

K méně známým počátkům hluboké mozkové stimulace

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.¹, Anastassiya Kozlovskaya², doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.³

¹I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

²LF MU a FN u sv. Anny, Brno

³Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Cílem práce je prezentace méně známé průkopnické práce profesorky Natalie Petrovny Bechtěrevové z leningradského Institutu experimentální medicíny na poli léčby některých neurologických onemocnění (Parkinsonova choroba, fantomová bolest, dystonie) pomocí stimulace definovaných mozkových struktur (thalamická jádra, bazální ganglia) cestou dlouhodobě externalizovaných intracerebrálních elektrod. Mimo překvapivě dobrých trvalých výsledků je nutné zmínit i některá data, která nutí k úvaze o možnosti zneužití technik mozkové stimulace.

Klíčová slova: hluboká mozková stimulace, stereotaktická neurochirurgie, lezionální operace, historie.

Towards the roots of deep brain stimulation

The study aims to present the less widely known pioneering work of Prof. Natalya Petrovna Bechtereva from the Leningrad Institute of Experimental Medicine utilising electrical stimulation of defined deep brain structures (thalamic nuclei, basal ganglia) by means of long – term externalised intracerebral electrodes for the treatment of some neurological diseases (Parkinson's disease, phantom limb pain, dystonia). Together with the surprisingly long lasting good results some data suggesting the potential abuse of brain stimulation techniques must be noted.

Key words: deep brain stimulation, stereotactic neurosurgery, lesional surgeries, history.

První pokusy o léčbu některých poruch mozku pomocí elektrické stimulace se objevily v 50. a 60. letech minulého století. V této době již byly velmi dobře známy negativní dopady frontálních lobotomií a podobně neuspokojivé byly i výsledky otevřených výkonů v oblasti bazálních ganglií u nemocných s Parkinsonovou chorobou. O léčbu nemocných se schizofrenií stimulací kortexu i hlubokých struktur mozku cestou četných intracerebrálních elektrod se pokoušel americký psychiatr Robert Galbraith Heath. Výsledky této terapie byly velmi sporné, nedostatečně dokumentované a především zatížené závažnými komplikacemi. Za nejkontroverznější z jeho aktivit lze považovat snahu o převedení

homosexuálního nemocného na heterosexuální orientaci stimulací hlubokých struktur mozku (O'Neal et al., 2017). Jako příklad průkopníků stimulační terapie poruch pohybu je možné uvést práci Denise Albe – Fessard z 60. let minulého století. Tato autorka navázala na již tehdy známé zkušenosti s diagnostickou stimulací u lezionálních operací pro třes (nízkofrekvenční stimulace interferuje s třesem, vysokofrekvenční stimulace třes zastaví) a prokázala účinnou inhibici třesu u nemocných s Parkinsonovou chorobou při vysokofrekvenční stimulaci nucleus ventralis intermedius thalamu (Hariz, Blomstedt et Zrinzo, 2010; Rokyta, 2004). Ovšem prestižní monografie autorů Gildenberga a Taskera uvádí,

že elektrickou stimulaci mozkových struktur pomocí implantovaných elektrod k terapii některých neurologických onemocnění jako první použila Natalia Petrovna Bechtěrevová (Gildenberg et Tasker, 1998). Tato specialista na elektroencefalografii přešla v r. 1962 z leningradského Institutu neurochirurgie do Institutu experimentální medicíny rovněž v Leningradě. Zde byla ustanovena do funkce vedoucí oddělení aplikované neurofyzologie a později byla jmenována ředitelkou celého Institutu. V tomtéž roce zavedla techniku dlouhodobé elektrické stimulace mozku pro terapii například Parkinsonovy choroby, torzní dystonie, epilepsie, ale také i v současné době obtížně řešitelných fantomových bolestí a me-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D., jan.chrastina@fnusa.cz

Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 532–534

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2021

tohu použila i u poruch pohybu u hepatocerebrální degenerace. Až překvapivě vysoký počet elektrod (24–40 elektrod ve formě 4–6 svazků) byl zaváděn do předem určených cílových struktur (například jádra thalamu, striatum a pallidum). Hlavní výhodou stimulační terapie proti tehdy prováděným lezionálním výkonům pomocí elektrotermokoagulace, kryoablace nebo chemodestrukce byla eliminace ireverzibilních nežádoucích účinků lezionálních operací. Implantované elektrody byly vyráběny ze zlata, pokusy o využití například stříbra, nerezové oceli a grafitu byly neúspěšné. Vlastní plánování stereotaktické implantace bylo již tehdy prováděno s pomocí počítačové techniky (například v SSSR vyráběný Minsk 1). Zavedené elektrody bylo možné využít nejen pro stimulaci, ale i monitoraci elektrické aktivity cílových struktur. V pooperačním období byly nejprve prováděny diagnostické stimulace nejčastěji bipolárními obdélníkovými pulzy s amplitudou 10 V a šířkou 1 ms, jednotlivě nebo ve formě série opakovaných výbojů. Cílem diagnostické fáze bylo elektrofyziologické upřesnění anatomické lokalizace implantovaných elektrod a ověření efektu stimulace na klinické příznaky. Na diagnostickou fázi navázalo období léčebné stimulace terapeuticky účinných kontaktů, často v několika různých strukturách. Vlastní léčebná stimulace se obvykle prováděla jednou až dvakrát týdně. V průběhu jednoho sezení bylo obvykle aplikováno 30–40 sérií výbojů (voltáž 10 V, frekvence 50 Hz) v trvání 3 až 5 sekund s minutovými pauzami mezi sériemi stimulací. V průběhu stimulační terapie autoři prováděli mimo klasického EEG také monitoraci elektrické aktivity subkortikálních struktur. Efekt stimulace na třes byl objektivizován elektrotremogramem. V kontextu současných zkušeností potvrzujících návrat příznaků po vypnutí stimulace nebo vybití stimulatoru, často i v horší formě, je jistě překvapivé, že pozitivní efekt časově omezené stimulace trval u některých nemocných až tři roky. Podle vysvětlení autorů vedla nadprahová stimulace cílových struktur (například mesencephalon, pulvinar thalamu, centromediální a ventrolaterální thalamické jádro a nucleus caudatus) k funkční reorganizaci mozku a novému nastavení jeho biochemického uspořádání. Tyto změny mohly vést

k vytvoření nového optimálního pracovního režimu mozku a potlačení patologických procesů na základě dezintegrace fixovaného patologického stavu. Podle autorů vedla elektrostimulace k trvalí normalizaci EEG i záznamu z hlubokých struktur. Významný léčebný efekt u dystonie, epilepsie a syndromu fantomové bolesti byl popsán při stimulaci hlubokých struktur mozku, především centrum medianum a ventrolaterálního jádra thalamu (Bechtereva et al., 1972; Bechtereva et al., 1975; Bechtereva, 2007). V kontextu těchto dat popisujících dlouhodobý efekt dočasné stimulace mozkových struktur je vhodné ocitovat i starší práci Mazarse se spolupracovníky, kteří v r. 1960 popsali velmi dobré a dlouhotrvající účinky střednědobé stimulace specifických jader thalamu (Mazars, Roge et Mazars, 1960). Dlouhotrvající přítomnost intracerebrálně implantovaných elektrod (až 18 měsíců) nevedla ke komplikacím nebo nežádoucím účinkům (Bechtereva et al., 1975; Bechtereva, 2007). Při velmi zjednodušeném pohledu je možné uvažovat i o lezionálním efektu dlouhotrvající stimulační terapie četných kontaktů s relativně vysokou voltáží (při stimulaci předního thalamického jádra u nemocných s epilepsií je voltáž stimulačního proudu poloviční – 5 V) s možnou adaptací na postupně vytvářenou lézi. Zajímavá je i zmínka o posílení efektu stimulace současnou aplikací léků, například kofeinu nebo v současné době neznámého centrálního analeptika ethymisolu. Ve snaze o další upřesnění mechanismu stimulační terapie prováděli autoři u nemocných s Parkinsonovou chorobou analýzu mozkomíšního moku pomocí kapalinové chromatografie, chromatografie na tenké vrstvě a dvourozměrné elektroforézy. Odběry moku byly obvykle prováděny bezprostředně po stimulační terapii, výjimečně s odstupem dvou týdnů při trvajícím efektu terapie. Jako kontrolní vzorky byl použit mozkomíšní mok odebraný od zdravých dobrovolníků, nemocných s diskogenní kompresí nervového kořene (diskogenní lumbosakrální radikulitidou podle původního ruského textu) a vegetativně-vaskulární dystonií. Podle autorů zjištěné výsledky podporují hypotézu, že lokální elektrická stimulace subkortikálních struktur u nemocných s Parkinsonovou chorobou vede ke změně nízkomolekulárních

proteinových a peptidových složek v krvi a mozkomíšním moku (molekulární hmotnost 5–6 000 Daltonů). Autoři předpokládali, že terapeutický účinek elektrostimulace může korelovat právě s výskytem těchto endogenních peptidů, u kterých v experimentu prokázali vysokou biologickou aktivitou ve vztahu k cholinergním mediátorovým procesům (Bechtereva et al., 1984).

