

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Idegsebészeti műtétek során alkalmazott intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatok

Dr. Fekete Gábor

Témavezető: Dr. Novák László, PhD



Debreceni Egyetem
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2019

Idegsebészeti műtétek során alkalmazott intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatok

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Fekete Gábor okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája keretében

Témavezető: Dr. Novák László, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:

Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA Doktora

tagok:

Dr. Bagó Attila, PhD

Dr. Balkay László, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

2019. augusztus 29. 11:00

Debreceni Egyetem ÁOK Idegsebészeti Intézet
könyvtára

Az értekezés bírálói

Dr. Valikovics Attila, PhD

Dr. Diószeghy Péter, PhD

A bírálóbizottság:

elnök:

Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA Doktora

tagok:

Dr. Valikovics Attila, PhD

Dr. Diószeghy Péter, PhD

Dr. Bagó Attila, PhD

Dr. Balkay László, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

2019. augusztus 29. 13:00

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A"
épület tanterme

1. Értekezés előzményei, célkitűzések

Idegsebészeti beavatozások során az érintett struktúrák károsadása neurológiai deficithez vezethet. Elokvens területeket érintő pathológiák esetében ez az életminőség jelentős romlását okozhatja, továbbá az esetleges onkoterápiás lehetőségeket is korlátozhatja.

Az idegsebészeti műtétek tervezésének alappilléret jelentik a preoperatív képalkotó vizsgálatok, beleértve speciális módszereket, mint például a funkcionális MRI, tractográfia, fiber tracking, stb. Az elkészült vizsgálatokat navigációs rendszerrel együtt alkalmazva intraoperatív módon folyamatosan ellenőrizhetjük a feltárás és reszekció helyzetét az elokvens területekhez viszonyítva.

A képalkotó vizsgálatok elsősorban struktúrális információt tartalmaznak, melyek a preoperatív intrakraniális statusnak felelnek meg. Műtét során a kraniotómia, liquorlebecsajtás illetve a reszekció folyamata megváltoztatja a kindulási viszonyokat, így a létrejövő eltolódás csökkenti a navigáció pontosságát. Ahhoz, hogy a biztonságos reszekciót maximalizálni tudjuk, folyamatos visszajelzésre van szükség az érintett képletek funkcionális intaktságáról, melyet intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokkal tudunk elérni.

Intraoperatív elektrofiziológiai monitorozásra gyermekkori betegségek ellátása során is sor kerül, azonban az alkalmazott intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatok gyermekkorban korlátozottak lehetnek. Az inkomplett érési és fejlődési folyamatok limitálhatják egyes modalitások alkalmazhatóságát. A vizsgálati módszerek felnőttkorban stabilan alkalmazhatóak, de egyes vizsgálatok, mint például a d-hullám regisztrálása korlátozott lehet az éretlen idegrendszer vagy technikai okok miatt.

Munkánk célja a megfelelő technikai háttér megteremtésével a különböző intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatok alkalmazásának rutinszerűvé tétele, továbbá az idegsebészetben előforduló monitorozást igénylő esetek mindegyikéhez a szükséges vizsgálati szcenárió

beállítása. A stabil elektrofiziológiai háttér által nyújtott lehetőségekkel Magyarországon új műtéti technikát, a szelektív dorzális rhizotómiát vezetjük be a spaszticitás kezelésére.

Tekintettel arra, hogy klinikánkon nagyszámú gyermekidegsebészeti ellátás történik, az alkalmazott modalitások használhatóságát gyermekkorban is vizsgáljuk. Különös figyelmet fordítunk a d-hullám detektálására, mely mind felnőtt, mind gyermekkorban a legmegbízhatóbb prediktív értékkel rendelkezik a posztoperatív motoros deficit tekintetében.

Munkánk további célja a klinikánkon világviszonylatban is nagyszámúnak tekinthető tethered cord ellátása során alkalmazott elektrofiziológiai vizsgálatok hatásának elemzése. Célunk az elektrofiziológiai éra előtti és elektrofiziológiai kontrollal végzett műtétek rövid és hosszútávú kimenetelének vizsgálata.

2. Módszerek, betegadatok

2.1 Hardware

Intraoperatív neurofiziológiai vizsgálatokhoz Inomed ISIS IOM Portable (Inomed, Németország) készüléket használunk. Összesen 16 csatorna bipoláris regisztráció (szabadon futó EMG, compound muscle action potential regisztrálására, d-hullám regisztrálására), illetve 8 csatorna monopoláris elvezetés (SSEP, VEP, BAEP) lehetséges. Stimulációra egy direkt bipoláris idegstimulátor csatorna, egy bipoláris kortikális ingerlésre használható csatorna, két bipoláris transzkortikális elektromos stimulációra alkalmas kivezetés, továbbá 4 bipoláris perifériás idegstimulátor (SSEP kiváltásához) áll rendelkezésre.

A regisztrációs csatornák és stimulátorok szoftver segítségével gyakorlatilag bármilyen kombinációban alkalmazhatóak, a gyakrabban alkalmazott beállítások elmenthetőek.

2011 előtt között végzett éber beavatkozások során Ojemann kortikális stimulátort, illetve Nihon Kohden Neuropack MEB 9200 típusú készüléket használtunk.

