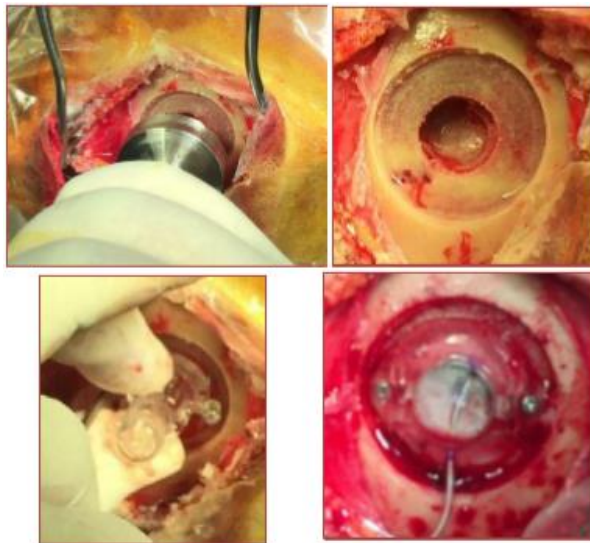


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ  
ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**" Μελέτη της χρήσης της ευρεσιτεχνικής  
φρέζας Talos DBS στα χειρουργεία ασθενών  
που υποβάλλονται σε εν τω βάθει εγκεφαλική  
διέγερση και προτάσεις βελτίωσής της."**



ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΟΥΛΙΝΤΖΗΣ (Α.Μ. 4587)

ΕΠΟΠΤΕΥΟΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΚΑΛΑΡΑΚΗΣ  
.....

ΠΑΤΡΑ – ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2020



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Τ.Ε. του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Δυτικής Ελλάδας και αναφέρεται στη “ Μελέτη της χρήσης της ευρεσιτεχνικής φρέζας Talos DBS στα χειρουργεία ασθενών που υποβάλλονται σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και προτάσεις βελτίωσής της ”.

Στα πλαίσια της πτυχιακής έγινε εκτενής αναφορά στην ιστορική αναδρομή των συστημάτων εγκεφαλογράφησης, στα χαρακτηριστικά τους, την εξέλιξή τους καθώς και μελετήθηκε η ασφάλειά τους και τα επιμέρους στοιχεία τους. Επιπλέον έγιναν αρκετές συγκρίσεις των ανταγωνιστικών μεθόδων.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε ιδιαίτερα τον επιβλέπον καθηγητή Αλέξανδρο Καλαράκη, ο οποίος με την κατάλληλη καθοδήγησή του βοήθησε στη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας. Επιπλέον θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τα μέλη της επιτροπής Σωτήριο Τσίρκα και Γρηγόριο Καμβύσα. Τέλος, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την εταιρία NG MED για τη πολύτιμη βοήθεια στα πιο εξειδικευμένα κομμάτια της παρούσας εργασίας.

**Υπεύθυνη Δήλωση Σπουδαστών:** Οι κάτωθι υπογεγραμμένοι σπουδαστές έχει επίγνωση των συνεπειών του Νόμου περί λογοκλοπής και δηλώνω υπεύθυνα ότι είμαι συγγραφέας αυτής της Πτυχιακής Εργασίας, έχω δε αναφέρει στην Βιβλιογραφία μου όλες τις πηγές τις οποίες χρησιμοποίησα και έλαβα ιδέες ή δεδομένα. Δηλώνω επίσης ότι, οποιοδήποτε στοιχείο ή κείμενο το οποίο έχω ενσωματώσει στην εργασία μου προερχόμενο από Βιβλία ή άλλες εργασίες ή το διαδίκτυο, γραμμένο ακριβώς ή παραφρασμένο, το έχω πλήρως αναγνωρίσει ως πνευματικό έργο άλλου συγγραφέα και έχω αναφέρει ανελλιπώς το όνομά του και την πηγή προέλευσης.

Ο σπουδαστής

*ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΟΥΛΙΝΤΖΗΣ*

.....

(Υπογραφή)



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ευρεία χρήση του DBS (Deep Brain Stimulation), σε επεμβάσεις για κινητικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του Essential Tremor (ET), της ασθένειας του Πάρκινσον και δυστονία, έφερε στην επιφάνεια αρκετές επιπλοκές με ποικιλία στην έντασή τους. Ένας σημαντικός αριθμός επιπλοκών οφείλονται στο εμφυτευμένο υλικό. Δερματικές αλλοιώσεις του κρανίου, με ή χωρίς μόλυνση, αντικατοπτρίζουν μια συχνή επιπλοκή και σε συνδυασμό με τη διόγκωση του τριχωτού της κεφαλής πάνω από τη συσκευή «στερέωσης», η οποία καλύπτει τα ηλεκτρόδια που περνούν από την κρανιοανάτρηση, θεωρούνται ένα σημαντικό πρόβλημα προς λύση.

Δεδομένου ότι αυτές οι επιπλοκές που δημιουργούνται από το πλαίσιο στερέωσης των ηλεκτροδίων αφορούν πάνω από το 30% του συνόλου των επεμβάσεων για τους ασθενείς με λειτουργικά προβλήματα, βρέθηκε μία αποτελεσματική μέθοδος, ώστε να περιοριστεί ο αριθμός των αλλοιώσεων εξαιτίας της διόγκωσης πάνω από την κρανιοανάτρηση.

Στην παρούσα εργασία θα αναλυθεί διεξοδικά αυτή η μέθοδος με την χρήση της φρέζας Talos DBS (Deep Brain Stimulation), θα μελετηθεί η επίδραση της στους ασθενείς καθώς και η χειρουργική διαδικασία τοποθέτησης της. Θα προταθούν βελτιώσεις στην χειρουργική διαδικασία, ώστε να μειωθεί ο χρόνος τοποθέτησης του εμφυτεύματος, καθώς και να βελτιωθεί η αποδοτικότητα της.

# Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α.....	6
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1    Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	1
1.1.1. Γενικά.....	1
1.1.2. Βασικά γάγγλια.....	3
1.1.3. Υποθαλαμικός πυρήνας.....	4
1.2    ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΟΠΗΣ – ΦΡΕΖΕΣ .....	5
1.2.1. Χαρακτηριστικά των φρεζών .....	5
1.2.2. Τύποι φρεζών .....	9
1.2.3. Η χρήση μιας φρέζας .....	11
1.2.4. Αφαίρεση των ρινισμάτων.....	12
1.2.5. Η επιλογή της κατάλληλης φρέζας .....	13
1.3    ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΣΤΟ ΚΡΑΝΙΟ .....	13
1.3.1. Τρυπανισμός ή διάτρηση του κρανίου .....	14
1.3.2. Κρανιακό τρυπάνι.....	15
1.3.3. Κρανιοτομή .....	16
1.3.4. Κρανιεκτομή .....	19
1.3.5. Κρανιοπλαστική .....	22
1.4    ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ DBS .....	24
1.4.1 Νευροφυσιολογικές αρχές του συστήματος DBS.....	26
1.4.2 Η λειτουργική νευροαπεικόνιση του DBS.....	29
1.4.3 Το μοντέλο των μηχανισμών που βασίζονται στο DBS.....	30
1.5    ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ DBS.....	31
1.5.1. Η Νόσος του Πάρκινσον.....	31
1.5.2. Τρέμουλο .....	33

1.5.3. Δυστονία .....	34
1.5.4. Το σύνδρομο Tourette .....	34
1.6 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ DBS .....	35
1.7 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΤΟΥ DBS ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ .....	35
2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ DBS .....	39
2.1 ΝΕΥΡΟΦΙΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ DBS .....	39
2.2 Η ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΕΠΑΦΗΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΜΕ ΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑ .....	40
2.3 DBS ΚΑΙ ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ .....	41
2.3 Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΕΣ ΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ ΜΙΚΡΟΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ.....	46
2.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΡΑΝΙΟΤΟΜΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ .....	47
2.5 ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΛΟΓΩ ΤΩΝ ΚΡΑΝΙΑΚΩΝ ΔΙΑΤΡΙΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΡΕΖΩΝ .....	49
3. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΦΡΕΖΑΣ TALOS.....	55
3.1 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ “TALOS” .....	57
3.2 ΤΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ “TALOS”.....	57
3.3 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΧΕΔΙΩΝ ΤΗΣ ΦΡΕΖΑΣ.....	58
3.2.1 Χρήση της φρέζας για την υποδοχή κρανιακού βύσματος.....	65
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	67
4.1 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69



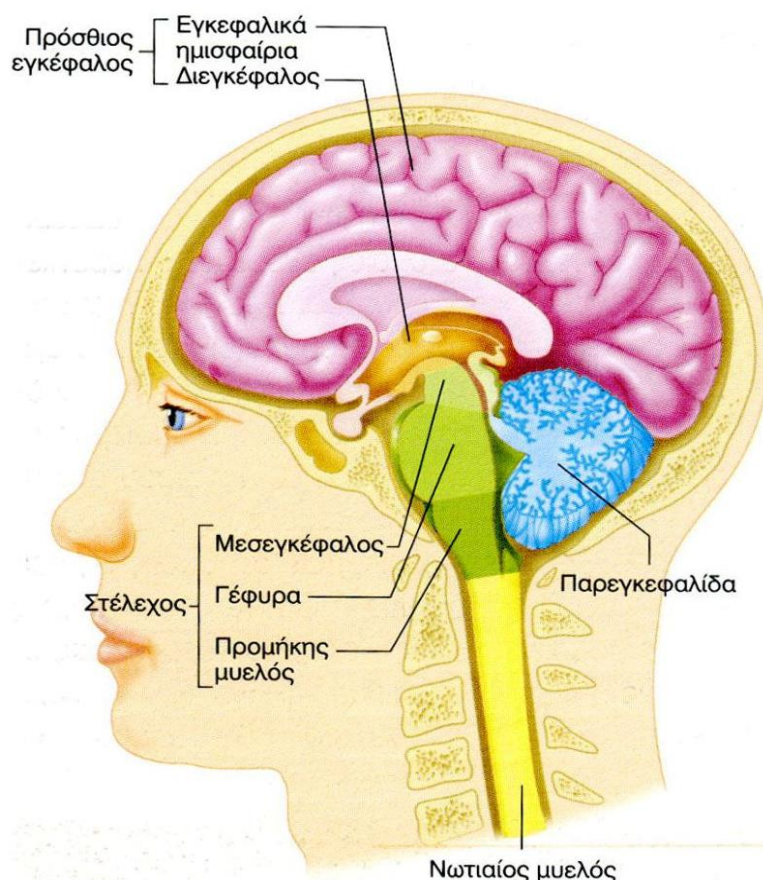


# 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

### 1.1.1. Γενικά

Ο εγκέφαλος αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Βρίσκεται εσωτερικά του κρανίου και περιβάλλεται από τρεις προστατευτικούς υμένες (μήνιγγες). Επιπλέον, τον αποτελούν το εγκεφαλικό στέλεχος και τα ημισφαίρια. Στην εικόνα 1.1 φαίνονται αναλυτικά κάποια από τα τμήματα του εγκεφάλου όπως είναι α) ο πρόσθιος εγκέφαλος ο οποίος χωρίζεται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και το διεγκέφαλο, β) το στέλεχος το οποίο χωρίζεται στο μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό και γ) την παρεγκεφαλίδα Το



Εικόνα 1.1: Τμήματα του εγκεφάλου

Πηγή: boro.gr (2019)

στέλεχος του εγκεφάλου εσωτερικά περιέχει ποικίλα δίκτυα από νευρώνες τα οποία αποτελούν καίρια σημεία ελέγχου όλων των ζωτικών λειτουργιών (π.χ. αναπνοή και αρτηριακή πίεση). Η παρεγκεφαλίδα η οποία βρίσκεται πάνω από τον οπίσθιο εγκέφαλο, είναι σημαντική για τον έλεγχο των κινήσεων.

Ο μεσεγκέφαλος αποτελείται από συμπλέγματα νευρώνων, κάθε ένα από τα οποία χρησιμοποιεί ένα χημικό μεταβιβαστή. Όλα αυτά τα συμπλέγματα νευρώνων ρυθμίζουν τις λειτουργίες του ύπνου. Ο διεγκέφαλος χωρίζεται σε δύο περιοχές, στο θάλαμο και στον υποθάλαμο. Ο θάλαμος μεταφέρει σήματα από τους αισθητήρες του οργανισμού στον εγκεφαλικό φλοιό, ο οποίος με τη σειρά του μεταφέρει αυτά τα μηνύματα στο θάλαμο. Σε αυτή τη λειτουργία, η πληροφορία δε διαχέεται μόνο προς μία συγκεκριμένη κατεύθυνση. Ο υποθάλαμος επιπλέον ελέγχει τις λειτουργίες λήψης υγρών και τροφής καθώς και την απελευθέρωση των απαραίτητων ορμονών οι οποίες εμπλέκονται στις γενετήσιες λειτουργίες.

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούνται από τον πυρήνα, τα βασικά γάγγλια και ένα επιπλέον λεπτό περίβλημα νευρώνων. Τα βασικά γάγγλια βοηθούν στην έναρξη και τον έλεγχο των κινήσεων. Ο εγκεφαλικός φλοιός διαμορφώνεται από διάφορες πτυχές από μέσα προς τα έξω. Αποτελεί το πιο ανεπτυγμένο τμήμα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Στην ανάλυση αυτού του τμήματος παρατηρείται ένας μεγάλος αριθμός άλλων υποστρωμάτων εκ των οποίων καθένα συμβάλει σε διάφορες λειτουργίες (οπτικές, ακουστικές, κινητικές κ.λπ.). Οι κινήσεις της δεξιάς πλευράς του σώματος ελέγχονται από την αριστερή πλευρά του φλοιού και αντίθετα, οι κινήσεις της αριστερής πλευράς ελέγχονται από το δεξιό τμήμα του φλοιού. Τα δύο ωστόσο αυτά μισά του εγκεφάλου επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω μιας δέσμης από ίνες, η οποία ονομάζεται μεσολόβιο.

Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί ο ανθρώπινος εγκέφαλος εξακολουθεί να είναι ένα ανοιχτό ερώτημα και πιο συγκεκριμένα η σχέση μεταξύ δομής και λειτουργίας του. Η ανάπτυξη των τεχνικών της νευροαπεικόνισης, η βελτίωση των μεθόδων της επεξεργασίας και η ανάπτυξη του τομέα της υπολογιστικής νευρολογίας έχουν οδηγήσει τους ερευνητές του εγκεφάλου σε σημείο ώστε να επικεντρωθούν στη σχέση μεταξύ των ανατομικών και λειτουργικών αλληλεπιδράσεων του. Η βασική υπόθεση είναι ότι η ανατομική αρχιτεκτονική του καθορίζει, αλλά όχι αυστηρά, τη δυναμική του δικτύου που τον αποτελεί (Honey C. et al., 2007), που σημαίνει ότι ένα μέρος της λειτουργικής συνδεσιμότητας δεν μπορεί να εξηγηθεί θεωρώντας μόνο την ανατομική συνδεσιμότητα. Αυτή η υπόθεση βασίζεται όχι μόνο σε μελέτες σε ανθρώπους, αλλά επίσης και σε ζώα, με το πλεονέκτημα ότι μπορούν να συσχετιστούν με γενετικές, ιστολογικές και μοριακές μεθοδολογίες. Η θεωρία των δικτύων, η υπολογιστική μοντελοποίηση και η σύνθετη ανάλυση του συστήματος έχουν διαδραματίσει κεντρικούς ρόλους στην διασαφήνιση της σχέσης ανάμεσα στη δομή και τη λειτουργία.

Τα τελευταία χρόνια έχει δημοσιευθεί μια πληθώρα από μελέτες σχετικά με τα μοντέλα συνδεσιμότητας (τόσο σε λειτουργικό όσο και σε ανατομικό επίπεδο σε ζώα αλλά και στον άνθρωπο (Sethi S. et al., 2016) και η σχέση τους με τις νευροεκφυλιστικές καταστάσεις όπως οι νόσοι του Alzheimer, του Πάρκινσον (Rajmohan R. et al., 2017) και της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Dobryakova E. et al., 2017). Ο εγκέφαλος θεωρείται ένα από τα πιο πολύπλοκα συστήματα στο ζωικό βασίλειο, με σύνθετα μοντέλα χρωροχρόνου, στα οποία εξαρτάται ο βαθμός αντιστοιχίας μεταξύ δομικής και λειτουργικής συνδεσιμότητας από τις κλίμακες του χρόνου (Honey C. et al., 2010). Αυτά τα στοιχεία με τη σειρά τους τροποποιούνται συνεχώς με βάση τα ερεθίσματα που εισέρχονται στο σύστημα. Η ανατροφοδότηση που προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ της επεξεργασίας αυτών των

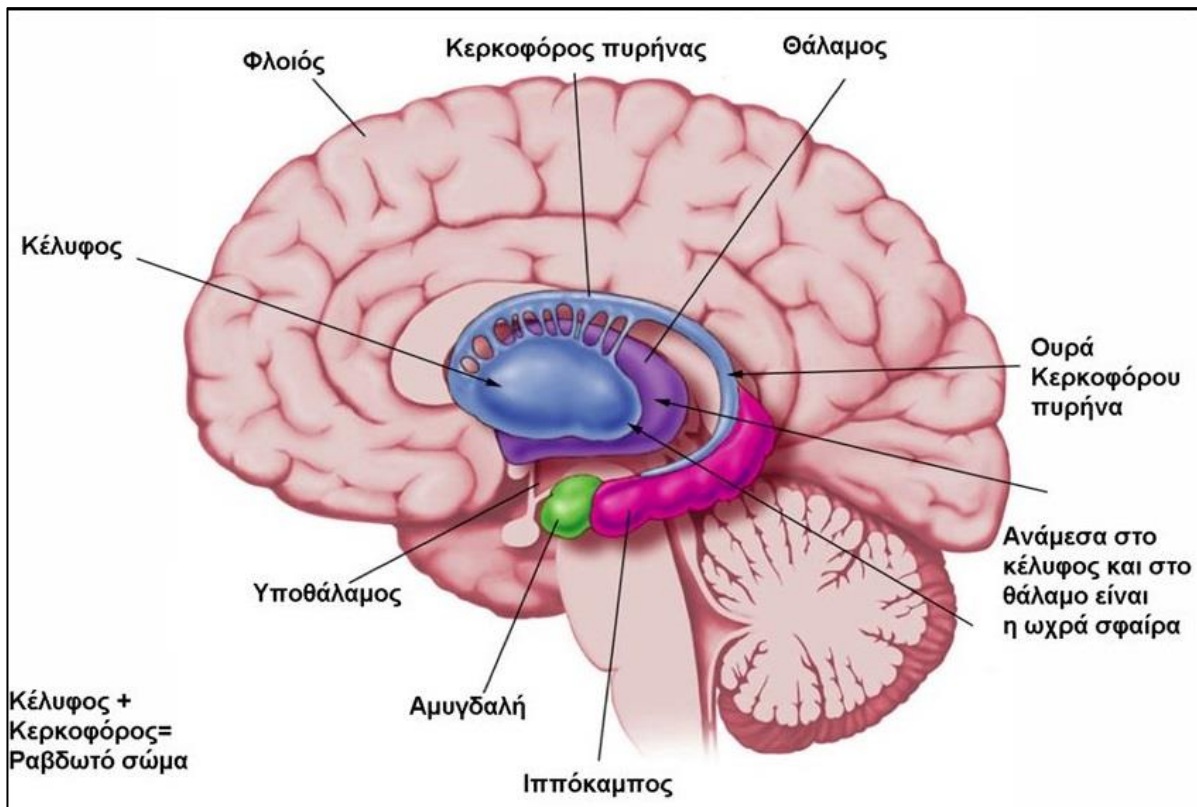
σημάτων και την εμφάνιση των αναφορών έχει ένα αποτέλεσμα λειτουργικό και προσαρμοστικό (το οποίο αναδιαμορφώνεται σε διάφορα οργανωτικά επίπεδα).

Αρκετοί συγγραφείς έχουν δείξει ότι οι ομοιότητες μεταξύ των προσομοιωμένων λειτουργικών αποτελεσμάτων, με την εφαρμογή διαφορετικών τύπων υπολογιστικών μοντέλων και των εμπειρικών λειτουργικών αποτελεσμάτων, (που λαμβάνονται από τις διάφορες λειτουργικές τεχνικές νευροαπεικόνισης), είναι αρκετές όταν η δυναμική του συνολικού δικτύου του εγκεφάλου λειτουργεί σε ένα κρίσιμο σημείο (Deco G., 2014). Αυτό το εύρημα υποστηρίζεται από εμπειρικά στοιχεία, δηλαδή από λειτουργικές τεχνικές νευροαπεικόνισης.

Ωστόσο, η υψηλή εξειδίκευση των μηχανισμών που εξαρτώνται από τη σχέση δομής-λειτουργίας των νευρωνικών συστημάτων είναι σήμερα μια ανεπαρκώς απαντημένη ερώτηση. Υπάρχουν στοιχεία για τη διαφοροποίηση της εν λόγω αλληλεπίδρασης με τη δραστηριότητα και τη συμπεριφορά με την ευρύτερη έννοια. Το πώς όμως λειτουργεί αυτή η ανατροφοδότηση στο πλαίσιο του χρόνου και του χώρου των νευρικών συστημάτων εξακολουθεί να είναι μια μεγάλη ερώτηση. Αυτό περιλαμβάνει πολύπλοκες και αμφιλεγόμενες πτυχές των νευροεπιστημών. Οι μεθοδολογίες για την απόκτηση και της δομικής και της λειτουργικής συνδεσιμότητας δεν εφαρμόζονται πάντα αυστηρά. Η ετερογένεια όσον αφορά τις μεθοδολογικές προσεγγίσεις και τα υπόλοιπα σημεία όπως ο μηχανισμός που οδηγεί στη λειτουργική συνδεσιμότητα και οι χωροχρονικές κλίμακες καθιστούν δύσκολη την κατανόηση και την ερμηνεία της συνάρτησης δομής και λειτουργίας (Batista K. & Fernandez Z., 2017).

### **1.1.2. Βασικά γάγγλια**

Τα βασικά γάγγλια (Εικόνα 1.2) αποτελούν ένα σύνολο συνδεδεμένων πυρήνων οι οποίοι είναι τοποθετημένοι κάτω από το κομμάτι του φλοιού. Πυρήνας στην ουσία νοείται ένα σύμπλεγμα από συνδεδεμένους νευρώνες που βρίσκονται σε μια οριοθετημένη περιοχή του εγκεφάλου. Τα βασικά γάγγλια αποτελούν ένα από τα πιο σημαντικά τμήματα επεξεργασίας του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνα για ένα μεγάλο αριθμό λειτουργιών (έλεγχος της κίνησης, συναισθήματα, κ.λ.π.). Η λειτουργία τους είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον εγκεφαλικό φλοιό και το φλοιονωτιαίο σύστημα. Η μελέτη τους καθίσταται αρκετά πολύπλοκη, καθώς τόσο ως σύστημα αλλά και ως διαχωρισμένοι οι πυρήνες τους παρουσιάζουν ένα μη γραμμικό δυναμικό σύστημα. Κατά τους Squire L. et al. (1996), τα βασικά γάγγλια περιλαμβάνουν τον κεκροφόρο πυρήνα, το κέλυφος, την ωχρά σφαίρα, τη μέλαινα ουσία και τον υποθαλαμικό πυρήνα. Τα βασικά γάγγλια μαζί με την παρεγκεφαλίδα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην κίνηση. Στην ουσία από τον κινητικό φλοιό στέλνονται πληροφορίες στα βασικά γάγγλια και την παρεγκεφαλίδα και από εκεί οι πληροφορίες διαχέονται στο φλοιό μέσα από το θάλαμο. Η έξοδος των βασικών γαγγλίων είναι ανασταλτική ενώ της παρεγκεφαλίδας είναι διεγερτική. Η ισορροπία αυτών των δύο συστημάτων βοηθά στις ομαλές και συντονισμένες κινήσεις.



Εικόνα 1.2: Βασικά γάγγλια

Πηγή: Psychologicalscience.gr (2019)

### 1.1.3. Υποθαλαμικός πυρήνας

Ο υποθαλαμικός πυρήνας αποτελεί μια κυτταρολογικά ομοιογενή περιοχή του εγκεφάλου, αφού συνίσταται σε μεγάλο βαθμό από νευρώνες και δενδρίτες (Carpenter M., 1981). Είναι τοποθετημένος κάτω από το θάλαμο και πάνω από το μεσεγκέφαλο. Οι διαστάσεις των διακλαδώσεων του μοιάζουν ανάμεσα σε πολλά είδη (π.χ. γάτες, ποντίκια, πίθηκους, ανθρώπους, κ.λ.π.) όπως αναφέρεται και από τους Hammond C. και Yelnik J. (1983). Οι τυχόν διαφοροποιήσεις παρατηρούνται κυρίως σε σημεία που αφορούν την εξέλιξη των ειδών και επομένως στις αυξήσεις στους αριθμούς των νευρώνων (άρα και αύξηση στο μέγεθος του πυρήνα). Στους ανθρώπους αλλά και στους πιθήκους οι δενδρίτες παρατηρούνται στα όρια του πυρήνα το οποίο σημαίνει κατά τους Yelnik J. και Pacheron G. (1979), ότι ο πυρήνας στην ουσία επεξεργάζεται και λαμβάνει τα μηνύματα τα οποία τον αφορούν.

Οι περισσότερες πληροφορίες του υποθαλαμικού πυρήνα προέρχονται από το φλοιό, το θάλαμο και την ωχρά σφαίρα (GPe). Τα σημεία που στοχεύονται ως έξοδοι είναι η ωχρά σφαίρα και η μέλαινα ουσία. Με βάση τα ευρήματα σχετικά με την κατανομή των διαφορετικών δικτύων των νευρώνων στο χώρο επικρατεί η υπόθεση ότι ο πυρήνας χωρίζεται σε τρεις διαφοροποιημένες περιοχές. Αυτές αποτελούν την κινητική, τη συνειρμική και τη μεταιχμιακή περιοχή, χωρίς να υπάρχει κάποια αναφορά για τα όρια της καθεμίας από τις άλλες. Κατά τους Mallet L. et al. (2007) ο

υποθαλαμικός πυρήνας μπορεί να αποτελεί τη σύνδεση μεταξύ των κινητικών, γνωστικών και των συναισθηματικών στοιχείων.

## 1.2 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΟΠΗΣ – ΦΡΕΖΕΣ

Οι φρέζες είναι εργαλεία κοπής που χρησιμοποιούνται συνήθως σε μηχανές φρεζαρίσματος ή σε κέντρα κατεργασίας για την εκτέλεση εργασιών φρεζαρίσματος (και περιστασιακά σε άλλα μηχανήματα). Απομακρύνουν το υλικό μέσω της κίνησης τους μέσα στο μηχάνημα (π.χ. μύλος μύτης) ή απευθείας από το σχήμα του κοπτήρα (π.χ. ένα εργαλείο μορφής όπως ένας κοπτήρας).

### 1.2.1. Χαρακτηριστικά των φρεζών

Οι φρέζες (Εικόνα 1.3) έχουν πολλά σχήματα και πολλά μεγέθη. Υπάρχει επίσης μια επιλογή επιχρισμάτων, καθώς και διάφορες επιλογές για τη γωνία κλίσης και τον αριθμό των επιφανειών κοπής.



Εικόνα 1.3: Φρέζες διαφόρων ειδών

Πηγή: [metaltech.com](http://metaltech.com) (2019)

- Σχήμα: Σήμερα στη βιομηχανία χρησιμοποιούνται πολλά τυπικά σχήματα φρεζών.
- Δόντια: Οι αυλακώσεις του άξονα φρεζαρίσματος είναι στην ουσία οι βαθιές ελικοειδείς αυλακώσεις που υπάρχουν πάνω στον κόπτη, ενώ η αιχμηρή λεπίδα κατά μήκος της άκρης της φρέζας είναι γνωστή ως δόντι. Το δόντι κόβει το υλικό και τα θραύσματα αυτού του υλικού απομακρύνονται με την περιστροφή του κοπτήρα. Υπάρχει σχεδόν πάντα ένα δόντι ανά τρυπάνι, αλλά μερικοί κοπτήρες έχουν δύο δόντια ανά τρυπάνι. Οι φρέζες μπορεί να έχουν από ένα έως πολλά δόντια, με τα 2, 3 και 4 σε αριθμό να είναι τα πιο κοινά. Τυπικά, όσο περισσότερα δόντια έχει ένας κόπτης, τόσο πιο γρήγορα μπορεί να αφαιρέσει υλικό. Έτσι, ένας 4-οδοντωτός κόπτης μπορεί να αφαιρέσει υλικό με το διπλάσιο της ταχύτητας ενός κόπτη 2 δοντιών.
- Γωνία έλικας(σπειρώματος): Οι αυλακώσεις μιας φρέζας είναι σχεδόν πάντα ελικοειδείς. Εάν οι αυλακώσεις ήταν ευθείες, ολόκληρο το δόντι θα έπληττε το υλικό ταυτόχρονα, προκαλώντας κραδασμούς και μειώνοντας την ακρίβεια και την ποιότητα της επιφάνειας. Η ρύθμιση των αυλακώσεων υπό γωνία επιτρέπει στο δόντι να εισέλθει σταδιακά στο υλικό, μειώνοντας τους κραδασμούς. Συνήθως, οι κόπτες φινιρίσματος έχουν υψηλότερη γωνία κλίσης (αυστηρότερη έλικα) για να δώσουν ένα καλύτερο φινίρισμα.
- Κοπή στο κέντρο: Μερικές φρέζες μπορούν να τρυπήσουν κατευθείαν (βυθιζόμενες) μέσα στο υλικό, ενώ άλλες δε μπορούν. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα δόντια ορισμένων κοπών δεν φτάνουν μέχρι το κέντρο της όψης του άκρου. Ωστόσο, αυτοί οι κοπτήρες μπορούν να κόψουν προς τα κάτω υπό γωνία 45 μοιρών περίπου.
- Φινίρισμα: Διατίθενται διαφορετικοί τύποι κοπής για την αποκοπή μεγάλων ποσοτήτων υλικού, αφήνοντας ένα «φτωχό» φινίρισμα ή αφαίρεση μικρότερης ποσότητας υλικού, αφήνοντας όμως ένα καλό φινίρισμα (φινίρισμα). Μια φρέζα μπορεί να έχει οδοντωτά δόντια για να σπάσει τα θραύσματα του υλικού σε μικρότερα κομμάτια. Αυτά τα δόντια αφήνουν μια τραχιά επιφάνεια πίσω. Ένας κόπτης φινιρίσματος μπορεί να έχει μεγάλο αριθμό (4 ή περισσότερων) δοντιών για την προσεκτική απομάκρυνση του υλικού. Ωστόσο, ο μεγάλος αριθμός των αυλακώσεων αφήνει λίγα περιθώρια για την αποτελεσματική απομάκρυνση των ρινισμάτων, επομένως αυτές οι φρέζες είναι λιγότερο κατάλληλες για την αφαίρεση μεγάλων ποσοτήτων υλικού.
- Επίστρωση: Οι σωστές επιστρώσεις των εργαλείων μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διαδικασία κοπής αυξάνοντας την ταχύτητα κοπής και τη διάρκεια ζωής του εργαλείου καθώς

βελτιώνουν και το φινίρισμα της επιφάνειας. Το πολυκρυσταλλικό διαμάντι (PCD) είναι μια εξαιρετικά σκληρή επίστρωση που χρησιμοποιείται σε κόπτες που πρέπει να αντέχουν σε υψηλή λειαντική φθορά. Ένα εργαλείο με επικάλυψη PCD μπορεί να διαρκέσει έως και 100 φορές περισσότερο από ένα μη επικαλυμμένο εργαλείο. Ωστόσο, η επικάλυψη δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε θερμοκρασίες άνω των 600 βαθμών °C ή σε σιδηρούχα μέταλλα. Τα εργαλεία μηχανικής επεξεργασίας αλουμινίου μερικές φορές έχουν επικάλυψη από TiAlN<sup>1</sup>. Το αλουμίνιο είναι ένα σχετικά κολλώδες μέταλλο και μπορεί να συγκολληθεί με τα δόντια των εργαλείων, προκαλώντας την άμβλυσή τους. Ωστόσο, τείνει να μην κολλάει όμως στο TiAlN, επιτρέποντας στο εργαλείο να χρησιμοποιείται για πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το αλουμίνιο.

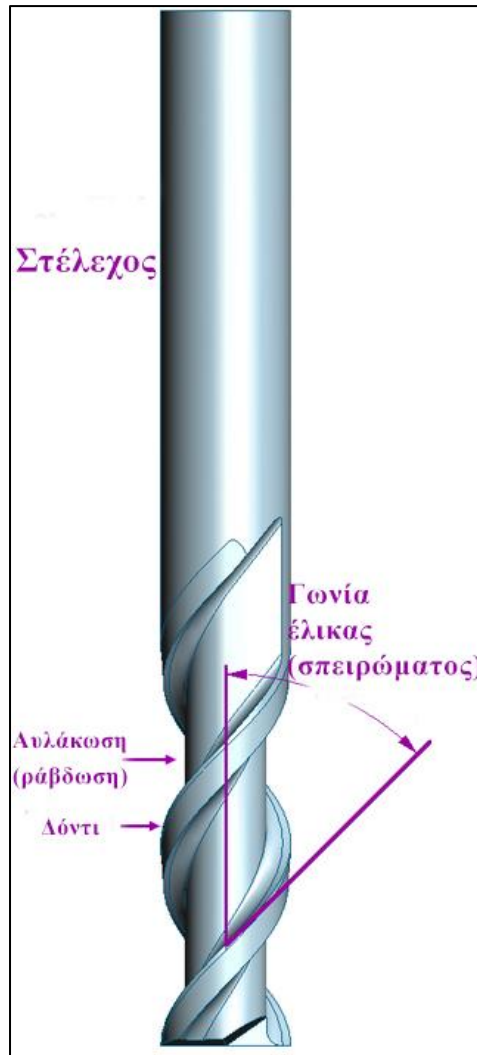
- **Στέλεχος:** Το στέλεχος είναι το κυλινδρικό (μη πτυχωμένο) τμήμα του εργαλείου το οποίο χρησιμοποιείται για να το κρατήσει και να το τοποθετήσει στο στήριγμα του τρυπανιού. Ένα στέλεχος μπορεί να είναι τελείως στρογγυλό και να συγκρατείται λόγω της τριβής ή μπορεί να έχει ένα «Weldon Flat»<sup>2</sup>, όπου μια βιδωτή βίδα, γνωστή και ως κοχλίας, κάνει επαφή σε αυξημένη ροπή χωρίς να γλιστρήσει το εργαλείο. Η διάμετρος μπορεί να είναι διαφορετική από τη διάμετρο του τμήματος κοπής του εργαλείου, έτσι ώστε να μπορεί να κρατηθεί από ένα τυπικό στήριγμα του τρυπανιού.

Στην εικόνα 1.4 αποτυπώνονται τα κύρια χαρακτηριστικά όπως το στέλεχος, η γωνία έλικας, οι αυλακώσεις και τα δόντια της φρέζας.

---

<sup>1</sup> Το νιτρίδιο του αλουμινίου-τιτανίου (TiAlN) ή το νιτρίδιο του τιτανίου του αλουμινίου (AlTiN, για περιεκτικότητες αλουμινίου άνω του 50%) αντιπροσωπεύει μια ομάδα μεταστατών σκληρών επιστρώσεων που αποτελούνται από άζωτο και τα μεταλλικά στοιχεία αλουμινίου και τιτανίου.