Pokud se týče počtu nemocných, které Bechtěrevová se spolupracovníky takto léčili, je možné citovat práci publikovanou v r. 1972, která popisuje zkušenosti získané při stimulační terapii u 31 pacientů (40 operací) (Bechtereva et al., 1972). Především pro precizní klinický popis zasluhuje zmínku ruský psaný článek z r. 1972, ve kterém Bechtěrevová se spolupracovníky popisují efekt léčebné stimulace mozku u čtyř nemocných se závažnými chronickými onemocněními – fantomovou bolestí v důsledku válečného poranění, Parkinsonovou chorobou (důsledek alimentární dystrofie při blokádě Leningradu), hepatocerebrálním postižením s výrazným třesem a generalizovanou dystonií. Podrobnější zmínku zasluhuje především kazuistika muže ve věku 56 let se syndromem fantomové bolesti levé horní končetiny v důsledku střelného válečného poranění. V průběhu 28 let od poranění bylo provedeno celkem 13 různých operací bez efektu na trvalou bolest. Cílem pro implantované elektrody byla pravostranná thalamická jádra. Z celkem 24 kontaktů stimulovaných v průběhu diagnostické fáze byly pro terapeutickou stimulaci vybrány tři kontakty elektrod zavedených do pulvinar thalami. V průběhu stimulace postupně docházelo k vymizení fantomu a postupnému snížení až vymizení bolesti. Úleva od bolesti vedla i k normalizaci psychického stavu nemocného, zcela fixovaného na neovlivnitelné bolesti. Tento pozitivní účinek trval i s odstupem po ukončení stimulační léčby, proto byly zavedené elektrody za 6 měsíců po ukončení terapie odstraněny (Bechtereva et al., 1972).

Velká část výsledků byla publikovaná v ruském jazyce, což nepochybně negativně ovlivnilo jejich sdílení vědeckou komunitou. Další omezení existovalo v důsledku informačních bariér mezi SSSR a ostatním světem a přísnému utajení výzkumných aktivit s potenciálním vojenským využitím. Na tomto mís-

tě opustíme pole neurochirurgických článků a nahlédneme do odtajněné zprávy CIA, která vede přinejmenším k zamyšlení nad možností zneužití výzkumu s využitím stimulace mozku (Life Science Division OSI/CIA. Approved for release 2003/09/10). V SSSR existovala řada institucí zabývajících se elektrickou stimulací mozku u pokusných zvířat. Pouze v Institutu experimentální medicíny v Leningradě byla ke studiu elektrické aktivity mozku využívána data získaná v rámci diagnostické a léčebné stimulace u nemocných s onemocněními centrálního nervového systému. I když jsme výše uvedli publikované počty v řádu desítek nemocných, přesné počty takto léčených pacientů nejsou známy. V r. 1966 na setkání sovětských a francouzských vědců dr. Bechtěrevová uvedla, že se u 200 participantů s implantovanými intracerebrálními elektrodami zabývala možnostmi ovlivnění komplexních aspektů chování, paměti a elektroencefalografických záznamů pomocí elektrické stimulace mozku. Tento vysoký počet potvrdila i na cílený dotaz. Pro srovnání uvádíme, že Heathovy práce se opíraly o data, která získal z implantací intracerebrálních elektrod u 60 nemocných (O'Neal et al., 2017). V roce 1968 na International Symposium on the Central Nervous System dr. Bechtěrevová prohlásila, že všichni nemocní se zavedenými intracerebrálními elektrodami byli léčeni pro neurologická onemocnění (uvedla Parkinsonovu chorobu nebo epilepsii) a že jejich počet přesahoval 100. Ovšem podle jednoho z účastníků tohoto sympozia Bechtěrevová v neformální diskusi naznačila, že ne všichni lidé s implantovanými elektrodami byli fyzicky nemocní nebo jinak postižení, tedy že subjekty výzkumu pomocí intracerebrálních elektrod mohli být i zdraví lidé.

Zde je možné zmínit, že podle citované zprávy CIA, koncem 50. let ředitel Institutu normální a patologické fyziologie Vasilij V. Parin v rozhovoru připustil, že získat lidské dobrovolníky pro humánní experimenty není problém. Jinou kapitolou je využití mozkové stimulace pro vojenské účely. Až neuvěřitelně zní zmínka o sdělení, které v r. 1968 prezentovala na mezinárodní úrovni psycholožka Dr. Natalia Zavalovová. Tato autorka uvedla, že elektrody byly do mozku implantovány i pilotům tryskových letadel. Podle prezentovaných dat piloti potřebovali k řešení náhlých kritických situací méně času, pokud byl jejich mozek stimulovaný pomocí takto implantovaných elektrod. Není zřejmě příliš překvapivé, že představitelé letectva výsledky nepřijali pozitivně. Navíc se dr. Zavalovová velmi časně po této konferenci překvapivě neúčastnila mezinárodní astronautické konference, kde se s její účastí počítalo. O tom, zda důvodem nucené dovolené byl obsah výše uvedeného sdělení, je možné pouze spekulovat. V r. 1972 dr. Shik z Gelfandova Institutu v Moskvě při prezentaci svých výsledků o stimulaci mezencefala ke kontrole pohybu vyjádřil obavu, že výsledky experimentální práce mohou být zneužity ke kontrole lidského chování. Ovšem řízení chování pomocí přímé stimulační kontroly motoriky si lze jen velmi obtížně představit u komplexních aktivit. Existuje i snáze představitelná alternativa – metoda odměny a trestu (Life Science Division OSI/CIA. Approved for release 2003/09/10). Úvahy o kontrole lidského chování pomocí elektrické stimulace se ovšem netýkaly pouze SSSR. V roce 1969 publikoval americký neurochirurg španělského původu José Manuel Rodríguez Delgado knihu nazvanou *Physical Control of the Mind: Towards*