2.2 Direkt kortikális és szubkortikális fehérállományi stimuláció

A mozgatókéreg lokalizálásában intraoperatíván direkt kortikális stimuláció segíthet. A módszer térképezésre alkalmas, tehát a kiváltott válaszokból meghatározható a motoros cortex elhelyezkedése az eltávolítani kívánt pathológiához viszonyítva. A kérgi ingerléshez bipoláris stimulátort használtunk a következő paraméterekkel: bifázisos stimuláció, 1000 μ s impulzusszélesség, 50 Hz frekvencia, az amplitúdó 4 és 12 mA között változott, fokozatosan emeltük a kiváltott hatástól függően. A stimuláció során az izomválaszokat tüelektródákkal regisztráltuk a kontralaterális izomcsoportokba, mind az arc, mind a felső, mind az alsó végtag területén. Az izomválaszok detektálása történhet a tüelektródás elvezetés mellett az izomkontrakció vizuális megfigyelésével is, de ennek megbízhatósága tapasztalataink szerint alacsonyabb. Ugyanakkor éber állapotban a beteg érzékenyen tudta jelezni a motoros aktivációt, de tekintettel arra, hogy a tüelektródás elvezetés is megbízható, az éber műtétet a beteg számára vele járó diszkomfort elkerülése céljából motoros kéreg lokalizálásánál nem alkalmaztuk.

Azokban az esetekben amikor az eltávolítani kívánt pathológia a mély fehérállományban helyezkedik el, a corticospinalis pálya érintettsége, illetve közelsége okozhat nehézséget. A motoros rostok térképezéséhez alkalmazható direkt ingerléses metódus a fehérállományban. Ennek során a kérgi ingerléshez hasonlóan magas frekvenciát használunk (50 Hz), illetve 1000 μ s impulzusszélességet. Az szükséges amplitúdó a kérgi ingerléshez hasonló, a stimulációhoz kisebb, 2 mm-es pólustávolságú ingerlőt alkalmaztunk.

2.3 Éber műtétek

Nyelvi funkciók monitorozásához éber műtét szükséges. Műtét során teljes skalp blokkot végzünk, majd az exponált kérgi területeket stimulátorral depolarizálunk, ennek következményeként a beszédfunkciókban észlelt eltéréseket detektáljuk (beszédelakadás,

beszédértés zavarai). Az éber műtétek során a motoros kérgi stimulációhoz hasonló paramétereket alkalmazunk. Éber műtétek előtt a betegeknek részletes kivizsgáláson kell átesniük. A rutin képalkotó vizsgálatokat funkcionális MRI vizsgálatokkal, DTI szekvenciák adataiból nyert traktográfiás adatokkal egészítjük ki. A rutin altatórvisi kivizsgálás mellett fontos része a felkészülésnek a neuropszichológiai felmérés, mely számos nyelvi funkciót, kognitív funkciót, intelligenciaszintet értékel. Szintén ekkor történik a beteg felkészítése az intraoperatív tesztelésre, az alkalmazott feladatok gyakorlása, esetleges korlátok felmérésre. Fentiek miatt a neuropszichológus jelenléte műtőben az objektív értékelés szempontjából kiemelten fontos.

2.4 Agyidegmonitorozás

Az agyidegek monitorozására elsősorban a bázistumorok eltávolítása során lehet szükség. Leggyakrabban meningeomák és neurinomák eltávolítása során alkalmazzuk. Az eljárással elsősorban a motoros rostok épségét tudjuk ellenőrizni. A vizsgálat során az agyidegeknek megfelelő izomcsoportokba helyezünk tüelektródákat, majd elektromos stimulációt követően regisztráljuk a választ. Emellett folyamatos EMG vizsgálattal tudjuk ellenőrizni az aktivitást, és ennek segítségével detektálni a mechanikus irritációt. Ingerléshez koncentrikus bipoláris stimulátort alkalmazunk. Általában 200 μ s impulzusszélességet használunk 3 Hz frekvencia mellett. Az amplitúdót 0.1 és 5mA között változtatjuk. Magasabb amplitúdóval kizárhatóak a fals negatív, alacsony amplitúdóval a fals pozitív válaszok. Az eljárással megbízhatóan monitorozhatóak és térképézhetőek a motoros agyidegek.

2.5 Motoros kiváltott válasz (motor evoked potentials, MEP)

Motoros kiváltott válasz során transzkraniális elektromos ingerlést (transcortical electric stimulation, TES) alkalmazva a végtagi izomcsoportokban detektáljuk a válaszokat (CMAP).

A válaszhoz a motoros kéregtől a kortikospinalis pályán át a gerincvelői idegyökök és perifériás idegek, valamint a neuromuscularis junctionok intaktsága szükséges, így teljes motoros rendszerről nyerhetünk információt, ugyanakkor magassági lokalizálásra nem ad lehetőséget. A vizsgálat során skalp elektródákat helyezünk a C1, C2, C3 és C4 pozíciókba a 10-20-as EEG elektróda kiosztásnak megfelelően, és ezeken keresztül alkalmazunk transcranialis ingerlést. A stimuláció során a C1-C2, vagy a C3-C4 elektródákat használva 5 darab 1000 μ s impulzusszélességű altermáló stimulussorozatot adunk le 4 ms ingerek közötti szünetekkel. Az amplitúdó akár 220 mA-ig emelhető, illetve alkalmazhatunk facilitálást, 2-3 sorozat felhasználásával, maximum 3 Hz frekvenciával. Műtét során, amennyiben a MEP válaszok megtartottak, posztoperatíván nem várható paresis. Amennyiben a MEP válaszok eltűnnek, úgy műtétet követően várható átmeneti, vagy tartós paresis. Önmagában a MEP vizsgálattal nem lehet megjósolni, hogy a deficit reverzibilis-e, ehhez a MEP és a lentebb ismertetett d-hullám detektálás együttes értékelése szükséges.