<sup>2</sup> Ένα Weldon flat μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να δημιουργήσει πρόσθετη αντοχή στο στήριγμα των εργαλείων. Ο συγκρατητήρας των εργαλείων ασφαλίζει ένα εργαλείο στη θέση του με μια βίδα ρύθμισης που πιέζει σε μια επίπεδη περιοχή στο στέλεχος του εργαλείου. Οι επίπεδες επιφάνειες Weldon προσφέρουν μια καλή αποφυγή της εξαγωγής χάρη στη βίδα ρύθμισης που είναι τοποθετημένη στην επίπεδη στεφάνη. Συχνά θεωρείται ως μια ξεπερασμένη μέθοδος συγκράτησης εργαλείων, αλλά αυτή η μέθοδος είναι πιο αποτελεσματική για μεγαλύτερα και ισχυρότερα εργαλεία.



Εικόνα 1.4:Χαρακτηριστικά φρέζας

Πηγή: [www.wikiwand.com](http://www.wikiwand.com) (2019)



### 1.2.2. Τύποι φρεζών

- «**End mills**» είναι εκείνες οι φρέζες που έχουν δόντια στο ένα άκρο, καθώς και στις πλευρές. Οι λέξεις "end milling" χρησιμοποιούνται γενικά για να αναφερθούν σε κοπτήρες με επίπεδο πυθμένα, αλλά περιλαμβάνουν και στρογγυλεμένους κοπτήρες (που αναφέρονται ως σφαίρες με μύτες) και ακτινωτές. Συνήθως κατασκευάζονται από χάλυβα ή σκυρόδεμα, και έχουν μία ή περισσότερες αυλακώσεις. Είναι το πιο κοινό εργαλείο που χρησιμοποιείται σε ορθή γωνία.
- Οι **τραχιές "end mills"** φρέζες απομακρύνουν γρήγορα μεγάλες ποσότητες υλικού. Αυτό το είδος φρέζας χρησιμοποιεί μια κυματιστή μορφή δοντιών κομμένη στην περιφέρεια. Αυτά τα κυματιστά δόντια δρουν όπως πολλά διαδοχικά κοπτικά άκρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα σχετικά τραχύ φινίρισμα στην επιφάνεια. Κατά τη διάρκεια της κοπής, βρίσκονται σε ταυτόχρονη επαφή με το τεμάχιο εργασίας πολλαπλά δόντια, μειώνοντας τα χτυπήματα και τους κραδασμούς
- Οι **φρέζες που έχουν μύτη σε σχήμα σφαίρας** είναι παρόμοιες με τις φρέζες με σχισμές, αλλά στο τέλος των κοπτικών είναι ημισφαιρικές. Είναι ιδανικές για την κατεργασία τρισδιάστατων μορφών με περιγράμματα σε κέντρα κατεργασίας, όπως για παράδειγμα σε καλούπια. Μερικές φορές αποκαλούνται μύλοι σφαίρας, παρά το γεγονός ότι ο όρος αυτός έχει επίσης ένα άλλο νόημα. Αυτός του «κόπτη με μύτη», ο οποίος αναφέρεται σε έναν κόπτη που έχει ακτίνα γωνίας αρκετά μεγάλη, αν και είναι μικρότερη από τη σφαιρική ακτίνα (μισή διάμετρο κοπής) ενός μύλου σφαιρών (για παράδειγμα, κόπτης διαμέτρου 20 mm με γωνία ακτίνας 2 mm). Αυτή η χρήση είναι ανάλογη με τον όρο κέντρο μύτης που αναφέρεται στα κέντρα τόννου με κολοβώματα.
- Οι «**slab mills**» χρησιμοποιούνται σε διαδικασίες φρεζαρίσματος σε χειροκίνητες οριζόντιες ή καθολικές μηχανές φρεζαρίσματος για τη γρήγορη επεξεργασία μεγάλων επιφανειών. Έχουν αντικατασταθεί από τη χρήση φρεζών προσόψεως με σφυρήλατο καρβίδιο, οι οποίοι στη συνέχεια χρησιμοποιούνται σε κάθετους μύλους ή σε κέντρα κατεργασίας.
- Οι **πλευρικές φρέζες** έχουν σχεδιαστεί με κοπτικά δόντια στην πλευρά τους καθώς και στην περιφέρεια τους. Κατασκευάζονται σε ποικίλες διαμέτρους και πλάτη ανάλογα με την εφαρμογή. Τα δόντια στο πλάι επιτρέπουν στον κόπτη να κάνει μη ισορροπημένες τομές (κόψιμο μόνο από τη μία πλευρά) χωρίς να εκτρέψει τον κόπτη

όπως θα συνέβαινε με ένα κοπτικό πριόνι ή άλλο κοπτικό εργαλείο (χωρίς πλαϊνά δόντια). Οι φρέζες αυτού του είδους ήταν οι πρώτες που αναπτύχθηκαν. Από τη δεκαετία του 1810 έως τουλάχιστον το 1880, αποτελούσαν την πιο κοινή μορφή φρεζαρίσματος.

- Στις περισσότερες περιπτώσεις χρήσης **περιστροφικών φρεζών** υπάρχουν 8 κόπτες που αποτελούνται από γρανάζια τα οποία κόβουν με 12 δόντια.
- «**Hob**» ονομάζονται οι φρέζες οι οποίες χρησιμοποιούνται σε μηχανοκίνητα μηχανήματα για την παραγωγή εργαλείων. Μια διατομή του δοντιού του κόπτη θα δημιουργήσει το απαιτούμενο σχήμα στο τεμάχιο εργασίας, αφού καθοριστεί στις κατάλληλες συνθήκες. Στην ουσία αυτού του είδους οι κοπτήρες βοηθούν στη μορφοποίηση της κατασκευής άλλων εργαλείων.
- Ένας **μύλος προσώπου** είναι μια φρέζα σχεδιασμένη για να στρέφεται σε αντίθεση. Οι κοπτικές ακμές των μύλων προσώπου βρίσκονται πάντοτε κατά μήκος των πλευρών του. Ως εκ τούτου, πρέπει πάντα να κόβει σε μια οριζόντια κατεύθυνση σε ένα δεδομένο βάθος. Επιπλέον τα πολλαπλά δόντια που διαθέτει κατανέμουν την απομάκρυνση των ρινισμάτων.
- Η φρέζα «**fly cutter**» αποτελείται από ένα σώμα στο οποίο εισάγονται ένα ή δύο κομμάτια εργαλείων. Καθώς περιστρέφεται ολόκληρη η μονάδα, τα κομμάτια του εργαλείου παίρνουν ευρείες όψεις. Αυτού του είδους οι φρέζες είναι ανάλογες με τους μύλους προσώπου, καθώς ο σκοπός τους είναι το φρεζάρισμα του «προσώπου» των επιφανειών. Οι μύλοι προσώπου είναι πιο ιδανικοί από διάφορες απόψεις (π.χ. ακαμψία, δυνατότητα ευθυγράμμισης χωρίς να διαταράσσεται η αποτελεσματική διάμετρος της κοπής ή η μετατόπιση του μήκους του εργαλείου, η ικανότητα κοπής), αλλά τείνουν να είναι πιο δαπανηρές, ενώ οι φρέζες «fly cutter» είναι πολύ πιο φθηνές. Οι περισσότερες φρέζες «fly cutter» έχουν απλά ένα κυλινδρικό κεντρικό σώμα που κρατά ένα κομμάτι του εργαλείου. Συνήθως είναι ένα τυπικό εργαλείο περιστροφής που κρατιέται υπό γωνία 30 έως 60 μοιρών. Οι μηχανές κοπής με δύο κομμάτια εργαλείων δεν έχουν "επίσημο" όνομα, αλλά συχνά ονομάζονται διπλοί κοπτήρες «fly cutter» ή κοπτήρες διπλού άκρου.
- Μία φρέζα «**shell mill**» είναι μία από τις διάφορες φρέζες, η κατασκευή της οποίας παίρνει μια αρθρωτή μορφή, με τον κορμό να είναι κατασκευασμένος ξεχωριστά από το σώμα της φρέζας, το οποίο ονομάζεται «κέλυφος» και προσκολλάται στον άξονα μέσω οποιασδήποτε από τις διάφορες τυποποιημένες μεθόδους

σύνδεσης. Δύο είναι οι κυριότεροι λόγοι για αυτό. Αρχικά είναι περισσότερο πρακτικό (και επομένως λιγότερο δαπανηρό) για τον κατασκευαστή να δημιουργεί τα μεμονωμένα κομμάτια ξεχωριστά από το να επεξεργάζονται όλα τα χαρακτηριστικά σε σχέση μεταξύ τους, και δεύτερον ο χρήστης μπορεί να αλλάξει μερικά κομμάτια ενώ θα μπορεί να διατηρήσει άλλα κομμάτια τα ίδια (αντί να αλλάζει ολόκληρη τη μονάδα). Οι περισσότερες φρέζες αυτού του είδους που κατασκευάζονται σήμερα έχουν τη δυνατότητα αναπροσαρμογής για τις ακμές κοπής και έτσι το στέλεχος, το σώμα και τα άκρα κοπής, είναι όλα αρθρωτά εξαρτήματα.

### 1.2.3. Η χρήση μιας φρέζας

Αν και υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι κοπτικών εργαλείων, η κατανόηση του σχηματισμού των θραυσμάτων είναι θεμελιώδους σημασίας για τη χρήση οποιουδήποτε από αυτά. Καθώς περιστρέφεται η φρέζα, το υλικό που πρόκειται να κοπεί τροφοδοτείται σε αυτήν και κάθε δόντι της κόβει ένα μικρό κομμάτι υλικού. Η επίτευξη του σωστού μεγέθους των θραυσμάτων είναι κρίσιμης σημασίας. Το μέγεθος αυτών εξαρτάται από πολλές μεταβλητές:

- **Ταχύτητα κοπής της επιφάνειας ( $V_c$ ):** Αυτή είναι η ταχύτητα με την οποία κάθε δόντι κόβει το υλικό καθώς το εργαλείο (φρέζα) περιστρέφεται. Αυτό μετριέται σε m/min. Τυπικές τιμές για την ταχύτητα κοπής για μερικούς χάλυβες είναι τα 10 m/min έως και τα 60 m/min και για το αλουμίνιο τα 100 m/min έως και τα 600 m/min. Αυτή η μεταβλητή είναι επίσης γνωστή ως "εφαπτόμενη ταχύτητα".
- **Ταχύτητα άξονα ( $S$ ):** Αυτή είναι η ταχύτητα περιστροφής του εργαλείου και μετριέται σε περιστροφές ανά λεπτό (rpm). Οι τυπικές τιμές της κυμαίνονται από εκατοντάδες στροφές ανά λεπτό μέχρι δεκάδες χιλιάδες στροφές ανά λεπτό.
- **Διάμετρος του εργαλείου ( $D$ ):** Η διάμετρος της φρέζας.
- **Αριθμός δοντιών ( $z$ ):** Ο ακριβής αριθμός των δοντιών που έχει η φρέζα
- **Τροφοδοσία ανά δόντι ( $F_z$ ):** Αυτή είναι η απόσταση που το υλικό τροφοδοτείται στον κόπτη καθώς κάθε δόντι περιστρέφεται. Αυτή η μεταβλητή είναι το μέγεθος της βαθύτερης κοπής που θα κάνει το δόντι.

- **Ποσοστό τροφοδοσίας (F):** Αυτή είναι η ταχύτητα με την οποία τροφοδοτείται το υλικό μέσα στον κόπτη. Οι τυπικές τιμές κυμαίνονται από τα 20 mm/min έως τα 5000 mm/min.
- **Βάθος κοπής:** Αυτό είναι το πόσο βαθιά το εργαλείο βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια του υλικού που κόβεται. Αυτό θα είναι το ύψος των ρινισμάτων που παράγονται. Τυπικά, το βάθος κοπής θα είναι μικρότερο ή ίσο με τη διάμετρο του εργαλείου κοπής.

Ο χειριστής χρειάζεται τρεις τιμές: S, F και το Βάθος κοπής όταν αποφασίζει πώς να κόψει ένα νέο υλικό με ένα νέο εργαλείο. Ωστόσο, θα του δοθούν πιθανώς τιμές  $V_c$  και  $F_z$  από τον κατασκευαστή εργαλείων. Τα S και F μπορούν να υπολογιστούν από τους εξής τύπους:

$$S = \frac{V_c}{\pi D} \quad (1.1)$$

$$F = zSF_z \quad (1.2)$$

Παρατηρώντας τον τύπο (1.1) για την ταχύτητα του άξονα, S, μπορεί να φανεί ότι τα μεγαλύτερα εργαλεία απαιτούν χαμηλότερες ταχύτητες άξονα, ενώ τα μικρότερα εργαλεία απαιτούν υψηλές ταχύτητες. Επιπλέον από τον τύπο (1.2) φαίνεται ότι η αύξηση του S ή του z δίνει υψηλότερο ρυθμό τροφοδοσίας F. Ως εκ τούτου, ο χειριστής μπορεί να επιλέξει ένα εργαλείο με το μεγαλύτερο αριθμό δοντιών που θα μπορεί ακόμα να αντιμετωπίσει το φορτίο.

#### 1.2.4. Αφαίρεση των ρινισμάτων

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες της ποιότητας ενός εργαλείου φρεζαρίσματος είναι η ικανότητά του να ασχολείται με τα ρινίσματα τα οποία δημιουργούνται από τη διαδικασία κοπής. Εάν το στρώμα των ρινισμάτων δεν αφαιρεθεί τόσο γρήγορα όσο παράγεται, οι αυλακώσεις θα φράξουν και θα αποτρέψουν την αποτελεσματική κοπή του εργαλείου, προκαλώντας κραδασμούς, φθορά του και υπερθέρμανση. Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την απομάκρυνση τους, συμπεριλαμβανομένου του βάθους και της γωνίας των αυλακώσεων, του μεγέθους και του σχήματος των δοντιών, της ροής ψυκτικού και του περιβάλλοντος υλικού. Μπορεί να είναι δύσκολο να προβλεφθεί, αλλά ένας καλός χειριστής του μηχανήματος θα προσέξει για τη συσσώρευση του στρώματος των ρινισμάτων και θα προσαρμόσει τις συνθήκες φρεζαρίσματος.

### 1.2.5. Η επιλογή της κατάλληλης φρέζας

Η επιλογή ενός εργαλείου φρεζαρίσματος δεν είναι απλή εργασία. Υπάρχουν πολλές μεταβλητές, απόψεις και γνώση που πρέπει να ληφθούν υπόψη, αλλά ουσιαστικά ο χειριστής προσπαθεί να επιλέξει ένα εργαλείο το οποίο θα κόψει το υλικό στις απαιτούμενες προδιαγραφές με το μικρότερο κόστος. Το κόστος της εργασίας είναι ένας συνδυασμός της τιμής του εργαλείου, του χρόνου που χρειάζεται ο μηχανισμός του φρεζαρίσματος, των πιθανών ζημιών που θα προκληθούν και του χρόνου που χρειάζεται ο χειριστής.

**Υλικό:** Οι κοπτήρες υψηλής ταχύτητας από χάλυβα (HSS) είναι οι λιγότερο δαπανηροί και βραχύτεροι. Οι χάλυβες υψηλής ταχύτητας που φέρουν κοβάλτιο, γενικά μπορούν να λειτουργούν κατά 10% ταχύτερα από τον κανονικό χάλυβα υψηλής ταχύτητας. Τα εργαλεία από σφυρήλατο καρβίδιο είναι πιο ακριβά από το χάλυβα, αλλά διαρκούν περισσότερο και μπορούν να περιστραφούν πολύ πιο γρήγορα, έτσι ώστε να αποδειχθούν πιο οικονομικά μακροπρόθεσμα. Τα εργαλεία HSS είναι απολύτως κατάλληλα για πολλές εφαρμογές.

**Διάμετρος:** Τα μεγαλύτερα εργαλεία μπορούν να απομακρύνουν το υλικό γρηγορότερα από τα μικρά, επομένως επιλέγεται συνήθως ο μεγαλύτερος δυνατός κόπτης που θα μπορούσε να χωρέσει στην εργασία. Στο φρεζάρισμα ενός εσωτερικού περιγράμματος ή κοίλου εξωτερικού περιγράμματος, η διάμετρος περιορίζεται από το μέγεθος των εσωτερικών καμπυλών. Η ακτίνα της φρέζας πρέπει να είναι μικρότερη ή ίση με την ακτίνα του μικρότερου τόξου.

**Αυλακώσεις:** Περισσότερες αυλακώσεις επιτρέπουν υψηλότερο ρυθμό τροφοδοσίας, επειδή υπάρχει λιγότερο υλικό το οποίο αφαιρείται ανά αυλάκωση. Επειδή όμως η διάμετρος του πυρήνα αυξάνεται, υπάρχει λιγότερος χώρος για τα ρινίσματα, επομένως πρέπει να επιλεγεί μια ισορροπία.

**Επίστρωση:** Τα επιχρίσματα, όπως το νιτρίδιο του τιτανίου, αυξάνουν επίσης το αρχικό κόστος αλλά μειώνουν τη φθορά και αυξάνουν τη διάρκεια ζωής του εργαλείου. Το TiAlN μειώνει την κόλληση αλουμινίου στο εργαλείο, εξαλείφοντας ακόμα και την ανάγκη λίπανσης πολλές φορές.

**Γωνία έλικας:** Οι υψηλές γωνίες έλικας είναι συνήθως οι καλύτερες για τα μαλακά μέταλλα και οι γωνίες χαμηλής έλικας για τα σκληρά μέταλλα.

## 1.3 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΣΤΟ ΚΡΑΝΙΟ

### 1.3.1. Τρυπανισμός ή διάτρηση του κρανίου

Ο τρυπανισμός, επίσης γνωστός και ως διάτρηση του κρανίου είναι μια χειρουργική παρέμβαση στην οποία δημιουργείται μια οπή στο ανθρώπινο κρανίο, εκθέτοντας τη σκληρά μήνιγγα ή «dura», για να θεραπεύσει προβλήματα υγείας που σχετίζονται με τις ενδοκρανιακές ασθένειες ή για να απελευθερωθεί η συσσώρευση αίματος από έναν τραυματισμό. Μπορεί επίσης να αναφέρεται σε οποιαδήποτε τρύπα που δημιουργείται από άλλες επιφάνειες του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των νυχιών. Συχνά, χρησιμοποιείται για την ανακούφιση της πίεσης κάτω από μια επιφάνεια. Ένα τρυπάνι αλλά και μία φρέζα είναι όργανα που χρησιμοποιούνται για την κοπή ενός στρογγυλού κομματιού οστού του κρανίου.

Στην αρχαιότητα, οι τρύπες δημιουργούνταν στο κρανίο σε ένα άτομο που συμπεριφερόταν με μη φυσιολογικό τρόπο, επειδή οι άνθρωποι πίστευαν ότι εμπεριείχαν κακά πνεύματα. Έχουν ανακαλυφθεί αποδείξεις τρυπανισμού σε ανθρώπινα απολιθώματα από τους νεολιθικούς χρόνους και μετά. Το κόκαλο που τρυπούσαν κρατιόταν από τους προϊστορικούς ανθρώπους και μπορεί να το φορούσαν πιστεύοντας ότι θα κρατήσουν μακριά τα κακά πνεύματα. Τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι ο τρυπανισμός ήταν πρωτόγονη χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης μετά από τραύματα της κεφαλής (Weber J. & Czarnetzki A., 2001) για να απομακρυνθούν τα θρυμματισμένα κομμάτια του οστού από το κάταγμα του κρανίου και να καθαριστεί το αίμα που συχνά συγκεντρωνόταν κάτω από το κρανίο μετά από κάποιο χτύπημα στο κεφάλι. Τέτοιου είδους τραυματισμοί ήταν χαρακτηριστικοί εκείνη την εποχή από τα πρωτόγονα όπλα. Στη σύγχρονη χειρουργική επέμβαση στα μάτια χρησιμοποιείται ένα όργανο τρυπανισμού (π.χ. στη χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης του κερατοειδούς). Η διαδικασία της διάτρησης μιας τρύπας κάτω από ένα νύχι όπως αναφέρθηκε είναι επίσης γνωστή ως τρυπανισμός. Εκτελείται από το γιατρό ή το χειρουργό για να ανακουφίσει τον πόνο που σχετίζεται με το αιμάτωμα (αίμα κάτω από το νύχι). Μια μικρή ποσότητα αίματος διοχετεύεται εκτός σώματος μέσω της οπής και ο πόνος που σχετίζεται με την πίεση εν μέρει μετριάζεται.

Η προμετωπική λευκοτομία, ένας πρόδρομος της λοβοτομής, πραγματοποιούνταν με την κοπή μιας τρύπας στο κρανίο, μέσω της εισαγωγής ενός οργάνου και την καταστροφή κάποιων τμημάτων του εγκεφάλου. Αυτό αργότερα κατέστη περιττό από την ανάπτυξη της λοβοτομής όπου εισαγόταν μια ακίδα μέσω των ματιών.

Ο τρυπανισμός είναι μια θεραπεία που χρησιμοποιείται για επισκληρίδια και υποδόρια αιματώματα και για χειρουργική πρόσβαση για ορισμένες άλλες νευροχειρουργικές διαδικασίες, όπως η παρακολούθηση της ενδοκρανιακής πίεσης κ.λπ. Οι σύγχρονοι χειρουργοί χρησιμοποιούν γενικά τον όρο κρανιοτομή ή κρανιεκτομή για αυτή τη διαδικασία. Το αφαιρούμενο κομμάτι του κρανίου συνήθως αντικαθίσταται το συντομότερο δυνατό. Τα όργανα του τρυπανισμού, τα οποία αντικαθίστανται σήμερα με κρανιακά τρυπάνια, διατίθενται με διάφορες τεχνολογίες, μέσω των οποίων οι χειρουργικές επεμβάσεις είναι λιγότερο τραυματικές από τις κλασικές.

### 1.3.2. Κρανιακό τρυπάνι

Ένα κρανιακό τρυπάνι, επίσης γνωστό και ως κρανιοτόμος (Εικόνα 1.5), είναι ένα εργαλείο για τη διάνοιξη απλών οπών (τρυπανισμός) ή για τη δημιουργία μεγαλύτερων ανοιγμάτων στο κρανίο. Αυτό εκθέτει τον εγκέφαλο και επιτρέπει λειτουργίες όπως η κρανιοτομία και η κρανιεκτομή. Το ίδιο το τρυπάνι μπορεί να χρησιμοποιηθεί χειροκίνητα ή ηλεκτρικά και αποτελείται κυρίως από ένα μπράτσο και το κυρίως τρυπάνι-φρέζα που είναι ένα κοφτερό εργαλείο που έχει μορφή παρόμοια με τη βίδα του Αρχιμήδη<sup>3</sup>. Το όργανο αυτό πρέπει να εισαχθεί στο τσοκ του τρυπανιού για να δημιουργήσει οπές και να αφαιρέσει υλικά. Το εργαλείο του τρυπανισμού είναι γενικά εφοδιασμένο με συμπλέκτη που αποσυνδέεται αυτόματα μόλις αγγίζει ένα μαλακότερο ιστό, αποτρέποντας έτσι την επαφή με τη σκληρά μήνιγγα. Για μεγαλύτερα ανοίγματα, ο κρανιοτόμος είναι ένα χειρουργικό εργαλείο που αντικατέστησε τα χειροκίνητα πριόνια σε κρανιοτομές από τη δεκαετία του 1980.



Εικόνα 1.5:Κρανιοτόμος ή κρανιακό τρυπάνι

Πηγή: Wikipedia.org (2019)

---

<sup>3</sup> Ο κοχλίας του νερού, γνωστός και ως βίδα του Αρχιμήδη ή γνωστός και ως βιδωτή αντλία, ή αιγυπτιακός κοχλίας, είναι μια μηχανή που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά νερού από ένα χαμηλότατο σώμα νερού σε σχισμές άρδευσης. Το νερό αντλείται στρέφοντας μια βιδωτή επιφάνεια μέσα σε ένα σωλήνα. Οι βίδες του Αρχιμήδη χρησιμοποιούνται επίσης για υλικά όπως οι σκόνες και οι κόκκοι. Αν και συνήθως αποδίδεται στον Αρχιμήδη, η συσκευή είχε χρησιμοποιηθεί στην Αρχαία Αίγυπτο πολύ πριν από την εποχή του.

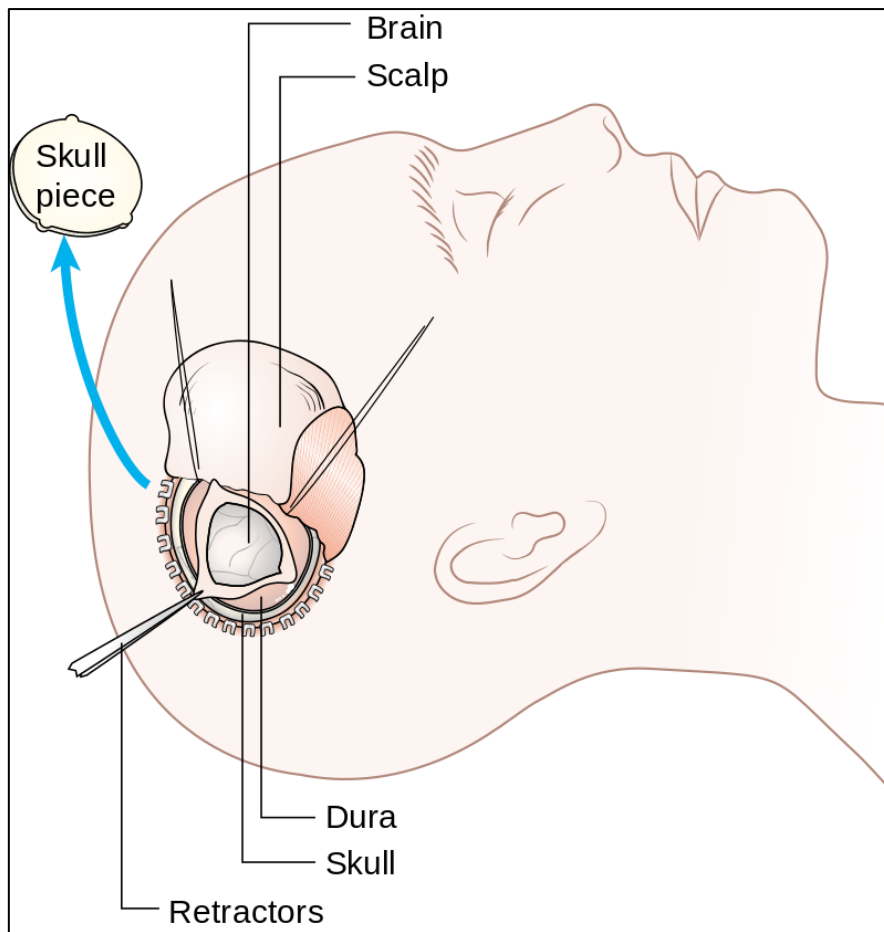
Ένα κρανιακό τρυπάνι χρησιμοποιείται σήμερα για τις επεμβάσεις της νευροχειρουργικής. Η διαδικασία του τρυπανισμού όπως αναφέρθηκε, εφαρμόζεται σε ασθενείς που υποφέρουν, για παράδειγμα από ένα εγκεφαλικό τραύμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητο να δημιουργηθεί μια τρύπα στο κρανίο για να υπάρξει πρόσβαση στη σκληρά μήνιγγα ή στον εγκέφαλο και να απαλλαχθεί από την εγκεφαλική πίεση ή τους θρόμβους του αίματος. Με τη χρήση των σύγχρονων τύπων κρανιακών τρυπανιών, οι χειρουργοί είναι σε θέση να δημιουργούν οπές στη δομή των οστών χωρίς να τραυματίζουν τον υποκείμενο εγκεφαλικό ιστό. Στα περισσότερα τέτοια εργαλεία, η άκρη τους αποτελείται από μια σπειροειδή λεπίδα που πλαισιώνεται από μια διάταξη προστασίας με ένα γωνιακό οδηγό κρανίου που στηρίζεται στο εσωτερικό στρώμα του οστού του κρανίου. Ο προστατευτικός σκελετός ανύψωσης σπρώχνει τη σκληρά μήνιγγα προς τα κάτω, ενώ το τρυπάνι κινείται προς τα εμπρός, αποτρέποντας έτσι τη διάσπασή του.

Το χειροκίνητο τρυπάνι χρησιμοποιείται ελάχιστα σήμερα. Ο περιστρεφόμενος στρόφαλος είναι συνήθως συνδεδεμένος με διάφορα δόντια που ασκούν πίεση στο κρανίο. Αυτό το συγκεκριμένο τρυπάνι δε συνδέεται με καμία εξωτερική τροφοδοσία. Έχει ένα προσαρμοσμένο πώμα βασισμένο στη ρύθμιση και όπου το οστό είναι το πιο παχύ, απεμπλοκάρει ώστε να αποφευχθεί η βύθισή του. Οι χειρουργοί χρησιμοποιούν αυτό το τρυπάνι με το χέρι χωρίς άλλες διαδικασίες. Οι χειρουργοί που χρησιμοποιούν ένα τρυπάνι με το χέρι συχνά πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ την πίεση του άνω σώματος. Αντίστοιχα το ηλεκτρικό τρυπάνι τροφοδοτείται είτε από μπαταρία, είτε μέσω κάποιας άλλης πηγής ηλεκτρικής ενέργειας.

Ένας ακόμη διαδεδομένος τύπος τρυπανιού είναι το πνευματικό τρυπάνι του κρανίου. Ο πνευματικός κινητήρας είναι γνωστός για τη μεγάλη ταχύτητά του, που καθιστά τη χειρουργική επέμβαση πολύ πιο εύκολη και ταχύτερη. Πρωθείται από την επέκταση του πεπιεσμένου αέρα. Η χρήση αυτού του είδους μηχανισμού έχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως η ευκολία στη χρήση υψηλών ταχυτήτων. Χάρη στην ανώτερη ροπή στρέψης, αυτό το σύστημα έχει εξαιρετική απόδοση και είναι απαραίτητο για πολύπλοκες εργασίες. Η χειρουργική επέμβαση διαρκεί λιγότερο χρόνο από το συνηθισμένο και έτσι οι ασθενείς δαπανούν λιγότερο χρόνο υπό την επήρεια της αναισθησίας. Οι πνευματικοί κρανιοτόμοι υψηλής ταχύτητας συνήθως λειτουργούν από 40.000 έως και 80.000 rpm. και έχουν διευκολύνει σημαντικά τις ενδοκρανικές προσεγγίσεις στη νευροχειρουργική.

### **1.3.3. Κρανιοτομή**





Εικόνα 1.6: Κρανιοτομή

Πηγή: <https://en.wikipedia.org> (2019)

Η κρανιοτομή (Εικόνα 1.6) είναι μια χειρουργική επέμβαση στην οποία αφαιρείται προσωρινά ένα κομμάτι οστού από το κρανίο για να υπάρξει πρόσβαση στον εγκέφαλο.

Οι κρανιοτομές είναι συχνά κρίσιμες ενέργειες που εκτελούνται σε ασθενείς που πάσχουν από εγκεφαλικές αλλοιώσεις ή τραυματικές εγκεφαλικές βλάβες (TBI) και μπορούν επίσης να επιτρέψουν στους γιατρούς να εμφυτεύσουν χειρουργικά εγκεφαλικούς διεγέρτες για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον, της επιληψίας, του παρεγκεφαλιδικού τρέμουλου κ.λ.π.

Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται επίσης ευρέως στη νευροεπιστήμη για την εξωκυτταρική καταγραφή, την εγκεφαλική απεικόνιση και για νευρολογικούς χειρισμούς όπως είναι η ηλεκτρική διέγερση. Πρέπει να αναφερθεί ότι αυτές οι διαδικασίες χρησιμοποιούνται για την πρόσβαση στον ιστό του εγκεφάλου.

Η κρανιοτομή διακρίνεται από την κρανιεκτομή (στην οποία δεν αντικαθίσταται αμέσως το πτερύγιο του κρανίου, επιτρέποντας στον εγκέφαλο να διογκωθεί, μειώνοντας έτσι την ενδοκρανιακή πίεση) και από τον τρυπανισμό δηλαδή τη δημιουργία μιας οπής στο κρανίο, πάνω από τη σκληρά μήνιγγα.

Η κρανιοτομή σε έναν ασθενή συνήθως εκτελείται υπό γενική αναισθησία, αλλά μπορεί επίσης να γίνει με τον ασθενή ξύπνιο χρησιμοποιώντας ένα τοπικό αναισθητικό. Η διαδικασία, τυπικά, δε συνεπάγεται σημαντική δυσφορία για τον ασθενή. Σε γενικές γραμμές, μια κρανιοτομή θα προηγείται από μια σάρωση με μαγνητική τομογραφία η οποία παρέχει μια εικόνα του εγκεφάλου που χρησιμοποιεί ο χειρουργός για να σχεδιάσει την ακριβή θέση για την απομάκρυνση των οστών και την κατάλληλη γωνία πρόσβασης στις σχετικές περιοχές του εγκεφάλου. Η ποσότητα του κρανίου που πρέπει να αφαιρεθεί εξαρτάται από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης που εκτελείται. Το πτερύγιο των οστών απομακρύνεται ως επί το πλείστον με τη βοήθεια των κρανιοφόρων τρυπανιών και κρανιοσωμάτων και στη συνέχεια αντικαθίσταται με πλάκες τιτανίου και βίδες ή άλλες μορφές στερέωσης (σύρματα, ράμματα κ.λ.π.) μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης. Σε περίπτωση που το οστό υποδοχής δεν αποδέχεται την αντικατάστασή του, τότε αντικαθίσταται από ένα τεχνητό τεμάχιο κρανίου.

Περίπου το 0,8-1,5% των ατόμων που υποβάλλονται σε κρανιοτομή στη συνέχεια πάσχουν από βακτηριακή μηνιγγίτιδα ή ιογενή μηνιγγίτιδα (Van de Beek D. et al., 2010). Ο πόνος μετά την κρανιοτομή είναι συχνός και μέτριος έως σοβαρός. Αυτός ο πόνος έχει ελεγχθεί μέσω της χρήσης διηθήσεων στο τριχωτό της κεφαλής, και της χρήσης μορφίνης η οποία είναι πιο αποτελεσματική στην παροχή αναλγησίας.

Υπάρχει άμεσος συσχετισμός των λοιμώξεων (κυρίως μηνιγγίτιδα) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κρανιοτομία ανεξάρτητα από τη χρήση περιεγχειρητικών στεροειδών. Τουλάχιστον το 40% των ασθενών γίνεται πιο ευαίσθητο σε τουλάχιστον μία λοίμωξη, δημιουργώντας περισσότερους αλληλένδετους παράγοντες κινδύνου στην πορεία.

Η έξοδος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF<sup>4</sup>) συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης μηνιγγίτιδας λόγω μιας σειράς παραγόντων. Οι πιο συνήθεις είναι μολύνσεις προ-παρακέντησης, η μετεγχειρητική διαρροή CSF, η έλλειψη εμπειρίας από το νευροχειρουργό, η πρόωρη γέννηση (νεαρή ηλικία) αλλά και η προχωρημένη ηλικία.

Ο τρόπος με τον οποίο εκτελούνται τα χειρουργεία σε κάθε ασθενή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την καθαριότητα του χώρου. Μόλις τα βακτήρια διεισδύσουν στην περιοχή, η διαδικασία γίνεται πιο περίπλοκη. Το δέρμα είναι ιδιαίτερα απαραίτητο να αντιμετωπιστεί επειδή είναι ένα εξωτερικό όργανο. Το ξύσιμο του σημείου της τομής μπορεί εύκολα να δημιουργήσει μια λοίμωξη εξαιτίας του ότι δεν υπάρχει εμπόδιο μεταξύ του υπαίθριου αέρα και του τραύματος. Εκτός από τις γρατζουνιές, το έλκος και οι ιστοί του χνουδιού κοντά στο σημείο της διακλάδωσης οδηγούν επίσης σε οδούς ευαισθησίας στη λοίμωξη. Είναι επίσης σύνηθες να παρέχεται στους ασθενείς για επτά ημέρες ειδική φαρμακευτική αγωγή μετά από τη συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση.

