Metódy neurostimulácie v liečbe bolesti hlavy

MUDr. Jana Múdra, MUDr. Silvia Petričková

Neurologická klinika UNLP a LF UPJŠ v Košiciach

Boleť hlavy je pomerne častým neurologickým symptómom a môže mať mnoho príčin. Podľa ICHD-3 (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition) sa delí do troch skupín: primárne bolesti hlavy, sekundárne bolesti hlavy a bolestivé kraniálne neuropatie a iné bolesti tváre a hlavy. Farmakologická liečba primárnych bolesti hlavy je často náročná, nedostatočne účinná a prináša so sebou aj časté nežiaduce účinky. V posledných rokoch sa u pacientov s chronickými primárnymi bolesťami hlavy aplikujú do praxe neurostimulačné metódy, ktoré zahŕňajú neinvazívne a miniinvazívne techniky, ako aj hlbokú mozgovú stimuláciu, ktorá je využívaná predovšetkým v liečbe chronickej cluster headache rezistentnej na liečbu.

Kľúčové slová: bolesť hlavy, neurostimulácia, migréna, nežiaduce účinky.

Methods of neurostimulation in the treatment of headaches

Headache is one of the most common neurological symptoms and may have many causes. According to the ICHD-3 (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition), they are divided into three groups: primary headaches, secondary headaches, and painful cranial neuropathy and other facial pain and headaches. Pharmacological treatment of primary headaches is often difficult, insufficient and ineffective, and often carries various side effects. Recently, neurostimulation methods involving non-invasive and mini-invasive techniques, as well as deep brain stimulation, are used in patients with chronic primary headaches, which is used primarily in the treatment of chronic resistant cluster headache.

Key words: headache, neurostimulation, migraine, side effects.

Farmakologická liečba primárnych bolesti hlavy je často náročná, nedostatočne účinná a prináša so sebou aj časté nežiaduce účinky. Je známe, že nebolestivá stimulácia periférneho nervu môže vyvolať analgetické účinky (Woolf et Thompson, 1994). Práve tento jav sa uplatnil pri určitých bolestivých syndrónoch, a to použitím perkutánnej alebo transkutánnej elektrickej stimulácie (PENS a TENS) alebo subkutánnej stimulácie. Tieto metódy sa v posledných rokoch aplikujú do praxe u pacientov s chronickými bolesťami hlavy. Neuromodulácia využíva neinvazívne, miniinvazívne a taktiež aj invazívne techniky neurostimulácie. Neinvazívna neuromodulácia zahŕňa jednopulzovú transkraniálnu magnetickú stimuláciu (sTMS), stimuláciu supraorbitálneho nervu (tSNS), neinvazívnu stimuláciu n. vagus a kalorickú vestibulárnu stimuláciu (CVS). Miniinvazívne metódy zahŕňajú stimuláciu ganglion sphenopalatinum a stimuláciu

okcipitálneho nervu. Invazívnu metódu predstavuje hlboká mozgová stimulácia využívaná predovšetkým v liečbe chronickej cluster headache rezistentnej na liečbu.

Jednopulzová transkraniálna magnetická stimulácia (sTMS)

sTMS je efektívna a preukázateľná metóda pri akútnej liečbe migrény s aurou (Bhola et al., 2015). Magnetické pole, generované magnetom, preniká do mozgovej kôry a pri migréne s aurou pravdepodobne inhibuje šíriacu sa kortikálnu depresiu (obrázok 1). V Európe je táto metóda schválená na akútnu liečbu migrény s aurou, bez aury a na prevenciu migrény. Na overenie terapeutickú odpoveď (Bhola et al., 2015) bolo otestovaných 190 pacientov s migrénou (s aurou aj bez aury) počas 3 mesiacov. Zistili, že 62 % pacientov udávalo zmiernenie bolesti, 52 % zmier-