2.6 D-hullám regisztráció

A d-hullám regisztrációja, illetve az ebben bekövetkezett változások jelzik legpontosabban az előre a várható hosszútávú motoros deficitet. Detektálása hasonló a TES-MEP vizsgálathoz, itt is skalp elektródákat alkalmazunk a stimulációhoz C1-C2, illetve C3-C4 pozíciókban. d-hullám kiváltásakor azonban csak egy stimulust alkalmazunk, 500 μ s impulzusszélességgel és az ez által kiváltott impulzus gerincvelő mentén történő terjedését epiduralisan elhelyezett elektródákkal regisztráljuk. A stabilabb válasz érdekében 4-5 stimulusból detektált hullám átlagolása javasolható. Az elektródákat a középvonalban helyezzük el, és regisztrálhatunk a beteg területtől proximálisan (kontroll), illetve disztálisan. A változásokat természetesen a disztális elektróda területén vizsgáljuk, a kontroll elektróda a technikai problémák kiszűrésére szolgál. Amennyiben a d-hullám amplitúdója a kiindulási amplitúdó 50%-a felett marad,

permanens paresis nem várható, míg 50% alá csökkenő amplitúdó végleges paresisre utal. Az amplitúdóban történő változás általában trend jelleget mutat, így a csökkenő válaszok esetében lehetőség van a reszekció átmeneti felfüggesztésére, irrigációra, esetleg lokális papaverin alkalmazására, melyek hatására a tendencia megfordítható, de a fentieknek megfelelően a d-hullám amplitúdó 50% alá csökkenését mindenképp el kell kerülni. Amennyiben a d-hullám kiváltható, prediktív értéke miatt ezt kell alapul venni a reszekció mértékének meghatározásában.

2.7 Szomatoszenzoros kiváltott válasz

A szenzoros rendszer állapotáról nyerhetünk információt ezzel a vizsgálattal. Gyakorlatunkban az intramedulláris daganatok eltávolításakor alkalmazzuk rutinszerűen, bár megjegyzendő, hogy a szokásos dorzális myelotomiát követően a hátsó köteg sérülése miatt gyakran a műtét kezdetekor detektálása kivitelezhetetlenné válik. Az SSEP indirekt módon információt adhat az agyi vérátáramlásról, emiatt használható pl. aneurysma műtétek során. Technikailag a szomatoszenzoros kiváltott válasz vizsgálata során perifériás idegeket ingerlünk (tipikusan alsó végtagon a n. tibialis, felső végtagon a n. medianus), és a szenzoros kéreg felett detektáljuk a kiváltott választ (C3', C4' pozícióban a felső, valamint Cz' és Fz pozíciókban az alsó végtagi kiváltott válaszok során). Az idegeket standard módon 4,7 Hz frekvenciával ingereljük 200 μ s impulzusszélességű stimulációval a motoros válasz kiváltásához szükséges amplitúdóval. A stabil válasz detektálásához általában 100-150 válasz eredményét átlagoljuk. Az amplitúdóban, illetve látenciában észlelt változások a szenzoros rendszer érintettségére utalnak. SSEP vizsgálat alkalmazható a centrális régió lokalizálására is, felhasználva az a jelenséget, hogy a detektált hullámok fázisa a precentrális és posztcentrális gyrus között megfordul, amit fázisváltásként ismerünk.

2.8. Perifériás idegstimuláció

A perifériás idegrostok monitorozása az agyidegekhez hasonlóan történik. Alkalmazásuk ritkábban perifériás idegekből kiinduló daganatok esetében (neurinoma, malignus perifériás ideghüvely daganat), gyakrabban intraspinalis, a cauda rostokat érintő kórfolyamatok műtéti eltávolítása során szükséges.

2.9 Vegetatív funkciók ellenőrzése

A vegetatív funkciók monitorozására a conust, illetve a cauda rostokat érintő betegségek műtéti ellátása során esetében van igény. Perifériás érintettség esetén alkalmazható a motoros rostok direkt ingerlése mellett a külső anális sphincterben jelentkező izomkontrakciók detektálása. Összetettebb vizsgálat a bulbocavernosus reflex vizsgálata. Ennek során a n. pudendus területén alkalmazott stimulációt követően az anális sphincterbe helyezett tüelektródákon detektáljuk a választ. A bulbocavernosus reflex afferenciájának megfelelő ingerlést alkalmazhatunk direkt a feltárt cauda rostok területén, mely így már térképezési funkciót is betölt. Emellett lehetőség van anális MEP vizsgálat végzésére is, melynek során kortikális ingerlést követően a külső anális sphincter területén regisztrálhatjuk a kiváltott választ, de ez a modalitás is csak monitorozásra alkalmazható.

