

A subthalamicus és a septalis régió klinikai anatómiája, különös tekintettel a mély agyi stimulációban betöltött szerepükre

Doktori tézisek

Mészáros Cintia

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Elméleti és Transzlációs Orvostudományi Tagozat



Konzulensek: Dr. Bárány László, Ph.D., Assistentzarzt

Prof. Dr. Alpár Alán, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kozák Lajos Rudolf, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Gaszner Balázs, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Arányi Zsuzsanna, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kovács Tibor, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Kamondi Anita, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2024

1. Bevezetés

Jelen dolgozat két, a mély agyi stimuláció (DBS) szempontjából jelentős régió, a subthalamus és a septum verum neuroanatómiai viszonyainak vizsgálatát és bemutatását tűzte ki célul.

A DBS egy funkcionális idegsebészeti beavatkozás, amely lehetővé teszi különböző szürke- és fehérállományi területek működésének mikroelektrodokkal történő reverzibilis modulálását. Napjainkban a nucleus subthalamicus (STN) az egyik leggyakoribb stimulációs célpont elsősorban a Parkinson-kórban fellépő tremor kezelésére. Egy relatív gyakori mellékhatás, a hipománia fellépését többnyire az STN medialis, limbicus funkciókkal rendelkező részének és a belőle kilépő rostok kostimulációjának tulajdonították. Diffúziós mágneses rezonancia (MR)-traktográfias vizsgálatok eredményei alapján azonban alternatív magyarázatként a medialis előagyi köteg (MFB) kostimulációját feltételezték e mellékhatás hátterében.

A traktográfiával végzett vizsgálatok alapján a humán MFB eltér a rágcsálókban leírtaktól, és egy infero-medialis (imMFB) valamint egy supero-lateralis (slMFB) ágból áll. Ez utóbbi a subthalamuson keresztül halad, majd a capsula interna elülső szárának (ALIC) ventro-lateralis részén keresztül jutnak

el a rostjai a nucleus accumbensbe és a prefrontalis kéregbe. Ezt az eredményt eddig semmilyen anatómiai vagy szövettani módszerrel nem támasztották alá és többen meg is kérdőjelezték a helyállóságát. Ennek ellenére az sIMFB az elmúlt évtizedben ígéretes DBS célpontként jelent meg a súlyos affektív tünetekkel, például terápiarezisztens major depresszióval küzdő betegek körében.

A septum verum a két oldalkamra cornu anteriusát elválasztó septum pellucidumtól ventralisan elhelyezkedő szürkeállomány-terület. A humán septumot a teljes agyhoz viszonyított kis mérete miatt sokáig elcsökevényesedett struktúraként tartották számon, amelynek különösebb jelentőséget vagy funkciót nem tulajdonítottak, így csak kevés tanulmány foglalkozott vele. Relatív kis mérete ellenére a human septum számos más agyterülettel kapcsolatban áll, ami összetett funkciókban betöltött szerepét tükrözi. Jelenlegi ismereteink alapján ez az agyterület a limbikus rendszer fontos része és kulcsszerepe van a különböző viselkedési- és memóriefunkciókban. Klinikai jelentőségét potenciális DBS célpontként való alkalmazhatósága jelenti többek között terápiarezisztens temporalis lebeny epilepsziában valamint traumás agysérülés következtében kialakuló kognitív problémák esetén.

2. Célkitűzés

A dolgozat célkitűzései a következők voltak:

- A subthalamus és összeköttetéseinek pontos topográfiai leírása az ezen a területen történő DBS kezelések biztonságosságának és hatékonyságának növelése érdekében
- Az STN stimulációja során fellépő (mellék)hatások neuroanatómiai okainak vizsgálata
- A humán MFB mint az irodalom alapján a subthalamusszal szoros topográfiai viszonyban lévő struktúra neuroanatómiájának tisztázása
- A septum verum mint potenciális DBS cél régió makroszkópos anatómiájának és összeköttetéseinek topográfiai leírása (a disszertáció beadásának időpontjában nem publikált tanulmány)

3. Módszerek

Mind a subthalamicus régió, mind pedig a septum verum vizsgálatához formalinban fixált humán cadaver agyak kerültek felhasználásra a Semmelweis Egyetem Halottkezelési Szabályzatának megfelelően. A holttesteket a Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetének ajánlották fel oktatási és kutatási céllal.