#### 1.3.4. Κρανιεκτομή

Η αποσυμπιεστική κρανιεκτομή (Εικόνα 1.7) είναι μια νευροχειρουργική διαδικασία στην οποία ένα τμήμα του κρανίου αφαιρείται για να επιτρέψει τη διόγκωση του αίματος του εγκεφάλου χωρίς αυτός να συμπιεστεί.

Εκτελείται σε θύματα εγκεφαλικού τραύματος, εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων καταστάσεων που σχετίζονται με την αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Η χρήση αυτής της χειρουργικής επέμβασης είναι αμφιλεγόμενη.

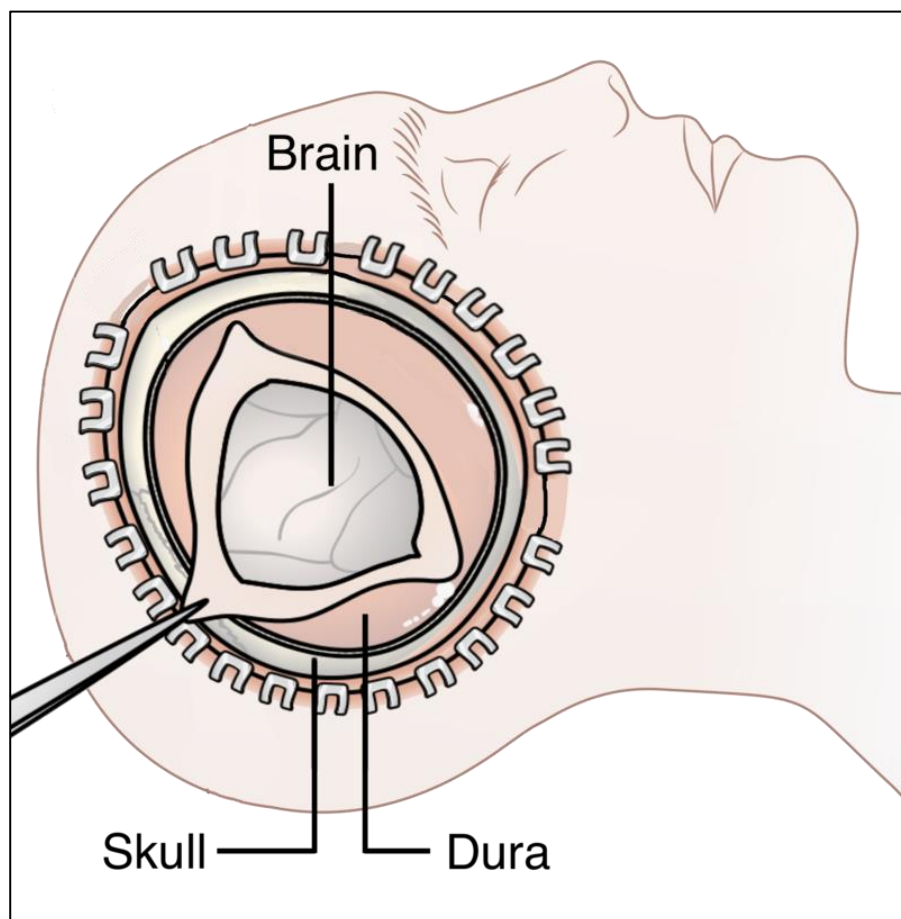
Η διαδικασία εξελίχθηκε από μια πρωτόγονη μορφή χειρουργικής, γνωστή όπως αναφέρθηκε ως τρυπανισμός. Η παλαιότερη διαδικασία, ενώ ήταν κοινή στις προϊστορικές εποχές, έχασε τους οπαδούς της υπέρ άλλων, λιγότερο επεμβατικών θεραπειών όπως αυτές αναπτύχθηκαν. Αν και εξακολουθούσε να εκτελείται με κάποια συχνότητα πριν από τον εικοστό αιώνα, η αναζωπύρωση της στη σύγχρονη μορφή κατέστη δυνατή μόνο με την ανάπτυξη εξειδικευμένων εργαλείων κοπής ακριβείας, κρανιακών εκπαιδεύσεων και εξελιγμένης μετεγχειρητικής φροντίδας (όπως για παράδειγμα τα αντιβιοτικά).

Αν και η διαδικασία θεωρείται ως έσχατη λύση, ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα μειώνοντας την ενδοκρανιακή πίεση (ICP), δηλαδή την πίεση μέσα στο κρανίο (Aarabi B., 2006). Η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση είναι συχνά εξουθενωτική ή θανατηφόρα, επειδή προκαλεί συμπίεση του εγκεφάλου και περιορίζει την εγκεφαλική ροή του αίματος. Ο στόχος της αποσυμπιεστικής κρανιεκτομής είναι η μείωση αυτής της πίεσης. Το τμήμα του κρανίου που αφαιρείται ονομάζεται φτερό ή πτερύγιο των οστών. Οι Skoglund T. et

---

<sup>4</sup> Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) είναι ένα διαυγές, άχρωμο σωματικό υγρό που βρίσκεται στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Παράγεται από εξειδικευμένα κύτταρα που βρίσκονται στα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών του εγκεφάλου και απορροφάται στις αραχνοειδείς κοκκώσεις. Υπάρχουν περίπου 125 ml CSF ανά πάσα στιγμή και περίπου 500 ml παράγονται καθημερινά. Το CSF λειτουργεί ως ρυθμιστικό διάλυμα, παρέχοντας βασική μηχανική και ανοσολογική προστασία στον εγκέφαλο μέσα στο κρανίο. Το CSF εξυπηρετεί επίσης μια ζωτική λειτουργία στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής ροής του αίματος.

aI. (2006) έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερο είναι το απομακρυνόμενο οσφυϊκό τμήμα, τόσο περισσότερο μειώνεται η ICP.



Εικόνα 1.7: Κρανιεκτομή

Πηγή: <https://en.wikipedia.org> (2019)

Μετά από μια κρανιεκτομή, ο κίνδυνος τραυματισμού του εγκεφάλου αυξάνεται, ιδιαίτερα όταν ο ασθενής θεραπευτεί και αρχίσει να κινείται ξανά. Επομένως, πρέπει να ληφθούν ειδικά μέτρα για την προστασία του εγκεφάλου, όπως η χρήση ειδικού κράνους ή η χρήση ενός προσωρινού εμφυτεύματος στο κρανίο.

Όταν ο ασθενής έχει επουλωθεί επαρκώς, το άνοιγμα στο κρανίο κλείνεται συνήθως με μια κρανιοπλαστική. Αν είναι δυνατόν, το αρχικό θραύσμα του κρανίου διατηρείται μετά την κρανιεκτομή εν όψει της κρανιοπλαστικής.

Στον πίνακα 1.1 παρατηρούνται οι κύριες διαφορές ανάμεσα στη διαδικασία της κρανιοτομής και σε αυτή της κρανιεκτομής.

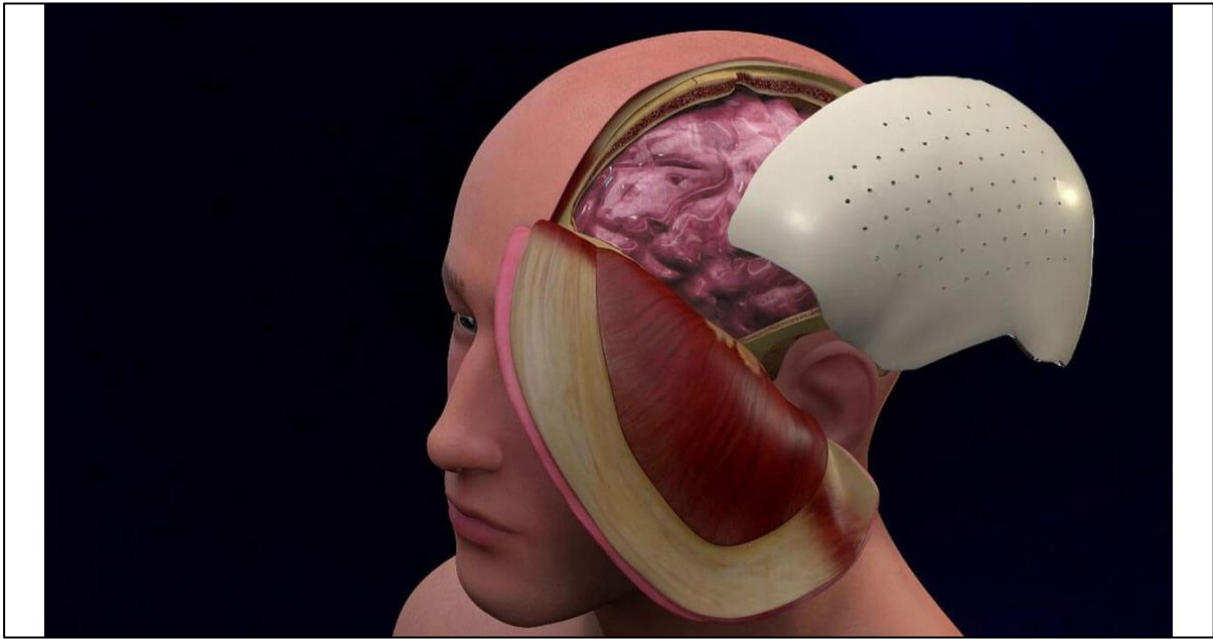
*Πίνακας 1.1 Κύριες διαφορές Κρανιοτομής και Κρανιεκτομής*

<b>Κρανιοτομή</b>	<b>Κρανιεκτομή</b>
Το φτερό ή πτερύγιο των οστών απομακρύνεται χειρουργικά και αργότερα επιστρέφει στο κρανίο μετά από τη χειρουργική επέμβαση.	Το φτερό ή πτερύγιο των οστών απομακρύνεται χειρουργικά αλλά δεν επιστρέφει στο κρανίο μετά από χειρουργική επέμβαση.
Συχνά εκτελείται έτσι ώστε ο εγκέφαλος να μπορεί να προσεγγιστεί για περαιτέρω χειρουργική επέμβαση.	Συχνά εκτελείται για να ανακουφίσει την πίεση στον εγκέφαλο.

### **1.3.5. Κρανιοπλαστική**

Η κρανιοπλαστική (Εικόνα 1.8) είναι μια χειρουργική αποκατάσταση ενός ελαττώματος ή μιας παραμόρφωσης ενός κρανίου. Η κρανιοπλαστική είναι παρατηρήσιμη από τα αρχαία χρόνια. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αρχαίοι χειρουργοί

ασκούσαν την κρανιοπλαστική χρησιμοποιώντας πολύτιμα μέταλλα και κολοκύθες. Οι πρώιμοι χειρουργικοί συγγραφείς, όπως ο Ιπποκράτης και ο Γαληνός, δεν ανέφεραν την κρανιοπλαστική και τελικά δεν είχε αναφερθεί μέχρι τον 16ο αιώνα όπου βρέθηκε μια χρυσή πλάκα του Φαλλόπιου. Το πρώτο οστικό μόσχευμα καταγράφηκε από τον Job Janszoon van Meekeren, ο οποίος το 1668 σημείωνε ότι το οστό των σκύλων χρησιμοποιήθηκε για την αποκατάσταση ενός ελαττώματος σε έναν άνδρα. Η επόμενη πρόοδος στην κρανιοπλαστική ήταν το πειραματικό υπόβαθρο στην οστική μεταμόσχευση, η οποία εκτελούνταν στα τέλη του 19ου αιώνα.



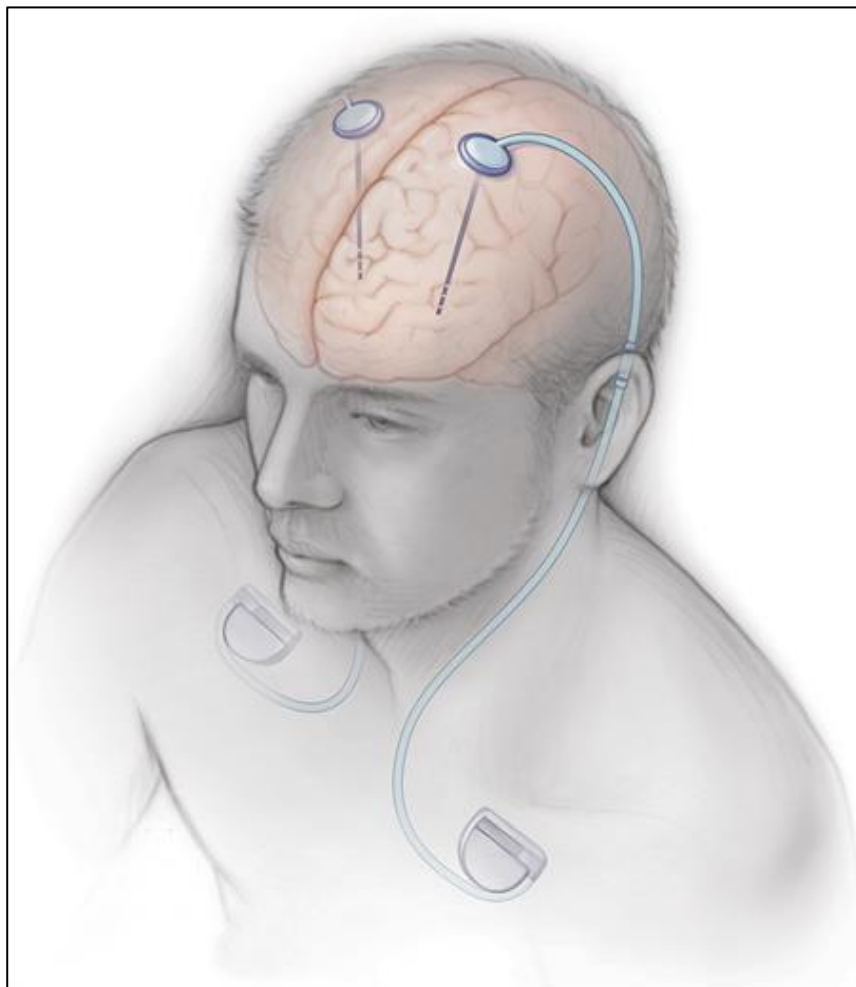
Εικόνα 1.8: Κρανιοπλαστική

Πηγή: <https://highimpact.com/exhibits/cranioplasty> (2019)

Η χρήση αυτομοσχευμάτων στην κρανιοπλαστική έγινε δημοφιλής στις αρχές του 20ού αιώνα. Η καταστροφική φύση του πολέμου του 20ού αιώνα παρείχε την ώθηση στην αναζήτηση εναλλακτικών μετάλλων και πλαστικών για την κάλυψη μεγάλων κρανιακών ελαττωμάτων. Τα μεταλλικά υποκατάστατα των οστών έχουν αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό πλέον από τα σύγχρονα πλαστικά. Το πολυμερές (PMMA) εισήχθη το 1940 και είναι σήμερα το πιο κοινό υλικό που χρησιμοποιείται. Η έρευνα στην κρανιοπλαστική κατευθύνεται τώρα στη βελτίωση της ικανότητας του ξενιστή να αναγεννήσει τα οστά. Οι σημερινοί νευροχειρουργοί, κρανιοπλαστικοί, γναθοπλαστικοί και πλαστικοί χειρουργοί, πρέπει να γνωρίζουν πώς εξελίχθηκε η τεχνική της «επισκευής μιας τρύπας στο κεφάλι του ασθενούς». Οι τεχνικές 3-D χρησιμοποιούνται συχνά για την επεξεργασία των μεγεθών της πλάκας. Από το 2014, μια ομάδα χειρουργών του Johns Hopkins εισήγαγε μια νέα τεχνική της περικρανιακής-οστικής κρανιοπλαστικής σε μια προσπάθεια να βελτιώσει τα αποτελέσματα και να ελαχιστοποιήσει τις επιπλοκές (Gordon C. et al., 2014).

## 1.4 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ DBS

Η βαθιά εγκεφαλική διέγερση (DBS) είναι ένα σύστημα το οποίο αποτελείται από μια νευροχειρουργική διαδικασία που περιλαμβάνει την τοποθέτηση μιας ιατρικής συσκευής σε έναν ασθενή που ονομάζεται νευροδιεγέρτης (μερικές φορές αναφέρεται και ως «βηματοδότης του εγκεφάλου»), η οποία στέλνει ηλεκτρικούς παλμούς μέσω εμφυτευμένων ηλεκτροδίων (Εικόνα 1.9) σε συγκεκριμένους στόχους στον εγκέφαλο για τη θεραπεία διαταραχών κίνησης, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Πάρκινσον, του Essential Tremor το οποίο στο εξής θα ονομάζεται τρέμουλο και τη δυστονία. (Kringelbach M. et al., 2007). Ενώ οι βασικές αρχές και οι μηχανισμοί του δεν είναι πλήρως κατανοητοί, το DBS μεταβάλλει άμεσα την εγκεφαλική δραστηριότητα με ελεγχόμενο τρόπο (Hammond C et al., 2008). Το DBS έχει εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων ως θεραπεία για τη νόσο του Πάρκινσον από το 1997. Το DBS εγκρίθηκε για τη δυστονία το 2003, για την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD) το 2009 και για την επιληψία το 2018. Το DBS επιπλέον, έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές ως πιθανή θεραπεία για το χρόνιο πόνο για διάφορες συναισθηματικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.



Εικόνα 1.9 Εμφυτευμένα ηλεκτρόδια

Πηγή: clevelandclinic 3/9/2019



Η ρύθμιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας μέσω της άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης του εγκεφάλου είχε ήδη χρησιμοποιηθεί από το 1870, όταν αποδείχθηκε ότι η ηλεκτρική διέγερση του κινητικού φλοιού σε σκύλους μπορεί να προκαλέσει την κίνηση των άκρων (Fritsch, G. & Hitzig, E., 1870). Η ηλεκτρική διέγερση εισήχθη ως εργαλείο για τη βελτίωση των νευροχειρουργικών διαδικασιών στον άνθρωπο από το 1884 (Gildenberg, P. L., 2005). Στη σύγχρονη εποχή, η εμφύτευση βηματοδοτών με σκοπό το DBS σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου έχει γίνει η βάση εξαιρετικά επιτυχημένων θεραπειών που ανακουφίζουν από τα συμπτώματα ανθεκτικών στην θεραπεία διαταραχών όπως ο χρόνιος πόνος (Owen, S. et al., 2006), η νόσος του Πάρκινσον (Bittar R. G. et al. 2005) και η δυστονία (Vidailhet, M. et al., 2005). Παρά τη μακρά ιστορία της χρήσης αυτού του συστήματος, δεν είναι ακόμα σαφές πώς λειτουργεί το DBS. Παρόλα αυτά, η μεταγραφική έρευνα συνέβαλε στην αποσαφήνιση όχι μόνο των νευρικών μηχανισμών και των στόχων που αποτελούν τη βάση των επιδράσεων του DBS, αλλά και των θεμελιωδών λειτουργιών του εγκεφάλου που επηρεάζονται από τις διαταραχές για τις οποίες χρησιμοποιείται το DBS. Οι Kringelbach M. et al. (2007) εξέτασαν τα στοιχεία από τις νευροφυσιολογικές καταγραφές στα ζώα και τους ανθρώπους, επιπρόσθετα δεδομένα που αφορούν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών καθώς και τα ευρήματα από λειτουργικές μελέτες νευροαπεικόνισης που σχετίζονται με το DBS. Μέσω αυτού συνέθεσαν ένα μοντέλο των νευρικών μηχανισμών σε επίπεδο συστημάτων του DBS. Ο τρόπος με τον οποίο αναπτύχθηκαν οι στόχοι του εγκεφάλου για το DBS εστίαζε στον υποθαλαμικό πυρήνα (STN) και τον πεντουκλεοπονικό πυρήνα του εγκεφάλου (PPN). Το DBS και οι ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές σε ζώα έχουν μεταφραστεί στην ανάπτυξη κλινικών παρεμβάσεων στον άνθρωπο. Επιπλέον, εξέτασαν κάποιες από τις μελλοντικές δυνατότητες βελτίωσης και επέκτασης της χρήσης του DBS.

Το σύστημα της βαθιάς εγκεφαλικής διέγερσης (DBS) αποτελείται από τέσσερα μέρη:

- Αγωγούς (λεπτά μονωμένα σύρματα) που καταλήγουν σε ηλεκτρόδια που εμφυτεύονται στον εγκέφαλο
- Μια μικρή συσκευή που μοιάζει με βηματοδότη, που ονομάζεται γεννήτρια παλμών, που δημιουργεί τους ηλεκτρικούς παλμούς
- Καλώδια προέκτασης που φέρουν ηλεκτρικούς παλμούς από τη συσκευή και είναι προσαρτημένοι στα καλώδια που εμφυτεύονται στον εγκέφαλο
- Χειροκίνητη συσκευή προγραμματισμού που ρυθμίζει τα σήματα της συσκευής και μπορεί να απενεργοποιήσει και να ενεργοποιήσει τη συσκευή.

Κατά τη διαδικασία προετοιμασίας του ασθενή για το DBS συνίσταται η τοποθέτηση ενός μικρο-ηλεκτροδίου στην υποθαλαμική περιοχή, βαθιά στον εγκέφαλο. Η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου είναι ζωτικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων και την αποτροπή των δυσμενών επιδράσεων. Η τοποθέτηση του επιτυγχάνεται μέσω δύο σταδίων. Αρχικά μέσω μίας προεγχειρητικής ιατρικής απεικόνισης του ασθενούς μέσω της χρήσης ενός «χάρτη» του εγκεφάλου για τον προσδιορισμό των συντεταγμένων του στόχου και της βέλτιστης τροχιάς για το

ηλεκτρόδιο. Στο δεύτερο στάδιο, ο ασθενής μεταφέρεται στο χειρουργείο όπου ένα μακρο-ηλεκτρόδιο προσαρτημένο σε ένα λεπτό σύρμα εισάγεται στον εγκέφαλο σύμφωνα με την προγραμματισμένη τροχιά. Ωστόσο, ο συνδυασμός της μετατόπισης του εγκεφάλου και μιας ορισμένης ανακρίβειας στην ακριβή θέση της περιοχής όπου στοχεύεται, απαιτεί τον έλεγχο της περιοχής δίπλα στον προγραμματισμένο στόχο για τη βελτιστοποίηση της τοποθέτησης του ηλεκτροδίου. Αυτός ο έλεγχος πραγματοποιείται με καταγραφή της δραστηριότητας του εγκεφάλου μέσω της χρήσης του μικρο-ηλεκτροδίου όπως αναφέρθηκε. Ολόκληρη αυτή η διαδικασία απαιτεί αρκετές ώρες και όταν τελικά προσδιοριστεί η σωστή περιοχή τότε παραμένει στη θέση του το μικρο-ηλεκτρόδιο και ασφαρίζεται στο κρανίο. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας προκύπτουν δύο σημαντικά προβλήματα. Πρώτον, το στάδιο του σχεδιασμού δεν λαμβάνει υπόψη την αλλαγή του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ανάλογα με το εύρος της μετατόπισης του εγκεφάλου, η αποτελεσματική θέση του ηλεκτροδίου μπορεί να είναι αρκετά απομακρυσμένη από τη σχεδιαζόμενη θέση (5 mm ή και περισσότερο) όπως αναφέρεται από τους *Munckhof P. et al.* (2010) που απαιτεί εκτεταμένη χαρτογράφηση της περιοχής για τον προσδιορισμό της τελικής θέσης. Κατά συνέπεια, αυτό το στάδιο της διαδικασίας συνήθως διαρκεί αρκετές ώρες ενώ ο ασθενής είναι ξύπνιος, αυξάνοντας την πιθανότητα επιπλοκών λόγω του αριθμού των εισαγωγών των ηλεκτροδίων που φθάνουν στη στοχευόμενη περιοχή (*Obeso J. et al.*, 2001). Το δεύτερο πρόβλημα, που συνδέεται επίσης με το εύρος της μετατόπισης του εγκεφάλου, λαμβάνει χώρα αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες μετά την επέμβαση. Όπως ήδη αναφέρθηκε μπορεί να εμφανιστεί μια μετατόπιση και παραμόρφωση του ηλεκτροδίου μετά το χειρισμό, καθώς ο εγκέφαλος επιστρέφει στην αρχική του θέση. Αυτό εμποδίζει την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας επειδή η ανοδική μετατόπιση του ηλεκτροδίου μπορεί να αποτύχει να διεγείρει κατάλληλα την υποθαλαμική περιοχή.

Στο σύστημα DBS λοιπόν, τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στις στοχευμένες περιοχές του εγκεφάλου. Τα ηλεκτρόδια αυτά συνδέονται με σύρματα σε έναν τύπο συσκευής βηματοδότη (που ονομάζεται εμφυτεύσιμη γεννήτρια ερεθισμάτων) τοποθετημένη κάτω από το δέρμα του θώρακα κοντά στην κλείδα. Μόλις ενεργοποιηθεί, η γεννήτρια παλμών στέλνει συνεχείς ηλεκτρικούς παλμούς στις περιοχές στόχου στον εγκέφαλο, τροποποιώντας την ανώμαλη δραστηριότητα σε εκείνη την περιοχή του εγκεφάλου που προκαλεί τα συμπτώματα. Το σύστημα της βαθιάς εγκεφαλικής διέγερσης λειτουργεί δηλαδή με τον ίδιο τρόπο όπως ένας βηματοδότης για την καρδιά. Στην πραγματικότητα, η βαθιά εγκεφαλική διέγερση αναφέρεται ως "βηματοδότης για τον εγκέφαλο". Οι ηλεκτρικοί παλμοί που παράγονται στο διεγέρτη στην ουσία προκαλούν μια ηλεκτρική διέγερση στις στοχευμένες περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με τον έλεγχο της κίνησης, εμποδίζοντας τη μετάδοση των μη φυσιολογικών νευρικών σημάτων που προκαλούν τρέμουλο και διάφορα άλλα συμπτώματα όπως αυτά της νόσου του Parkinson. Ένα από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι η αντιμετώπιση είναι δυνατή και στα δύο τμήματα του εγκεφάλου με σκοπό τη μείωση των αρνητικών επιπλοκών και στα δύο μέρη του σώματος.

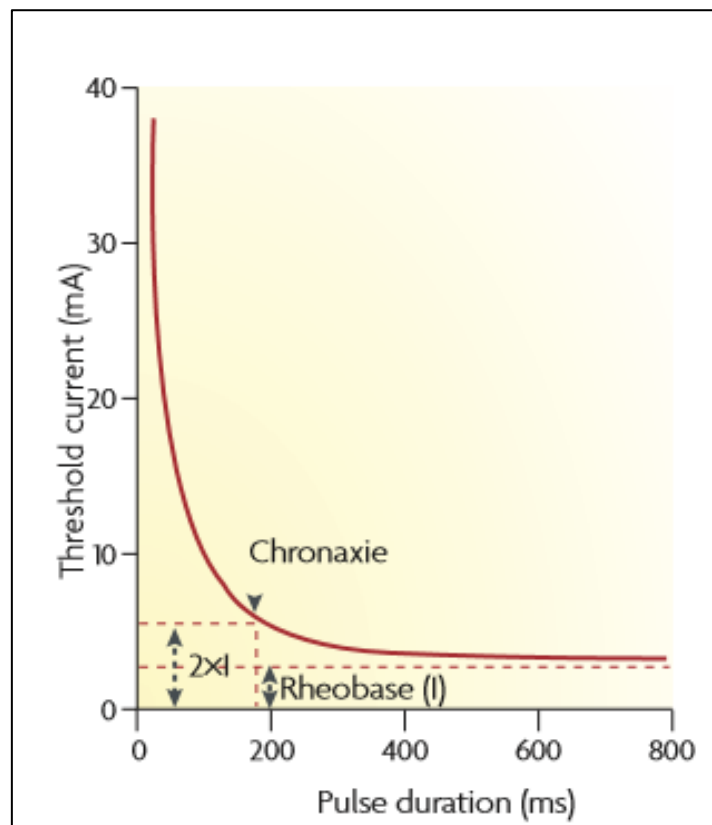
#### **1.4.1 Νευροφυσιολογικές αρχές του συστήματος DBS**

Παραδοσιακά, το σημείο εκκίνησης για την κατανόηση των μηχανισμών του DBS ήταν η σύγκριση των αποτελεσμάτων της διέγερσης μιας συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου με τα θεραπευτικά αποτελέσματα των νευροχειρουργικών

βλαβών. Αυτό παρουσιάζει το γενικό ερώτημα αν το DBS αναστέλλει ή διεγείρει τους νευρώνες. Το DBS τόσο του φυσιολογικού όσο και του νοσούντος εγκεφάλου εξαρτάται κατά βάση από μια σειρά παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων των φυσιολογικών ιδιοτήτων του εγκεφαλικού ιστού, οι οποίες μπορεί να αλλάξουν με την κατάσταση της νόσου, τις παραμέτρους διέγερσης (συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων και των χρονικών χαρακτηριστικών) και τη γεωμετρική διαμόρφωση του ηλεκτροδίου και τον περιβάλλοντα ιστό.

Οι φυσιολογικές ιδιότητες και πιο συγκεκριμένα οι ηλεκτρικές ιδιότητες του φυσιολογικού και του νοσούντος εγκεφαλικού ιστού εξαρτώνται από την παρουσία διαφορετικών τύπων νευρώνων και υποστηρικτικών νευρογλοιακών κυττάρων, τα οποία χρησιμοποιούν διαφορετικούς τύπους διαύλων ιόντων με μεταβλητές τάσεις στις ευαίσθητες ιδιότητες. Οι μυελοποιημένοι άξονες είναι τα πιο ευερέθιστα νευρικά στοιχεία (McIntyre C., 2004). Η επίδραση του DBS στα διάφορα νευρικά στοιχεία εξαρτάται από τη μη γραμμική σχέση μεταξύ της διάρκειας διέγερσης (πλάτος παλμού) και του εύρους (τάσης ή ρεύματος) που είναι απαραίτητο για την διέγερση του νευρικού στοιχείου (Ranck J., 1975). Το ελάχιστο ρεύμα που είναι απαραίτητο για την διέγερση ενός νευρικού στοιχείου με μακρά διάρκεια διέγερσης ονομάζεται «ρεοβάση» (το όριο εύρους). Η «χροναξία» είναι ο χρόνος ο οποίος αποτελεί το ελάχιστο χρονικό διάστημα για να διεγερθεί ένα νευρικό στοιχείο χρησιμοποιώντας τη μισή ένταση που προκαλεί μια απόκριση. Η χροναξία των μυελοποιημένων αξόνων είναι περίπου 30-200  $\mu\text{s}$ , ενώ οι χροναξίες των κυτταρικών σωμάτων και «δενδριτών» είναι σημαντικά μεγαλύτερες, περίπου 1-10 ms. Αυτό σημαίνει ότι με τις κανονικές παραμέτρους του DBS, οι αποκρίσεις προκύπτουν από τη δραστηριότητα των αφαιρούμενων αξόνων και όχι από τα κυτταρικά σώματα (Holsheimer J., 2000).

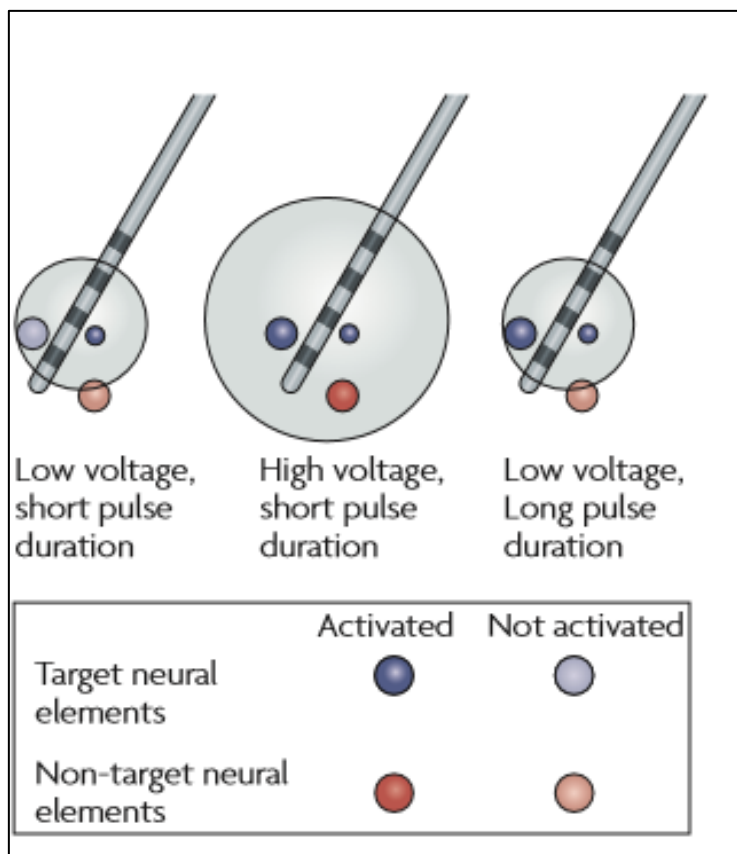
Υπάρχει μια μη γραμμική σχέση μεταξύ της διάρκειας παλμού και του ρεύματος (Εικόνα 1.10) που είναι απαραίτητες για τη διέγερση ενός νευρικού στοιχείου. Το ρεύμα ρήξης ( $I$ ) είναι το ελάχιστο ρεύμα που απαιτείται για την διέγερση του νευρικού στοιχείου με ένα μακρύ πλάτος παλμού.



Εικόνα 1.10 Διάγραμμα διάρκειας παλμού και ρεύματος

Η χρονοξία είναι η διάρκεια του παλμού που απαιτείται για να προκαλέσει το διπλάσιο ρεύμα «ρεοβάσης» και μπορεί να προσδιοριστεί από την καμπύλη διάρκειας αντοχής. Τυπικές τιμές αυτού είναι περίπου τα 30-200  $\mu$ s για τους μυελοποιημένους άξονες και περίπου 1-10 ms για τα κυτταρικά σώματα και τους δενδρίτες. Αυτό σημαίνει ότι οι μυελικοί άξονες είναι τα πιθανότερα νευρικά στοιχεία που επηρεάζονται από το DBS.

Στην εικόνα 1.11 αποτυπώνονται τα πρακτικά αποτελέσματα της σχέσης μεταξύ της τάσης και της διάρκειας του παλμού στα νευρικά στοιχεία. Η τάση εφαρμόζεται από ένα ηλεκτρόδιο του DBS που τυπικά έχει τέσσερις απαγωγές (γκρι μπάρες). Το DBS με χαμηλή τάση (αριστερά) ενεργοποιεί μόνο ορισμένα από τα στοχευόμενα νευρικά στοιχεία (σκούρο μπλε), ενώ τα περισσότερα στοχευόμενα (ανοιχτό μπλε) και όλα τα μη στοχευόμενα νευρικά στοιχεία (ανοικτό κόκκινο) δεν ενεργοποιούνται. Η αύξηση της τάσης (μεσαία) θα ενεργοποιήσει τόσο τα στοχευόμενα όσο και τα μη στοχευόμενα στοιχεία (σκούρο μπλε και σκούρο κόκκινο), ενώ η αύξηση της διάρκειας του παλμού (δεξιά) θα ενεργοποιήσει τα στοιχεία στόχου αλλά όχι τα στοιχεία στόχευσης.



Εικόνα 1.11 Ηλεκτροφυσιολογικές αρχές βαθιάς εγκεφαλικής διέγερσης (DBS).