2.10. Szelektív dorzális rhizotómiánál alkalmazott vizsgálatok

A speciális műtéti eljáráshoz elektrofiziológiai szempontból is sajátos vizsgálat szükséges. A monitorozásnak a műtét során két célja van. Az egyik a motoros rostok biztonságos elkülönítése, a másik a szenzoros rostok aktívabb részeinek meghatározása. A motoros és szenzoros rostok elkülönítésében szabadon futó EMG vizsgálat segít. Teszteléshez 12 csatornás regisztrációt végzünk, a tüelektródákat a m. quadriceps, m. biceps femoris, m. adductor femoris, m. tibialis anterior, m. peroneus longus és m. triceps surae izmokba

helyezzük mindkét oldalon. A szeparált szenzoros rostokat bipoláris stimulátorral ingereljük, majd 1 Hz frekvenciával 100 μ s impulzusszélességű stimulusokat alkalmazunk, és meghatározzuk az izomválaszhoz szükséges küszöbamplitúdót. Hardware határok miatt a maximális amplitúdó 30 mA. A küszöbérték meghatározását követően ezen az amplitúdón 1 másodpercig tartó 50 Hz frekvenciájú 100 μ s impulzusszélességű tetániás stimulust alkalmazunk, majd a kapott választ értékeljük. Az eredmények alapján az aktívabb kétharmad átmetszése történik meg. L.I. szegmentum esetében az anatómiai sajátosságok miatt gyakran a szenzoros rost csak két nyalábra bontható, ezekben az esetekben a rostok aktívabb 50%-a kerül átmetszésre.

2.11. Egyéb modalitások

Vizuális kiváltott választ (VEP) műtét közben a látórendszer épségének monitorizálására használhatjuk. A rendszer része egy, a szemre rögzíthető fényforrás, mely a vizuális stimulust szolgáltatja. A kiváltott válaszokat a primer látókéregnek megfelelően occipitalisan detektáljuk Oz, O1 és O2 pozícióban. Az agytörzsi auditoros kiváltott válaszok alkalmazása elsősorban acusticus neurinómák esetében lehetnek hasznosak. A vizsgálat kivitelezése során hangingert alkalmazunk, és az ezáltal kiváltott potenciálokat regisztráljuk. A tüelektródákat a mastoid felett helyezzük el (A1, A2 pozíció), referenciaként a vertexre helyezett elektródát alkalmazhatunk. Saját tapasztalataink szerint megbízható, reprodukálható BAEP válaszok kiváltása acusticus neurinómák esetében nem volt kivitelezhető, emiatt a rutin monitorozási protokollunkban nem használjuk.

Az adott vizsgálatokat sokszor kombinációban használjuk, a tervezett műtéti beavatkozáshoz, illetve pathológiához igazítva.

2.12 Statisztikai analízis

Statisztikai vizsgálatokra a tethered cord műtéti megoldásakor szerzett adataink esetében volt lehetőség. Az elektrofiziológiával, illetve anélkül végzett csoportok eredményeit hasonlítottuk össze. Az eredményeink statisztikai analizéséhez Pearson chi négyzet tesztet alkalmaztunk szükség szerint Yates folyamatossági korrekcióval. Szignifikáns különbségnek a 0.05 alatti p értéket tartottuk.

2.13 Aneszteziológiai vonatkozások

Rutinszerűen teljes intravénás anesztéziát alkalmazunk propofol és fentanyl kombinációjával alvásmélység monitorozással, és így megbízhatóan végezhetőek az elektrofiziológiai vizsgálatok. Éber műtéteknél a fájdalommentesség érdekében teljes skalp blokádot alkalmazunk, melyet lágyrészek, illetve koponya nyitása, valamint műtét végén a sebzárás idejére a felületes propofolos szedálással egészítettük ki. A propofolos szedálás néhány perc alatt felfüggeszthető, a beteggel való kommunikáció megbízhatóan kivitelezhető.

2.14. Beteganyagok

Az intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatok optimalizálása során az első 60 monitorozott betegünk anyagát dolgoztuk fel. Az adatokat prospektív módon gyűjtöttük, majd retrospektíven analizáltuk. Agyidegmonitorozást 22, cauda rostok monitorizálását 10, a motoros pálya ellenőrzését 16, gerincvelő complex monitorizálását 6 esetben végeztünk, továbbá az anyagban 3 éber műtét, illetve 3 degeneratív gerinckorrekciós műtét eredménye szerepel. Éber műtéteink eredményeit más intézetben végzett további esetekkel kiegészítve elemeztük összesen 16 beavatkozás esetében. Ezek a műtétek epileptológiai, illetve onkológiai indikációjú reszekciós beavatkozások voltak a beszédáreák közelében. Szelektív dorzális rhizotómiát 30 szelektált cerebrális paresises betegen végeztünk. A modalitások alkalmazhatóságát gyermekkorban összesen 96 műtét alatt vizsgáltuk 14 év alatti betegek

ellátása során. Tethered cord sebészi ellátásának eredményeit 102 műtét eredményei alapján értékeltük. A műtétek közül 32 monitorozás nélkül, 70 pedig elektrofiziológiai monitorozással történt.