Klingler-féle rostpreparáció

A subthalamicus régió vizsgálatához 19, a septum verum esetében 28 hemispherium rostpreparációja történt meg a Klingler-féle módszerrel. A formalinos fixálást minimum 2 hét - 30 °C-on történő fagyasztás, majd felolvasztás követte. A preparatív munka minden esetben mikrosebészeti, valamint saját készítésű bambusz/fa eszközök felhasználásával történt 7x-es nagyítású sztereomikroszkóp segítségével. Minden lépést követően fotódokumentáció készült.

Szövetteni vizsgálatok

A makroszkópos eredmények validálása érdekében szövetteni vizsgálatok is készültek. Ehhez egy formalinban fixált, de nem fagyasztott további hemispherium került felhasználásra, valamint a septum verum vizsgálatánál a

preparatív munka során is több régióból mintavétel történt. A paraffinba ágyazott szövettani blokkokból 8 μm vastagságú metszetek készültek, amelyek festése Krutsay-féle neurofibrilla-ezüstimpregnációval valamint Luxol fast blue és pikroszíriuszvörös kombinációjával történt. Egyes szövettani metszetek kiértékelésénél a rostkötegek közötti kontraszt felerősítése érdekében polarizált fény került alkalmazásra.

Mágneses rezonanciás (MR-) traktográfias vizsgálatok

Az sIMFB rekonstrukciója érdekében a Human Connectome Project szabadon hozzáférhető adatbázisa 100 egészséges alanyának előfeldolgozott diffúziós MR-adata került felhasználásra. Teljes agy traktográfiaiák készültek minden alany esetében, melynek során a rostokat reprezentáló streamline-ok detektálásának kiindulási régiója (seed region) a szürke- és fehérállomány határa volt. Az MRTrix nevű ingyenes szoftvert felhasználva első lépésként minden alany esetében összesen 1 millió streamline került meghatározásra 2 különböző rekonstrukciós módszerrel, diffúziós tenzor képalkotással (DTI) valamint multi-shell multi-tissue constrained spherical deconvolution (MSMT-CSD) alkalmazásával. Ezt követően az irodalom alapján meghatározott „szűrő” régiók (ROI) felhasználásával az MFB rostjait reprezentáló streamline-ok szelektálása történt meg a már korábban rekonstruált 1 millió streamline közül. Az ALIC-on áthaladó streamline-ok külön is szelektálásra kerültek annak vizsgálata érdekében, hogy az sIMFB-nek megfelelő streamline-ok ezeknek mekkora hányadát képviselik.

4. Eredmények

Subthalamicus régió

A subthalamus vizsgálata során a traktográfiával leírt sLMFB-nek megfelelő rostköteget a vizsgált 19 hemispherium egyikében sem sikerült rostozással azonosítani (100%-ban hiányzott).

Az ansa lenticularis a pedunculus cerebri mentén elkanyarodó és a fasciculus mamillothalamicus-tól közvetlenül lateralisán, a lateralis hypothalamuson át haladó rostköteggént volt felismerhető, melynek legnagyobb része a nucleus rubertől inferomedialisán és a pedunculus cerebellaris superior kereszteződésétől anterior található területről indult és részben kereszteződött a nervus oculomotorius mesencephalont elhagyó rostjaival. Rostralis irányban a rostjai elérték a globus pallidust, a ventralis pallidumot és a substantia innominatát.

A fasciculus lenticularis egy lapszerű, a nucleus subthalamicus dorsalis felszínét borító, több rétegből álló fehérállomány-strukturaként volt felismerhető, melynek rostjai a capsula interna kötegei között átfurakodva érték el a subthalamicus régiót, majd éles kanyarral lateral felé fordulva a fasciculus thalamicus alkotásában vettek részt. Medialis határa elválaszthatatlanul egybeolvadt az ansa lenticularisszal,

ahonnan caudalis irányban több vékony köteg a lemniscus medialishez csatlakozott.