Πηγή: Kringelbach M. et al. (2007)

Οι γενικές παράμετροι της θεραπευτικής διέγερσης του DBS προέρχονται κυρίως από δοκιμές και σφάλματα, από τις σχεδόν άμεσες επιδράσεις, για παράδειγμα, σε τρόμο, ακαμψία, βραδυκινησία, παραισθησία και χρόνιο πόνο σε

ασθενείς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (Volkman J., 2002). Οι ακριβείς παράμετροι του DBS, συμπεριλαμβανομένου του εύρους του ερεθίσματος, της διάρκειας και της ζώνης των συχνοτήτων, ποικίλλουν ανάλογα με τη θεραπεία και με τη στοχευμένη περιοχή του εγκεφάλου. Με τους περισσότερους εμπορικά διαθέσιμους διεγέρτες, αυτές οι παράμετροι μπορούν να αλλάξουν και να ρυθμιστούν εξωτερικά με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, η τεχνολογία επιτρέπει μόνο τη συνεχή διέγερση ανοιχτού βρόχου, η οποία δεν είναι προσαρμοστική και δε λαμβάνει υπόψη τη συνεχή νευρική ανατροφοδότηση από τον κάθε ασθενή. Αντίθετα, μόνο η τρέχουσα κατάσταση της συμπεριφοράς του ασθενούς χρησιμοποιείται ως ένδειξη για τον τρόπο εξωτερικής αλλαγής των παραμέτρων. Αυτό δεν είναι πάντα αποτελεσματικό και η τεχνική αυτή μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες λόγω της διέγερσης. Κατά κάποιον τρόπο λοιπόν, η κατάσταση της τεχνολογίας αυτής, είναι όπως των τεχνολογιών της καρδιακής βηματοδότησης πριν από 20 χρόνια και ο τομέας αυτός είναι ευρέως ανοικτός για περαιτέρω καινοτομία.

Η γεωμετρική διαμόρφωση των νευρικών στοιχείων σε σχέση με το ηλεκτρόδιο επηρεάζει τις επιδράσεις της διέγερσης στα τοπικά και απομακρυσμένα νευρικά στοιχεία. Για παράδειγμα, οι προσανατολισμοί των τοπικών νευρικών στοιχείων όπως οι νευράξονες και το κυτταρικό σώμα είναι σημαντικά καθοριστικοί παράγοντες της νευρικής απόκρισης. Επιπλέον, οι επιδράσεις στα απομακρυσμένα νευρικά στοιχεία εξαρτώνται από την απόσταση μεταξύ των νευρικών στοιχείων και του ηλεκτροδίου. Τόσο η ρεοβάση όσο και η χροναξία αυξάνονται ανάλογα με την απόσταση, πράγμα που σημαίνει ότι η ανταπόκριση των περισσότερων απομακρυσμένων στοιχείων μειώνεται όσο αυξάνεται η απόσταση από το ηλεκτρόδιο. Έτσι, το μέγεθος της διέγερσης δεν είναι ένας σταθερός κύλινδρος γύρω από το ηλεκτρόδιο διέγερσης, αλλά μάλλον ποικίλλει ανάλογα με τη θέση του ηλεκτροδίου και τις ιδιότητες του περιβάλλοντος νευρικού ιστού. Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται κανονικά σε κλινικές ρυθμίσεις οδηγούν στη διέγερση μεγάλου όγκου νευρικών ιστών. Για παράδειγμα, η μοντελοποίηση των αποτελεσμάτων διέγερσης στον υποθαλαμικό πυρήνα έχει δείξει ότι πιθανότατα δεν περιορίζεται μόνο σε αυτό το σημείο, το οποίο είναι και σύμφωνο με τις γνωστές παρενέργειες του DBS. Η σχετική συνεισφορά των παραπάνω τριών παραμέτρων στις επιδράσεις του DBS στην τοπική και στην ολική εγκεφαλική δραστηριότητα έχει αξιολογηθεί πειραματικά σε ανθρώπους αλλά και σε ζώα μέσω άμεσων νευρικών εγγραφών (Hashimoto T. et al, 2003), νευροχημείας (Boulet S. et al., 2006) και λειτουργικών μεθόδων νευροαπεικόνισης. Επιπλέον, η υπολογιστική μοντελοποίηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δοκιμή και την πρόβλεψη των επιδράσεων του DBS σε προσομοιωμένα νευρικά στοιχεία.

#### **1.4.2 Η λειτουργική νευροαπεικόνιση του DBS**

Αν και οι άμεσες νευρικές εγγραφές και μετρήσεις απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών ήταν χρήσιμες στη χαρτογράφηση των λεπτομερών τοπικών επιδράσεων του DBS, είναι επίσης σημαντικό να διασαφηνιστούν οι αντιδράσεις ολόκληρου του εγκεφάλου που προκαλούνται από το DBS και αυτό πρόσφατα έγινε δυνατό μέσω της λειτουργικής νευροαπεικόνισης. Οι τεχνικές νευροαπεικόνισης όπως η «PET» και η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού<sup>5</sup> (fMRI)

---

<sup>5</sup> Μαγνητική τομογραφία (MRI): Είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη λήψη εικόνων του ζωντανού ιστού. Χρησιμοποιεί παλμούς ραδιοσυχνοτήτων και κλίσεις μαγνητικού πεδίου. Η αρχή του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού χρησιμοποιείται για την αναδημιουργία

μπορούν να μετρήσουν έμμεσα μεταβολές στη νευρική δραστηριότητα καταγράφοντας μεταβολές σε συναφείς παράγοντες, όπως τη ροή αίματος, την οξυγόνωση του αίματος και την κατανάλωση γλυκόζης. Επί του παρόντος δεν είναι απολύτως σαφές πόσο καλά αυτές οι έμμεσες μετρήσεις συσχετίζονται με τις διάφορες πλευρές της νευρικής δραστηριότητας, αλλά έχει σημειωθεί κάποια πρόοδος στην κατανόηση αυτών των συσχετισμών υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες (Lauritzen M., 2005). Επιπλέον, είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι αυτές οι μέθοδοι συνεπάγονται μια σειρά παραδοχών που μπορεί ή δεν μπορεί να αποδειχθούν σημαντικές για την ερμηνεία των επακόλουθων αποτελεσμάτων.

Μελέτες με τη χρήση fMRI ενέχουν κίνδυνο για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το σύστημα DBS, καθώς τα ισχυρά μαγνητικά πεδία που εμπλέκονται στο fMRI θα επηρεάσουν τις ενεργές γεννήτριες παλμών και ηλεκτρόδια του DBS. Επιπλέον, αν και είναι δυνατή η χρήση fMRI για τη σάρωση των ασθενών αυτών (Uitti R., 2002), μπορεί να υπάρχουν σημαντικά προβλήματα που σχετίζονται με τη χρήση του σήματος από το «αίμα-οξυγόνο» ή όπως λέγεται, σήμα «BOLD»<sup>6</sup> ως μέτρηση, καθώς η φασματοσκοπία της εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας έχει δείξει σημαντικές διακυμάνσεις στην οξυγόνωση του αίματος στο μετωπιαίο φλοιό μετά από υποθαλαμική και θαλαμική διέγερση (Sakatani K., 1999). Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν μελετάται το fMRI σε δέκτες του συστήματος DBS, καθώς παρατηρήθηκε έντονη θέρμανση, υψηλή επαγόμενη τάση και ακόμη και σπινθήρας ως ελαττώματα στο συνδετικό καλώδιο. Παρά τα προβλήματα και τους κινδύνους, έχει δημοσιευθεί μία αναφορά περιπτώσεων του fMRI που περιγράφει τη διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα σε έναν ασθενή με νόσο του Πάρκινσον και αυτή η έκθεση έδειξε αύξηση του σήματος BOLD στις πρωτεύουσες περιοχές και μείωση του σήματος BOLD σε συμπληρωματικές περιοχές κατά τη διάρκεια της διέγερσης (Stefurak T. et al., 2003).

#### **1.4.3 Το μοντέλο των μηχανισμών που βασίζονται στο DBS**

Οι διαθέσιμες νευροφυσιολογικές αποδείξεις για τους νευρικούς και τους μηχανισμούς δράσης του DBS μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή ορισμένων γενικών συμπερασμάτων, αν και πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφορές μεταξύ των ειδών, των τύπων των κυττάρων και των πειραματικών ρυθμίσεων καθιστούν δύσκολη τη γενίκευση των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις διαφορετικές μελέτες.

Τα αποτελέσματα του DBS εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις παραμέτρους που αναφέρονται παραπάνω. Διαφέρουν με τις εγγενείς φυσιολογικές ιδιότητες, με τις παραμέτρους της διέγερσης (συμπεριλαμβανομένης της συχνότητας, του εύρους, του πλάτους και της διάρκειας του παλμού), με τη γεωμετρική διαμόρφωση του περιβάλλοντος νευρικού ιστού και με την ειδική ανατομία της στοχευόμενης περιοχής. Το DBS επηρεάζει πολλαπλά νευρικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων των μυελοποιημένων αξόνων και, σε μικρότερο βαθμό, των κυτταρικών σωμάτων. Τα αποδεικτικά στοιχεία για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών που προκαλούνται από το DBS είναι αντιφατικά και φαίνεται ότι η επίδραση του DBS στις περιφερικές

---

εικόνων χαρακτηριστικών του ιστού (για παράδειγμα, πυκνότητα πρωτονίων ή παραμέτρους διάχυσης του νερού).

<sup>6</sup> (Σήμα «BOLD»). Τοπικές αλλαγές στην αναλογία ανάμεσα στο οξυγονωμένο αίμα στον εγκέφαλο, όπως μετράται με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία. Αυτή η αναλογία μεταβάλλεται σε απόκριση στη νευρική δραστηριότητα, επομένως το σήμα BOLD ή η αιμοδυναμική απόκριση υποδεικνύει τη θέση και το μέγεθος της νευρικής δραστηριότητας.

περιοχές του εγκεφάλου είναι πολύπλοκη αλλά κυρίως ανεξάρτητη από τα τοπικά αποτελέσματα των ιστών.

Υπάρχει λοιπόν καλύτερη οπτική ώστε να εξεταστούν ορισμένες από τις διαφορετικές υποθέσεις για να μπορέσουν να ερμηνευτούν καλύτερα τα αποτελέσματα του DBS. Βασικά, το DBS είναι πιθανό να αναστείλει ή να διεγείρει τη δραστηριότητα στην δομή του εγκεφάλου-στόχου. Οι ομοιότητες μεταξύ των θεραπευτικών ωφελειών των χειρουργικών βλαβών και του DBS οδήγησαν στην πρόταση δύο ανταγωνιστικών αρχών για το πώς λειτουργεί το DBS. Σύμφωνα με την πρώτη πρόταση, η νευρωνική έξοδος ρυθμίζεται έμμεσα από την ενεργοποίηση των ακροδεκτών που κάνουν συναπτικές συνδέσεις με τους νευρώνες κοντά στο διεγερτικό ηλεκτρόδιο. Η δεύτερη πρόταση υποδηλώνει ότι προκαλούνται αλλοιώσεις λόγω της διέγερσης κατά την ενεργοποίηση ρευμάτων με τάση, τα οποία αποκλείουν την παραγωγή νεύρων κοντά στο ηλεκτρόδιο διέγερσης. Οι καταγραφές της τοπικής σωματικής δραστηριότητας στον διεγερμένο πυρήνα μπορούν να ληφθούν ως απόδειξη και για τις δύο υποθέσεις (Beurrier, C, 2001). Ωστόσο, αποτυγχάνεται να εξηγηθεί η εμφάνιση ανεξάρτητα της επαγόμενης δραστηριότητας στις περιφερικές νευρώσεις.

Συνολικά, το σύνολο των στοιχείων μέχρι τώρα υποδεικνύει ότι ο πιθανότερος τρόπος δράσης για το DBS είναι μέσω της διέγερσης που προκαλείται από τη διαμόρφωση της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Επομένως οι παρόμοιες θεραπευτικές επιδράσεις του DBS και της αλλοίωσης μπορούν να επιτευχθούν μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Είναι πιθανόν ότι η διαφοροποίηση προκύπτει από τις τοπικές επιδράσεις του ηλεκτροδίου του DBS στη νευρική δραστηριότητα στον στόχο του DBS, η οποία μεταδίδεται σε μονοσυσσωρευτικές και πολυ-συναπτικές συνδέσεις δικτύου. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αυτή η διαφοροποίηση που προκαλείται από το DBS εξαρτάται από τις φυσιολογικές και γεωμετρικές ιδιότητες του στόχου, τις παραμέτρους της διέγερσης και τη συνδεσιμότητα της πληγείσας περιοχής. Η τόνωση των διαφορετικών στόχων του εγκεφάλου μπορεί συνεπώς να επιφέρει θεραπευτικά αποτελέσματα με διάφορους τρόπους.

## **1.5 ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ DBS**

### **1.5.1. Η Νόσος του Πάρκινσον**

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια νευροεκφυλιστική κινητική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από την πρόκληση κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων. Με την πιθανότητα 0,3% και την αύξηση της ηλικίας ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξή της (Kalia Lv. et al., 2019), η νόσος του Πάρκινσον αναμένεται να έχει σημαντικό παγκόσμιο οικονομικό αντίκτυπο στις επόμενες δεκαετίες (Kowal S. et al., 2013). Οι ιατρικές θεραπείες οι οποίες στοχεύουν κατά κύριο λόγο στην αύξηση της διαθεσιμότητας της ντοπαμίνης στο εσωτερικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, συνήθως ξεκινούν όταν τα συμπτώματα αρχίζουν να επηρεάζουν τη λειτουργία ενός ασθενούς καθώς και την ποιότητα ζωής του και είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά έναντι των καρδιακών συμπτωμάτων της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της δυσκαμψίας, της ακινησίας και του θρόμβου. Δυστυχώς, η θεραπεία καθίσταται λιγότερο αξιόπιστη και προβλέψιμη με την πάροδο του χρόνου και περιπλέκεται από τις κινητικές διακυμάνσεις και τη δυσκινησία που προκαλείται από τα φάρμακα καθώς εξελίσσεται η ασθένεια του Parkinson, οπότε συνήθως εξετάζεται η χειρουργική επέμβαση μέσω του DBS. Αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν

αποδείξει ότι το DBS που στοχεύει είτε τον υποθάλαμικό πυρήνα (STN) είτε την ωχρά σφαίρα (GPi), είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για μέτρια έως και σοβαρή νόσο του Πάρκινσον (Follett K. et al., 2010). Χαρακτηριστικοί χειρουργικοί υποψήφιοι είναι εκείνοι οι ασθενείς στους οποίους οι κινητικές διακυμάνσεις και οι δυσκινησίες που προκαλούνται από τα φάρμακα έχουν καταστεί σημαντικά μειωμένες, παρόλο που τα καρδιακά συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον συνεχίζουν να ανταποκρίνονται στη λεβοντόπα (Okun M., 2012). Αυτοί οι ασθενείς θα έχουν εξαιρετική ανταπόκριση των κινητικών συμπτωμάτων στο DBS με τα πλεονεκτήματα της χειρουργικής επέμβασης να παραμένουν για χρόνια (Weaver F. et al., 2008). Επί του παρόντος, ο μέσος χρόνος για τη χειρουργική επέμβαση είναι περίπου 11-13 χρόνια μετά τη διάγνωση (Rodriguez-Oroz M., et al., 2012). Οι Schuempbach W. et al. (2013) ξεκίνησαν την πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη «EARLYSTIM» για να ελέγξουν την υπόθεση ότι η χρήση του DBS νωρίτερα στη διάρκεια της ασθένειας, βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Η μελέτη κατέδειξε σημαντικό όφελος στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε DBS σε σύγκριση με την καλύτερη ιατρική διαχείριση μόνο στο κύριο αποτέλεσμα της μέτρησης της ποιότητας ζωής όπως εκτιμήθηκε από τον συνοπτικό δείκτη του ερωτηματολογίου για τη νόσο του Πάρκινσον (PDQ-39), καθώς και των δευτερογενών αποτελεσμάτων. Έχουν παρατηρηθεί σημαντικές μειώσεις στις επιπλοκές της κίνησης σε σχέση με τη δόσολογία της φαρμακευτικής αγωγής στα άτομα όπου έχει χρησιμοποιηθεί το DBS. Η συγκεκριμένη δοκιμή έχει κριθεί για το λόγο ότι επειδή όλοι οι ασθενείς της χειρουργικής ομάδας γνώριζαν ότι θα υποστούν στο DBS, ενδεχομένως να προσδοκούσαν κάποια αποτελέσματα που θα μπορούσαν ίσως να αποφευχθούν με την τυχαιοποίηση των ασθενών στις συνθήκες διέγερσης ή και εκτός των συνθηκών. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 60 ετών και θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν μια μοναδική υποομάδα νεότερων ασθενών με νόσο του Πάρκινσον και επομένως θα μπορούσε να είναι μεροληπτικά τα αποτελέσματα. Από την άλλη πλευρά, δύο σημαντικά πλεονεκτήματα της μελέτης ήταν ότι η ιατρική θεραπεία καθορίστηκε από την ανεξάρτητη ομάδα σύμφωνα με τα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία και όλα τα κινητικά αποτελέσματα αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητους μελετητές. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να αλλάξουν την τρέχουσα πρακτική δηλαδή οι ασθενείς που προηγούνται της πορείας της νόσου, μπορεί να έχουν σημαντικά περισσότερα οφέλη μέσω του DBS. Από πρακτική άποψη, αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα των ασθενών με τη νόσο του Πάρκινσον, να διατηρήσουν παραγωγική απασχόληση, καθώς είναι γνωστό ότι σταματούν την εργασία τους νωρίτερα λόγω της νόσου (Martikainen K. et al., 2006). Είναι προφανές ότι ο τελικός στόχος οποιασδήποτε θεραπείας για τη νόσο του Πάρκινσον είναι να μεταβάλλει το φυσικό ιστορικό της νόσου. Θεωρείται ότι οι τρέχουσες θεραπείες που περιλαμβάνουν το DBS παρέχουν συμπτωματικό όφελος. Δεδομένης της θετικής επίδρασης των πρώιμων DBS, η υπόθεση ότι αυτό αλλάζει επίσης το φυσικό ιστορικό της νόσου του Πάρκινσον θα πρέπει να δοκιμαστεί επίσημα όπως ανέφεραν οι Harnack D. et al. (2010).

Το σύστημα DBS χρησιμοποιείται για τη διαχείριση ορισμένων συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον που δε μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με φάρμακα (Kalisa S. et al, 2013). Συνιστάται σε άτομα που έχουν κινητικές διαταραχές και τρέμουλο και είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενα από κάποια φαρμακευτική αγωγή, ή σε άτομα με δυσανεξία στη φαρμακευτική αγωγή, εφόσον δεν έχουν σοβαρά νευροψυχιατρικά προβλήματα. Τέσσερις περιοχές του εγκεφάλου έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με νευρικούς διεγέρτες. Αυτές είναι η ωχρά σφαίρα, ο θάλαμος, ο υποθάλαμικός πυρήνας και ο πεντουλοπρωτονικός πυρήνας. Το DBS στην ωχρά



σφαίρα βελτιώνει τη λειτουργία της κίνησης ενώ το DBS του θαλαμικού DBS βελτιώνει το τρέμουλο, αλλά έχει μικρή επίδραση στη βραδυκίνηση ή την ακαμψία. Το DBS του υποθαλαμικού πυρήνα συνήθως αποφεύγεται εάν υπάρχει ιστορικό κατάθλιψης ή νευρογνωστικής εξασθένησης. Το DBS του υποθαλαμικού πυρήνα συνδέεται επίσης με τη μείωση του φαρμάκου. Η επέμβαση στον πεντουλοπρωτονικό πυρήνα παραμένει πειραματική με αυτή τη μέθοδο επί του παρόντος. Γενικά, το DBS συνδέεται με βελτίωση 30-60% στις αξιολογήσεις βαθμολογίας της κίνησης (Dallapiazza Fr. et al, 2018).

### 1.5.2. Τρέμουλο

Το τρέμουλο ήταν μια από τις πρώτες διαταραχές του κινητικού συστήματος που αντιμετωπίστηκε μέσω του DBS. Το 1980 η σχετιζόμενες διαγνώσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας και του τρέμουλου υπάγονταν σε θεραπεία με DBS (Brice J & McLellan L., 1980) και το 1987 (Benabid AL et al., 1987) θεραπεύτηκαν επιτυχώς περιστατικά τρέμουλου λόγω Πάρκινσον, διεγείροντας τον κοιλιακό ενδιάμεσο θάλαμο (VIM) ως εναλλακτική λύση για την αφαιρετική θαλαμοτομή. Το διμερές «VIM» και DBS φαινόταν να είναι τελικά αποτελεσματικό τόσο στην καταστολή του τρέμουλου καθώς και των κυρίαρχων συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον (Koller WC et al., 2000). Παρόμοια με την ασθένεια του Πάρκινσον, το DBS για το τρέμουλο φαίνεται να έχει μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα (Blomsted et al., 2007) αν και υπάρχει κάποιος βαθμός προοδευτικής ανοχής στη θεραπεία αυτή σε ένα υποσύνολο ασθενών. Μια άλλη δυνητικά ενδιαφέρουσα εξέλιξη είναι η χρήση κάποιων μη επεμβατικών υπερηχογραφημένων οδηγημένων υπερήχων με MR<sup>7</sup> (MRgFUS) για την πραγματοποίηση εστιακών βλαβών. Μέχρι σήμερα, ένας πολύ μικρός αριθμός ασθενών έχει λάβει «MRgFUS» θαλαμοτομή για το τρέμουλο, με πολλά υποσχόμενα πρώιμα αποτελέσματα.

Το τρέμουλο λόγω της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Matsumoto J. et al., 2001) ή άλλες αιτίες όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο δείχνουν κλινικό όφελος από τη μέθοδο DBS, αλλά αυτό το όφελος είναι αρκετές φορές λιγότερο ισχυρό και προσωρινό. Οι μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να αξιολογηθεί εάν η οπίσθια περιοχή είναι καλύτερος στόχος για κάποιους τύπους τρέμουλου που είναι πιο δύσκολο να ελεγχθούν από το VIM - DBS.

Ένας άλλος τομέας ενεργής έρευνας βασίζεται στην παρατήρηση ότι η παρατηρούμενη ανοχή στη θεραπεία του τρέμουλου με DBS μπορεί να μειωθεί με τη χρήση ενός υποδείγματος DBS «κατά παραγγελία» (Kronenburger M. et al., 2005). Δεν είναι βέβαιο αν η ανοχή αυτή εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της συνεχούς θεραπείας με DBS ή απλά αντιπροσωπεύει την εξέλιξη που υποκρύπτει την παθοφυσιολογία του τρέμουλου ή κάποιο συνδυασμό των δύο. Παρ' όλα αυτά, έχει υποτεθεί ότι η ανοχή μειώνεται εάν το θεραπευτικό DBS έχει ως σκοπό τον έλεγχο του τρέμουλου που σχετίζεται με την εργασία. Αυτά τα συστήματα αντιπροσωπεύουν μια μορφή διέγερσης ενός «κλειστού βρόχου», στην οποία οι καταγραφές των ηλεκτρομυογραφικών επιφανειών ενημερώνουν έναν κεντρικό επεξεργαστή για να ενεργοποιήσει ή να απενεργοποιήσει τη διέγερση. Πρόσθετες συνεχιζόμενες εργασίες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη συστημάτων κλειστού βρόχου, που ερμηνεύουν τα τοπικά δυναμικά πεδίου που παράγονται κοντά στα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια και ρυθμίζουν ανάλογα τις παραμέτρους διέγερσης του συστήματος. Με βάση τις ενδοεγκεφαλικές καταγραφές επιτρέπεται η προσαρμογή της διέγερσης με

---

<sup>7</sup> Χειρουργική υπερήχων κατευθυνόμενη με μαγνητικό συντονισμό.

βάση την κλινική κατάσταση ενός συγκεκριμένου ασθενούς και δεν περιορίζονται μόνο στη θεραπεία του τρέμουλου, αλλά πιθανότατα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία όλων των διαταραχών της κίνησης (Rosin B. et al., 2011). Πράγματι, τα συστήματα κλειστού βρόχου έχουν ήδη δοκιμαστεί στον τομέα της επιληψίας με αποδεδειγμένο όφελος στην ανίχνευση και την αφαίρεση των επιληπτικών κρίσεων. Η συνεχιζόμενη έρευνα σε αυτόν τον τομέα μπορεί τελικά να δημιουργήσει συστήματα που παρατείνουν τη διάρκεια ζωής της εμφυτευμένης γεννήτριας ενώ επιμηκύνεται ο χρόνος μέχρι την παρατηρούμενη ανοχή.

### 1.5.3. Δυστονία

Οι αρχικές περιπτώσεις του DBS για τη δυστονία αναφέρθηκαν από πολύ νωρίς (Munding F., 1977). Οι πιο επίσημες μελέτες που αφορούν την αποτελεσματικότητα του συστήματος δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία (Kiss Z. et al., 2007). Οι Kupsch A. Et al. (2006) ανέφεραν ότι η στόχευση του GPi για τη διέγερση είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία γενικευμένων ή τμηματικών πρωτογενών περιπτώσεων δυστονίας. Σε περιπτώσεις πρωτογενούς δυστονίας, έχουν επιτευχθεί αρκετά καλά κλινικά αποτελέσματα μέσω του DBS καθώς έχει υπάρξει και καταγραφή αυτών με μακροχρόνιο όφελος παρόμοιο με το τρέμουλο και τη νόσο του Πάρκινσον (Walsh R. et al., 2013). Επιπλέον οι Rughani A. και Lozano A. (2013) παρουσίασαν ότι έχουν υπάρξει ευνοϊκά αποτελέσματα για την μυοκλονία-δυστονία καθώς και οι Menzel Cl. et al. (2012) παρουσίασαν αντίστοιχα αποτελέσματα για την όψιμη δυσκινησία ή αλλιώς όπως ήδη αναφέρεται, τη δυστονία.

Λιγότερο ευνοϊκά, αλλά αξιοσημείωτα αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί σε ασθενείς με δευτεροπαθή δυστονία λόγω κάποιας εγκεφαλικής παράλυσης, της νόσου του Wilson, των μιτοχονδριακών διαταραχών ή λόγω νευροεκφυλισμού από τη συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο. Απαιτείται επιπρόσθετη μελέτη ώστε να αναπτυχθούν τα κατάλληλα κριτήρια για αυτές τις δευτερεύουσες αιτίες δυστονίας.

Σε αντίθεση με την άμεση αποτελεσματικότητα του DBS κατά του τρέμουλου και της νόσου του Πάρκινσον, η κλινική «απάντηση» στο DBS για τη δυστονία μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες έως και μήνες. Οι λόγοι στους οποίους οφείλεται αυτή η καθυστέρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά είναι πιθανό να οφείλονται στην πλαστικότητα της περιοχής. Δεδομένου των αντιδυστονικών οφελών τα οποία παραμένουν μετά την απενεργοποίηση του DBS, είναι πιθανό να εμπλέκονται άλλοι μηχανισμοί, όπως οι αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων καθώς επίσης και η νευρογένεση.

### 1.5.4. Το σύνδρομο Tourette

Το DBS έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά για τη θεραπεία ενηλίκων με σοβαρό σύνδρομο Tourette που δεν ανταποκρίνονταν στη συμβατική θεραπεία. Παρά τις ευρέως διαδεδομένες πρώιμες επιτυχίες, το DBS παραμένει μια εξαιρετικά πειραματική διαδικασία για τη θεραπεία του Tourette και απαιτείται περισσότερη μελέτη για να καθοριστεί εάν τα μακροπρόθεσμα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. (Singer H., 2011) Η διαδικασία είναι ανεκτή, αλλά κάποιες από τις επιπλοκές περιλαμβάνουν τη «σύντομη ζωή της μπαταρίας, την απότομη επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά την παύση της διέγερσης και το σημαντικό χρόνο και προσπάθεια που εμπλέκονται στη βελτιστοποίηση των παραμέτρων διέγερσης».

Η διαδικασία είναι επεμβατική και δαπανηρή και απαιτεί μακροχρόνια περίθαλψη από ειδικούς. Τα οφέλη σε σχέση με τα σοβαρά φάρμακα του Tourette δεν είναι καθοριστικά, λαμβάνοντας υπόψη τα λιγότερο ισχυρά αποτελέσματα αυτής της χειρουργικής επέμβασης. Το Tourette είναι πιο συνηθισμένο στους παιδικούς πληθυσμούς και τείνει να αποχωρήσει στην ενηλικίωση, έτσι γενικά δεν θα ήταν μια συνιστώμενη διαδικασία για χρήση σε παιδιά. Επειδή η διάγνωση του Tourette γίνεται με βάση το ιστορικό των συμπτωμάτων και όχι με την ανάλυση της νευρολογικής δραστηριότητας, μπορεί να μην είναι πάντοτε σαφής η εφαρμογή του DBS για ένα συγκεκριμένο άτομο.

Ο *Robertson M. (2011)* ανέφερε ότι το DBS είχε χρησιμοποιηθεί σε 55 ενήλικες μέχρι το 2011, παρέμεινε σε πειραματική θεραπεία την εποχή εκείνη και συνέστησε η διαδικασία να διεξάγεται μόνο από έμπειρους λειτουργικούς νευροχειρουργούς που λειτουργούν σε κέντρα που έχουν επίσης ειδική κλινική για το σύνδρομο Tourette. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη μόνο οι ασθενείς με σοβαρές, εξασθενητικές και ανθεκτικές στη θεραπεία ασθένειες, ενώ αυτοί με σοβαρές διαταραχές της προσωπικότητας και προβλήματα κατάχρησης ουσιών πρέπει να αποκλειστούν. Ως επεμβατική θεραπεία, το DBS είναι προς το παρόν μόνο ενδεδειγμένο για τους σοβαρά επηρεασμένους, ανθεκτικούς στη θεραπεία ενήλικες. Οι *Viswanathan A. et al. (2012)* υποστήριξαν ότι το DBS θα πρέπει να χρησιμοποιείται για άτομα με σοβαρή λειτουργική βλάβη που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ιατρικά όπως για παράδειγμα με φαρμακευτική αγωγή.

## **1.6 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ DBS**

Το DBS φέρει τους κινδύνους μιας μεγάλης χειρουργικής επέμβασης, με βαθμό επιπλοκών που σχετίζονται με την εμπειρία της χειρουργικής ομάδας. Οι κύριες επιπλοκές περιλαμβάνουν αιμορραγία (1-2% των περιστατικών) και μόλυνση (3-5% των περιστατικών) (*Engel K. et al., 2018*). Μπορούν να υπάρξουν νευροψυχιατρικές παρενέργειες μετά από το DBS, συμπεριλαμβανομένης της απάθειας, τη δημιουργία ψευδαισθήσεων, υπερσεξουαλικότητας, γνωστικής δυσλειτουργίας, κατάθλιψης και ευφορίας. Ωστόσο, αυτά μπορεί να είναι προσωρινά και να σχετίζονται με τη σωστή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και τη βαθμονόμηση του διεγέρτη, έτσι ώστε αυτές οι παρενέργειες να μπορούν να είναι δυνητικά αναστρέψιμες.

## **1.7 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΤΟΥ DBS ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ**

Παρόλο που δεν έχουμε ακόμα πλήρη κατανόηση των μηχανισμών που αποτελούν τη βάση των αποτελεσμάτων του DBS, τα υπάρχοντα αποτελέσματα ανοίγουν ήδη μια σειρά νέων δυνατοτήτων για πιο εξελιγμένους διεγερτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των τεχνολογιών διέγερσης. Μια άμεση και πρακτική ανησυχία για το DBS είναι η σχετικά μικρή διάρκεια ζωής της μπαταρίας του διεγέρτη, η οποία απαιτεί χειρουργική αντικατάσταση κάθε λίγα χρόνια. Μια τέτοια χειρουργική επέμβαση έχει πολλά μειονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου μόλυνσης, βλάβης στις συνδέσεις, ουλές και επίσης υψηλό κόστος της θεραπείας. Η εισαγωγή εξωτερικών επαναφορτιζόμενων μπαταριών, οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη, θα μπορούσε να αποφύγει πολλά από αυτά τα μειονεκτήματα.

Μια άλλη σημαντική προσθήκη στις τρέχουσες εφαρμογές του DBS θα ήταν η ανάπτυξη ισχυρών μεταφραστικών μοντέλων των συναισθηματικών διαταραχών όπως την κατάθλιψη, η οποία είναι ακόμη πιο διαδεδομένη στο γενικό πληθυσμό από τις κινητικές διαταραχές. Οι μεταβολές της διάθεσης που συνδέονται με τις αλλαγές στην ηδονική επεξεργασία (όπως π.χ. η μονοπολική κατάθλιψη) εντοπίζονται σε ποσοστό έως και 40% των ασθενών με τη νόσο του Πάρκινσον και συχνά ξεκινούν πριν από την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων (Cumplings, J., 1992). Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετές μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας εμπλέκεται άμεσα. Στην πραγματικότητα, η κατάθλιψη είναι μία από τις σοβαρές παρενέργειες της διέγερσης του υποθαλαμικού πυρήνα και μια σημαντική μελλοντική πρόκληση είναι να διεγείρεται επιλεκτικά μόνο το τμήμα που συνδέεται με την κίνηση προκειμένου να αποφευχθούν αυτές οι συναισθηματικές παρενέργειες. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η παρούσα τεχνολογία στον εξοπλισμό του DBS είναι σε επίπεδο συγκρίσιμο με αυτό των πρώιμων βηματοδοτών της καρδιάς και παρόλο που ορισμένες παράμετροι διέγερσης μπορούν να μεταβληθούν μετά από τη χειρουργική επέμβαση, το DBS ουσιαστικά βασίζεται σε μια συνεχή διέγερση ενός ανοιχτού βρόχου, με μικρή δυνατότητα προσαρμογής στο άτομο και επιπλέον υψηλή πιθανότητα παρενεργειών που προκαλούνται από τη διέγερση. Ωστόσο, η δυνατότητα εγγραφής των σημάτων από το ηλεκτρόδιο του DBS ανοίγει την προοπτική ανάπτυξης ενός εξελιγμένου μεταβλητού DBS κλειστού βρόχου που θα μπορεί να προσαρμόζεται στην ανατομία και τη μορφολογία του κάθε στόχου του DBS. Καθώς κατανοούμε καλύτερα τα καταγεγραμμένα νευρικά σήματα, όπως για παράδειγμα, με την απευθείας μέτρηση των σημάτων από εξωτερικά ηλεκτρόδια και τη συσχέτισή τους με τη δραστηριότητα ολόκληρου του εγκεφάλου, είναι πιθανό ότι θα βρούμε ορισμένες τέτοιες μεθόδους για το DBS. Η ανάπτυξη τέτοιων συσκευών θα απαιτούσε προφανώς μια λεπτομερή κατανόηση της κανονικής ταλαντευόμενης εγκεφαλικής δραστηριότητας, η οποία μπορεί να παρέχεται από τις μελέτες νευροαπεικόνισης και εξελιγμένα μοντέλα υπολογιστών για τη νευρική δραστηριότητα. Η έρευνα αυτή ανοίγει τη δυνατότητα για πιο γενικές και προηγμένες διασυνδέσεις του δίπτυχου εγκεφάλου-ηλεκτρονικού υπολογιστή, οι οποίες μπορεί να είναι χρήσιμες για ασθενείς σε πολυάριθμες παθολογικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους ασθενείς με τραυματισμούς στο νωτιαίο μυελό να μάθουν να ελέγχουν τα άκρα ή τις προθέσεις τους. Οι διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή με γνώμονα το DBS ενδέχεται στο μέλλον να διαμορφώνουν την εγκεφαλική δραστηριότητα για να βοηθήσουν τα άτομα σε ελάχιστα συνειδητές καταστάσεις.