3. Eredmények

3.1 Intraoperatív elektrofiziológia elokvens idegrendszeri struktúrákat érintő idegsebészeti beavatkozások során

Az első 60 esetünk eredményeit dolgoztuk fel. Összesen 22 pontocerebellaris lokalizációjú daganat reszekciója során végeztünk agyideg stimulációt (n. facialis). Az első 7 műtét során kétcsatornás elvezetést végeztünk a m. orbicularis oris és m. orbicularis oculi területéről, de egy alkalommal a n. trigeminus stimulációjából kapott fals pozitív válasz miatt műtétet követően facialis sérülést észleltünk. Emiatt a térképezési technikánkba egy 3. csatornát is beépítettünk a m. masseter területén, így biztonsággal elkülöníthető a facialis, illetve trigeminus válasz. A stimuláció mellett szabadon futó EMG vizsgálatot is végeztünk minden alkalommal a mechanikus trakció jelzésére. A 22 beteg közül 15 esetben posztoperatíván nem észleltünk romlást a n. facialis működésében, 3 esetben enyhe, 3 esetben közepesen súlyos deficit jelentkezett. Facialis választ minden esetben detektáltunk, a 6 deficit esetében hosszútávon jelentős javulást észleltünk az alkalmazott gyógytorna, elektrotherápia hatására.

A cauda rostok monitorozását a vizsgálat időszakban 10 műtét során alkalmaztuk tethered cord és lumbalis intraduralis daganatok reszekciója során, valamint egy alkalommal Tarlov ciszta reszekciójakor. Az operált betegek közül egy esetben észleltünk tranziens romlást, mely rehabilitáció mellett rendeződött, 2 esetben enyhe javulás jelentkezett, a több esetben nem történt változás a preoperatív állapothoz képest.

A motoros pálya vizsgálatát 16 beteg esetében végeztük. A motoros válaszok mellett klinikailag is megfigyeltük az érintett izmok aktivitását, de tapasztalataink szerint az

elektrofiziológiai vizsgálat érzékenyebben mutatta az izomválaszokat. A 7 mély fehérállományi, illetve agytörzsi pathológia esetében transzkortikális elektromos ingerlésre adott motoros kiváltott válaszokat detektáltunk, illetve 6 esetben direkt fehérállományi stimulációt is végeztünk. Egy agytörzsi cavernoma resectioja során a facialis mag direkt ingerlésével is sikerült izomválaszokat detektálni. A centrális régióban elhelyezkedő daganatok műtétét követően 3 esetben nem észleltünk romlást, 2 esetben javulás jelentkezett, 4 esetben pedig tranziens fokozódó hemiparesist észleltünk. A mély fehérállományi, illetve agytörzsi betegség operációjának tekintetében két esetben javult a beteg mozgásteljesítménye (egy esetben novum facialis paresis mellett), három esetben változatlan statust detektáltunk, egy esetben átmenetileg fokozódó hemiparesist, illetve egy esetben súlyos hemiparesist észleltünk.

Az intramedullaris daganatok reszekciója során a fent részletezett modalitások kombinációját alkalmaztuk rutinszerűen. A vizsgálatok egyik kulcsfontosságú modalitása a transzkortikális ingerlésre adott motoros kiváltott válasz. A TES-MEP válaszokból és a d-hullám detektálásából megállapítható, hogy várható-e posztoperatív paresis (MEP válaszok meglétéből), illetve hogy a paresis tranziens, vagy permanens lesz-e (d-hullám amplitúdó 50% alá csökkent-e). Betegeink között két esetben javulást észleltünk, egy esetben tranziens enyhe paraparesist, két esetben mélyérzészavart, egy esetben enyhe törzsataxiát.

Degeneratív kórképek esetében SSEP és TES-MEP vizsgálatok végezhetőek. A vizsgálat időszakban 3 scoliosis műtét alatt használtunk elektrofiziológiai monitorozást. Minden esetben megbízható kiváltott válaszok voltak nyerhetőek, műtétet követően deficit egy esetben sem jelentkezett.

Éber műtétekkel kapcsolatos tapasztalatunkat további két idegsebészeti centrumban (korábbi MÁV Kórház Idegsebészeti Osztály, Országos Idegtudományi Intézet) végzett műtétekkel együtt dolgoztuk fel, így összesen 16 éber műtét eredményeit analizáltuk. Egy esetben a

koponyabázis területén történő manipuláció olyan mértékű fájdalmat okozott, ami miatt a szedálás mélyítésére volt szükség, és így a beteggel kooperálni ezt követően érdemben nem tudtunk. Ebben az esetben posztoperatív hemiparesist és beszédzavart észleltünk, kontroll CT vizsgálat ischaemiás léziót igazolt a capsula interna, illetve nucleus caudatus területén. A monitorozást két esetben nehezítette, hogy a stimulált terület magába foglalta a motoros kéreg alsó harmadát is, melynek következményeként ellenoldali, arca és nyelvre lokalizálódó tónusos izomkontrakciók jelentkeztek, melyek mellett természetesen a beszédfunkciók megítélése nehézkes volt. Két cavernomás esetben a pathológiák körüli áramlási műtermékek miatt az fMRI vizsgálat nem adott megbízható információt. Műtét során mindkét esetben a cavernomákat borító kéregállomány stimulációjával beszédzavart okozott, egy esetben a cavernoma eltávolítása nem történt meg az intraoperatív vizsgálati eredményre alapozva.

