as important as in ‘whom’? Eur J Paediatr Neurol. 2017 Jan;21(1):176–84.

23. 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 Off J Mov Disord Soc. 2011 Jun;26 Suppl 1:S37-53.

24. Artusi CA, Dwivedi A, Romagnolo A, Bortolani S, Marsili L, Imbalzano G, et al. Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Apr;91(4):426–33.

25. Almahariq F, Sedmak G, Vuletić V, Dlaka D, Orešković D, Marčinković P, et al. The Accuracy of Direct Targeting Using Fusion of MR and CT Imaging for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson’s Disease. J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg. 2021 Nov;82(06):518–25.

26. Neumann WJ, Gilron R, Little S, Tinkhauser G. Adaptive Deep Brain Stimulation: From Experimental Evidence Toward Practical Implementation. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2023 Jun;38(6):937–48.

27. Fricke P, Nickl R, Breun M, Volkmann J, Kirsch D, Ernestus RI, et al. Directional Leads for Deep Brain Stimulation: Technical Notes and Experiences. Stereotact Funct Neurosurg. 2021;99(4):305–12.

28. Faraji AH, Kokkinos V, Sweat JC, Crammond DJ, Richardson RM. Robotic-Assisted Stereotaxy for Deep Brain Stimulation Lead Implantation in Awake Patients. Oper Neurosurg. 2020 Mar 6;19(4):444–52.

# **Sažetak**

**Procjena učinkovitosti duboke mozgovne stimulacije kod distonije: uloga točnosti implantacije u poboljšanju motoričkih simptoma i kvalitete života**

**Gracia Grabarić**

Distonije su poremećaji pokreta karakterizirani povremenim ili stalnim kontrakcijama mišića što uzrokuje ponavljajuće neželjene pokrete ili zauzimanje abnormalnih položaja dijelova tijela. Fokusirali smo se na to kakav učinak ima duboka mozgovna stimulacija globusa pallidusa pars interna (GPi) na simptome distonije u djece i odraslih. Također smo istraživali kakav utjecaj ima točnost implantacije elektrode na ishode i kako duboka mozgovna stimulacija utječe na kvalitetu života bolesnika.

Uključili smo u studiju 26 pacijenta s raznim oblicima primarne distonije. Petero je oboljelo u odrasloj, a 21 u dječjoj dobi. Za svakog smo pacijenta koristili objektivnu procjenju njegovih motoričkih i nemotoričkih simptoma te kvalitete života prije i nakon operacije. Također smo koristili programe za analizu točnosti ugrađenih elektroda u ciljane strukture uz korištenje formule euklidske udaljenosti.

Svi naši analizirani trajektoriji imaju minimalna odstupanja od planiranih. Statistički je značajna korelacija pozicije same elektrode s poboljšanjem simptoma bolesti. Također smo dokazali da GPi stimulacija dovodi do statistički značajnog poboljšanja motoričkih i nemotoričkih simptoma te bolje kvalitete života.

Duboka mozgovna stimulacija ciljajući GPi je izvanredna metoda liječenja primarnih distonija razvijenih u dječjoj i odrasloj dobi. Većina praćenih pacijenata je pokazala dugoročno poboljšanje u vidu motoričkih i nemotoričkih simptoma što se pozitivno odrazilo u na njihovu kvalitetu života.

Ključne riječi: Distonički poremećaji; Duboka mozgovna stimulacija; Neurokirurški postupci; Kvaliteta života

# **Summary**

**Evaluation of deep brain stimulation efficacy in dystonia: the role of implantation accuracy in improving motor symptoms and quality of life**

**Gracia Grabarić**

Dystonias are characterized by intermittent or continuous muscle contractions, repetitive unwanted movements or abnormal postures of body parts. We focused on how deep brain stimulation of the globus pallidus internus (GPi) affects dystonia in children and adults. Additionally, we investigated the electrode implantation accuracy impact on the final outcomes.

We included 26 patients with various forms of primary dystonia. Five patients developed the condition in adulthood, while 21 developed it in childhood. For each patient, we used objective assessments of their motor and non-motor symptoms as well as their quality of life before and after surgery. Additionally, we utilized software programs to analyze the accuracy of electrode placement in the targeted structures using the Euclidean distance formula.

All analyzed trajectories have minimal deviations from the planned ones. There's a statistically significant correlation between the position of the electrode and the improvement of symptoms. We also demonstrated that GPi stimulation leads to a statistically significant improvement in both motor and non-motor symptoms, as well as a better quality of life.

Deep brain stimulation is an exceptional method for treating primary dystonias. The majority of followed patients showed long-term improvement in motor and non-motor symptoms, which positively impacted their quality of life.

Keywords: Deep Brain Stimulation; Dystonic Disorders; Neurourgical Procedures, Operative; Quality of Life

# **Životopis**

Rođena sam 18. veljače 2000. godine u Čakovcu, a odrasla u Belici. Završila sam Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu kao najbolja učenica svoje generacije 2018. godine i iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bila sam mentor brucošima i demonstrator na katedrama Anatomije, Neuroznanosti, Fiziologije, Imunologije, Patofiziologije, Interne medicine i Kirurgije. Od četvrte godine sam bila član Znanstveno-programskog odbora Croatian Student Summita i dio vodstva Studentske sekcije za neuroznanost, a na šestoj sam godini postala predsjednica istih. Osnovala sam i organizirala kongres Brain-Gut Axis, projekt Sjeti me se te sudjelovala u projektima FeTA i Korak u znanost. Dobitnica sam Dekanove nagrade za izvrsnost (2021./2022.) te sam koautorica rada objavljenog u časopisu Molecular Neurobiology. Imala sam priliku aktivno sudjelovati na kongresima “10th Croatian Congress of Pharmacology with International Participation”, “MIND & BRAIN - 63th International Neuropsychiatric Congress”, “Dileme i mitovi intenzivne medicine”, osam studentskih kongresa te sam bila pasivni sudionik na više znanstvenih i kliničkih kongresa. Također, sudjelovala sam u Damjanov Summer Research Programu u SAD-u. U slobodno vrijeme volim fotografiranje te sviranje klavira, gitare i tamburica.