a *Psychocivilised Society*. I když název knihy zní především v souvislosti s jeho animálními experimenty s kontrolou chování zvířat pomocí elektrické stimulace mozku (zastavení agrese) velmi provokativně, Delgado zdůrazňoval, že kontroly myšlenek nemůže být dosaženo pomocí elektrod zavedených do mozku. Ovšem právě od Delgada pochází myšlenka stimoceiverů – intracerebrálních elektrod napojených na podkožně implantovaný přijímač, který přijímá radiofrekvenční vlny ze zevního zdroje. Tato data v 60. a 70. letech 20. století vzbudila v USA zájem o možnost rehabilitace vězňů pomocí elektrické stimulace mozku. Vedlejším produktem uvedených experimentů byly také obavy, že vláda Spojených států plánuje kontrolu populace pomocí mozkových implantátů (Hariz, Blomstedt et Zrinzo, 2010; Higgings et George, 2009).

Závěr

Jedním ze základních pravidel platných od počátku medicíny zůstává „primum non nocere“. Pokud skutečně docházelo kdekoli a kdykoliv k zavádění elektrod do mozku zdravých lidí s následnými experimenty (úmyslně se nevyjadřujeme o dobrovolnosti), je nutné toto hodnotit jako závažné porušení nejen Hippokratovy přísahy. Na druhé straně bylo cílem práce vyjádřit obrovský obdiv průkopníkům technik mozkové stimulace za jejich důvtip, odvahu a klinickou invenci, s jakou řešili závažná onemocnění, která zůstávají velkou výzvou i pro současnou medicínu. Uváděná trvalost jejich výsledků, které bylo dosaženo pomocí dočasné stimulace mozkových struktur, je nepochybně velmi zajímavým objektem pro další analýzu.

LITERATURA

1. Assessment of Societ electrical brain stimulation research and applications. Life Science Division OSI/CIA. Approved for release 2003/09/10: CIA – RDP 96 – 00792R000600340001–4 [online]. Dostupný z WWW: [https://radiohacked.files.wordpress.com/2018/11/cia-rdp96-00792r000600340001–4.pdf](https://radiohacked.files.wordpress.com/2018/11/cia-rdp96-00792r000600340001-4.pdf).
2. Bechtěrev NP. Magiya mozga i labirinty zhizni. – dopolnenoe izdanie. Moskva: AST; Sankt-Peterburg: Sovo, 2007: 383 s.
3. Bechtěrev NP, Bondartchuk AN, Smirnov VM, Meliutcheva LA, Shandurina AN. Method of electrostimulation of the deep brain structures in treatment of some chronic diseases. Proc. 6th Symp. Int. Soc. Res. Stereoecephalotomy, Tokyo (1973) *Confinia Neurol* 1975; 37: 136–140.

4. Bechtěrev NP, Bondartchuk AN, Smirnov VM, Meliutcheva LA. Lechebnye elektrostimulyatsii glubokikh struktur mozga. *Voprosy neirokhirurgii* 1972; 1: 7–12.
5. Bechtěrev NP, Dambinova SA, Gurchin FA, Smirnov VM, Korol'kov AV, Pivovarov AM. Neirokhimicheskie aspekty lechebnoi elektricheskoi stimulyatsii. *Fiziologicheskii Zhurnal SSSR Im. I.M.Sechenova* 1984; 8: 1092–1098.
6. Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill 1998: 2174 s.
7. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo I. Deep brain stimulation between 1947–1987: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E1.

8. Higgings ES, George MS. *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2009: 203.
9. Mazars G, Roge R, Mazars Y. Stimulation of the spinothalamic fasciculus and their bearing in the pathophysiology of pain. *Rev Neurol* 1960; 103: 136–138.
10. O'Neal CM, Baker CM, Glenn CA, AK Conner, Sughrue ME. Dr. Robert G. Heath: a controversial figure in the history of deep brain stimulation. *Neurosurg Focus* 2017; 43: E12.
11. Rokyta R. In memoriam of Profesor Denise Albe – Fessard. *European Journal of Pain* 2004; 8: 107–108.