3.2 Szelektív dorzális rhizotomiával kapcsolatban szerzett tapasztalataink

A vizsgált időintervallumban 30 esetben történt műtéti beavatkozás. Öt esetben végeztünk felnőtt korban műtétet, itt szigorúan csak járóképes esetekben. A betegek között 23 koraszülött, 7 gemini és 2 trigemini terhességből született szerepelt. A beavatkozások minden esetben single-level módszerrel történtek (egy szegmentumot érintő feltárás a conus magasságában), és minden esetben komplex elektrofiziológiai monitorozást végeztünk. Motoros vagy vegetatív tünet egy esetben sem jelentkezett, a monitorozással az eltérő funkójú rostok megbízhatóan szeparálhatóak voltak. Műtétet követően liquorszivárgás, sebgyógyulási zavar, fertőzés vagy vérzés sem jelentkezett.

3.3 Intraoperatív elektrofiziológia vizsgálatok gyermekkorban

96 idegsebészeti műtétet végeztünk 95 gyermekkorú (14 év alatti) betegen elektrofiziológiai

kontrollal. Adataink alapján az összes elektrofiziológiai vizsgálat alkalmazható gyermekkorban is. Egyes modalitások, elsősorban azok, melyek a perifériás rostok funkcióját vizsgálják, a felőttekéhez hasonlóan az esetek legnagyobb részében megbízhatóan alkalmazhatóak, még igen fiatal korban is. Ugyanakkor érett idegrendszert igénylő technikák esetében az alkalmazhatóság korlátozott lehet.

Kiemelt jelentőségű vizsgálat a d-hullám regisztrációja. D-hullám detektálást 4 esetben kíséreltünk meg. Minden esetben nyaki vagy háti intramedullaris lézió eltávolításakor végeztük a vizsgálatot. A gyermekek átlagéletkora az operáció idejében 6 év volt (0.8-11.2). A d-hullám detektálását mind a pathológiától proximálisan, mind disztálisan végeztük. Reprodukálható hullámot egy esetben észleltünk, a legfiatalabb, 10 hónapos gyermek esetében. Bár ebben az esetben a detektálás csak a léziótól proximálisan volt kivitelezhető, jelentősége abban áll, hogy korábban ilyen fiatal korban még nem publikáltak d-hullám regisztrációt.

3.4 Intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatok szerepe tethered cord sebészi megoldása során

Összesen 102 tethered cord sebészi kezelésének anyagát dolgoztuk fel. 70 esetben elektrofiziológiai kontrollal, 32 esetben anélkül végeztük a beavatkozást. Felnőttkorban 13, gyermekkorban 89 műtét történt.

A posztoperatív deficit kockázata átlagosan 7,8% volt, elektrofiziológia mellett ez az érték 12,5%-ról 5,7%-ra csökkent ($p=0,2369$). A műtétet követő romlás 7 esetben a vegetatív funkciókat érintette, 1 esetben járászavarként jelentkezett. Három esetben a posztoperatív deficit teljesen rendeződött, ezzel a korrekcióval a permanens sebészi szövődmények rizikója a monitorozott esetekben 2,9%, a nem monitorozott esetekben 9,4% volt ($p<0.001$). Javulást 13 esetben észleltünk, mind a monitorozott csoportban ($p=0,02203$).

Hosszú távú eredményeket 79 műtétet követően tudunk analizálni. Az átlagos követési idő 45,72 hónap volt (1,5-150 hónap). Neurológiai progresszió a monitorozott betegek 11,3%-ában, a nem monitorozottak 30,8%-ában jelentkezett ($p=0,03341$).

Tünetmentes állapotban műtétet 44 esetben végeztünk. A korai posztoperatív deficit a monitorozott esetekben 0%, a nem monitorozott esetekben 8,7% volt, a különbség statisztikailag nem szignifikáns ($p=0,5101$). Hosszú távú követés 38 esetben volt értékelhető. A progresszió mentes követés a monitorozott esetekben 90%, a nem monitorozott esetekben 61,1% volt, mely statisztikailag szignifikáns különbségnek bizonyult ($p=0,03649$).

Neurológiai deficit műtétet megelőzően 58 esetben volt észlelhető. Ebben a csoportban műtétet követően romlás a monitorozott betegek 4,1%-ában, a nem monitorozott betegek 11,1%-ában jelentkezett, statisztikailag szignifikáns különbség nem bizonyítható ($p=0,955$). Javulást kizárólag a monitorozott esetekben észleltünk, itt a betegek 22,4%-a mutatott javulást, de ez az eredmény sem szignifikáns statisztikailag ($p=0,2642$). Ezen betegek között a hosszútávú javulás, illetve progressziómentes állapot tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget a monitorozott és nem monitorozott betegek között ($p=0,8074$, illetve $p=0,7135$).

Eredményeink azt mutatják, hogy intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokkal a permanens sebési szövődmények kockázata szignifikánsan csökkenthető, valamint a progressziómentes hosszú távú eredmények is szignifikánsan javíthatóak, különösen a tünetmentes állapotban operált betegek esetében. A háttérben álló kórfolyamat, illetve műtéti komplexitás szignifikáns változást nem okoz a kimenetek tekintetében.