nenie nauzey, 55 % fotofóbie a 53 % fonofóbie (Bhola et al., 2015). Po 3 mesiacoch liečby pozorovali celkový pokles počtu dní s bolesťami hlavy u pacientov s epizodickou migrénou (z 12 na 9 dní), ako aj u pacientov s chronickou migrénou (z 24 na 16 dní). Rozsiahlejšia štúdia (ESPOUSE) potvrdila pozitívny efekt sTMS na prevenciu migrény. Celkovo sa 50 % miera odpovede dosiahla u 46 % pacientov ($p < 0,0001$). Súčasne sa zistil pokles počtu dní s akútnou medikamentóznou liečbou, redukcia headache impact test score ($p < 0,0001$). Závažné nežiaduce účinky sa nepozorovali, najčastejšie sa dokumentoval tinitus, svetloplachosť a dyzestézie (Starling et al., 2018).

Transkutánná stimulácia supraorbitálneho nervu (tSNS)

Supraorbitálny a supratrochleárny nerv sú terminálnou vetvou *nervus frontalis*, odvodenou

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Múdra, janamudra73@gmail.com

Neurologická klinika UNLP a LF UPJŠ Košice, Tr. SNP 1, 041 66 Košice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(5): 335–337

Článok prijat redakci: 8. 6. 2018

Článok prijat k publikaci: 14. 8. 2018

Obr. 1. Invazívne a neinvazívne neurostimulačné metódy liečby migrény a cluster headache (modifikované podľa Todd J. Schwedt, MD, * and Bert Vargas, MD, 2015)

od *nervus ophthalmicus n. trigemina*. Tieto nervy zabezpečujú somatosenzorickú inerváciu očnice, periostu, kože čela a horného viečka. Transkutánná elektrická stimulácia týchto periférnych nervov môže poskytnúť benefit v liečbe migrény, a to prostredníctvom inhibície bolestivej transmisie v tenkých nociceptívnych vláknach alebo cestou modulácie nociceptívnej aktivity prostredníctvom trigeminálneho ganglia (obrázok 1). Účinnosť tSNS sa v prevencii migrény testovala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej aj otvorenej štúdii (Schoenen et al., 2013). V randomizovanej štúdii si pacienti aplikovali tSNS každý deň v trvaní 20 minút počas 3 mesiacov. Priemerný počet dní s migrénou bol výrazne znížený u pacientov liečených tSNS (z 6,94 dní na 4,88 dní) na rozdiel od fiktívnej alebo predstieranej stimulácie. Pacienti s tSNS mali vyššiu pravdepodobnosť 50 % redukcie počtu dní migrény v priebehu mesiaca. Autori nezaznamenali žiadne významné nežiaduce účinky počas liečby.

Stimulácia nervus vagus VNS

Nervus vagus je zmiešaný nerv obsahujúci senzorické aj motorické vlákna, pričom 70 % vlákien je senzorických. Súčasťou nervu sú parasympatikové pregangliové vlákna a taktiež kožné senzorické a viscerálne aferentné vlákna. Dobrá odpoveď s redukciami atakov migrény u pacientov s refraktérnou epilepsiou trpiacich súčasne epizodickou migrénou a epilepsiou bola pozorovaná u 3 zo 4 pacientov, ktorí mali implantovanú VNS (Jenkins et al., 2011). Implantácia VNS však prináša určité riziká, preto by mala byť obmedzená na skupinu pacientov s bolesťou hlavy s komorbiditou epilepsie alebo ťažkej depresie. Tieto obmedzenia v určitom

smere prekonáva transkutánnu VNS s menším rizikom komplikácií. Neinvazívne, transkutánne zariadenie stimuluje cervikálnu časť nervus vagus, aferentné A a B vlákna, nie C vlákna alebo eferentné dráhy, ktorých dráždením by sa spôsobila bradykardia alebo bronchokonstrikcia (obrázok 1). Aktuálne sa publikuje niekoľko otvorených štúdií na akútnu a preventívnu liečbu migrény. Štúdia publikovaná v roku 2015 (Barbanti et al., 2015) potvrdila pozitívny účinok nVNS v akútnej liečbe migrenózných atakov u pacientov s vysokofrekvenčnou epizodickou migrénou a chronickou migrénou. Z ich výsledkov je zrejme, že u 64,6 % pacientov dosiahlo pokles bolesti po 2 hodinách a 39,6 % bolo tzv. pain free po 2 hodinách. Lepšia účinnosť sa pozorovala u pacientov s nižším počtom záchvatov (8–14 dní bolesti hlavy mesačne) v porovnaní s pacientmi s chronickou migrénou (≥ 15 dní s bolesťami hlavy mesačne).