Επί του παρόντος, υπάρχουν πολυάριθμες συνεχιζόμενες καταχωρημένες δοκιμές για το DBS. Από αυτές τις δοκιμές, η πλειονότητα αφορά τις διαταραχές της κίνησης που περιλαμβάνουν τη νόσο του Πάρκινσον, τα επιπρόσθετα σύνδρομα του Πάρκινσον, το τρέμουλο, τη νόσο του Huntington, το δευτερογενή τρέμουλο, τη δυστονία και το σύνδρομο Tourette. Αυτές οι μελέτες επιδιώκουν να παράσχουν περαιτέρω στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του DBS στη θεραπεία των κινητικών διαταραχών. Αυτά τα στοιχεία θα απαντούν στα ζητήματα της πρόωρης χειρουργικής επέμβασης και στον εντοπισμό νέων στόχων για παλαιότερα ελεγχόμενες διαταραχές κινήσεων εκτός από τη χρήση των κλασικών στόχων για διαταραχές που προηγουμένως δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με DBS. Η ικανότητα για τον σχεδιασμό καλά ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων δοκιμών συγκρίνοντας ανάμεσα στους ασθενείς την κατάσταση διέγερσης, θα συνεχίσει να παρέχει τα καλύτερα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του DBS σε αυτές τις ασθένειες.

Οι εξελίξεις στον τομέα της οπτογενετικής έχουν ανοίξει το δρόμο για νέες μεθόδους ελέγχου της νευρικής δραστηριότητας (Yishar O. et al., 2011). Αυτές οι τεχνικές επιτρέπουν για χιλιοστά του δευτερολέπτου τον οπτικό έλεγχο της νευρωνικής δραστηριότητας μέσω στοχευόμενων διαύλων πρωτονίων με φωτεινή δέσμευση. Λόγω της σημαντικής προόδου στον εντοπισμό και το χειρισμό των ιδιοτήτων αυτών των καναλιών με φωτισμό, έχει καταστεί δυνατή η ενεργοποίηση και η αναστολή του νευρικού συστήματος με οπτογενετικές τεχνικές. Σε αντίθεση με το DBS που ρυθμίζει μη επιλεκτικά τα νευρικά στοιχεία γύρω από το ηλεκτρόδιο, οι οπτογενετικές τεχνικές επιτρέπουν τον πιο εξειδικευμένο έλεγχο των υποσυνόλων των νευρικών στοιχείων σε ένα δεδομένο πεδίο.



## 2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ DBS

### 2.1 ΝΕΥΡΟΦΙΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ DBS

Πολλές από τις γενικές αρχές της νευρικής επεξεργασίας διατηρούνται οι ίδιες μεταξύ των ειδών και ως εκ τούτου τα δεδομένα από μελέτες στο σύστημα DBS για διαταραχές της κίνησης σε ζώα (όπως για παράδειγμα σε ποντίκια) είναι εξαιρετικά σχετικές με την κατανόηση των μηχανισμών που αποτελούν τη βάση των επιδράσεων του DBS στους ανθρώπους. Πολλές από τις άμεσες νευροφυσιολογικές πρακτικές που έχουν ληφθεί μέχρι τώρα, έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο DBS σε ζωικά πειραματόζωα τα οποία έπασχαν από την ασθένεια του Πάρκινσον, εκ των οποίων υπήρξαν αρκετές επιτυχίες (Beal M., 2001). Μια άλλη μελέτη που χρησιμοποιεί αναισθητοποιημένους φυσιολογικούς αρουραίους έδειξε ότι η διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα με υψηλή συχνότητα προκάλεσε μείωση της δραστηριότητας των νευρώνων της μέλαινας ουσίας (SNpr) σε χαμηλή ένταση και αύξηση της δραστηριότητας σε υψηλότερη ένταση (Maurice N. et al, 2003). Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μετάδοση των πληροφοριών για το φλοιό διατηρείται κατά τη διάρκεια της διέγερσης του υποθαλαμικού πυρήνα με υψηλή συχνότητα, ενώ παράλληλα οι επιδράσεις στις δια-υποθαλαμικές οδούς εξαρτώνταν ξανά από την ένταση της διέγερσης του υποθαλαμικού πυρήνα. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια πιθανή μέθοδο για την παρεμπόδιση των νευρωνικών σημάτων σε συγκεκριμένες καταστάσεις ασθένειας και είναι σύμφωνη με τα ευρήματα από μελέτες στις οποίες το ο υποθαλαμικός πυρήνας των καταληπτικών αρουραίων διεγέρθηκε με ντοπαμίνη, με αποτέλεσμα αναστρέψιμα μη φυσιολογικά πρότυπα σήματος στους νευρώνες της μέλαινας ουσίας.

Υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία οι οποίες αφορούν τη διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα σε ανθρώπους. Σε δώδεκα ασθενείς με διαγνωσμένη τη νόσο του Πάρκινσον καταγράφηκε η δραστηριότητα σε νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα ενώ οι παλμοί του ρεύματος εφαρμόστηκαν μέσω ενός δεύτερου ηλεκτροδίου τοποθετημένου σε απόσταση 600 μm. Αυτό το πείραμα έδειξε ότι η τοπική δραστηριότητα κυρίως αναστέλλεται. Παρόμοιες τοπικές ανασταλτικές επιδράσεις εντοπίστηκαν σε μια άλλη ενδοεγχειρητική μελέτη στην οποία διεξήχθη διέγερση χαμηλής συχνότητας και χαμηλού πλάτους της ωχράς σφαίρας μέσω ενός ηλεκτροδίου τοποθετημένου 250-600 μm μακριά από το ηλεκτρόδιο καταγραφής (Dostrovski J. et al, 2000). Μια μοναδική μελέτη περιγράφει έναν ασθενή δυστονίας ο οποίος είχε προηγουμένως υποβληθεί σε εμφύτευση ενός βηματοδότη DBS και υποβλήθηκε σε διέγερση στην ωχρά σφαίρα, ο οποίος δεν ανακουφίστηκε από τα συμπτώματα. Ο ασθενής στη συνέχεια έλαβε διέγερση στο θάλαμο και έτσι έγινε δυνατή η καταγραφή της δραστηριότητας των θαλαμικών νευρώνων σε απόκριση της διέγερσης. Ο ασθενής ήταν υπό αναισθησία ενώ καταγράφηκε η δραστηριότητα των επτά θαλαμικών νευρώνων σε απόκριση της διέγερσης (Pralong E. et al, 2003).

## 2.2 Η ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΕΠΑΦΗΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΜΕ ΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑ

Από πολύ νωρίς, αρκετές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης της μετακίνησης και της διερεύνησης των εγκεφαλικών μηχανισμών, όπως η μάθηση, η προσαρμογή και η πλαστικότητα, απαιτούσαν μια σταθερή διασύνδεση μεταξύ των χρόνιων εμφυτευμένων μικροηλεκτροδίων και της εν λόγω φλοιώδους περιοχής. Μερικές φορές η καταγραφή έπρεπε να γίνεται από ένα συνειδητό ζώο που μπορεί να κινηθεί ελεύθερα σε ένα παράδειγμα μελέτης της συμπεριφοράς (Schmidt E. M., 1977). Επιπλέον, τα σήματα που καταγράφονται από τις κατάλληλες περιοχές του εγκεφάλου είναι φυσικές πηγές για σήματα ελέγχου για ολόένα και πιο εξελιγμένες νευροπροθετικές συσκευές, ειδικά όταν απαιτείται ένας μεγάλος αριθμός ανεξάρτητων σημάτων ελέγχου, όπως στον έλεγχο των τεχνητών άκρων για την νευρομυϊκή διέγερση για ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού. Όπως αναφέρθηκε και από τους Carter R. R. και Houk J. C. (1977), η σταθερότητα των μικροηλεκτροδίων στο νευρικό ιστό είναι κρίσιμη για τη λήψη αξιόπιστων σημάτων ελέγχου.

Η σταθερότητα είναι επίσης σημαντική στην ηλεκτρική διέγερση του φλοιού. Η μικροδιέγερση μέσω εμφυτευμένων μικροηλεκτροδίων κατέστησε δυνατή τη διέγερση των νευρώνων σε μια ιδιαίτερα εντοπισμένη περιοχή στο φλοιό, βελτιώνοντας ουσιαστικά την ανάλυση της ηλεκτρικής διέγερσης και επιτρέποντας την πρόσβαση σε νευρικές δομές που δεν μπορούν να επιτευχθούν από επιφανειακά ηλεκτρόδια χωρίς να υπερβαίνουν τα όρια της ασφαλείας ή να προκαλούν ανεπιθύμητη εξάπλωση του ηλεκτρικού ρεύματος σε γειτονικές δομές. Για παράδειγμα, τα μικροηλεκτρόδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκλεκτική διέγερση διαφόρων σημείων. Για την ακριβή, επαναλαμβανόμενη και μακροχρόνια διέγερση συγκεκριμένων φλοιωδών περιοχών, η θέση διέγερσης των εμφυτευμένων μικροηλεκτροδίων πρέπει να παραμείνει σε σταθερή θέση σε σχέση με το νευρικό ιστό.

Οι αλλαγές στη διεπαφή μεταξύ των μικροηλεκτροδίων και του νευρικού ιστού μπορούν να προκληθούν από μια ποικιλία μηχανισμών. Κάτω από κανονικές συνθήκες, όταν το ζώο κινείται, ο εγκέφαλος κινείται σε σχέση με το φλοιό και το κρανίο. Ακόμα και όταν το ζώο παραμένει ακίνητο, ο ιστός του εγκεφάλου κινείται με βάση τους παλμούς στη φυσιολογική ροή του αίματος και της αναπνοής εάν η κρανιεκτομή δεν είναι πλήρως σφραγισμένη. Εάν, για οποιονδήποτε λόγο, τα εμφυτευμένα μικροηλεκτρόδια δε "φουσκώσουν" και προσαρμοστούν με τον εγκέφαλο, θα υπάρξουν αλλαγές στις θέσεις μεταξύ των μικροηλεκτροδίων και του νευρικού ιστού.

Αν και η ανάπτυξη του συνδετικού ιστού πάνω από τη συστοιχία των μικροηλεκτροδίων μπορεί να βοηθήσει στη σταθεροποίησή της, μπορεί επίσης να ωθήσει σταδιακά τη διάταξη μικροηλεκτροδίων προς τα κάτω στον ιστό. Αντίθετα, η αύξηση του συνδετικού ιστού μεταξύ της συστοιχίας των ηλεκτροδίων και της λεπτής εσωτερικής μεμβράνης που περιβάλλει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Θα μπορούσε να μετατοπίσει τα ηλεκτρόδια προς τα πάνω. Ο εγκλεισμός του συνδετικού



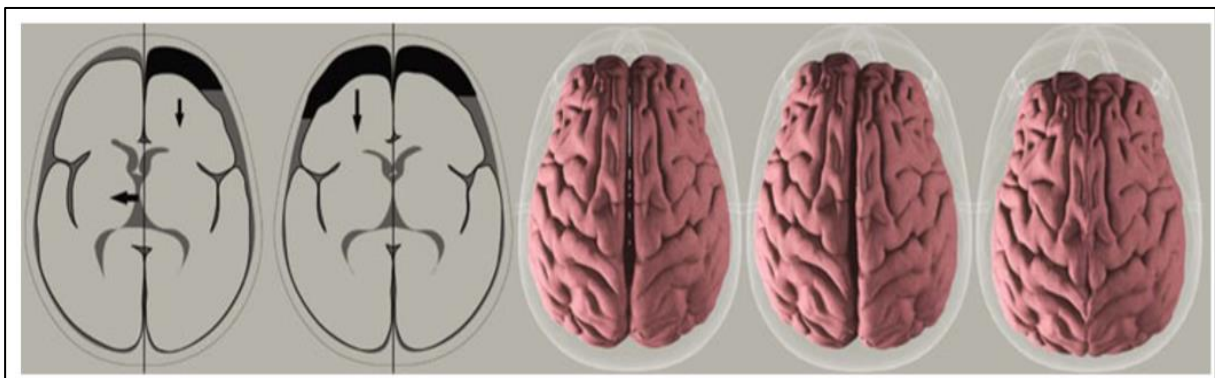
ιστού γύρω από την εκτεθειμένη θέση της διέγερσης και των μικροηλεκτροδίων θα μπορούσε να αλλάξει την αντίσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων και των νευρώνων (στόχων) ή να σπρώξει το νευρικό ιστό μακριά από το σημείο της διέγερσης.

Τέλος, ένας άλλος παράγοντας που διαδραμάτισε ρόλο στις μελέτες είναι η νευρωνική πλαστικότητα, η οποία μπορεί να μεταβάλει την ανταπόκριση των νευρώνων των οποίων τα δυναμικά δράσης καταγράφονται (Corinna D. S., Charles D. G. (1994).

Η συμβατική μέθοδος για την αξιολόγηση της κατάστασης των εμφυτευμένων μικροηλεκτροδίων και του περιβάλλοντος ιστού είναι η ιστολογία, η οποία μπορεί να περιγράψει τις περιοχές ουλών, εγκλεισμού του συνδετικού ιστού, γλοιώματα, οιδήματα, αντιδράσεις των φλεγμονωδών κυττάρων κ.λ.π. Ωστόσο, οι ιστολογικές μελέτες μπορούν να δώσουν μόνο μια εικόνα των τελικών σημείων των αλλαγών στη διεπαφή ηλεκτροδίου-ιστού και επιτρέπουν μόνο έμμεσα συμπεράσματα σχετικά με τις λειτουργικές συνέπειες των παρατηρούμενων ιστολογικών συνθηκών.

### 2.3 DBS ΚΑΙ ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αποτελεσματικότητα του συστήματος DBS μπορεί να επηρεαστεί λόγω της ανοδικής μετατόπισης του ηλεκτροδίου το οποίο μπορεί να αποτύχει να διεγείρει κατάλληλα την περιοχή στις περιπτώσεις μετατόπισης του εγκεφάλου. Η μετατόπιση του εγκεφάλου όπως φαίνεται και στην εικόνα 2.1 που προκαλείται από την κρανιοτομία είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που επηρεάζουν τον προγραμματισμό, τη διάρκεια και την πολυπλοκότητα των διαδικασιών του DBS.



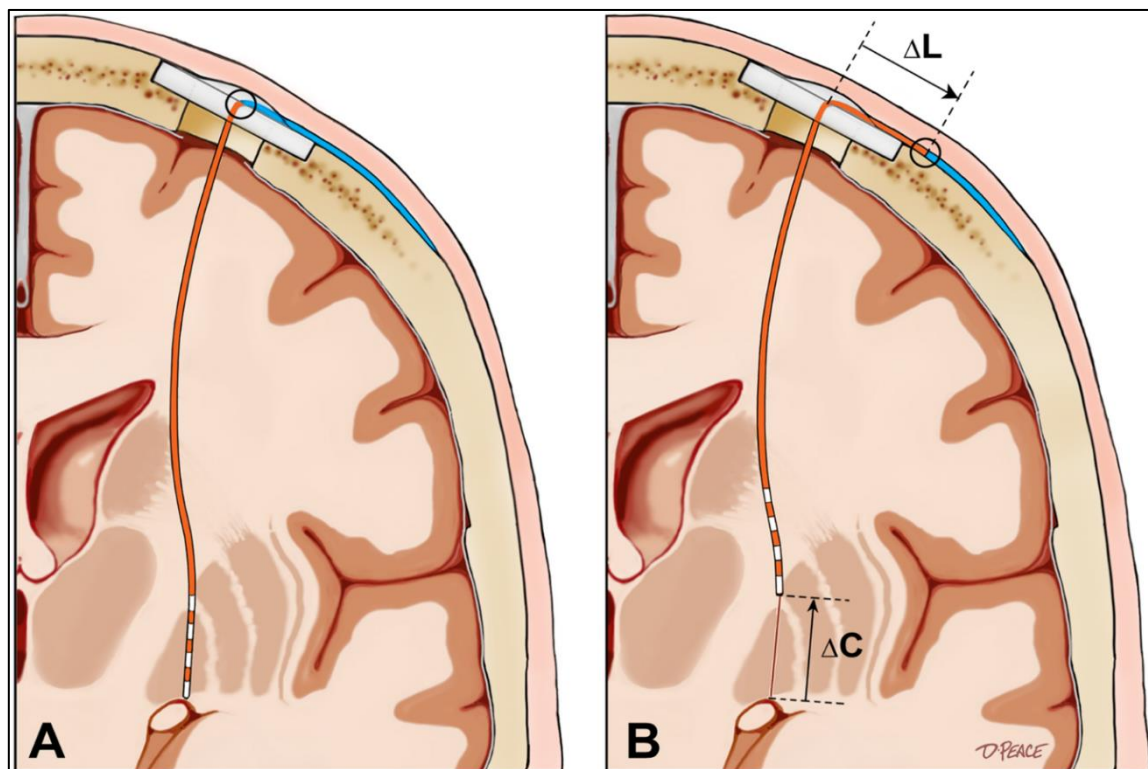
Εικόνα 2.1: Ασυμμετρική προσομοίωση μετατόπισης εγκεφάλου

Πηγή: Bilger et al. 2011

Η μετατόπιση του εγκεφάλου είναι πιο σημαντική από την πλευρά στην οποία λαμβάνει χώρα πρώτα η κρανιοτομία, όπως φαίνεται στις πιο αριστερές εικόνες. Οι πιο δεξιές εικόνες δείχνουν την εξέλιξη της μετατόπισης του εγκεφάλου κατά τη

διάρκεια μιας προσομοίωσης: (α) (β) μετά από ορθή κρανιοτομία. και (γ) μετά από δύο κρανιοτομές.

Η μετατόπιση του εγκεφάλου επηρεάζει επίσης πολλές άλλες νευροχειρουργικές διαδικασίες. Στη βιβλιογραφία που σχετίζεται με την μετατόπιση του εγκεφάλου, η εστίαση είναι στη μέτρηση ή τον υπολογισμό του πεδίου μετατόπισης ώστε να εντοπιστεί με ακρίβεια η στοχευόμενη περιοχή. Οι περισσότερες από αυτές τις προσεγγίσεις βασίζονται σε περισσότερο ή λιγότερο προηγμένα μοντέλα του εγκεφάλου, που συνήθως καθοδηγούνται από ενδοεγχειρητικές πληροφορίες όπως η υπερηχογραφία (Bucki M. et al., 2007), η ενδο-λειτουργική μαγνητική τομογραφία (Clatz O., et al., 2005) ή ο σαρωτής λέιζερ. Ωστόσο, τέτοιες προσεγγίσεις, που συνήθως χρησιμοποιούν πληροφορίες για τη λειτουργία με σκοπό να διορθώσουν την παραμόρφωση του εγκεφάλου για να ταιριάζουν με τη μετρούμενη επιφανειακή μετατόπιση, βασίζονται σε υπερμεγέθεις οριακές συνθήκες. Αυτές οι προσεγγίσεις δεν αναπαράγουν σωστά τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα μέσα στο κρανίο. Ενώ αυτό είναι αποδεκτό για παράδειγμα όταν αναζητείται μόνο μια τοπική παραμόρφωση του ιστού (π.χ. η απομάκρυνση κάποιου όγκου κοντά στην επιφάνεια του εγκεφάλου), αυτό γίνεται ένας περιορισμός για μια πιο σφαιρική εκτίμηση της παραμόρφωσης (όπως απαιτείται για το DBS). Επίσης, σε αυτές τις προσεγγίσεις δε λαμβάνεται υπόψη η μετεγχειρητική ανάρρωση του εγκεφάλου που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο σε βαθιές εγκεφαλικές διεγέρσεις λόγω πιθανής μετατόπισης των ηλεκτροδίων, όπως επισημάνθηκε από τους *Kim Y. et al.* (2010).



Εικόνα 2.2 Μετατόπιση ηλεκτροδίου λόγω επαναλαμβανόμενων δυστονικών κινήσεων της κεφαλής

Πηγή: Morishita T. et al. (2017)

Η εκτίμηση της τελικής θέσης (π.χ. μετά την ανάρρωση του εγκεφάλου) του ηλεκτροδίου απαιτεί να ληφθούν υπόψη τα διάφορα στοιχεία της προσομοίωσης: α) το μοντέλο του εγκεφάλου, β) οι διμερείς και μονομερείς οριακές συνθήκες με το κρανίο και το εγκεφαλικό πέλμα, γ) οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εγκεφάλου, του σωληνίσκου και του ηλεκτροδίου (και το σύρμα του). Ένα παράδειγμα μιας μετατόπισης ενός ηλεκτροδίου λόγω της μετακίνησης του εγκεφάλου αποτυπώνεται στην εικόνα 2.2.

Ένα τέτοιο πλήρες και ενοποιημένο πλαίσιο δεν έχει αντιμετωπιστεί στη βιβλιογραφία. Σε κάποιες μελέτες προτείνονται προηγμένα μοντέλα εγκεφάλου με βάση τη γραμμική ελαστικότητα ή τη μη γραμμική ιξωδο-ελαστικότητα (Miller K. et al., 2010). Η επίδραση των οριακών συνθηκών τονίζεται από τους Wittek A. Et al. (2007), όπου συγκρίνονται τρία σενάρια για τις οριακές συνθήκες εγκεφάλου-κρανίου και τα πειράματα δείχνουν ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν επιτρέπεται η κίνηση του εγκεφάλου στην κρανιακή κοιλότητα. Όσον αφορά την εισαγωγή του ηλεκτροδίου στον εγκέφαλο, οι κοντινότερες μελέτες βρίσκονται στο πεδίο της βραχυθεραπείας (Abolhassani N. et al., 2007). Τέλος, σχετικά με την επίδραση του CSF, οι Lunn K. et al (2005) πρότειναν να μοντελοποιήσουν τον εγκέφαλο ως ένα πορώδες μέσο και να χρησιμοποιήσουν τη θεωρία τους για να πάρουν CSF στον εγκέφαλο.

Στο πλαίσιο αυτό, οι Bilger A. et al. (2011) έθεσαν ως στόχο να προτείνουν μια σφαιρική προσέγγιση που να μπορεί να μοντελοποιήσει τα φαινόμενα της μετατόπισης του εγκεφάλου σε σχέση με την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ώστε να προσαρμοστεί η προγραμματισμένη τροχιά, να καθοριστεί μια πιθανή μετεγχειρητική κίνηση των ηλεκτροδίων και να προτείνουν εναλλακτικές στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση των πιθανών προβλημάτων. Ως πρώτο βήμα προς αυτήν την κατεύθυνση, εισήγαγαν μια πρωτότυπη και ενοποιημένη προσέγγιση στο μοντέλο συμπεριφοράς του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας του DBS. Επικεντρώθηκαν σε μια πλήρη δομή που είναι σε θέση να προσομοιώνει την απώλεια των υγρών εντός του κρανίου, την εισαγωγή αέρα, τη μετατόπιση του εγκεφάλου και τη μετακίνηση και την καμπυλότητα του ηλεκτροδίου. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης τους εμφάνισαν ποιοτικά συνεπή αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτά τα διάφορα σημεία που αναφέρονται και στη βιβλιογραφία.

Δεδομένου ότι η μετατόπιση του εγκεφάλου έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ακρίβεια της χειρουργικής επέμβασης μέσω του DBS, μια εναλλακτική προσέγγιση στην ανάλυση των φαινομένων είναι η ανάπτυξη χειρουργικών τεχνικών για την εξουδετέρωση αυτού του φαινομένου (Petersen E. et al., 2010). Ωστόσο, οι μεταβολές του εγκεφάλου δεν είναι αμελητέες, ενώ ορισμένα τμήματα νευροχειρουργικής εξακολουθούν να έχουν μερικά σημαντικά ζητήματα. Για την πρόβλεψη της ενδοεγχειρητικής μετατόπισης του εγκεφάλου, οι *Chen I. et al. (2011)* μελέτησαν νευροχειρουργικά μοντέλα μορφοποίησης μαλακών μορίων των ιστών. Παρόμοια προτεινόμενα τέτοια μοντέλα είχαν προταθεί και από τους *Miga M. et al. (2000)* παλιότερα. Ωστόσο, μεταξύ αυτών των μελετών, μόνο λίγες εστίασαν στη χειρουργική επέμβαση μέσω του συστήματος DBS όπως αυτή των *Pallavaram S. et al. (2010)*, οι οποίοι χρησιμοποίησαν εγγραφές από τις αποκρίσεις στη διέγερση για να αποδείξουν την παρουσία της μετατόπισης του εγκεφάλου λόγω του DBS.

Για να αξιολογηθεί η αντίστροφη μετατόπιση του εγκεφάλου λόγω του DBS, αρκετές ερευνητικές μελέτες επικεντρώνονται στην αναγνώριση της κατεύθυνσης της μετατόπισης και της ανίχνευσης των ηλεκτροπεριοχών. Οι *Miyagi Y. et al. (2007)* μελέτησαν τόσο τα μονόπλευρα όσο και αμφίπλευρα εμφυτεύματα και κατέληξαν στην τάση αλλαγής του εγκεφάλου και για τους δύο τύπους διαδικασιών. Παρομοίως, οι *Halpern C. et al. (2007)* αξιολόγησαν την προεγχειρητική και μετεγχειρητική μαγνητική τομογραφία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε υποθαλαμικό DBS και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μετατόπιση ήταν οπίσθια όταν οι ασθενείς εμφυτεύτηκαν σε ύπτια θέση. Οι *Khan M. et al. (2007)* ανέφεραν μετατοπίσεις του εγκεφάλου μέχρι και 4 mm ως προς την κατεύθυνση της βαρύτητας. Οι *Sillay K. et al. (2013)* έδειξαν επίσης ότι η αντίστροφη μετατόπιση του εγκεφάλου είχε σημαντικές συνέπειες στις θέσεις των ηλεκτροδίων. Σημαντική μετατόπιση προσδιορίστηκε κατά μήκος της πρόσθιας και της μεσαίας κατεύθυνσης.

Όλα αυτές οι μελέτες ήταν συνεισφεραν στην αξιολόγηση της μετατόπισης του εγκεφάλου στο σύστημα DBS, κυρίως με τον ποσοτικό προσδιορισμό του όγκου του μεταχειρουργικού ενδοκρανιακού αέρα, αλλά δεν πρότειναν καμία εξήγηση για το φαινόμενο αυτό. Σε σχέση με τον εντοπισμό των προκαταρκτικών παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν τον εγκέφαλο στο DBS, οι *Obuchi T. et al. (2008)* παρατήρησαν

ότι το πλάτος της τρίτης κοιλίας παραμένει ο πιο αξιόπιστος παράγοντας για την πρόβλεψη της μετατόπισης του εγκεφάλου στο υποθαλαμικό DBS. Έχουν επίσης δοκιμαστεί και άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία του ασθενούς, η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή ο δείκτης bicaudate<sup>8</sup>, αλλά βρέθηκαν χωρίς να επηρεάζουν τη μετατόπιση του εγκεφάλου. Επιπρόσθετα, οι *Azmi H. et al. (2010)* ανακάλυψαν μια συσχέτιση μεταξύ του συσσωρευμένου όγκου του ενδοκρανιακού αέρα και του βαθμού της εγκεφαλικής ατροφίας. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, εφόσον ο βαθμός απώλειας του CSF, συνδεόταν άμεσα με τον βαθμό της ενδοκράνιας εισβολής αέρα, προτάθηκαν αρκετές μελέτες. Οι *Nazzarro J. et al. (2010)* αναγνώρισαν παράγοντες όπως την ατροφία του εγκεφάλου, τη θέση του ασθενούς ή το μέγεθος του ανοίγματος του διαστήματος του CSF οι οποίοι επηρεάζουν άμεσα το βαθμό της απώλειας του CSF στο DBS. Παρόμοια, οι *Slotty P. et al (2012)*, δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του όγκου του ενδοκρανιακού αέρα και της διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης καθώς και ουδεμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στις αποκλίσεις των ηλεκτροδίων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης πλευράς της χειρουργικής επέμβασης για αμφίπλευρες εμφυτεύσεις. Αντίθετα, οι *Azmi et al. (2011)* διαπίστωσαν μεγαλύτερο σφάλμα στην ακρίβεια στη δεύτερη πλευρά της χειρουργικής επέμβασης.

Λίγα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία σχετικά με τις θέσεις και τις καμπυλώσεις των ηλεκτροδίων μετά από DBS. Επιπλέον, ο εντοπισμός των προγνωστικών παραγόντων που έχουν αντίκτυπο στα φαινόμενα αυτά παραμένει δυσχερής. Σε αυτό το πλαίσιο οι *Lalys F. et al. (2012)* προσπάθησαν να προσδιορίσουν ένα σύνολο προγνωστικών μεταβλητών που έχουν αντίκτυπο στο βαθμό μετατόπισης του εγκεφάλου μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Για το σκοπό αυτό, παρά την αξιολόγηση του όγκου της εισβολής αέρα στον εγκέφαλο, ασχολήθηκαν με την ποσοτικοποίηση του βαθμού καμπυλότητας των ηλεκτροδίων, ο οποίος θα συνδεόταν άμεσα με το βαθμό μετατόπισης του εγκεφάλου. Εφάρμοσαν μια ανάλυση πολλαπλών παραλλαγών χρησιμοποιώντας ένα δέντρο αποφάσεων μέσω παλινδρόμησης για να δημιουργήσουν μια ιεραρχία προγνωστικών μεταβλητών. Η στατιστική ανάλυση τους επιβεβαίωσε την εξακρίβωση της ταξινόμησης για την αναγνώριση αυτών των βασικών μεταβλητών. Με βάση αυτή την ιεραρχία των προγνωστικών μεταβλητών, μελέτησαν τελικά τη διαφορά στην καμπυλότητα των ηλεκτροδίων, προκειμένου να κατανοήσουν καλύτερα και να τελικά να προβλέψουν τη μετατόπιση του εγκεφάλου στο DBS. Πρότειναν ότι η μετεγχειρητική τομογραφία θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση (όταν η ενδεχόμενη αντίστροφη μετατόπιση του εγκεφάλου είχε επιλυθεί) για ακριβή μετεγχειρητική αναγνώριση με βάση την εικόνα του ηλεκτροδίου και των επαφών. Επιπλέον, ο στόχος διέγερσης που βρέθηκε είχε επίσης σημαντικό ρόλο στη μελέτη της μετατόπισης του εγκεφάλου μέσω της καμπυλότητας του ηλεκτροδίου. Η διάρκεια της νόσου, το γένος του ασθενούς και η κύρια παθολογία του έδειξαν επίσης ότι παίζουν ρόλο στην εξήγηση των δεδομένων

---

<sup>8</sup> Ο δείκτης bicaudate είναι ο λόγος της απόστασης των κερκοφόρων πυρήνων, οποίος αξιολογεί έμμεσα το βαθμό διεύρυνσης των μετωπιαίων κερμάτων των κοιλιών.

της καμπυλότητας των ηλεκτροδίων. Δε διαπιστώθηκαν επιπτώσεις στα ηλεκτρόδια οι οποίες σχετίζονταν με την ηλικία των ασθενών. Τέλος, πραγματοποίησαν μια τοπική ανάλυση της καμπυλότητας των ηλεκτροδίων και συμπέραναν ότι η καμπυλότητα ήταν περίπου εξίσου κατανεμημένη σε όλο το μήκος των ηλεκτροδίων.

### **2.3 Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΕΣ ΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ ΜΙΚΡΟΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ**

Τα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται συνήθως σε διάφορες ερευνητικές εφαρμογές για καταγραφή και διέγερση του νευρικού ιστού. Οι πολυάριθμες συστοιχίες των ηλεκτροδίων υψηλής πυκνότητας αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη περιοχή ανάπτυξης των συσκευών της βιοϊατρικής. Ήδη, χρησιμοποιούνται ηλεκτρόδια πολλαπλών διεγέρσεων για τη θεραπεία της κώφωσης καθώς και για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον. Επιπλέον, η λειτουργική αρχιτεκτονική του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) διευκολύνεται από τη διαθεσιμότητα ηλεκτροδίων πολλαπλής καταγραφής (Kruger J., 1983). Η εμφάνιση της τεχνολογίας αυτής έχει αποφέρει όλο και μικρότερα και πιο εξελιγμένα ηλεκτρόδια ικανά να καταγράψουν μεγαλύτερους όγκους του νευρικού ιστού με βελτιωμένη χωρική ανάλυση. Παρά τις σημαντικές τεχνολογικές εξελίξεις στο υλικό και το σχεδιασμό, πολλές συσκευές εκτελούν ασυνεπείς εφαρμογές χρονικά (Liu X. et al., 1999). Οι διαθέσιμες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η αντίδραση του εγκεφαλικού ιστού είναι υπεύθυνη για την υποβάθμιση στην απόδοση όλων αυτών των παρατηρήσεων και καταγραφών. Μελέτες που διεξάγονταν επί δεκαετίες κατέδειξαν ότι ο ιστός ενθυλάκωσης περιβάλλει τελικά τα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια, όπως συμβαίνει με άλλους τύπους υλικών που εμφυτεύονται στο νευρικό σύστημα, ο οποίος περιέχει μια ποικιλία κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μηνιγγικών φιβροβλαστών και των μακροφάγων (Szarowski D. et al., 2003). Οι τρέχουσες θεωρίες υποδηλώνουν ότι η ενθυλάκωση του ηλεκτροδίου από τα δραστικά αυτά κύτταρα δρα με σκοπό την ηλεκτρική μόνωση του ηλεκτροδίου από τους κοντινούς νευρώνες (Turner J. et al., 1999) πιθανώς παρεμποδίζοντας τη διάχυση (Roitbak T & Sykova E., 1999) και αυξάνοντας την απόσταση μεταξύ του ηλεκτροδίου και των παρακείμενων νευρώνων.

Ενώ έχει δοθεί μεγάλη προσοχή στο χαρακτηρισμό της κυτταρικής απόκρισης στην εμφύτευση μικροηλεκτροδίων, λιγότερη προσοχή εστιάστηκε στην τύχη των κοντινών νευρώνων. Οι *Biran R. et al.* (2005) παρατήρησαν ότι η νευρωνική απώλεια συνοδεύει την απόκριση του ξένου σώματος σε συστοιχίες μικροηλεκτροδίων πυριτίου οι οποίες είναι για χρόνια εμφυτευμένες. Επιπλέον, υποστήριξαν ότι αυτή η νευρωνική απώλεια φαίνεται να είναι ξεχωριστή από την απώλεια των κυττάρων που προκαλούνται από το αρχικό τραύμα της εμφύτευσης. Οι ερευνητές επίσης, παρατήρησαν επίμονη ανοσοαντιδραστικότητα (ED1) στον ιστό που περιβάλλει το μικροηλεκτρόδιο πυριτίου (σε εμφυτευμένα ηλεκτρόδια σε ιστό του εγκεφάλου αρουραίων), η οποία συνοδεύτηκε από τη μείωση της πυκνότητας των νευρώνων και την απώλεια των νευρικών κυττάρων. Ωστόσο, η επίμονη ανοδική ρύθμιση της ανοσοαντιδραστικότητας και η απώλεια των νευρωνικών κυττάρων δεν

παρατηρήθηκε στον τραυματισμό από τα ηλεκτρόδια, υποδηλώνοντας ότι η απόκριση του ξένου σώματος παίζει σημαντικό ρόλο στην απώλεια των νευρώνων. Επιπλέον, τα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια καλύφθηκαν με κύτταρα που απελευθέρωσαν τόσο προφλεγμονώδη όσο και νευροτοξικά μόρια, γεγονός που ώθησε τους συγγραφείς να υποθέσουν ότι η νευροτοξικότητα που σχετίζεται με τη διαδικασία αυτή μπορεί να είναι ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στην απώλεια της απόδοσης.