A fasciculus thalamicus egy kevésbé jól definiált köteggként volt felismerhető a nucleus rubertől és fasciculus retroflexustól lateralisán. Alkotásában többnyire bilaterális cerebellaris rostok, valamint a fasciculus lenticularis vett részt.

A lencse formájú STN a fasciculus lenticularis caudalis részétől ventralisan volt azonosítható, melynek medialis csúcsát az ansa lenticularis rostjai fedték be. Ez a terület elválaszthatatlanul egybeolvadt a tőle medialisán elhelyezkedő hypothalamussal és egy innen induló, az ansa lenticularis lateralis részében futó rostköteg a globus pallidus externus (GPe) elülső pólusáig, valamint az ALIC-on keresztül a prefrontalis kéreg irányába volt követhető. Néhány vékony rostköteg a GPe-t elhagyva az ALIC-hoz csatlakozott.

A traktográfiával kapott eredmények erősen függtek az alkalmazott küszöbértéktől [DTI esetén: fractional anisotropy (FA); MSMT-CSD esetén fiber orientation distribution (FOD)], különösen az MSMT-CSD alkalmazása esetén. DTI alkalmazásakor az irodalomban traktográfiával leírt sLMFB a küszöbérték emelése ellenére minden esetben rekonstruálható volt. MSMT-CSD-vel az sLMFB-nek megfeleltethető

streamline-ok száma a küszöbérték emelésével párhuzamosan csökkent, majd a streamline-ok teljesen el is tűntek. Ezzel szemben a csak az ALIC-ban elhelyezett ROI esetén a küszöbérték emelése anatómiailag egyre korrektebb eredményhez vezetett.

Septum verum

A septum verum a septum pellucidumtól ventralisan elhelyezkedő, tőle azonban élesen nem elhatárolható szürkeállomány-területként volt felismerhető a hemisphaeriumok medialis felszínén. Legprominensebb kapcsolata a precommissuralis fornix volt, amely a foramen interventriculare-tól dorsalisán hagyta el a fornix fő kötegét. Kisebb rostkötegek csatlakoztak a cingulumhoz, valamint a fasciculus inferior septi pellucidin keresztül a forceps minorhoz. Leírásra került továbbá a stria medullaris thalami postcommissuralis fornixszal, a thalamus azonos oldali elülső magcsoportjával, illetve az adhesio interthalamicával való kapcsolata, valamint a stria terminalis subcomponensei.

5. Következtetések

Subthalamicus régió

A rostpreparációs vizsgálatok alapján a klasszikusan pallidothalamicus kapcsolatként számon tartott ansa lenticularis nem vesz részt a fasciculus thalamicus alkotásában.

Az MFB egyetlen esetben sem volt jól elhatárolható köteggént azonosítható és valószínűsíthető, hogy monoaminerg rostjai más összeköttetésekhez csatlakozva érik el céljukat.

Az ansa lenticularis rostjai sok szempontból a klasszikus anatómiai irodalomban leírt MFB lefutását tükrözték. Legtöbb rostja a ventralis tegmentalis areából és más középvonali agytörzsi régiókból volt követhető rostralis irányban a lateralis hypothalamuson át többek között a substantia innominata és a ventralis pallidum irányába. Néhány vékony rostkötege a fasciculus lenticularis legmedialisabb rostjaival együtt az STN-től caudalisan a lemniscus medialisához csatlakozott. A feltárt topográfiai viszonyok alapján feltételezhető, hogy az emberi agyban az MFB-t reprezentáló monoaminerg rostok a subthalamicus régióban az ansa és fasciculus lenticularishoz csatlakoznak, amely feltételezést majmokban végzett pályajelöléses vizsgálatok, valamint majom és emberi agyi

mintákon végzett immunhisztokémiai eredmények is alátámasztanak.