Kalorická vestibulárna stimulácia (CVS)

Kalorická vestibulárna stimulácia je nová metóda umožňujúca inhibíciu centrálnej neuromodulácie. Pracuje na princípe striedavých tepelných zmien vo vestibulárnej dráhe. Black et al. naznačili, že kalorická vestibulárna stimulácia môže modulovať zmeny mozgového prietoku spoločne so zmenami v úrovni kmeňových centier (Black et al., 2016). Jedna štúdia (Wilkinson et al., 2017) tiež poukazuje na význam použitia CVS v prevencii epizodickej migrény, pri ktorom došlo k poklesu migrenózných dní ($-3,9 \pm 0,6$) a redukcii spotreby akútnej medikamentózne liečby. Do budúcnosti však potrebujeme realizovať dodatočné klinické overenie účinnosti tejto metódy v liečbe primárnych bolestí hlavy.

Stimulácia ganglion sphenopalatinum

Ganglion sphenopalatinum (GSP) je najväčšie z parasympatikových ganglií. Pre jeho priame aj nepriame spojenia so somatickými a viscerálnymi nervovými štruktúrami tváre, trigeminovaskulárnym systémom, nucleus salivatorius superior a hypotalamom je GSP súčasťou patofyziologických dráh zapojených do mechanizmu vzniku cluster headache (CH), preto sa predpokladá, že blokáda GSP môže interferovať s mechanizmom vzniku a šírenia bolestí (Magis et al., 2012). Vysokofrekvenčná stimulácia GPS môže primárne aktivovať parasympatikové neuróny alebo pre-/post-gangliové parasympatikové nervové vlákna a fyziologicky blokovať parasympatikový efekt s výsledným okamžitým účinkom na bolesť hlavy a autonómne príznaky. Neurostimulátor sa implantuje v celkovej anestézii, tak že integrovaná elektróda sa umiestni za hornú čeľusť a pod oko vo vnútri fossa pterygopalatinum v bezprostrednej blízkosti ganglion sphenopalatinum (obrázok 1). Umiestnenie sa kontroluje intraoperačne pomocou fluoroskopie. Neurostimulátor je následne naprogramovaný ambulantne a pacient ovláda zariadenie, respektíve stimuláciu externou ríadiacou jednotkou veľkosti mobilného telefónu (Schoenen et al., 2013). Pozitívne výsledky stimulácie GSP boli publikované v roku 2016 (Jürgens et al., 2016) – celkovo 45 % pacientov malo dobrú akútnu odpoveď na stimuláciu a skoro polovica z nich vykazovala veľmi dobrú odpoveď na liečbu (redukcia intenzity bolesti viac ako 75 %). Okrem CH sa stimulácia GSP ukázala ako vhodná terapeutická modalita aj u pacientov s akútnymi atakmi migrény (Binalah et al., 2018). Medzi výhody stimulácie GSP patrí hlavne absencia systémového efektu, ktorý zahŕňa medikamentóznou liečbu. Potenciálne riziká sú predovšetkým na úrovni implantácie zariadenia. Medzi časté patria senzitivné prejavy (67 %) a lokálny opuch, avšak vo väčšine prípadov majú len dočasný charakter (Jürgens et al., 2016). Na základe výsledkov štúdií sa v roku 2014 stanovili selekčné kritériá na implantáciu stimulácie GSP zahŕňajúce: 1) prítomnosť prejavov cluster headache podľa ICHD klasifikácie; 2) ťažkosti v trvaní minimálne 2 roky; 3) nedostatočnú odpoveď na liečbu, definovanú ako zlyhanie preventívnej medikácie v zmysle nedostatočného terapeutického efektu, netolerovateľných nežiaducich účinkov alebo