Ενώ η βιβλιογραφία αντανάκλα μια συντονισμένη προσπάθεια να εντοπιστούν και να χαρακτηριστούν τα μεταβαλλόμενα χαρακτηριστικά της αντίδρασης των ξένων σωμάτων γύρω από τους διάφορους τύπους των εμφυτευμένων ηλεκτροδίων, οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε πλήρως λειτουργικά εμφυτεύματα ή σε παθητικά, μη λειτουργικά εμφυτεύματα χρησιμοποιώντας μια ποικιλία μεθόδων αγκύρωσης (σταθεροποίησης του ηλεκτροδίου στο σημείο του κρανίου). Προς το παρόν, δεν είναι σαφές εάν ο τρόπος με τον οποίο ένα ηλεκτρόδιο είναι αγκυρωμένο έχει αντίκτυπο στην απόκριση του ξένου σώματος. Όπως αναφέρθηκε, η παραπάνω μελέτη σε αρουραίους, αφορούσε την επίδραση του μηχανισμού δέσμευσης των ηλεκτροδίων στην αντίδραση του εγκεφαλικού ιστού με την πάροδο του χρόνου, συγκρίνοντας διαφορετικά μοντέλα αγκύρωσης της ίδιας επίπεδης συστοιχίας μικροηλεκτροδίων πυριτίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέθοδος αγκύρωσης ενός ηλεκτροδίου στον ιστό του εγκεφάλου επηρεάζει σημαντικά την ανταπόκριση του εγκεφαλικού ιστού. Επιπλέον, υποστηρίχθηκε ότι τα ελεύθερα (ασύρματα) ηλεκτρόδια μπορούν να προκαλέσουν λιγότερη αντιδραστικότητα του εγκεφαλικού ιστού σε σχέση με τα υπόλοιπα που απαιτούν τη διέλευση ηλεκτρικά αγωγίμων υλικών μέσω της ωπής στο κρανίο, ώστε να μπορεί να καταστεί δυνατή η αλληλεπίδραση με εξωτερικές ηλεκτρικές συσκευές από το σώμα.

## **2.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΡΑΝΙΟΤΟΜΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**

Η πρώτη αποσυμπιεστική κρανιοτομή παρουσιάστηκε από τον Kocher το 1901 (Piek J., 2002) ακολουθούμενη από τον Cushing το 1905 και τον Horsley το 1906 (Balan C. et al., 2009). Ωστόσο, λόγω των δυσάρεστων αισθητικών αποτελεσμάτων, η διαδικασία έχασε την γενική αποδοχή της. Στις χειρουργικές επεμβάσεις του εγκεφάλου, η απαγόρευση της διαδικασίας αυτής διχτομεί τις απόψεις. Το 1940, ο Erlich πρότεινε την αποσυμπιεστική κρανιοτομή σε όλες τις περιπτώσεις τραυμάτων στο κεφάλι όπου υπήρχε κώμα του ασθενή για περισσότερες από 24 ώρες. Ο Rowbotham το 1942 συνέστησε την αποσυμπιεστική κρανιοτομή για όλους τους ασθενείς για τους οποίους η ιατρική θεραπεία ήταν αναποτελεσματική τις πρώτες 12 ώρες. Κατά τη διάρκεια του 1960-1970, οι Mayfield, Moody και Lewin παρουσίασαν τεκμήρια, σημειώνοντας υψηλή θνησιμότητα με τη διαδικασία αυτή και αποθάρρυναν την ιατρική κοινότητα από τη χρήση της. Μετά την

εισαγωγή του αξονικού τομογράφου το 1975, ο Ramshoff παρουσίασε τα αποτελέσματα από την αποσυμπιεστική κρανιοτομή για μια σειρά ασθενών με κώμα και με τραυματικά οξεία υποδόρια αιματώματα όπου το 40% επιβίωνε και το 27% επέστρεφε πλήρως στην κανονική ζωή. Ωστόσο, η μέθοδος εξακολουθεί να μην έχει μια γενική έγκριση.

Η πίστωση του επαναπροσδιορισμού του οφέλους της μεθόδου αυτής, πηγαίνει στους *Guerra W. et al.* το 1999, οι οποίοι δημοσίευσαν τα 20 χρόνια των αποτελεσμάτων των αποσυμπιεστικών κρανιοτομών χρησιμοποιώντας CT σάρωση και παρακολούθηση της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP). Τα καλά τεκμηριωμένα αποτελέσματά τους, επέτρεψαν αυτή την τεχνική να γίνει αποδεκτή αλλά και συνιστώμενη θεραπεία. Προς το παρόν, η ευρωπαϊκή κοινοπραξία για τον τραυματισμό του εγκεφάλου συνιστούν την αποσυμπιεστική κρανιοτομή ως θεραπεία για την ανθεκτική ενδοκρανιακή υπέρταση που δεν ανταποκρίνεται στα ιατρικά θεραπευτικά μέτρα. Η έννοια της αποσυμπιεστικής κρανιοτομής σχετίζεται με το δόγμα «Monro-Kellie». Ο εγκέφαλος είναι ένα μαλακό όργανο που στεγάζεται σε ένα σκληρό κουτί (το κρανίο). Εκτός από την ουσία του εγκεφάλου, αυτό το κουτί περιέχει επίσης αρτηριακό και φλεβικό αίμα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Κάθε αύξηση αυτών των συστατικών θα οδηγήσει σε μετατόπιση οποιουδήποτε άλλου συστατικού από το κουτί ή αυξημένης πίεσης μέσα στο κουτί (ICP). Εκτελείται λοιπόν αποσυμπιεστική κρανιοτομή για να αυξηθεί το μέγεθος του κουτιού έτσι ώστε να μπορεί να προσαρμοστεί ο επιπλέον όγκος.

Έχουν περιγραφεί διάφορες μέθοδοι κρανιοτομής οι οποίες περιλαμβάνουν κυκλική αποσυμπίεση, υποθαλαμική κρανιοτομή (Cushing), μεγάλη μετωπιο-μεταθεραπευτική αποσυμπιεστική κρανιοτομή (πρότυπη κρανιοτομή τραύματος), διφασική κρανιοτομή, κ.λ.π.

Η κυκλική αποσυμπίεση δε μπόρεσε να τεθεί σε ισχύ εξαιτίας του περιορισμένου χώρου. Η υποθαλαμική κρανιοτομή περιλαμβάνει την αφαίρεση του τμήματος του κρανίου κάτω από τον κροταφικό μυ, ανοίγοντας τη σκληρά μήνιγγα. Αυτή η διαδικασία παρέχει επίσης ανεπαρκή επίδραση της αποσυμπίεσης. Επιπλέον, η διαδικασία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε κροταφική αιμορραγία και νέκρωση. Στο παρόν στάδιο, οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι περιλαμβάνουν την ομοιόμορφη μονόπλευρη κερατιδομετρία κρανιοτομής για τραυματισμούς ή οίδημα που περιορίζονται σε ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο και διφασική κρανιοτομή από το χαμηλότερο τμήμα του πρόσθιου κρανιακού σώματος έως το πτερύγιο. Μεγάλες αποσυμπιεστικές κρανιοτομές, συμπεριλαμβανομένης της κρανιοτομής του εμπρόσθιου ημισφαιρίου και της διφασικής κρανιοτομής, φάνηκαν να οδηγούν σε καλύτερες εκβάσεις σε ασθενείς με σοβαρή «TBI» σε σύγκριση με άλλες μεθόδους χειρουργικής αποσυμπίεσης. Η πιο άμεση απόδειξη παρέχεται από τους Jiang et al: (2005). Ανέφεραν ότι μια μεγάλη κρανιοτομή βελτίωνε σημαντικά τα αποτελέσματα σε ασθενείς με σοβαρή «TBI» με ανθεκτική ενδοκρανιακή υπέρταση, σε σύγκριση με τη συνήθη κρανιοτομή και είχε καλύτερη επίδραση όσον αφορά τη μείωση της «ICP»

Η αποσυμπιεστική κρανιοτομή συνδυάζεται ενίοτε με ταυτόχρονη λοβεκτομή. Ωστόσο, αυτό πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή η υπερβολική διάτρηση του εγκεφαλικού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε προβληματικά αποτελέσματα.



## 2.5 ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΛΟΓΩ ΤΩΝ ΚΡΑΝΙΑΚΩΝ ΔΙΑΤΡΙΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΡΕΖΩΝ

Η διάτρηση ή η δημιουργία τρυπών στο κρανίο με τη χρήση διάφορων τρυπανιών είναι μια πρακτική ρουτίνας στη νευροχειρουργική. Ιστορικά, τα τρυπάνια συστροφής όπως το «Hudson», που εφευρέθηκε από τον *Hudson R.* το 1877, χρησιμοποιήθηκαν για τη διάτρηση του κρανίου. Με τις τεχνολογικές εξελίξεις στα αυτόματα τρυπάνια, έχουν αναπτυχθεί αυτοματοποιημένες φρέζες διάτρησης και χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλά νευροχειρουργικά κέντρα. Αυτά τα εξαρτήματα διάτρησης σχεδιάστηκαν με ένα μηχανισμό απελευθέρωσης που τα αποσυνδέει αυτόματα από το τρυπάνι όταν το εσωτερικό μέρος του κρανίου παραβιάζεται. Αυτός ο σχεδιασμός μειώνει την πιθανότητα διάτρησης στον ενδοκρανιακό χώρο.

Υπάρχουν, ωστόσο, επιπλοκές που συνδέονται με τη δημιουργία οπής σε εκείνο το σημείο (Dimopoulos V. et al., 2007), συμπεριλαμβανομένων της θραύσης του κρανίου, της διεύρυνσης του «*pseudomeningocoele*»<sup>9</sup>, της μόλυνσης, της αιμορραγίας, ακόμα και του θανάτου. Επιπλέον, υπάρχει η πιθανότητα να βυθιστεί το τρυπάνι στην κρανιακή κοιλότητα, να τεμαχιστεί η σκληρά μήνιγγα και να προκληθεί ενδοκρανιακή αιμορραγία. Η "βύθιση" ή «πτώση» ορίζεται ως μια ανεξέλεγκτη ταχεία αύξηση του βάθους του κρανιακού διάτρητου ή του τρυπανιού/φρέζας και είναι πιο συνηθισμένη με τα χειροκίνητα τρυπάνια παρά με τα αυτοματοποιημένα (Sinclair A. & Scoffings D., 2010). Η βύθιση είναι μια συχνή αλλά ανεπαρκής περιπλοκή των κρανιακών τρυπανιών και των διατρητών. Μια προηγούμενη μελέτη στη Βρετανία και την Ιρλανδία κατέδειξε το 65,6% των ερωτηθέντων νευροχειρουργών που ανέφεραν τουλάχιστον 1 πτώση και το 22,3% που αντιμετώπισαν περισσότερα από 1 συμβάντα κατά τη διάρκεια της σταδιοδρομίας τους (Caird J. & Choudhari K., 2003). Η πτώση παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια διάφορων νευροχειρουργικών διαδικασιών που απαιτούσαν δημιουργία τρυπών και συνδέονταν με ενδοκρανιακές αιμορραγικές επιπλοκές στο 26% των περιπτώσεων. Επιπλέον, η βύθιση αναφέρθηκε ότι φέρει τον κίνδυνο θανάτου ή μόνιμης νευρολογικής νοσηρότητας στο 12% των περιπτώσεων.

Οι *Vogel T. et al.* (2011) μετά την ανασκόπηση 1652 κρανιακών περιπτώσεων που διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 2 ετών, εντόπισαν 9 περιπτώσεις στις οποίες σημειώθηκε βύθιση, με συνολική επίπτωση 0,54%. Υπήρχαν 2 περιπτώσεις στον 1ο χρόνο, όταν χρησιμοποιήθηκαν 1000 rpm για την ταχύτητα του τρυπανιού. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πραγματοποιήθηκαν 1050 κρανιακές χειρουργικές επεμβάσεις με τη χρήση της ίδιας αυτόματης αποδέσμευσης της φρέζας, με απόδοση κρούσης 0,9%. Συμβουλευτήκαν τις βέλτιστες ρυθμίσεις τρυπανιών που περιγράφονται από τον κατασκευαστή σε μια προσπάθεια να μειώσουν αυτή την επίπτωση. Η ταχύτητα του τρυπανιού μειώθηκε στα 800 rpm το

---

<sup>9</sup> Είναι μια ανώμαλη συλλογή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) που επικοινωνεί με το χώρο του CSF γύρω από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό. Σε αντίθεση με μια μηνιγγεκλήλη, στην οποία το υγρό περιβάλλεται και περιορίζεται από την σκληρότητα, εδώ το υγρό δεν έχει περιβάλλουσα μεμβράνη, αλλά περιέχεται σε μια κοιλότητα μέσα στους μαλακούς ιστούς.

επόμενο έτος, και χρησιμοποιήθηκε ξανά η αυτόματη απελευθέρωση της φρέζας με δυνατότητα διάτρησης σε 602 κρανιακές περιπτώσεις. Αναφέρθηκαν επτά πρόσθετα περιστατικά, για μια σημαντικά αυξημένη επίπτωση της βύθισης στο 1,16%

Έξι περιπτώσεις αφορούσαν ενήλικες ασθενείς ηλικίας 20 ετών και άνω, 2 περιπτώσεις αφορούσαν ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω και 1 περίπτωση αφορούσε παιδιατρικό ασθενή ηλικίας 15 ετών. Η μέση ηλικία των ασθενών που επλήγησαν από τα περιστατικά της βύθισης ήταν τα 45,8 έτη. Οι ασθενείς παρουσίαζαν ποικίλες παθολογίες που απαιτούσαν μια κρανιακή διαδικασία. Πέντε ασθενείς (56%) παρουσίαζαν υδροκεφαλία που προκαλείται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, αιμορραγίας και όγκου. Τρεις ασθενείς (33%) παρουσίαζαν όγκο που δε συσχετιζόταν με την υδροκεφαλία και ο τελικός ασθενής (11%) είχε σύνθετο κάταγμα κρανίου. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για μετεγχειρητικές επιπλοκές που πιθανώς θα προέκυπταν από το συμβάν της βύθισης. Δεν υπήρχαν όμως κλινικά αποδεδειγμένες μετρήσεις που να οφείλονταν άμεσα στη θέση της βύθισης.

Επτά περιπτώσεις (78%) συνέβησαν όταν ασχολήθηκαν γιατροί οι οποίοι ήταν νέοι ασκούμενοι (μεταπτυχιακό έτος 4 ή μετέπειτα) και 2 περιπτώσεις (22%) αφορούσαν μέλη διδακτικού προσωπικού. Δύο χειρουργοί βύθισαν περισσότερες από μία φορές. Τέσσερα περιστατικά (44%) εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της κοιλιοστομίας<sup>10</sup>, 3 (33%) κατά τη διάρκεια της κρανιοτομής, 1 (11%) κατά τη διάρκεια της βιοψίας του όγκου και 1 (11%) κατά την τοποθέτηση της τρύπας για μια ενδοσκοπική τρίτη κοιλιακή τομή. Οκτώ περιπτώσεις (89%) αφορούσαν την αποτυχία του κρανιοφόρου να σταματήσει καθώς περνούσε μέσα από το εσωτερικό του εγκεφάλου και 1 περίπτωση (11%) αφορούσε την εκκίνηση, τη διακοπή και την επανέναρξη της διάνοιξης του κρανίου, γεγονός που οδήγησε σε βύθιση της φρέζας. Σε 2 περιπτώσεις (22%) συνέβη κατά τη διάρκεια της δημιουργίας δεύτερης τρύπας κατά τη διάρκεια της κρανιακής διαδικασίας, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις το περιστατικό συνέβη κατά τη διάρκεια της πρώτης τοποθέτησης της τρύπας. Έχουν καταγραφεί επίσης οι θέσεις των οπών κατά τη διάρκεια της βύθισης. Πέντε περιστατικά (56%) έλαβαν χώρα στο μετωπιαίο οστό, 2 (22%) πιο πάνω από το μετωπικό οστό, 1 (11%) στο πλευρικό σφηνοειδές οστό και 1 (11%) δίπλα σε κάταγμα του μετωπιαίου κόλπου. Η υποκείμενη σκληρά μήνιγγα πληγώθηκε στις 8 περιπτώσεις (89%). Δεν υπήρξαν αναφορές για ενδοεγχειρητική αιμορραγία μετά από τη διάτρηση με τη χρήση φρέζας.

Η τεχνολογία που χρησιμοποιείται στις σύγχρονες κρανιακές συσκευές διάτρησης αναπτύχθηκε πριν από 60 χρόνια όταν ο μηχανισμός διάτρησης συνδυάστηκε με ένα τρυπάνι για να προσφέρει ένα αξιόπιστο και αποτελεσματικό μέσο για τη διάτρηση του κρανίου. Ο σχεδιασμός αυτός ενσωματώνει το μηχανισμό απελευθέρωσης για την ασφάλεια που στηρίζεται στην πίεση διατηρείται στο κεντρικό σημείο του κατά τη διάρκεια διάτρησης του κρανίου. Μόλις αφαιρεθεί το εσωτερικό συμπαγές στρώμα των οστών που καλύπτει τον εγκέφαλο. με τη δράση του

---

<sup>10</sup> Είναι μια νευροχειρουργική διαδικασία που περιλαμβάνει τη δημιουργία μιας οπής (στομίου) μέσα σε μια εγκεφαλική κοιλία για αποστράγγιση. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χειρουργική διείσδυση στο κρανίο, τη σκληρή μήνιγγα και τον εγκέφαλο, έτσι ώστε η κοιλία του εγκεφάλου να έχει πρόσβαση.

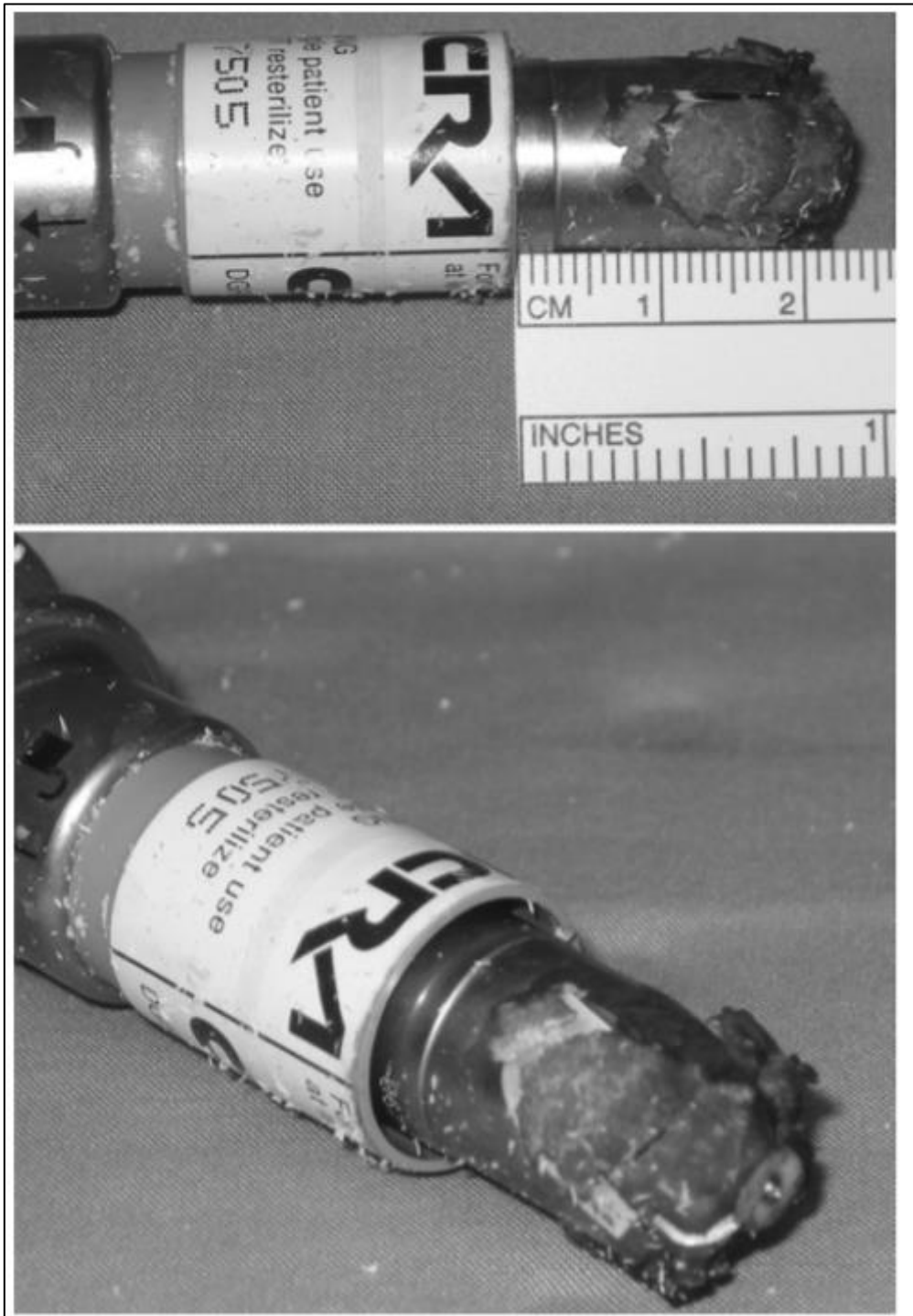
τρυπανιού, η πίεση στην κεντρική οπή μειώνεται, πράγμα που ενεργοποιεί ένα μηχανισμό απελευθέρωσης που αποσυνδέει την κινητήρια δύναμη και σταματά την κοπτική οπή (Heifetz M., 1984). Από αυτά τα πρωτοποριακά σχέδια, έχουν γίνει συνεχείς βελτιώσεις για να εξασφαλιστεί ένας μειωμένος ρυθμός επιπλοκών. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν την ενσωμάτωση ενός μηχανισμού εκκαθάρισης για την απομάκρυνση των οστικών θραυσμάτων από την οπή και την τροποποίηση του κοχλία διάτρησης για να αφήσει ένα λεπτό στρώμα του οστού για να προστατεύσει τη σκληρά μήνιγγα.

Η κρανιακή διάτρηση που παρουσιάστηκε στην παραπάνω μελέτη διέθετε μηχανισμό απελευθέρωσης του εκκεντροφόρου που ενεργοποιείται μόνο όταν η εξωτερική διάτρηση είναι σε σταθερή επαφή με το κρανίο και το εσωτερικό τρυπάνι διεισδύει πλήρως στο κρανίο ή όταν το εσωτερικό τρυπάνι κινείται προς τα εμπρός κατά 1 mm. Ο μηχανισμός απελευθέρωσης όμως μπορεί να αποτύχει να λειτουργήσει σωστά σε πολλές περιπτώσεις. Κούνημα ή περιστροφή του τμήματος της λαβής του τρυπανιού μπορεί να εμποδίσει την αποσύνδεση του μηχανισμού διάτρησης, οδηγώντας σε συνεχή περιστροφή του τρυπανιού καθώς η συσκευή εισέρχεται στην κρανιακή κοιλότητα. Το κούνημα του τρυπανιού μπορεί επίσης να αυξήσει το μέγεθος της οπής στο κρανίο και να αυξήσει τον κίνδυνο ύπαρξης σχισμών. Ο μηχανισμός απελευθέρωσης μπορεί επίσης να αποτύχει να λειτουργήσει σωστά εάν ο χειρουργός δημιουργεί μια τρύπα με τη χρήση μιας τροχιάς που δεν είναι ορθογώνια στην επιφάνεια του κρανίου ή αν τοποθετηθεί μια τρύπα σε μια περιοχή του κρανίου όπου το οστό έχει ακανόνιστο σχήμα. Ο κατασκευαστής συστήνει τη λειτουργία του αυτόματου μηχανισμού διάτρησης σε αυτή την αναφορά, χρησιμοποιώντας ταχύτητες πίεσης και διάτρησης 60-80 psi μεταξύ 600 και 800 rpm. Χρησιμοποίησαν αρχικά το τρυπάνι σε υψηλότερες στροφές, επειδή διαπίστωσαν ότι θα σταματούσε πρόωρα στο πυκνό οστό και θα ήταν δύσκολο να ξεκινήσει ξανά. Επιπλέον, η φρέζα θα σταματούσε εάν συσσωρεύονταν θραύσματα του οστού ή εάν έφτανε στο μαλακό οστό. Η συσσώρευση θραυσμάτων των οστών εμπόδιζε την επανασύνδεση της φρέζας στην οπή και μπορεί να υπερίσχυε του μηχανισμού απελευθέρωσης. Αφού εντόπισαν 2 περιστατικά βύθισης σε 1000 rpm κατά τη διάρκεια του 1ου έτους, μείωσαν όπως αναφέρθηκε την ταχύτητα του τρυπανιού στις 800 rpm. Μετά από αυτή τη μείωση της ταχύτητας, ο αριθμός των βυθισμάτων αυξήθηκε σημαντικά. Βάσει αυτής της διαπίστωσης, υπέθεσαν ότι η χρήση υψηλότερων στροφών ανά λεπτό μπορεί να διευκολύνει την απομάκρυνση της σκόνης του οστού και να αποτρέψει τη δυσλειτουργία της διάτρησης.

Η πλειοψηφία των γεγονότων βύθισης (78%) συνέβησαν όπως έχει ήδη αναφερθεί όταν στο περιστατικό εμπλέκονταν εκπαιδευόμενοι γιατροί (μεταπτυχιακό έτος 4 ή μετέπειτα) και 2 (22%) αφορούσαν μέλη των διδασκόντων. Επιπλέον, εντοπίστηκαν 2 χειρουργοί που αντιμετώπισαν περισσότερα από 1 συμβάντα βύθισης κατά τη διάρκεια της περιόδου των 2 ετών. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει σε μια σύγχρονη σειρά ασθενών ότι εξακολουθούν να εμφανίζονται περιπτώσεις βύθισης και ότι, δεδομένης της μεθόδου που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό των περιστατικών βύθισης, ο πραγματικός ρυθμός μπορεί να μην αναφέρεται. Σε μια προηγούμενη σειρά, το 22,3% των χειρουργών ανέφεραν ότι είχαν περισσότερα από

1 συμβάντα βύθισης. Πέντε περιπτώσεις (56%) αφορούσαν μία οπή ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούσαν τη δημιουργία αρκετών οπών για την κρανιοτομία. Σε 2 από αυτές τις κρανιοτομές, συνέβη η βύθιση κατά την τοποθέτηση της δεύτερης τρύπας. Η βύθιση σε τέτοιες καταστάσεις μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των οστικών θραυσμάτων που συσσωρεύονται στην κρανιακή φρέζα, εμποδίζοντας τη σωστή λειτουργία του μηχανισμού απελευθέρωσης (Εικόνα 2.3).

Για να αντιμετωπιστεί αυτό το ζήτημα, η άφθονη εκχώρηση υγρών μαζί με τις αυξημένες ταχύτητες διάτρησης μπορεί να εμποδίσουν την απομάκρυνση των οστών από την αυτόματη απελευθέρωση του κρανίου. Επίσης εμφανίστηκε η θέση της τρύπας στο κρανίο να επηρεάζει την εμφάνιση της βύθισης. Το μετωπικό οστό ήταν η πιο συνηθισμένη θέση (56%) για να συμβεί ένα βύθισμα, το οποίο αναμενόταν δεδομένου ότι αποτελεί συχνή θέση κρανιακής εισόδου για τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις. Η βύθιση πραγματοποιήθηκε επίσης σε 2 περιπτώσεις (22%) στις οποίες το οστό ήταν ανομοιόμορφο.



Εικόνα 2.3: Άνω: φωτογραφία κρανιοφόρου διάτρησης μετά από διάτρηση. Στο μηχανισμό απελευθέρωσης υπάρχουν εναπομείναντα οστά. Κάτω: Η ενδοεγχειρητική φωτογραφία αποκαλύπτει ένα λεπτό στρώμα οστού στο τέλος της κρανιοφόρου διάτρησης. Τα θραύσματα των οστών συσσωρεύθηκαν στην κρανιακή φρέζα.

Πηγή: Vogel T. et al. (2011)

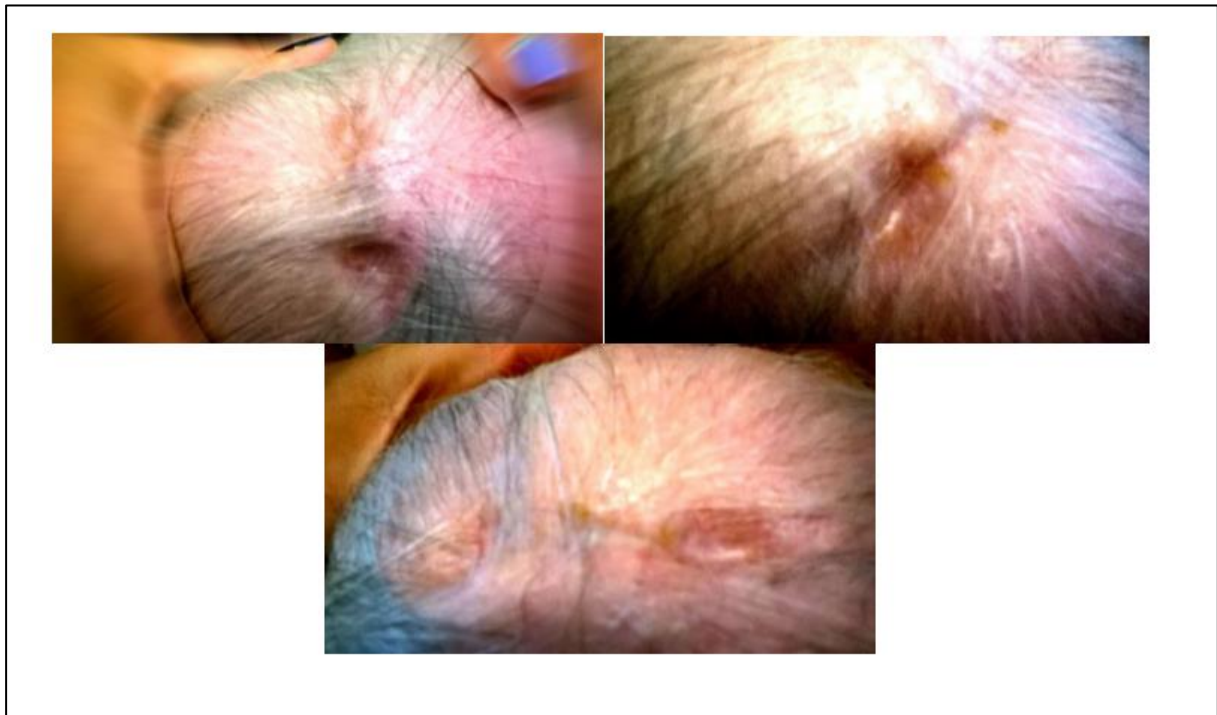
Τέλος, σημειώθηκε μία περίπτωση βύθισης όταν τοποθετήθηκε μια τρύπα με

κοντά στο κρανίο που είχε υποστεί θραύση. Οι κρανιακές διατρήσεις βασίζονται σε ένα άθικτο, ομοιόμορφα διαμορφωμένο κρανίο για την καλή λειτουργία του μηχανισμού απελευθέρωσης (Smith G. 1950). Η χρήση κρανιοφόρων τρυπανιών για τις οπές σε θραυσμένο κρανίο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ενός αποτυχημένου μηχανισμού απελευθέρωσης και μετέπειτα της διάτρησης. Επιπλέον, 1 περίπτωση αφορούσε τοποθέτηση τρύπας πάνω από την κρανιακή ραφή. Οι κρανιακές ραφές είναι περιοχές του κρανίου όπου συναντάται ομοιόμορφο οστό. Η επιλογή μιας φρέζας τρυπανιού σχήματος βελανιδιού για να εκτελεστεί η διάτρηση μιας τρύπας με άμεση επιθεώρηση της τρύπας σε τέτοιες περίπλοκες περιστάσεις μπορεί να εμποδίσει τη βύθιση.

### 3.ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΦΡΕΖΑΣ TALOS

Το σύστημα "Talos " μπορεί να ρυθμίσει μια οπή ώστε να ταιριάζει με ακρίβεια και ασφάλεια στην εμφύτευση υλικών όπως αυτά χρησιμοποιούνται στο DBS. Η ειδικά σχεδιασμένη κεφαλή φρεζαρίσματος που διαθέτει, δημιουργεί ένα ασφαλές πλαίσιο στο οποίο προσαρμόζεται το διαμορφωμένο οστικό μόσχευμα (ανθρώπινο ή συνθετικό), έτσι ώστε να παρέχει τόσο πλήρωση των οπών, όσο και μια δεύτερη σταθερή μήτρα οστεοποίησης. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πως υπάρχει απορρόφηση των οσφυϊκών πτερυγίων μετά από μία κρανιοπλαστική που ακολούθησε κρανιοτομή ή κρανιεκτομή, ειδικά σε περιπτώσεις μεγάλων πτερυγίων, διμερών πτερυγίων ή σε περιπτώσεις με σημαντικό χρονικό διάστημα μεταξύ της απομάκρυνσης και της αντικατάστασης του οστού. Η χρήση λοιπόν ενός οστικού μοσχεύματος, ειδικά ανθρώπινου, εντός των περιθωρίων της τομής, αναστέλλει τα φαινόμενα απορρόφησης σε μεγάλη έκταση.

Το σύστημα «Talos» ξεπερνά τη χρήση θραυσμάτων οστικού μοσχεύματος επειδή προσφέρει σταθερή εισαγωγή ενός μόνο μοσχεύματος, στο σημείο του μεγαλύτερου ελλείμματος του οστού, το οποίο δε διαχέεται στον περιβάλλοντα ιστό και δεν προκαλεί έκτοπη οστεογένεση, προσφέροντας παράλληλα ικανοποιητικά οπτικά αποτελέσματα.



Εικόνα 3.1 Μακροχρόνια αποτελέσματα μετά από εμφύτευση της φρέζας Talos

Το σύστημα Talos είναι ένα καινοτόμο σύστημα το οποίο προστατεύεται από διεθνές δίπλωμα καινοτομίας, (σχεδιασμένο, κατασκευασμένο, συσκευασμένο και αποστειρωμένο εξ ολοκλήρου στην Ελλάδα με πιστοποιημένες διαδικασίες, πλήρως συμβατές με το ελληνικό και το διεθνές δίκαιο) για το κλείσιμο και την πλήρη ανακατασκευή των ελαττωμάτων λόγω της διάτρησης του κρανίου. Στην ουσία το σύστημα Talos δεν είναι μια μέθοδος για τη διάτρηση ή μια μέθοδος για το κλείσιμο μιας κρανιοτομής καθώς ούτε και για τη στερέωση των “πτερυγίων” των οστών (αφού εφαρμόζεται σε όλες τις μεθόδους διάτρησης, όπως την ενδοσκόπηση, ή την ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση και σε οποιοδήποτε είδος κρανιοτομής). Η στερέωση των πτερυγίων των οστών μπορεί να γίνει με οποιαδήποτε μέθοδο επιλέξει ο χειρουργός, ανεξάρτητα από τη χρήση του συστήματος. Χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης σε όλα τα είδη της διάτρησης, αμέσως μετά τη στερέωση του πτερυγίου των οστών και δεν απαιτεί αρκετό χρόνο για την τοποθέτησή του.

Το σύστημα αυτό αποτελείται από μια ειδική κεφαλή φρεζαρίσματος και από ένα ή περισσότερα μέρη οστικού μοσχεύματος (ανθρώπινο ή συνθετικό). Η κεφαλή φρεζαρίσματος μπορεί να εφαρμοστεί πάνω σε οποιοδήποτε μηχάνημα διάτρησης. Ο μύλος αποτελείται από ένα κύριο σώμα το οποίο συνδέεται με την αντίστοιχη υποδοχή του εξαρτήματος κρανιοτομής, ένα περιφερειακό τμήμα περιμετρικού πριονιού βάθους 3 mm και ένα επίπεδο μεταλλικό δίσκο διαμέτρου 12 mm. Το κύριο σώμα διαθέτει την ακριβή υποδοχή για την προσαρμογή του εξαρτήματος κρανιοτομής. Το περιφερειακό τμήμα του πριονιού με βάθος 3 mm σχηματίζει το τμήμα κοπής του μύλου που είναι υπεύθυνο για την τελική διαμόρφωση της οπής, ενώ ο μεταλλικός δίσκος διαμέτρου 12 mm έχει σχεδιαστεί για να προστατεύει τη σκληρά μήνιγγα και τις υποκείμενες δομές από οποιαδήποτε πιθανή επαφή με το τμήμα κοπής, ώστε να αποφευχθεί τυχόν τραυματισμός του ασθενή. Επιπροσθέτως εκτός από το μεταλλικό δίσκο, η βάση του τμήματος κοπής λειτουργεί ως όριο για την τομή εμποδίζοντας έτσι, οποιαδήποτε περαιτέρω επέκταση της τομής περισσότερο από 3 mm σε βάθος. Το τμήμα που μοιάζει με πριόνι έχει σχεδιαστεί κατά τέτοιον τρόπο ώστε τυχόν οστά που τρίβονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας να ωθούνται προς τα περιφερειακά μέρη, εμποδίζοντας τους να εισέλθουν στο κρανίο.