4. Megbeszélés

A fejlődő képalkotó vizsgálatok sokszor önmagukban nem elégségesek a biztonságos műtét kivitelezéséhez. Műtét alatt a képalkotó vizsgálatok és intraoperatív elektrofiziológiai

vizsgálatok együttes értékelésével lehet a biztonságos reszekciót maximalizálni és a posztoperatív morbiditást minimalizálni.

A strukturális információk mellett az operáció során a legnagyobb biztonságot az idegrendszeri funkciókról kapott folyamatos visszajelzés szolgáltatja. Ennek megvalósítása intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokkal lehetséges. A vizsgálat célja lehet térképezés, amikor direkt stimulációs eljárásokkal azonosítunk elokvens területeket, illetve igazoljuk elokvens funkciók hiányát. Monitorozás során egyes funkciók folyamatos ellenőrzése zajlik, és a válaszokban bekövetkezett változások alapján lehet következtetni az elokvens területek vagy pályák érintettségére. A térképezés előnye, hogy aktívan azonosíthatóak a keresett funkciók, hátránya, hogy nem ad folyamatos visszajelzést, a vizsgálatot időről időre meg kell ismételni. Monitorozás során az ellenőrzés folyamatos, de nincs térképezési funkciója, a bennük bekövetkezett változások már megtörtént károsodásra is utalhatnak.

Idegsebészeti beavatkozások gyakran történnek gyermekkorban is. Ezekben az esetekben, a felnőttekéhez hasonlóan a beavatkozás biztonságossága, a posztoperatív deficit elkerülése, illetve minimalizálása kiemelt fontosságú. A preoperatív kivizsgálási módszerek kevés kivétellel akár kisgyermekkorban is elvégezhetőek. Gyermekkorban az intraoperatív monitorozás vonatkozásában néhány faktor sajátos, melyek nehezíthetik egyes vizsgálatok kivitelezhetőségét.

Összességében megállapítható, hogy az idegsebészeti ellátás a fejlődő technikai háttérnek köszönhetően jelentős változáson esett át. Számos, korábban nem, vagy csak igen magas kockázattal járó betegség operálható napjainkban biztonsággal. A képkötő vizsgálatok korábban nem elkülöníthető strukturális, valamint funkcionális egységet tudnak vizualizálni, a neuronavigációval ezek műtét során valós időben kontrollálhatóak. Az intraoperatív képkötés is egyre inkább elérhető, valamint a modern operációs mikroszkópok, ultrahangos szívek, fűrészek szintén hozzájárultak a műtétek fejlődéséhez. Azonban ezek mellett is a

komplex idegrendszeri struktúrák megóvása nehézségekbe ütközhet műtét során. A struktúrális és funkcionális egység vizsgálata legmegbízhatóbban elektrofiziológiai vizsgálatokkal végezhető. Szinte bármelyik neurológiai funkció vizsgálható, és ezáltal megóvható az operációk során, éber vagy szedált állapotban.

Munkánk eredményeként Magyarországon bevezettük a multimodális intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokat, és ezáltal biztonságosabbá tettük műteteinket. A stabil elektrofiziológiai háttér megteremtésével Magyarországon bevezettük a szelektív dorzális rhizotómiát a spaszticitás kezelésében, és azóta is eredményesen alkalmazzuk. Külön figyelmet fordítottunk a gyermekkorban történő használhatóság kérdéseire. Adataink azt mutatták, hogy ezek a vizsgálatok, bizonyos korlátokkal, gyermekidegsebészeti esetekben is alkalmazhatóak. Különösen fontos eredmény, hogy az egyik legjelentősebb, intramedulláris gerincfolyamatok során a legértékesebb prediktív funkcióval rendelkező d-hullám detektálását már 10 hónapos korban is sikerrel alkalmazzuk.

Tethered cord sebészi ellátásával kapcsolatban kimutattuk, hogy az intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokkal a permanens sebészi szövődmény szignifikánsan csökkenthető, és a hosszú távú eredmények is szignifikánsan javulnak, ami arra utal, hogy biztonságosan lehetséges radikálisabb műtétet végezni. Hosszú távú eredményeink azt is jelezték, hogy a progresszió megelőzésének tekintetében a tünetmentes, monitorozással operált betegek eredményei a legkedvezőbbek.

Részben tevékenységünknek és egyéb intézetekkel való kooperációnknak köszönhetően hazánkban az idegsebészeti, illetve az ortopédiai ellátás területén egyre több helyen alkalmazzák az intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokat.