A rostozott preparátumok alapján a traktográfiával leírt, sLMFB-nek megfelelő köteg caudalis szakasza anatómiailag az ansa és fasciculus lenticularisnak, míg rostralis része az ALIC-nak felel meg. A traktográfiával végzett vizsgálatok eredményei is azt sugallják, hogy az sLMFB valójában álpozitív streamline-okból álló köteg, mely a főleg DTI alkalmazásakor fokozottan jelenlévő limitáló tényezők (kis térfogategységen belül több irányba futó, kereszteződő rostkötegek) következtében jön létre. Az sLMFB DBS során a stimuláló elektródát a dolgozat eredményei alapján valójában az ansa lenticularis rostjai közé helyezik, hatásosságát feltehetően a hozzá csatlakozó monoaminerg rostok stimulációja okozza, míg a gyakran tapasztalt oculomotorius tüneteket az ansa lenticularisnak a III-as agyideg kilépő rostjaival való kereszteződése magyarázza.

Az STN medialis csúcsa az irodalmi adatokkal összhangban elhatárolhatatlan a szomszédos hypothalamustól („limbic cone region”). Erről a területről számos rost követhető a GPe és az ALIC-on keresztül a prefrontalis kéreg irányába, melyeknek valószínűleg limbicus és asszociatív működésekben van szerepük. A GPe-t elhagyva több vékony rostköteg is

csatlakozott az ALIC-hoz, mely alapján a pallidumnak ezen része fontos kapcsolóállomás lehet az STN és a prefrontalis kéreg között.

Septum verum

A septum verum klinikai jelentőségét potenciális DBS célpontként való alkalmazhatósága adja, mely egyelőre csak állatkísérletek vagy klinikai vizsgálatok keretein belül valósul meg, többnyire biztató eredményekkel. A leendő indikációk között szerepel a terápiarezisztens temporális epilepszia illetve különböző okokból fellépő kognitív problémák.

Egyik legfontosabb és legprominensebb összeköttetése a hippocampussal a fornix precommissuralis rostjain keresztül valósul meg. A rostpreparációk alapján egyes, a septum verumból eredő rostok a cingulumhoz is csatlakoznak, így valószínűsíthető, hogy a subcallosalis cingulum stimulációja során a terápiás hatás létrejöttében ez az összeköttetés is szerepet játszik. A septum pellucidum fasciculus inferiorja szintén a septum verumból ered, melynek rostjai irodalmi adatokkal összevetve valószínűleg a fasciculus superior septi pellucidivel együtt a forceps minor rostjaihoz csatlakozva a prefrontalis kéreggel állnak kapcsolatban.

Egy kevésbé ismert és elfogadott rostkapcsolat a stria medullaris thalami és a postcommissuralis fornix között szintén leírásra került a dolgozatban. Az irodalomban hosszú ideig vitatott létezésű és eredetű összeköttetés létét mind a makroszkópos mind pedig a szövettani eredmények megerősítik. A rostok pontos eredete és végződése, valamint funkcionális jelentőségük jelenleg még nem ismert.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertáció alapját képező közlemény:

Meszaros C, Kurucz P, Baksa G, Alpar A, Ganslandt O, Brandner S, Barany L. Topographical anatomy of the subthalamic region with special interest in the human medial forebrain bundle. J Neurosurg. Published online March 15, 2024;1-11. (IF: 4,1)

A disszertációtól független közlemények:

Barany L, **Meszaros C**, Ganslandt O, Buchfelder M, Kurucz P. Neural and vascular architecture of the septum pellucidum: an anatomical study and considerations for safe endoscopic septum pellucidotomy. J Neurosurg. 2020;133(3). (IF: 5,115)

Kurucz P, **Meszaros C**, Ganslandt O, Buchfelder M, Barany L. The “Valva Cerebri”: Morphometry, Topographic Anatomy and Histology of the Rhomboid Membrane at the Craniocervical Junction. Clin Anat. 2020;33(1). (IF: 2,414)