Αυτό που τελικά επιτυγχάνεται με τη χρήση της φρέζας του συστήματος "Talos" είναι ότι το πλάτος της οπής που φθάνει αναμορφώνεται από 1,2 με 1,4 cm έως 1,8 cm, έτσι ώστε το εμφύτευμα του δίσκου να μπορεί να τοποθετηθεί με ακρίβεια. Μέσω αυτής της διαδικασίας, επιτυγχάνεται πλήρης εξάλειψη οποιωνδήποτε παραμορφώσεων που προκαλούνται από την αντικατάσταση του ανακριβούς φλοιού του οστού ή από απώλεια οστού κατά τη διάρκεια της κρανιοτομής.

Οι Karabetsos D. et al. (2017) ανέπτυξαν μια παραλλαγή της πατενταρισμένης κεφαλής φρεζαρίσματος συστήματος «TALOS», όπου μπόρεσαν να αναμορφώσουν τα ηλεκτρόδια, περνώντας την οπή φρεζαρίσματος προσθέτοντας δακτύλιο πλάτους 7,5 mm και 4,1 mm σε βάθος γύρω από την οπή, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο την ασφαλή σύνδεση της συσκευής στερέωσης σε επίπεδο 4,1 mm κάτω από την επιφάνεια του οστού του κρανίου. Το συγκεκριμένο σύστημα δοκιμάστηκε σε 5 ασθενείς με DBS (2 αρσενικού γένους και 3 θηλυκού γένους, με μέση ηλικία: 63 έτη) με στόχο τον υποθαλαμικό πυρήνα σε συνδυασμό με το κάλυμμα τρυπών της «Medtronic stimloc».



### **3.1 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ “TALOS”**

Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει το σύστημα "Talos" είναι αρκετά εάν σκεφτεί κανείς την ασφάλεια που απαιτείται σε ένα χειρουργείο το οποίο έχει σαν στόχο τον εγκέφαλο του ασθενούς. Λόγω της επέμβασης δημιουργείται πολλές φορές ένας μεγάλος αριθμός οπών. Μέσω του συστήματος αυτού, μπορεί να υπάρξει πλήρης ανακατασκευή των οπών που ευθύνονται για τα μεγαλύτερα κενά στην επιφάνεια του κρανίου. Η ανασυγκρότηση γίνεται με την τοποθέτηση του μοσχεύματος στην ειδικά διαμορφωμένη οπή, έτσι ώστε οποιαδήποτε μετατόπιση να είναι αδύνατη. Επιπλέον, η χρήση ενός συνθετικού ανθρώπινου οστικού μοσχεύματος που είναι στερεωμένο στην οπή που ανοίγει, δημιουργεί σημεία εστίασης για οστεοποίηση, με αποτέλεσμα την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη ενσωμάτωση του οστικού πτερυγίου. Τέλος, η χρήση του συστήματος είναι ανεξάρτητη από τον τρόπο της μεθόδου κλεισίματος της κρανιοτομής που θα επιλεγεί. Γενικότερα, ο χρόνος που η χρήση του συστήματος προσθέτει σε όλο το χρόνο λειτουργίας του εν λόγω χειρουργείου εξαρτάται από τον αριθμό των οπών που έχουν δημιουργηθεί. Έχει εκτιμηθεί ότι κατ' ελάχιστο η διαδικασία δε θα υπερβαίνει την περίοδο των 5 λεπτών, δεδομένου ότι έχει επιτευχθεί βασική εξοικείωση της χειρουργικής ομάδας με τη μέθοδο αυτή.

### **3.2 ΤΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ “TALOS”**

Μια ευρεία ποικιλία χειρουργικών εργαλείων είναι γνωστή και ιδιαίτερα χρήσιμη για την εκτέλεση εργασιών τρυπήματος του κρανίου με αρκετά μεγάλη εμβέλεια και χρήση. Τέτοια χειρουργικά εργαλεία διάτρησης χρησιμοποιούνται στο άνοιγμα οπών των επιθυμητών διαστάσεων στο κρανίο με στόχο ως πεδίο εκτέλεσης τη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο. Τέτοιες οπές χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της διαδρομής της κρανιοτομής και την αφαίρεση ενός αναγκαίου τμήματος του κρανίου, που διατηρείται και επανατοποθετείται στη θέση του στο κρανίο μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας. Μετά την μετεγχειρητική αντικατάσταση του πτερυγίου του κρανίου, οι προαναφερθείσες οπές που είχαν ανοιχτεί με σκοπό την προσωρινή αφαίρεση του πτερυγίου του κρανίου παραμένουν ακάλυπτες και απαιτούν κάλυψη.

Γενικότερα, έχει παρασκευαστεί κατά το παρελθόν ένας αριθμός προσαρμοσμένων κρανιακών βιδών που δημιουργήθηκαν με πρώτη ύλη από μια όλκιμη, ταχείας σκλήρυνσης πάστα η οποία έχει χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις για να «γεμίσει» αυτές τις οπές στο κρανίο. Ωστόσο, αυτή η λύση είναι μάλλον αναξιόπιστη, έχει ακρίβεια μικρότερη από τα απαιτούμενα πρότυπα και μπορεί συχνά να απορριφθεί από τον ασθενή-δέκτη που εμπλέκεται στην επέμβαση αυτή.

Το αντικείμενο της εφεύρεσης της εν λόγω φρέζας ήταν επομένως να υπερνικήσει αποτελεσματικά τις δυσκολίες και τα μειονεκτήματα της προγενέστερης τεχνικής και να προταθεί από την ερευνητική ομάδα μία διάταξη η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατάλληλα σε προηγούμενως κομμένα ανοίγματα στο κρανίο έτσι ώστε να τα καταστήσει ικανά να δέχονται τυποποιημένα κρανιακά βύσματα (τα οποία θα ήταν προκαθορισμένων διαστάσεων που θα κάλυπταν ταυτόχρονα ταχέως τα ανοίγματα με τον πλέον αξιόπιστο τρόπο, με τη βέλτιστη ακρίβεια) παρέχοντας έτσι μια υποστατικά μειωμένη πιθανότητα να απορριφθούν

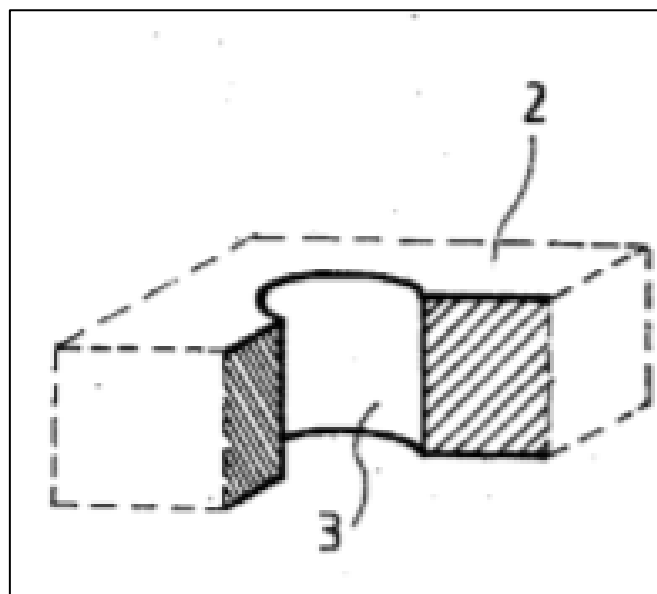
(αυτά τα κρανιακά βύσματα) από τον εμπλεκόμενο ασθενή (Dimitsoglou A. et al., 2015). Η απαιτούμενη περίοδος επούλωσης μετά την τοποθέτηση τέτοιων κρανιακών βιδών βελτιώνεται επίσης σημαντικά και το αισθητικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται είναι κατά πολύ το καλύτερο θα αναμενόταν.

Η συσκευή είναι προσαρμοσμένη ώστε να πραγματοποιεί κατάλληλο σχηματισμό των ανοιγμάτων στο κρανίο κατά τη διάρκεια της κρανιοτομής. Αυτό επιτυγχάνεται με ένα εύρος σχηματισμού ενός ανοίγματος με μεγεθυμένη διάμετρο εντός ενός τμήματος του ανοίγματος που έχει προηγουμένως τρυπηθεί, το οποίο άνοιγμα έπειτα συμπληρώνεται με το τυποποιημένο κρανιακό βύσμα. Η συσκευή περιλαμβάνει ένα κυλινδρικό στοιχείο με ένα οπίσθιο άκρο που εκτείνεται σε έναν άξονα που συνδέεται σε μια περιστροφική πηγή τροφοδοσίας ισχύος και ένα μετωπικό άκρο που είναι εφοδιασμένο με μια κεφαλή κοπής με δόντια κοπής τριγωνικού τμήματος. Η κεφαλή οδηγήσεως που περιλαμβάνει το πρώτο κυλινδρικό τμήμα με ισοδύναμη διάμετρο με τη διάμετρο του προηγουμένως τρυπημένου ανοίγματος που εκτείνεται προς τα εμπρός της κοπτικής κεφαλής, εισάγεται μέσα σε αυτό το άνοιγμα και σταθεροποιεί τη συσκευή, ενώ η κοπτική κεφαλή προωθείται προς τα μέσα σε αυτό, για να σχηματίσει το προαναφερθέν άνοιγμα της διευρυμένης διαμέτρου. Η λειτουργία του τρυπήματος τερματίζεται με την επαφή ενός περιφερικού δακτυλίου που παρέχεται στο μετωπικό άκρο του κυλινδρικού μέλους-σώματος της συσκευής πάνω στο κρανίο.

Ένας επιπλέον σκοπός της εφεύρεσης είναι να προτείνει μια εναλλακτική υλοποίηση της συσκευής, ικανή να ώστε να μπορεί να ρυθμιστεί σε ένα επιθυμητό επιλεγμένο μήκος προεξοχής της κοπτικής κεφαλής, επιτυγχάνοντας έτσι ένα διαφοροποιημένο βάθος του ανοίγματος της διευρυμένης διαμέτρου, που πρόκειται να δεχθεί το κατάλληλο προετοιμασμένο τυποποιημένο κρανιακό βύσμα.

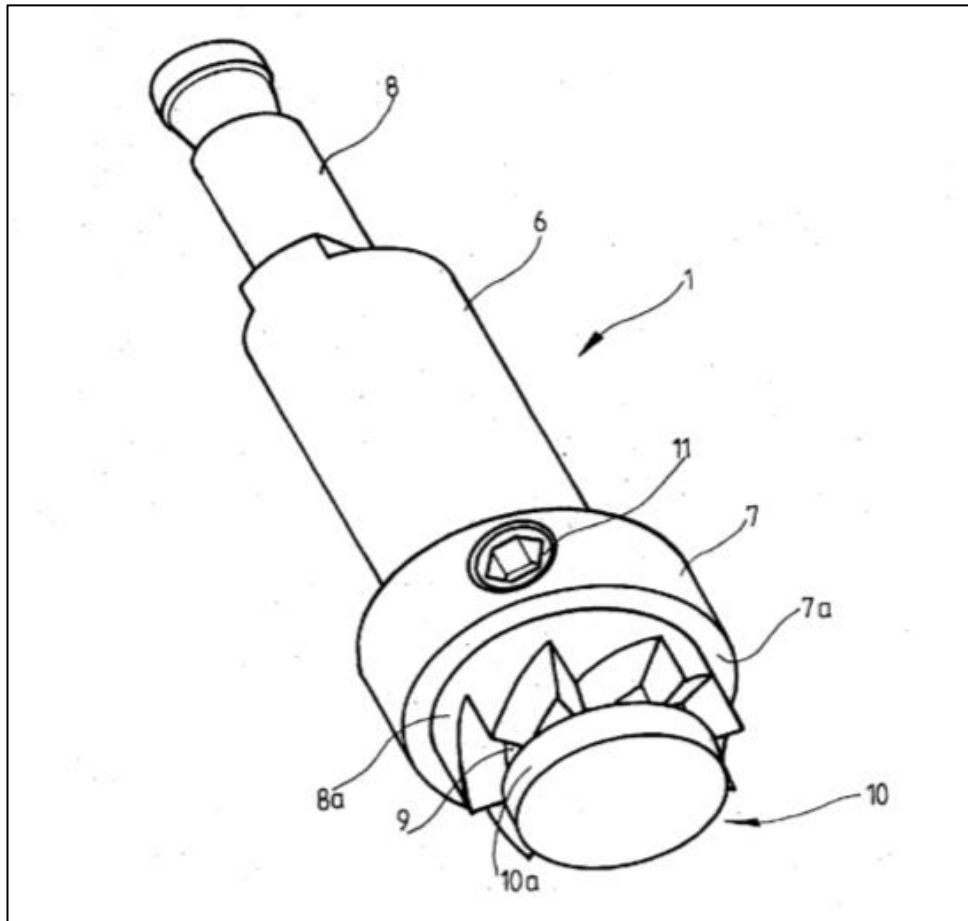
### 3.3 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΧΕΔΙΩΝ ΤΗΣ ΦΡΕΖΑΣ

Στην εικόνα 3.2 αποτυπώνεται η προοπτική άποψη της συσκευής, προσαρμοσμένη ώστε να σχηματίζει κατάλληλα τα ανοίγματα ή τις οπές που δημιουργούνται στο κρανίο για να διευκολύνεται η κοπή ενός πτερυγίου του κρανίου κατά τη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο με ένα πεδίο και ακολούθως να γεμίζουν τέτοια ανοίγματα με κρανιακά βύσματα.



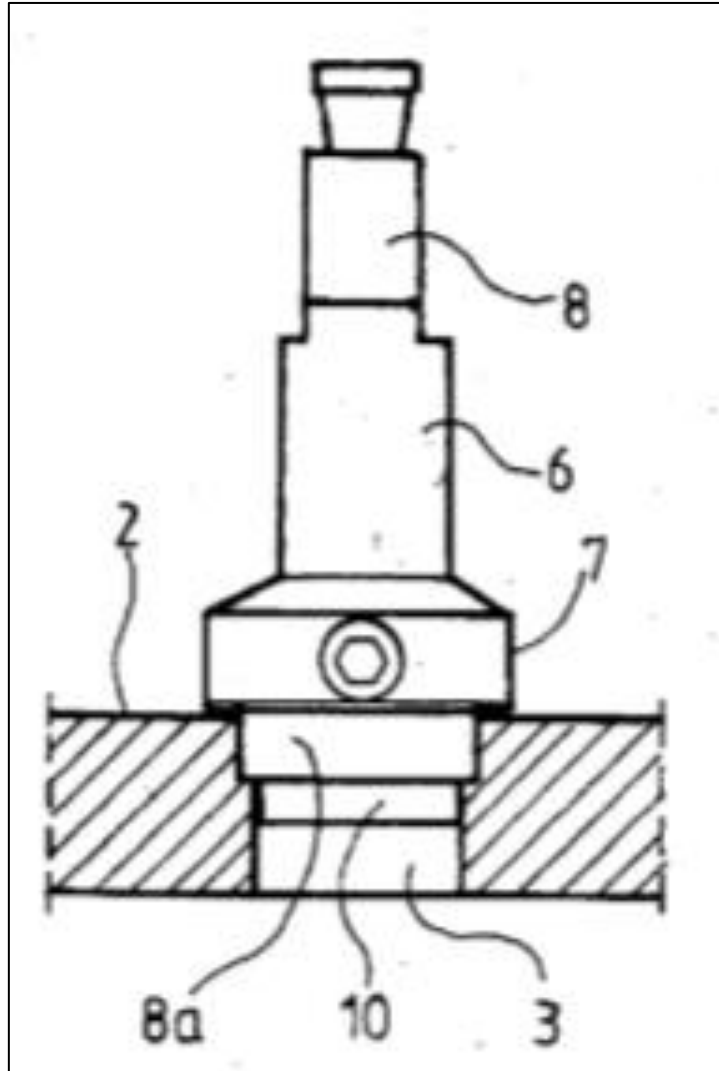
Η εικόνα 3.3 δείχνει σε προοπτική μια λεπτομέρεια ενός τμήματος του κρανίου που ενσωματώνει μια οπή ανοίγματος που δημιουργείται με σκοπό τη διευκόλυνση της κοπής ενός πτερυγίου του κρανίου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στον εγκέφαλο.

Η εικόνα 3.4 δείχνει μια εγκάρσια τομή της πρόσκρουσης του κρανίου της εικόνας 3.3 και της διάταξης της εφεύρεσης που έχει εμπλακεί στο άνοιγμα που κατασκευάστηκε προηγουμένως σε αυτό το τμήμα του κρανίου με ένα πεδίο κατάλληλου ανοίγματος για την υποδοχή του κρανιακού βύσματος.



Εικόνα 3.3: προοπτική μιας λεπτομέρειας ενός τμήματος του κρανίου που ενσωματώνει μια οπή ανοίγματος

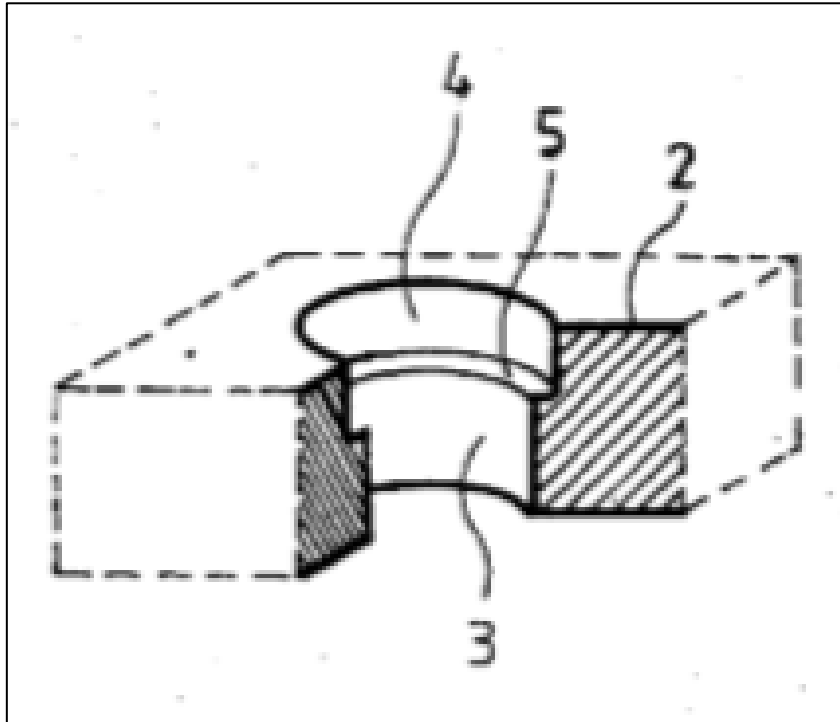
Πηγή: Dimitoglou A. et al. (2015)



Εικόνα 3.4: εγκάρσια τομή της πρόσκρουσης του κρανίου και της διάταξης της εφεύρεσης

Πηγή: Dimitoglou A. et al. (2015)

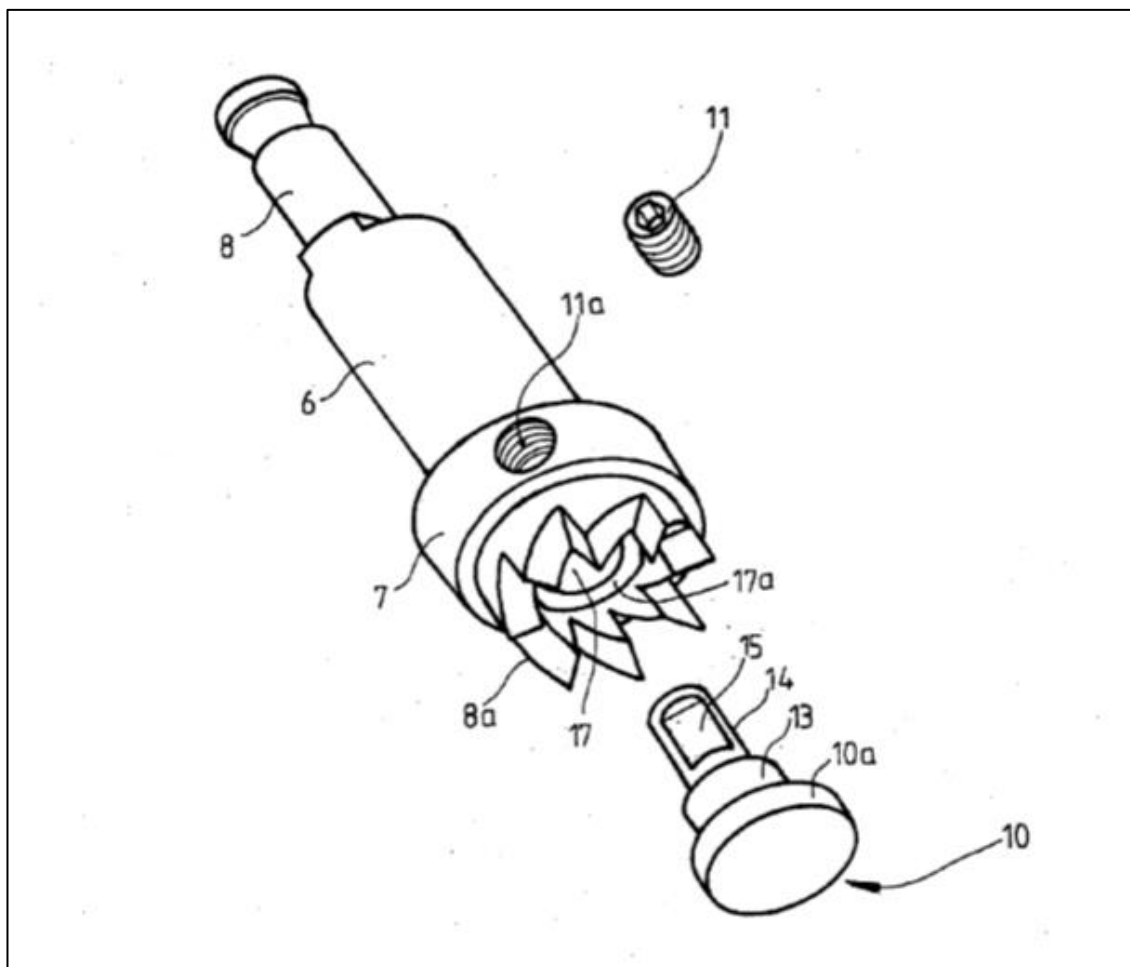
Η εικόνα 3.5 δείχνει σε προοπτική μια λεπτομέρεια ενός τμήματος του κρανίου της εικόνας 3.4 που ενσωματώνει μια οπή ανοίγματος η οποία γίνεται με σκοπό τη διευκόλυνση της κοπής ενός πτερυγίου του κρανίου κατά τη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας διαμόρφωσης που διεξάγεται με τη συσκευή της εφεύρεσης. Το άνοιγμα έχει προσαρμοστεί για τη λήψη ενός κρανιακού καλωδίου.



Εικόνα 3.5: προοπτική μιας λεπτομέρειας ενός τμήματος του κρανίου που ενσωματώνει μια οπή ανοίγματος

Πηγή: Dimitoglou A. et al. (2015)

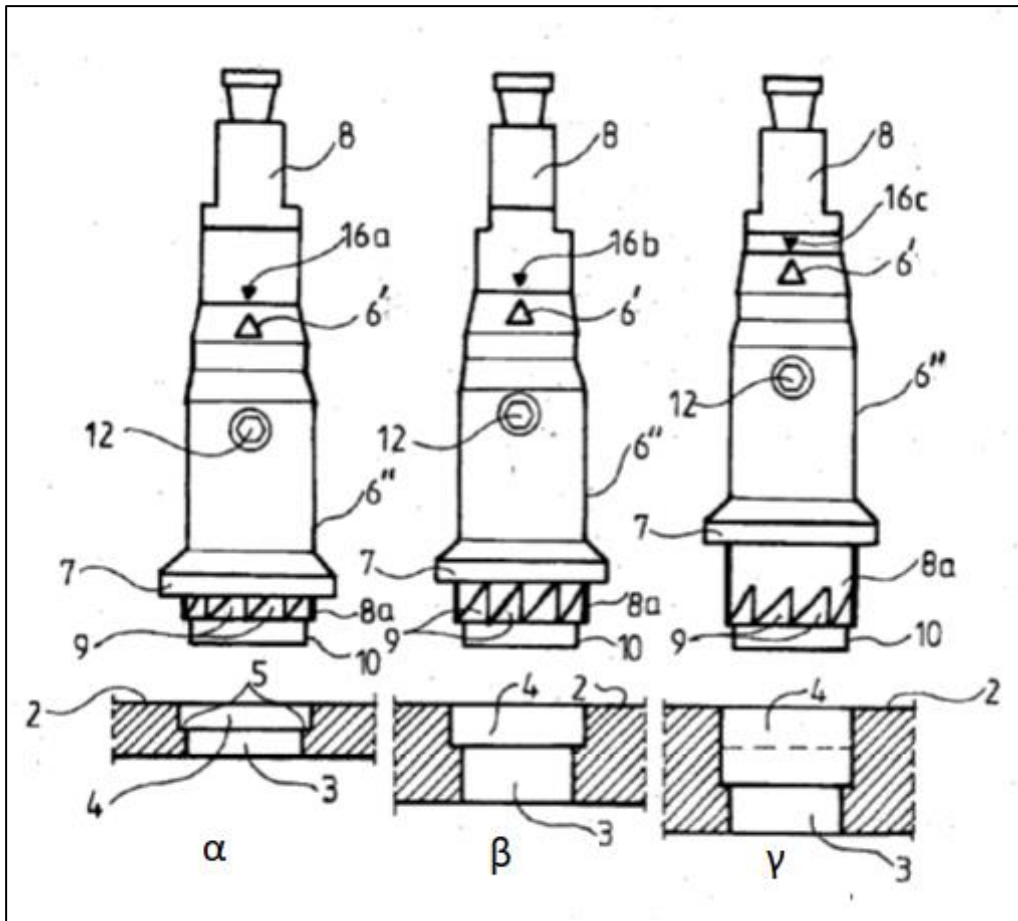
Η εικόνα 3.6 παρουσιάζει μια προοπτική της συσκευής της εικόνας 3.2 αποσυναρμολογημένης στα συστατικά τμήματα ενός κύριου περιστροφικού χειρουργικού εργαλείου (τρυπανιού), μία κεφαλή οδηγήσεως προσαρμοσμένη για το προκαθορισμένο τρύπημα και μία βίδα για τη σταθερή τοποθέτηση της κεφαλής της καθοδήγησης στο όργανο του τρυπήματος.



Εικόνα 3.6: Προοπτική άποψη της συσκευής (αποσυναρμολογημένης)

Πηγή: Dimitsoglou A. et al. (2015)

Η εικόνα 3.7 παρουσιάζει μία όψη της εγκάρσιας διατομής μίας εφαρμογής της διάταξης της εφεύρεσης διαμορφωμένης έτσι ώστε να εκτελεί λειτουργίες διάτρησης ποικίλου βάθους σε ένα προηγουμένως κομμένο άνοιγμα που γίνεται στο κρανίο κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στον εγκέφαλο.



Εικόνα 3.7: Όψη της εγκάρσιας διατομής μίας εφαρμογής της διάταξης της εφεύρεσης σε λειτουργία διάτρησης

Πηγή: Dimitsoglou A. et al. (2015)

Σύμφωνα με μια προτιμώμενη απεικονιστική κατασκευή της εφεύρεσης, οι εικόνες 3.2 και 3.6 παρουσιάζουν μία συσκευή (1) προσαρμοσμένη να πραγματοποιεί κατάλληλο σχηματισμό των ανοιγμάτων ή οπών που δημιουργούνται στο κρανίο για να διευκολύνεται η κοπή ενός πτερυγίου του κρανίου κατά τη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο με ένα πεδίο που ακολούθως να γεμίζει τέτοια ανοίγματα με κρανιακά βύσματα. Η συσκευή αυτή (1) περιλαμβάνει ένα κυλινδρικό σώμα (6) με ένα οπίσθιο άκρο που εκτείνεται σε έναν άξονα (8) που έχει την κατάλληλη διαμόρφωση για να συνδέεται σε μια περιστροφική πηγή τροφοδοσίας ισχύος και ένα μετωπικό άκρο που είναι εφοδιασμένο με μία κεφαλή κοπής (8a) που περιλαμβάνει μία περιμετρική διάταξη δοντιών κοπής, τριγωνικού τμήματος. Το μετωπικό άκρο του κυλινδρικού σώματος (6) περιλαμβάνει έναν περιφερειακό δακτύλιο (7) πριν από την κεφαλή κοπής (8a), όπου ένας περιφερειακός δακτύλιος

(7) έχει διάμετρο μεγαλύτερη από τη διάμετρο της κεφαλής κοπής (8α) και σχηματίζει μία περιφερειακή επίπεδη βάση (7α). Ένα κυλινδρικό άνοιγμα (17) παρέχεται στο εσωτερικό της κοπτικής κεφαλής (8α) και εισάγεται μια κεφαλή οδηγήσεως (10) και στερεώνεται σταθερά εντός αυτού του κυλινδρικού ανοίγματος (17).

Οι εικόνες 3.3, 3.4, 3.5 και 3.7 απεικονίζουν ένα επεξηγηματικό τμήμα μίας επιφάνειας (2) του κρανίου, όπου ένα διαμπερές άνοιγμα (3) έχει τρυπηθεί με ένα πεδίο εφαρμογής της κρανιοτομής που απαιτείται σε μία συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου. Ο σκοπός της συσκευής είναι να διαμορφώσει κατάλληλα αυτό το άνοιγμα (3) έτσι ώστε να λάβει ένα τυποποιημένο κρανιοφόρο βύσμα μετά από την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης στον εγκέφαλο και να επαναφέρει στη θέση του το πτερύγιο του κρανίου που είχε αφαιρεθεί κατά τη διάρκεια της κρανιοτομής για να επιτραπεί η πρόσβαση στη συγκεκριμένη περιοχή του εσωτερικού του εγκεφάλου. Μετά τον κατάλληλο σχηματισμό του που εφαρμόζεται με τη συσκευή της εφεύρεσης, το διαμπερές άνοιγμα (3) περιλαμβάνει ένα τμήμα (4) που εκτείνεται από το εξωτερικό της επιφάνειας του κρανίου (2) μέχρι ένα επιθυμητό βάθος προς τα μέσα.

Το τμήμα (4) έχει μια διαμήκη μεγαλύτερη διάμετρο από τη διάμετρο του ανοίγματος (3), έτσι ώστε να σχηματίζεται μία επίπεδη φλάντζα (5) στο όριο του ανοίγματος (3) με το διευρυμένο άνοιγμα (4). Σε αυτό το σημείο η επίπεδη φλάντζα (5) καθορίζει μια βάση, οπότε τερματίζεται η εισαγωγή του τυποποιημένου κρανιακού βύσματος που έχει ως διάμετρό του το άνοιγμα (4) και ένα μήκος ισοδύναμο με το βάθος του. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται μια ακριβή τοποθέτηση εντός του ανοίγματος (4) του κρανίου, με το εξωτερικό του μέρος να καλύπτει την περιοχή του ανοίγματος (4) και να είναι έντονα επίπεδο με την περιβάλλουσα εξωτερική επιφάνεια του κρανίου.

Όπως παρουσιάζεται ενδεικτικά στην εικόνα 3.6 η προαναφερθείσα κεφαλή οδηγήσεως (10) περιλαμβάνει ένα πρώτο κυλινδρικό τμήμα (10α) το οποίο έχει διάμετρο ισοδύναμη με την αντίστοιχη διάμετρο του ανοίγματος (3) έτσι ώστε να εφαρμόζει σταθερά επί των τοιχωμάτων του ανοίγματος (3) όταν εισάγεται εκεί, ένα πρώτο κυλινδρικό τμήμα (10α) (αφού εκτείνεται προς τα εμπρός η κοπτική κεφαλή (8α) της διάταξης διαμόρφωσης της εφεύρεσης και η οποία έχει διάμετρο μικρότερη από την εξωτερική διάμετρο της κοπτικής κεφαλής (8α) και μεγαλύτερη από την εσωτερική της διάμετρο). Αυτό το παραπάνω πρώτο κυλινδρικό τμήμα (10α) εκτείνεται ομόκεντρα σε ένα δεύτερο κυλινδρικό τμήμα (13) που έχει διάμετρο μικρότερη από εκείνη του πρώτου κυλινδρικού τμήματος (10α) και ισοδύναμη με την εσωτερική διάμετρο της κεφαλής κοπής (8α) έτσι ώστε να τερματίζεται σε μια φλάντζα (17α) στο μετωπικό άκρο της διάταξης της εφεύρεσης. Στον τερματισμό της φλάντζας κατά τη διάρκεια της συναρμολόγησης της κατευθυντήριας κεφαλής (10) εντός του μετωπικού άκρου του κυλινδρικού σώματος (6) της διάταξης της εφεύρεσης και μετά το προαναφερθέν δεύτερο κυλινδρικό τμήμα (13) της κεφαλής καθοδήγησης (10) εκτείνεται σε έναν κυλινδρικό άξονα (14) που έχει ακόμη μικρότερη διάμετρο από το πρώτο κυλινδρικό τμήμα (10) και το δεύτερο κυλινδρικό τμήμα (13) έτσι ώστε να εισέρχεται μέσα στο εσωτερικό του κυλινδρικού σώματος (6) της συσκευής. Ένα τμήμα της επιφάνειας του κυλινδρικού άξονα (14) έχει αφαιρεθεί έτσι ώστε να



σχηματίζει επίπεδα τμήματα (15). Όταν η κεφαλή οδηγήσεως (10) εισάγεται στο μετωπικό άκρο του κυλινδρικού σώματος (6) κατά τη συναρμολόγηση της διάταξης της εφεύρεσης, οδηγείται μέσα σε ένα κοχλιοτομημένο πλευρικό άνοιγμα (11α) που παρέχεται επάνω στην επιφάνεια του περιφερειακού δακτυλίου (7) και βιδώνεται εντός αυτού, έτσι ώστε να έρχεται σε επαφή με το προαναφερθέν επίπεδο τμήμα (15) του κυλινδρικού άξονα (14). Στη συνέχεια είναι δομημένο έτσι ώστε να στερεώνει σταθερά την κεφαλή οδήγησης (10) επάνω στο μετωπικό άκρο του κυλινδρικού σώματος (6) της διάταξης της εφεύρεσης. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας συναρμολογήσεως, το προαναφερθέν πρώτο κυλινδρικό τμήμα (10α) της κεφαλής οδηγήσεως (10) καλύπτει καταλλήλως το κεντρικό άνοιγμα (17) της κοπτικής κεφαλής (8α) της διατάξεως. Το τελευταίο τμήμα εφοδιάζεται με μία κατάλληλη διάταξη διακένων (9) μεταξύ των διαδοχικών δοντιών κοπής, επιτρέποντας έτσι τη συλλογή του κοκκώδους υλικού του κρανίου που προκύπτει από τη διαδικασία διαμόρφωσης που διεξάγεται μέσω της συσκευής της εφεύρεσης εντός ενός κλειστού χώρου διαμορφωμένου μέσα στο εσωτερικό του κεντρικού ανοίγματος (17). Αυτό το άνοιγμα καλύπτεται από το πρώτο κυλινδρικό τμήμα (10α) της κατευθυντήριας κεφαλής (10).