5. Új tudományos eredmények

- intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokkal a tethered cord sebészi kezelésének permanens szövődményei szignifikánsan csökkenthetőek
- intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálatokkal a tethered cord hosszútávú prognózisa műtétet követően szignifikánsan javítható
- a tünetmentes, elektrofiziológiai kontrollal mellett operált tethered cordos betegek hosszútávú prognózisa szignifikánsan javítható
- d-hullám detektálása már 10 hónapos korban is kivitelezhető

6. Függelék: A Debreceni Egyetem Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1., Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/155/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

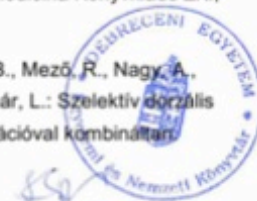
Jelölt: Fekete Gábor
Neptun kód: GM5HE5
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Fekete, G.**, Bognár, L., Novák, L.: Surgical treatment of tethered cord syndrome - comparing the results of surgeries with and without electrophysiological monitoring.
Child Nerv. Syst. "Accepted by Publisher", 1-17, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-019-04129-9>
IF: 1.235 (2017)
2. **Fekete, G.**, Bognár, L., Novák, L.: D-wave recording during the surgery of a 10-month-old child.
Childs Nerv. Syst. 30 (12), 2135-2138, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-014-2503-7>
IF: 1.114

További közlemények

3. **Fekete, G.**: Idegsebészeti eljárások a fájdalom és feszesség csökkentésére, a neuromoduláció módzatai.
In: A gyermekrehabilitáció sajátosságai. Szerk.: Vekerdy-Nagy Zsuzsanna, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 233-243, 2019.
4. Fogarasi, A., **Fekete, G.**, Bognár, L.: Epilepsziasebészet gyermekkorban.
In: Klinikai Epileptológia. Szerk.: Janszky József, Fogarasi András, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 287-289, 2017.
5. Vekerdy, Z., Csohány, Á., Medveczky, E., Paraicz, É., Sipos, Z., Elmont, B., Mező, R., Nagy, A., Nagy, A., Terebessy, T., Barna, J., Szeverényi, C., **Fekete, G.**, Bognár, L.: Szelektív borzális rhizotómia gyermekeknél spasztikus cerebrális paresisben rehabilitációval kombinálva.
Magyarországi Protokoll.
Gyermekgyógy. Továbbk. Szle. 22 (1), 28-33, 2017.





6. **Fekete, G.**, Novák, L., Vekerdy, Z., Bognár, L.: Szelektív dorzális rhizotómia a spaszticitás kezelésében: magyarországi tapasztalatok.
Ideggyógy. Szle. 69 (5-6), 1-20, 2016.
IF: 0.322
7. **Fekete, G.**, Novák, L., Eröss, L., Fabó, D., Bognár, L.: Intraoperatív elektrofiziológia elokvens idegrendszeri struktúrákat érintő idegsebészeti beavatkozások során.
Ideggyógy. Szle. 68 (1-2), 37-45, 2015.
IF: 0.376
8. Ezer, E., Fülesdi, B., Molnár, C., **Fekete, G.**, Nagy, P., Siró, P.: Monitorozás a neuroanestéziában és a neurointenzív ellátásban.
In: Neuroanestézia és neurointenzív ellátás. Szerk.: Fülesdi Béla, Tassonyi Edömer, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 51-68, 2014.
9. **Fekete, G.**, Gutema, E., Bognár, L.: Új idegsebészeti módszerek a gyermekkorúak ellátásában.
Gyermekgyógy. Továbbk. Szle. 19 (4), 158-161, 2014.
10. **Fekete, G.**, Nagy, A., Pataki, I., Bognár, L., Novák, L.: Shunt insufficiency due to knot formation in the peritoneal catheter = A hasi száron létrejött csomó következtében kialakult sőtéltelenség.
Ideggyógy. Szle. 66 (7-8), 277-279, 2013.
IF: 0.343
11. Klekner, Á., **Fekete, G.**, Rencsi, M., Méhes, G., Szabó, P., Bognár, L.: Az 1p19q kodeláció klinikai relevanciája oligodendrogliomákban a Debreceni Idegsebészeti Klinikán.
Ideggyógyász. Szle. 65 (1-2), 17-24, 2012.
IF: 0.348
12. Bognár, L., **Fekete, G.**, Novák, L.: Az epilepszia sebészete.
In: Stereotaxiás és funkcionális idegsebészet. Szerk.: Valálik István, Akadémiai Kiadó, Budapest, 421-434, 2012.
13. Eröss, L., **Fekete, G.**, Entz, L., Fabó, D., Borbély, C., Kozák, L. R., Andrejkovics, M., Czirják, S., Fedorcsák, I., Novák, L., Bognár, L.: Az intraoperatív elektromos agyi stimuláció szerepe a nyelvi és beszédfunkciók megőrzése céljából éber betegeken végzett idegsebészeti beavatkozások során.
Ideggyógy. Szle. 65 (9-10), 333-341, 2012.
IF: 0.348
14. **Fekete, G.**, Valálik, I.: Stereotaxiás rendszerek.
In: Stereotaxiás és funkcionális idegsebészet. Szerk.: Valálik István, Akadémiai Kiadó, Budapest, 35-44, 2012.





15. Novák, L., **Fekete, G.**, Nagy, A., Gyorsok, Z., Markia, B., Bognár, L.: A scaphocephalia korai sebészi kezelése.

Biomech. Hung. 4 (1), 35-40, 2011.

16. **Fekete, G.**, Valálik, I., Fogarasi, A., Bognár, L.: Új lehetőségek a neurológiai betegségek kezelésében: Parkinson sebészet, fájdalom sebészet, epilepszia sebészet, összetett kezelés.

Háziorv. Továbbk. Szle. 14 (2), 82-87, 2009.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,086

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 2,349

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2019.04.10.