kontraindikácie; 4) značnú početnosť záchvatov; 5) ťažké psychosociálne zneschopnenie; 6) a ataky fixované alebo dominantne sa vyskytujúce (> 90 %) na rovnakej strane aspoň po obdobie 12 mesiacov. V súčasnosti nám stále chýbajú práce porovnávajúce účinnosť stimulácie GSP so štandardnými terapeutickými možnosťami, preto je nutné realizovať ďalšie štúdie zamerané týmto smerom (Fontaine et al., 2018). Avšak napriek limitovaným vedomostiam, táto modalita predstavuje alternatívu pre pacientov, u ktorých štandardné terapeutické režimy zlyhávajú.

Stimulácia okcipitálneho nervu

Stimulácia okcipitálneho nervu (ONS) bola predmetom skúmania ako alternatívna preventívna liečba rezistentnej chronickej migrény a CH. Podstatou je stimulácia veľkých senzoryckých aferentných vlákien na dosiahnutie redukcie bolesti inhibíciou nociceptívnej aktivity v c-vláknach a α -delta vláknoch, ako aj možná centrálna inhibícia (Saper et al., 2011). ONS využíva princíp implantovateľného pulzného generátora (obrázok 1), na ktorom sa podľa potreby nastavujú parametre stimulácie, elek-

tróda môže byť zavedená bilaterálne alebo jednostranne (Saper et al., 2011), ale z dôvodu nižšej invazívnosti tejto metódy a rizika prechodu bolesti kontralaterálne je zvyčajne odporúčaná obojstranná stimulácia okcipitálneho nervu (Lambru et Matharu, 2014). Rozsiahlejšia randomizovaná štúdia ONSTIM (Saper et al., 2011) sledovala efektivitu ONS v liečbe chronickej migrény, pričom potvrdila signifikantný pokles počtu dní s bolesťou hlavy v skupine ONS ($6,7 \pm 10$ verus $1,5 \pm 4,6$; $p = 0,02$). Nežiaduce účinky hlásené v priebehu liečby ONS sú zvyčajne mierne, ale časté najmä z dlhodobého hľadiska. Počet migrácií elektródy, ktoré potrebujú chirurgickú revíziu, sú medzi jednotlivými skupinami veľmi variabilné – od 0 % do 30 %. Ďalším technickým problémom je použitie vysokej intenzity prúdu, čo vedie k častému vybitiu batérie, ktorému sa možno vyhnúť implantáciou dobíjateľných batérií. Infekcia je opisovaná v 3–5 % prípadov. V niektorých prípadoch môže byť významná tiež pacientmi udávaná intolerancia parestézií a pocit napätia v oblasti kábla, ktorý spája elektródu s batériou (Fontaine et al., 2015; Magis et Schoenen, 2012).

Hlboká mozgová stimulácia

Terapeutické využitie hlbokoj mozgovej stimulácie (deep brain stimulation, DBS) poskytuje mimoriadne výhody pre ľudí s rôznymi neurologickými ochoreniami. V liečbe chronickej bolesti je cieľ implantácie (obrázok 1) lokalizovaný do periventriculárnej a periaqueductálnej sivej hmoty, senzoryckých jadier talamu a capsula interna (Bittar et al., 2005). Celkovo vo väčšine štúdií sledujúcich účinnosť DBS ako liečebnej metódy CH išlo o pomerne malé množstvo pacientov (1–19), v observácii 1–8,7 rokov, pričom priemerne 30,4 % pacientov vykazovalo úplnú regresiu bolesti (tzv. pain free) a 39,5 % udávalo až 50 % zníženie frekvencie a intenzity bolesti (Houtarinen et al., 2018; Leon et Proietti, 2016). Nie všetky výskumy však potvrdili očakávanú účinnosť. V práci Fontaine et al. (2010) implantácia DBS v teréne refraktérnych CH neprinesla očakávaný benefit. Indikácia na implantáciu DBS by sa mala vyhradiť pre pacientov s chronickou jednostrannou CH v trvaní aspoň 2 roky, s dennými atakmi nereagujúcimi na medikamentóznou liečbu, avšak stále je potrebné zvážiť i potenciálne riziká (Leone et al., 2004).