Η διαδικασία διαμόρφωσης που διεξάγεται με τη συσκευή της εφεύρεσης περιλαμβάνει ένα πρώτο βήμα εισαγωγής της κατευθυντήριας κεφαλής (10) στο μετωπικό άκρο μέσα σε ένα προηγουμένως κομμένο άνοιγμα (3) του κρανίου (2) έτσι ώστε το πρώτο κυλινδρικό τμήμα (10α) να προσαρμόζεται σταθερά μέσα στα πλευρικά τοιχώματα του ανοίγματος (3). Το δεύτερο βήμα αποτελεί την έναρξη της διάτρησης στο προηγουμένως κομμένο άνοιγμα (3) του κρανίου (2) και την κοπή ενός τμήματος των πλευρικών τοιχωμάτων του ανοίγματος (3) με την περιστρεφόμενη κεφαλή κοπής (8α), δημιουργώντας έτσι ένα τμήμα ανοίγματος (4) που έχει διάμετρο μεγαλύτερη από αυτή του ανοίγματος (3), όπου η διαδικασία διάτρησης τερματίζεται όταν το επίπεδο της βάσης (7α) του δακτυλίου (7) της συσκευής έρχεται σε επαφή με την εξωτερική επιφάνεια του κρανίου (2).

### **3.2.1 Χρήση της φρέζας για την υποδοχή κρανιακού βύσματος**

Σύμφωνα με μια εναλλακτική επεξηγηματική υλοποίηση της εφεύρεσης, η προτεινόμενη συσκευή μπορεί να προσαρμόζεται για να σχηματίσει ένα προηγουμένως κομμένο άνοιγμα (3) του κρανίου έτσι ώστε να επιτρέπει την υποδοχή ενός κρανιακού βύσματος εντός αυτής, με ικανότητα προσαρμογής του βάθους αυτού στο προηγουμένως κομμένο άνοιγμα (3) του κρανίου, οδηγώντας έτσι στη χρήση κρανιακών βυσμάτων με αντίστοιχα διαφορετικό μήκος. Σε αυτή την περίπτωση η συσκευή (1) περιλαμβάνει την ίδια κεφαλή οδηγήσεως (10) και ένα ζεύγος συνεργαζόμενων εξαρτημάτων που αντικαθιστούν το προηγουμένως μοναδικό κυλινδρικό σώμα (6) το οποίο είχε ένα οπίσθιο άκρο που εκτείνεται σε έναν άξονα (8) που έχει την κατάλληλη διαρρύθμιση για να συνδέεται σε μια περιστροφική πηγή τροφοδοσίας και ένα μετωπικό άκρο που είναι εφοδιασμένο με μία κοπτική κεφαλή (8α) που περιλαμβάνει μία περιμετρική διάταξη δοντιών κοπής. Σύμφωνα με

αυτή την εναλλακτική, ενδεικτική υλοποίηση, η συσκευή περιλαμβάνει έναν εσωτερικό άξονα (8-8α) με το οπίσθιο άκρο (8) κατάλληλα διαμορφωμένο, ώστε να συνδέεται σε μια περιστροφική πηγή τροφοδοσίας ρεύματος και το μετωπικό άκρο που παρέχεται με την κεφαλή κοπής (8α). Από την άλλη πλευρά, περιλαμβάνει ένα κινητό εξωτερικό κυλινδρικό στέλεχος (6) εφοδιασμένο με τον περιφερειακό δακτύλιο (7) ο οποίος έχει διάμετρο μεγαλύτερη από τη διάμετρο της κοπτικής κεφαλής (8α) και σχηματίζει την περιφερειακή επίπεδη βάση (7α) που καθορίζει το άκρο της διεύθυνσης της συσκευής (1) μέσα σε ένα άνοιγμα (3) του κρανίου. Αυτό το κινητό εξωτερικό κυλινδρικό στέλεχος (6) είναι προσαρμοσμένο να ολισθαίνει κατά μήκος του εσωτερικού άξονα (8-8α) και είναι εφοδιασμένο με ένα δείκτη (6). Ένας τέτοιος δείκτης μεταφέρεται εναλλακτικά σε μία επιθυμητή θέση μιας σειράς εναλλακτικών θέσεων επισημασμένων επάνω την περιφέρεια του άξονα (8-8α) έτσι ώστε να ορίζει ένα μεταβαλλόμενο βάθος εισαγωγής της συσκευής μέσα σε ένα προηγουμένως διατρισμένο άνοιγμα (3) στο κρανίο με ένα πεδίο κατάλληλης διαμόρφωσης για την υποδοχή των κρανιακών βυσμάτων που έχουν αντίστοιχα ποικίλα μήκη (έτσι ώστε να ταιριάζουν μέσα στα προαναφερθέντα μεταβαλλόμενα βάθη μέσα στο προηγουμένως διατρισμένο άνοιγμα (3) στο κρανίο). Για παράδειγμα, μία διάταξη τριών διαδοχικών παράλληλων γραμμών σήμανσης (16α), (16β), (16c) παρέχονται στην περιφέρεια του άξονα (8-8α) και ο δείκτης (6) του εξωτερικού κυλινδρικού σώματος τίθεται σε ευθυγράμμιση με οποιοδήποτε από αυτές τις τρεις θέσεις οι οποίες καθορίζουν με τον τρόπο αυτό το αντίστοιχα αυξανόμενο βάθος εισαγωγής της συσκευής μέσα στο άνοιγμα του κρανίου όπως απεικονίζεται διαδοχικά στην εικόνα 3.7. Η εφεύρεση αυτή παρέχει ένα πλευρικό άνοιγμα στην περιφέρεια του κινητού εξωτερικού κυλινδρικού σώματος (6), όπου οδηγείται ένας κοχλίας χωρίς κεφαλές (12) ο οποίος συνδέει σταθερά το εξωτερικό κυλινδρικό στοιχείο (6) επί του εσωτερικού άξονα (8-8α).

## 4.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο 1 γίνεται μία πλήρης αναφορά και εισαγωγή στα μέρη του εγκεφάλου, στις φρέζες στα εργαλεία τρυπανισμού και στο DBS καθώς και στα σύνδρομα τα οποία μπορούν να θεραπευτούν μέσω του DBS. Στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο περιγράφονται πολυάριθμες έρευνες και μελέτες στη χρήση του DBS, στις φρέζες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές και στην εμφύτεψη των ηλεκτροδίων για τη λειτουργία του DBS. Στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναφέρεται η φρέζα “Talos” και η πλήρης τεχνική περιγραφή και λειτουργία της.

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1 τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που μπορούν να οδηγήσουν στην επιλογή της κατάλληλης φρέζας είναι το υλικό, η διάμετρος, οι αυλακώσεις, η επίστρωση και η γωνία έλικας. Επιπλέον, σημαντικός παράγοντας είναι η δυνατότητα του εργαλείου να απομακρύνει τα ρινίσματα τα οποία προέρχονται από τη διαδικασία της διάτρησης. Αυτά τα ρινίσματα είναι υπεύθυνα αρκετές φορές για το φράξιμο των αυλακώσεων και ως εκ τούτου της αποτυχίας κοπής. Είναι εμφανές ότι μία τέτοια αποτυχία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία για τον ασθενή αλλά ακόμα θα μπορούσε να προκαλέσει αρκετά αξιοσημείωτα προβλήματα σε ένα χειρουργείο. Η λανθασμένη απομάκρυνση των ρινισμάτων θα μπορούσε να δημιουργήσει υπερθέρμανση του εργαλείου και του σημείου επαφής, εμπλοκή του καθώς και κραδασμούς. Επιπλέον η λάθος γωνία θα μπορούσε αντί να απομακρύνει τα ρινίσματα απ’ το σημείο επαφής στον ασθενή, να οδηγεί τα ρινίσματα στο εσωτερικό του κρανίου με αποτέλεσμα την ανάγκη για επιπρόσθετη επέμβαση μέσα στο κρανίο για την απομάκρυνσή τους.

Σε δημοσιεύσεις σε συνέδρια νευροχειρουργικής το 2016 στην Αθήνα και το 2017 στη Βενετία, το σύστημα TALOS παρουσιάστηκε, όπως φαίνεται στις δημοσιεύσεις των Καραμπέτσος, Κοσμίδης, Βάκης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

### 4.1 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η χρήση της κατάλληλης φρέζας σε ένα χειρουργείο για την τοποθέτηση ενός συστήματος για το DBS είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για την επιτυχία της επέμβασης. Η φρέζα “Talos” παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα τα οποία την καθιστούν ως ένα σημαντικό χειρουργικό εργαλείο για τέτοιου είδους επεμβάσεις. Όπως έχει διασαφινιστεί και από την βιβλιογραφία, απαιτούνται αρκετές κλινικές μελέτες και παρακολούθηση/καταγραφή των γεγονότων κατά τη διαδικασία

χρήσης του εν λόγω εργαλείου με σκοπό την εύρεση σημείων για τη βελτίωση του καθώς και για την εύρεση των σημείων στα οποία ίσως υστερεί.

Η φρέζα οφείλει να έχει τη βέλτιστη γεωμετρία για τη μείωση της δύναμης κοπής (και άρα της θερμοκρασίας) με την αύξηση των γωνιών ελευθερίας για την καλύτερη απομάκρυνση του αποβλήτου. Το τμήμα λοιπόν της φρέζας το οποίο θα μπορούσε να βελτιωθεί είναι η γωνία κοπής (πτερύγια). Η γωνία κοπής αυτών των πτερυγίων θα μπορούσε να αλλάξει κατά 3 mm. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να αυξηθεί ο ρυθμός της αποβολής των ρινισμάτων (αποβλήτου). Με τη βελτιστοποίηση της γωνίας μεταξύ του κοπτικού εργαλείου και της επιφανείας του κρανίου, είναι δυνατόν να επιτευχθεί ένα σταθερό φορτίο και μια υψηλή ταχύτητα πρόωσης στο σημείο επαφής.

Επιπρόσθετα, ένα σύνηθες πρόβλημα είναι η βύθιση των φρεζών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου δηλαδή ξεμπλοκάρουν από το τρυπάνι και βυθίζονται για κάποια χιλιοστά περισσότερο από ότι θα έπρεπε προς το εσωτερικό του εγκεφάλου του ασθενούς. Θα πρέπει λοιπόν να προσημειωθούν οι συγκεκριμένες περιπτώσεις και να αντληθούν συμπεράσματα σχετικά με τις πιθανότητες βύθισης ανάλογα με το σημείο του κρανίου στο οποίο δημιουργείται η οπή και τις στροφές του τρυπανιού εκείνη τη στιγμή.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Στις φωτογραφίες φαίνεται η συνεισφορά της εταιρίας που εκπροσωπώ στην πατέντα:

Συστήθηκε η  
ιδιωτική κεφαλαιουχική εταιρία με την επωνυμία «Νέα Γενιά Ιατρικών  
Ειδών Ιδιωτική Κεφαλαιουχική Εταιρία» και τον διακριτικό τίτλο  
«N.G.MED PRIVATE COMPANY» και ορίστηκε διαχειριστής και  
εκπρόσωπος της εταιρίας ο Γεώργιος Σουλιντζής του Αγγελου.

Στην Αθήνα σήμερα την ..02/2013 και μεταξύ των κατωτέρω συμβαλλομένων μερών,  
ήτοι αφενός:

α) του Ελευθέριου Κοσμίδη του Γεωργίου ,τεχνικού, κατοίκου Αθηνών, οδός Πλαπούτα  
7, Α.Φ.Μ 040250879,

β) Δημητρίου Καραμπέτσου του Αναστασίου ιατρού, κατοίκου Αθηνών, οδός Βαλέτα ,  
Α.Φ.Μ., *046.82.58.38*

γ) Αντωνίου Βάκη του Φιλοκτήμονα ., ιατρού, , κατοίκου Αθηνών, οδός Κορίνθου 29,  
Α.Φ.Μ 043125945

εφεξής καλούμενων χάριν συντομίας οι «παραχωρούντες» και αφ' ετέρου

Της μονοπρόσωπης ιδιωτικής κεφαλαιουχικής εταιρίας με την επωνυμία «Νέα Γενιά  
Ιατρικών Ειδών Μονοπρόσωπη Ιδιωτική Κεφαλαιουχική Εταιρία» και τον  
διακριτικό τίτλο «N.G. MED SINGLE MEMBER PRIVATECOMPANY» που  
εδρεύει στην Αθήνα *ΜΑΞΟΥ...2...με ΑΦΜ.800.42870...*, όπως  
εκπροσωπείται νόμιμα από τον κ. Γρηγόριο Μπαλάφα του Ιωάννη, κάτοικο Πατρών  
(.....), καλούμενης εφεξής, χάριν  
συντομίας, ο «χρήστης».

Αφού έλαβαν υπόψη τους ότι:

Αμφότερα τα συμβαλλόμενα μέρη είναι αποκλειστικοί και νόμιμοι συνδικαιούχοι κατά  
ιδανικό μερίδιο 25% έκαστος του υπ αριθ. 20100100149/12.03. Διπλώματος  
Ευρεσιτεχνίας του Ο.Β.Ι, εφεξής «το Δίπλωμα» που αφορά «εργαλείο διαμόρφωσης  
οπής υποδοχής πάματος διαμπερούς ανοίγματος επιφανείας» εφεξής «το εργαλείο» κι,  
όπως αυτό αναλυτικά περιγράφεται στο παράρτημα της παρούσας και στα  
επισυναπτόμενα σχέδια, τα οποία αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα της παρούσας.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Aarabi B.; Hesdorffer D.C.; Ahn E.S.; Aresco C.; Scalea T.M.; Eisenberg H.M. (2006). "Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury". *Journal of Neurosurgery*. 104 (4): 469–479.

Abolhassani N., Patel R., Moallem M. (2007) Needle insertion into soft tissue: a survey. *Med Eng Phys*. 29(4):413-31.

Azmi H., Machado A., Deogaonkar M., Rezai A. (2011). Intracranial air correlates with preoperative cerebral atrophy and stereotactic error during bilateral STN DBS surgery for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 89(4):246-52. doi: 10.1159/000327916.

Balan C., Alliez B., (1905). Decompressive craniectomy from option to standard *Romanian Neurosurgery*;16(2):20–26 3

Batista K., Fernández-Verdecia C.I. (2018). What We Know About the Brain Structure-Function Relationship. *Behav Sci (Basel)*. 8(4). pii: E39. doi:10.3390/bs8040039.

Beal M.F. (2001). Experimental models of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2(5):325-34. DOI:10.1038/35072550

Benabid AL, Pollak P., Louveau A., Henry S., de Rougemont J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 50(1-6):344-6.

Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J., Hammond C. (2001). High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J. Neurophysiol*. 85, 1351–1356.

Bilger A., Dequidt J., Duriez C., Cotin S. (2011). Biomechanical Simulation of Electrode Migration for Deep Brain Stimulation. *14th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention / Springer*,6891/2011, pp.339-346, 2011

Biran R., Martin D.C., Tresco P.A. (2005). Neuronal cell loss accompanies the brain tissue response to chronically implanted silicon microelectrode arrays. *Exp Neurol*. 195(1):115-26.

Bittar R. G. , Burn S. C., Bain P.G., Owen S. L., Joint C., Shlugman D., Aziz T.Z. (2005). Deep brain stimulation for movement disorders and pain. *J Clin Neurosci*.12(4):457-63. DOI:10.1016/j.jocn.2004.09.001

Blomstedt P., Hariz G.M., Hariz M.I., Koskinen L.O. (2007). Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *Br J Neurosurg.* 21(5):504-9.

Boulet S., Lacombe E., Carcenac C., Feuerstein C., Sgambato-Faure V., Poupard A., Savasta M. (2006). Subthalamic stimulation-induced forelimb dyskinesias are linked to an increase in glutamate levels in the substantia nigra pars reticulata. *J Neurosci.*26(42):10768-76.DOI:10.1523/JNEUROSCI.3065-06.2006

Brice J., McLellan L. (1980). Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation. *Lancet.* 1(8180):1221-2.

Bucki M., Lobos C., Payan Y. (2007). Framework for a low-cost intra-operative image-guided neuronavigator including brain shift compensation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007:872-5.

Carpenter M. (1981). Anatomy of the corpus striatum and brainstem integrating systems. *Handbook Physiol. Nerv. Syst.* 2, pp 947-995.

Carter R. R., Houk J. C. (1977), "Multiple single-unit recordings from the CNS using thin-film electrode arrays," *IEEE Trans. Rehab. Eng.*, vol. 1, pp. 175–184.

Caird J., Choudhari K. (2003). 'Plunging' during burr hole craniostomy: a persistent problem amongst neurosurgeons in Britain and Ireland. *Br J Neurosurg,* 17:509–512.

Chen I., Coffey A.M., Ding S., Dumpuri P., Dawant B.M., Thompson R.C., Miga M.I. (2011). Intraoperative brain shift compensation: accounting for dural septa. *IEEE Trans Biomed Eng.* 58(3):499-508. doi:10.1109/TBME.2010.2093896.

Clatz O., Delingette H., Talos I.F., Golby A.J., Kikinis R., Jolesz F.A., Ayache N., Warfield S.K. (2005). Robust nonrigid registration to capture brain shift from intraoperative MRI. *IEEE Trans Med Imaging.* 24(11):1417-27.

Corinna D. S., Charles D. G. (1994). "Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex," *Nature*, vol. 368, pp. 737–740.

Cummings, J. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *Am. J. Psychiatry* 149, 443–454.

Cushing H. (1905). The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible cerebral tumors: with the description of intermuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital region. *Surg Gynecol Obstet,* 1:297–314

Dallapiazza Fr., De Vloo P., Fomenko A., Lee D.J., Hamani C., Munhoz R.P., Hodaie M., Lozano A.M., Fasano A., Kalia S. (2018). Considerations for Patient and Target Selection in Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease. *Codon Publications.* Greenland JC

Deco G., McIntosh A., Shen K., Hutchison R., Menon R., Everling S., Hagmann P., Jirsa V. (2014). Identification of optimal structural connectivity using functional connectivity and neural modeling. *J Neurosci.* 34(23):7910-6. doi:10.1523/JNEUROSCI.4423-13.2014.

Dobryakova E., Rocca M., Valsasina P., DeLuca J., Filippi M. (2017). Altered neural mechanisms of cognitive control in patients with primary progressive multiple sclerosis: An effective connectivity study. *Hum Brain Mapp.* 38(5):2580-2588. doi: 10.1002/hbm.23542.

Dostrovsky J., Levy R., Wu J.P., Hutchison W.D., Tasker R.R., Lozano A.M. (2000). Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol.* 84(1):570-4. DOI:10.1152/jn.2000.84.1.570

Dimopoulos V., Kapsalakis I., Fountas K. (2007). Skull morphology and its neurosurgical implications in the Hippocratic era. *Neurosurg Focus*, 23(1):E10.

Engel K., Huckhagel T., Gulberti A., Pötter-Nerger M., Vettorazzi E., Hidding U., Choe C.U., Zittel S., Braaß H., Ludewig P., Schaper M., Krajewski K., Oehlwein C., Mittmann K., Engel A.K., Gerloff C., Westphal M., Moll C.K., Buhmann C., Köppen J.A., Hamel W. (2018). Towards unambiguous reporting of complications related to deep brain stimulation surgery: A retrospective single-center analysis and systematic review of the literature. *PLoS One.* 13(8):e0198529. doi:10.1371/journal.pone.0198529.

Follett K., Weaver F.M., Stern M., Hur K., Harris C.L., Luo P., Marks W.J. Jr, Rothlind J., Sagher O., Moy C., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E.C., Duda J.E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bronstein J.M., Stoner G., Starr P.A., Simpson R., Baltuch G., De Salles A., Huang G.D., Reda D.J. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 362(22):2077-91. doi: 10.1056/NEJMoa0907083.

Fritsch G. and Hitzig, E. (1870. über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. von Bonin, G., Trans. *The Cerebral Cortex*, Thomas, Springfield, IL, 73-96.

Gildenberg P. L. (2005). Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 83(2-3):71-9. DOI:10.1159/000086865

Gordon C., Fisher M., Liauw J., Lina I., Puvanesaraja V., Susarl, S. Coon A., Lim M., Quinones-Hinojosa A., Weingart, J., Colby G., Olivi A., Huang J., (2014). "Multidisciplinary Approach for Improved Outcomes in Secondary Cranial Reconstruction: Introducing the Pericranial-onlay Cranioplasty Technique". *Neurosurgery.* 10: 179–190. doi:10.1227/neu.0000000000000296.

Guerra W., Gaab M., Dietz H., Mueller J.U., Piek J., Fritsch M.J. (1999). Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. *J Neurosurg*, 90(2):187–196



Halpern C., Danish S.F., Baltuch G.H., Jaggi J.L. (2008). Brain shift during deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 86(1):37-43.

Hammond, C., Ammari R., Bioulac B., Garcia, L. (2008). Latest View on the Mechanism of Action of Deep Brain Stimulation. Movement disorders. *official journal of the Movement Disorder Society.* 23. 2111-21. 10.1002/mds.22120.

Hammond C, Yelnik J (1983) Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience* 8: 781–790.

Harnack D., Kupsch A. (2010). The impact of subthalamic deep brain stimulation on nigral neuroprotection-myth or reality? *Neuromodulation.* 13(3):160-7. doi: 10.1111/j.1525-1403.2010.00282.x.

Hashimoto T., Elder C.M., Okun M.S., Patrick S.K., Vitek J.L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci.* 23(5):1916-23.

Heifetz M. (1984). A variable-depth motorized skull perforator. Technical note. *J Neurosurg,* 61:602–603.

Holsheimer J., Demeulemeester H., Nuttin B., de Sutter P. (2000). Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur J Neurosci.* 12(12):4573-7.

Honey C., Kötter R., Breakspear M., Sporns O. (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *PNAS.* 104 (24) 10240-10245. doi.org/10.1073/pnas.0701519104

Honey C., Thivierge J., Sporns O. (2010). Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage.* 52(3):766-76. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.071.

Hudson R. (1877). On the use of the trephine in depressed fractures of the skull. *Br Med J* 2:75–76

Jiang Y., Xu W., Li W.P. (2005). Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *J Neurotrauma,* 22(6):623–628

Kalia L.V. & Lang A.E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet.* 386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3

Kalia S., Sankar T., Lozano A.M. (2013). Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 26(4):374-80. doi:10.1097/WCO.0b013e3283632d08.

Karabetsos D., Chaliasos N., Kosmidis L., Tsitsipanis C., Vakis A. (2017). The TALOS®-DBS system: A possible key to the skull skin erosions and scalp bulging complications of the DBS patients. A preliminary report.

Vakis A., Karabetsos D., Kosmidis L., Manolitsi K., Kougentakis G. (2016). Presentation of our experience from the use of the cranial occlusion system "TALOS".

Khan M., Mewes K., Gross R.E., Skrinjar O. (2008). Assessment of brain shift related to deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 86(1):44-53.

Kim Y., Kim H., Kim C., Kim D., Jeon B., Paek S. (2010). Comparison of electrode location between immediate postoperative day and 6 months after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien).* 152(12):2037-45. doi: 10.1007/s00701-010-0771-x.

Koller W.C., Pahwa P.R., Lyons K.E., Wilkinson S.B. (2000). Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor. *Neurology.* 55(12 Suppl 6):S29-33

Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R., Storm M.V., Jain A. (2013). The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord.* 28(3):311-8. doi: 10.1002/mds.25292.

Kringelbach, M.L., Jenkinson N., Owen S., Aziz T. (2007). Translational principles of deep brain stimulation, *Nature Reviews Neuroscience*, doi.org/10.1038/nrn2196

Kronenbuerger M., Fromm C., Block F., Coenen V.A., Rohde I., Rohde V., Noth J. (2006) On-demand deep brain stimulation for essential tremor: a report on four cases. *Mov Disord.* 21(3):401-5.

Krüger J. (1983). Simultaneous individual recordings from many cerebral neurons: techniques and results. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 98:177-233.

Kupsch A., Benecke R., Müller J., Trottenberg T., Schneider G.H., Poewe W., Eisner W., Wolters A., Müller J.U., Deuschl G., Pinsker M.O., Skogseid I.M., Roeste G.K., Vollmer-Haase J., Brentrup A., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkhah G., Vesper J., Naumann M., Volkmann J. (2006). Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J.* 355(19):1978-90.

Lalys F., Haegelen C., D'albis T., Jannin P. (2014). Analysis of electrode deformations in deep brain stimulation surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 9(1):107-17. doi: 10.1007/s11548-013-0911-x.

Lauritzen M. (2005). Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key? *Nature Rev. Neurosci.* 6, 77–85.

Liu X., McCreery D.B., Carter R.R., Bullara L.A., Yuen T.G., Agnew W.F. (1999). Stability of the interface between neural tissue and chronically implanted intracortical microelectrodes. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 7(3):315-26.

Lunn, K.E., Paulsen, K.D., Lynch, D.R., Roberts, D.W., Kennedy, F.E., Hartov, A. (2005). Assimilating intraoperative data with brain shift modeling using the adjoint equations. *Medical Image Analysis.* 9(3), 281–293

Mallet L., Schüpbach M., N'Diaye K., Remy P., Bardinet E., Czernecki V., Welter M.L., Pelissolo A., Ruberg M., Agid Y., Yelnik J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(25):10661-6.

Martikainen K., Luukkaala T., Marttila R. (2006). Parkinson's disease and working capacity. *Mov Disord.* 21(12):2187-91.

Matsumoto J., Morrow D., Kaufman K., Davis D., Ahlskog J.E., Walker A., Sneve D., Noseworthy J., Rodriguez M. (2001) Surgical therapy for tremor in multiple sclerosis: an evaluation of outcome measures. *Neurology.* 57(10):1876-82.

Maurice N., Thierry A.M., Glowinski J., Deniau J.M. (2003). Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci.* 23(30):9929

McIntyre C., Mori S., Sherman D.L., Thakor N.V., Vitek J.L. (2004). Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol.* 115(3):589-95. DOI:10.1016/j.clinph.2003.10.033

Mentzel C.L., Tenback D.E., Tijssen M.A., Visser-Vandewalle V.E., van Harten P.N. (2012). Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 73(11):1434-8. doi:10.4088/JCP.12r07643.

Miga M., Paulsen K.D., Hoopes P.J., Kennedy F.E. Jr., Hartov A., Roberts D.W. (2000). In vivo quantification of a homogeneous brain deformation model for updating preoperative images during surgery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 47(2):266-73.

Miller K., Wittek A., Joldes G. (2010). Biomechanics of the Brain for Computer-integrated Surgery. *Acta Bioeng Biomech.* 12:2, 25-37

Miyagi Y., Shima F., Sasaki T. (2007). Brain shift: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. *J Neurosurg.* 107(5):989-97.

Morishita T., Hilliard J.D., Okun M.S., Neal D., Nestor K.A., Peace D., Hozouri A.A., Davidson M.R., Bova F.J., Sporrer J.M., Oyama G., Foote K.D. (2017). Postoperative lead migration in deep brain stimulation surgery: Incidence, risk factors, and clinical impact. *PLoS One.* 12(9):e0183711. doi: 10.1371/journal.pone.0183711. eCollection 2017.

Munckhof P., Contarino M. F., Bour L.J., Speelman J.D., de Bie RM, Schuurman P.R. (2010). Postoperative curving and upward displacement of deep brain stimulation electrodes caused by brain shift. *Neurosurgery*. 49-53; discussion 53-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000370597.44524.6D

Mundinger F. (1977). New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system. *Med Klin*. 72(46):1982-6.

Nazzaro J., Lyons K.E., Honea R.A., Mayo M.S., Cook-Wiens G., Harsha A., Burns J.M., Pahwa R. (2010). Head positioning and risk of pneumocephalus, air embolism, and hemorrhage during subthalamic deep brain stimulation surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 152(12):2047-52. doi: 10.1007/s00701-010-0776-5.

Obeso J., Olanow C.W., Rodriguez-Oroz M.C., Krack P., Kumar R., Lang A. (2001). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 345(13):956-63. DOI:10.1056/NEJMoa000827

Obuchi T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T. (2008). Direction and predictive factors for the shift of brain structure during deep brain stimulation electrode implantation for advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation* 11:302– 310

Okun M. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 367(16):1529-38. doi: 10.1056/NEJMct1208070.

Owen S., Green A., Stein J., Aziz T. (2005). Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain*. 120(1-2):202-6, DOI:10.1016/j.pain.2005.09.035

Pallavaram S., Dawant B.M., Remple M.S., Neimat J.S., Kao C., Konrad P.E., D'Haese P.F. (2010). Effect of brain shift on the creation of functional atlases for deep brain stimulation surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 5(3):221-8. doi:10.1007/s11548-009-0391-1.

Petersen E., Holl E., Martinez-Torres I., Foltynie T., Limousin P., Hariz M., Zrinzo L. (2010). Minimizing brain shift in stereotactic functional neurosurgery. *Neurosurgery*. 2010 Sep;67(3 Suppl Operative):ons213-21; discussion ons221. doi:10.1227/01.NEU.0000380991.23444.08.

Piek J. (2002). Decompressive surgery in the treatment of traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*, 8(2):134–138

Pralong E., Debatisse D., Maeder M., Vingerhoets F., Ghika J., Villemure J.G. (2003) Effect of deep brain stimulation of GPI on neuronal activity of the thalamic nucleus ventralis oralis in a dystonic patient. *Neurophysiol Clin*. 33(4):169-73.

Rajmohan R, Anderson R., Fang D., Meyer A., Laengvejkal P., Pulayanont P., Hannabas G., Linton K., Culberson J., Khan H., Toledo J., Reddy J., O'Boyle M.

(2017). White Matter Deterioration May Foreshadow Impairment of Emotional Valence Determination in Early-Stage Dementia of the Alzheimer Type. *Front Aging. Neurosci.* 9:37. doi: 10.3389/fnagi.2017.00037.

Ranck J. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 98(3):417-40. DOI:10.1016/0006-8993(75)90364-9

Robertson M. (2011). Gilles de la Tourette syndrome: the complexities of phenotype and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 72(2):100-7.

Rodriguez-Oroz M., Moro E., Krack P. (2012). Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 27(14):1718-28. doi: 10.1002/mds.25214.

Roitabak T., Sykova E. (1999). Diffusion barriers evoked in the rat cortex by reactive astrogliosis, GLIA. Doi: doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199910)28:1<40::AID-GLIA5>3.0.CO;2-6

Rosin B., Slovik M., Mitelman R., Rivlin-Etzion M., Haber S.N., Israel Z., Vaadia E., Bergman H. (2011). Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron.* 72(2):370-84. doi: 10.1016/j.neuron.2011.08.023.

Rughani A., Lozano A. (2013). Surgical treatment of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord.* 2013 Mar;28(3):282-7. doi: 10.1002/mds.25326.

Sakatani, K., Katayama, Y., Yamamoto, T. & Suzuki, S. (1999). Changes in cerebral blood oxygenation of the frontal lobe induced by direct electrical stimulation of thalamus and globus pallidus: a near infrared spectroscopy study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 67, 769–773.

Schmidt E. M., Bak M. J., McIntosh J. S., Thomas S. J. (1977). "Operant conditioning of firing pattern in monkey cortical neurons," *Exper. Neurol.*, vol. 54, pp. 467–477,

Schuepbach W., Rau J., Knudsen K., Volkmann J., Krack P., Timmermann L., Hälbig T. D., Hessekamp H., Navarro S. M., Meier N., Falk D., Mehdorn M. (2013). Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *The New England journal of medicine.* 368:610-622. doi:10.1056/NEJMoa1205158

Sethi S., Zerbi V., Wenderoth N., Fornito A., Fulcher B.D. (2017). Structural connectome topology relates to regional BOLD signal dynamics in the mouse brain. *Chaos.* 27(4):047405. doi: 10.1063/1.4979281.

Singer H. (2011). Tourette syndrome and other tic disorders. *Handb Clin Neurol.* 100:641-57. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00046-X.

Sinclair A., Scoffings D. (2010). Imaging of the post-operative cranium. *Radiographics,* 30:461–482.

Skoglund T., Eriksson-Ritzen C., Jensen C., Rydenhag B. (2006). "Aspects on decompressive craniectomy in patients with traumatic head injuries". *Journal of Neurotrauma*. 23 (10): 1502–9. doi:10.1089/neu.2006.23.1502.

Slotty P., Kamp M.A., Wille C., Kinfe T.M., Steiger H.J., Vesper J. (2012). The impact of brain shift in deep brain stimulation surgery: observation and obviation. *Acta Neurochir (Wien)*. 154(11):2063-8; discussion 2068. doi:10.1007/s00701-012-1478-y.

Smith G. (1950). An automatic drill for craniotomy. *J Neurosurg*, 7:285–286.

Squire L., Kandel E.R., Kosslyn S.M. (1996). Cognitive neuroscience. *Curr Opin Neurobiol*. 6(2):153-7.

Stefurak T., Mikulis D., Mayberg H., Lang A., Hevenor S., Pahapill P., Saint-Cyr J., Lozano A. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. *Mov Disord*. 18(12):1508-16.

Szarowski D., Andersen M.D., Retterer S., Spence A.J., Isaacson M., Craighead H.G., Turner J.N., Shain W. (2003). Brain responses to micro-machined silicon devices. *Brain Res*. 983(1-2):23-35.

Turner J., Shain W., Szarowski D., Andersen M., Martins S., Isaacson M., Craighead H. (1999). Cerebral astrocyte response to micromachined silicon implants. *Exp Neurol*. 156(1):33-49.

Uitti R., Tsuboi Y., Pooley R., Putzke J., Turk M., Wszolek Z., Witte R., Wharen R. (2002). Magnetic resonance imaging and deep brain stimulation. *Neurosurgery* 51, 1423–1428.

Van de Beek D., Drake J.M., Tunkel A.R. (2010). "Nosocomial Bacterial Meningitis". *New England Journal of Medicine*. 362 (2): 146–154. doi:10.1056/NEJMra0804573.

Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L., Krystkowiak P., Benabid A.L., Cornu P., Lagrange C., Tézenas du Montcel S., Dormont D., Grand S., Blond S., Detante O., Pillon B., Ardouin C., Agid Y., Destée A., Pollak P. (2005). Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med. French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group*. 352(5):459-67. DOI:10.1056/NEJMoa042187

Viswanathan A., Jimenez-Shahed J., Baizabal Carvallo J.F., Jankovic J. (2012). "Deep brain stimulation for Tourette syndrome: target selection". *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 90 (4): 213–24. doi:10.1159/000337776.

Vogel T., Dlouhy B., Howard M. (2011). Don't take the plunge: avoiding adverse events with cranial perforators. *J Neurosurg*. 115(3):570-5. doi:10.3171/2011.3.JNS101310.

Volkman J., Herzog J., Kopper F., Deuschl G. (2002). Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord.* 17 Suppl 3:S181-7.

Walsh R., Sidiropoulos C., Lozano A.M., Hodaie M., Poon Y.Y., Fallis M., Moro E. (2013). Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain.* 136(Pt 3):761-9. doi: 10.1093/brain/awt009.

Weaver F., Follett K., Stern M., Hur K., Harris C., Marks W.J. Jr, Rothlind J., Sagher O., Reda D., Moy C.S., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E.C., Duda J.E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bronstein J., Stoner G., Heemskerk J., Huang G.D. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 301(1):63-73. doi: 10.1001/jama.2008.929.

Weber J. & Czarnetzki A. (2001). "Trepanationen im frühen Mittelalter im Südwesten von Deutschland – Indikationen, Komplikationen und Outcome". *Zentralblatt für Neurochirurgie* (in German). 62 (1): 10. doi:10.1055/s-2001-16333

Wittek A., Miller K., Kikinis R., Warfield S.K. (2007). Patient-specific model of brain deformation: application to medical image registration. *J Biomech.* 40(4):919-29.

Yelnik J, Percheron G (1979) Subthalamic neurons in primates : a quantitative and comparative anatomy. *Neuroscience* 4 (11):1717–1743.

Yizhar O., Fenno L.E., Davidson T.J., Mogri M., Deisseroth K. (2011). Optogenetics in neural systems. *Neuron.* 71(1):9-34. doi: 10.1016/j. neuron. 2011.06.004.