LITERATÚRA

1. Barbanti P, Grazi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain* 2015; 16: 61.
2. Bholra R, Kinsella E, Giffin N, Lipscombe S, Ahmed F, Weatherall M, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain* 2015; 16: 51.
3. Binfalah M, Al-Ghawi E, Shosha E, Al-Hilly A, Bakhiet M. Sphenopalatine ganglion block for the treatment of acute migraine. *Pain Research and Treatment* 2018; 90: 144.
4. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, Aziz TZ. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005; 12(5): 515–519.
5. Black RD, Rogers LL, Ade KK, Nicoletto HA, Adkins HD, Laskowitz DT. Non-invasive neuromodulation using time-varying caloric vestibular stimulation. *IEEE journal of translational engineering in health and medicine* 2016; 4: 1–10.
6. Fontaine D, Santucci S, Lanteri-Minet M. Managing cluster headache with sphenopalatine ganglion stimulation: a review. *Journal of Pain Research* 2018; 11: 375–381.
7. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, Navez M, Lucas CH, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lanteri-Minet M. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *The journal of headache and pain* 2010; 11(1): 23.
8. Fontaine D, Vandersteen C, Magis D, Lanteri-Minet M. Neuromodulation in cluster headache. *Adv Tech Stand Neuro-*

surg. 2015; 42: 321.

9. Huotari A, Kallela M, Arto V, Laakso A, Kivisaari R. Deep brain stimulation of posterior hypothalamic area for cluster headache: A retrospective case series. *Cephalalgia Reports* 2018; 1: 1–5.
10. Jenkins B, Tepper SJ. Neurostimulation for primary headache disorders: part 2, review of central neurostimulators for primary headache, overall therapeutic efficacy, safety, cost, patient selection, and future research in headache neuromodulation. *Headache* 2011; 51: 1408–1418.
11. Jürgens TP, Barloese M, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, Jensen RH. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia* 2016; 37(5): 423–434.
12. Leone M, May A, Franzini G, Broggi D, Dodick A, Rapoport PJ, Goadsby J, Schoenen V, Bonavita G, Bussone G. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004; 24(11): 934–937.
13. Leone M, Proietti Cecchini A. Deep brain stimulation in headache. *Cephalalgia* 2016; 36: 1143–1148.
14. Lambru G, Matharu M. Peripheral neurostimulation in primary headaches. *Neurol Sci*. 2014; 35: 77–81.
15. Magis D, Jensen R, Schoenen J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25: 269–276.
16. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 708–719.
17. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011; 31: 271–285.
18. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Láinez MJA, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013; 33(10): 816–830.
19. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeannotte S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, Magis D. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80: 697–704.
20. Schwedt TJ, Vargas B. Neurostimulation for treatment of migraine and cluster headache. *Pain Medicine* 2015; 16: 1827–1834.
21. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hndiyeh N, Charles AC, Goadsby PJ, Lipton RB, Silberstein SD, Gelfand AA, Chiacchierini RP, Dodick DW. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia* 2018; 38(6): 1038–1048.
22. Wilkinson D, Ade KK, Rogers LL, Attix DK, Kuchibhatla M, Slade MD, Smith LL, Poynter KP, Laskowitz DT, Freeman MC, Hoffer ME, Saper JR, Scott DL, Sakel M, Calhoun AH, Black RD. Preventing episodic migraine with caloric vestibular stimulation: a randomized controlled trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2017; 57: 1065–1087.
23. Woolf C, Thompson J. Segmental afferent fiber-induced analgesia: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and vibration. In: Melzack R, Wall P, editors. *Textbook of Pain*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone. 1994: 884–896.