

Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci

MUDr. Marek Baláž, Ph.D.

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

Hluboká mozková stimulace (DBS) je neuromodulační metodou terapie pozdních hybných komplikací Parkinsonovy nemoci, kterou lze využít u vhodně indikovaných pacientů. Nejčastějším anatomickým cílem zavedení elektrod DBS systému je subthalamické jádro. Efekt stimulace se projevuje v motorické škále UPDRS III – zlepšení mezi 30 % a 70 %. Díky pozitivnímu efektu na hybnost je možno redukovat dopaminergní medikaci o cca 50 %, snižuje se výskyt a intenzita choreatických polékových dyskinez (o 60–70 %) a off stavů (o 60 %). Procedura vede i k významnému zlepšení kvality života. Alternativním cílem je vnitřní palidum. Proces indikace, operačního řešení a nastavení neurostimulátoru patří do rukou specializovaného multidisciplinárního týmu. Budoucnost stimulace je v dřívější indikaci výkonu u pacientů v časnějším stadiu PN, nových cílech a postupech zlepšujících kvalitu provedení operace (zobrazovací metody, vyspělá elektrofyziologická analýza).

Klíčová slova: hluboká mozková stimulace, Parkinsonova nemoc, cíle hluboké mozkové stimulace.

Deep brain stimulation in Parkinson's disease

Deep brain stimulation is a neuromodulation therapy of late motor complications of Parkinson's disease in suitable patient candidates. The most widely used anatomical target for DBS is the subthalamic nucleus. Effect of stimulation is reflected by the substantial improvement of the UPDRS III score – of about 30 to 70 %. The dopaminergic medication can usually be decreased by about 50 %, thanks to good effect of the procedure on motor function of PD patients. The intensity and duration of dyskinesias is usually reduced by about 60–70 %, off states by 60 %. DBS also significantly improves the quality of life. The globus pallidum internum can be considered as an alternative target. The indication, operation and neurostimulator setting are usually organised by a specialised multidisciplinary team. The future of DBS lays probably in operating on patients at an earlier stage, in new targets and processes that may improve the quality of the procedure (neuroimaging, advanced electrophysiology techniques).

Key words: deep brain stimulation, Parkinson's disease, deep brain stimulation targets.

Neurol. praxi 2013; 14(5): 229–231

Seznam zkratek

DBS – hluboká mozková stimulace

GPI – globus pallidum internum

PN – Parkinsonova nemoc

PPN – pedunkulopontinní jádro

STN – subthalamické jádro

Vim – ventrální intermediární jádro talamu

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění s motorickými, senzitivními, autonomními i neuropsychiatrickými příznaky. Základem terapie je dopaminergní medikace, která má efekt především na motorické příznaky. Prevalence onemocnění je asi 1 % u populace nad 60–65 let (de Lae et al., 2004).

Moderní éra mozkové stimulace u PN začíná implantací elektrod do dvou cílů v oblasti bazálních ganglií – globus pallidum (Siegfried et Lippitz., 1994) a subthalamického jádra (Benabid et al., 1994). Od devadesátých let bylo pomocí hluboké mozkové stimulace (z angl. deep brain stimulation – DBS) léčeno několik desítek tisíc pacientů s PN.

Přesný mechanismus efektu DBS je po více než 25 letech od zavedení v terapii extrapyramidových onemocnění stále ještě diskutován. Předpokládá se, že je velmi komplexní a zahrnuje jednak inhibiči či naopak aktivaci neuronálních struktur.

Indikace k DBS u Parkinsonovy nemoci

Výběr kandidátů k operaci a indikace samotného výkonu je rozhodnutím multidisciplinárního týmu (neurochirurg, neurolog, neuropsycholog, neuroradiolog). Cílem výběru je, aby pacient, který bude indikován k DBS, získal z této terapie co největší benefit. Pacient má být fyzicky i psychicky schopen tolerovat všechny aspekty operace a pooperační péče (Chrastina et al., 2004; Růžička et al., 2004; Urgošik et al., 2011).

Vhodnými kandidáty (tabulka 1) jsou pacienti, kteří jsou významně limitováni příznaky PN a jejich stav není možno ovlivnit farmakologickou léčbou (farmakorezistentní pozdní hybné komplikace).

Významným aspektem je schopnost pacienta tolerovat operační zátěž a proces nastavení stimulačních parametrů, který může trvat i několik týdnů nebo měsíců.

Kontraindikace k operaci (tabulka 2) je nutno pečlivě zvážit, aby nebyl vystavován možným operačním rizikům pacient, který by měl z operace jen malý nebo žádný přínos.

Vzhledem k riziku zhoršení kognitivních funkcí a afektivních poruch po implantaci DBS u pacientů, u kterých byl vážný kognitivní deficit či afektivní porucha přítomna v předoperačním období, je nutno pacienty s výraznějším kognitivním deficitem a s těžkou depresí k DBS neindikovat.

Významná mozková atrofie představuje zvýšené riziko rozvoje pooperačních komplikací, zejména subdurálního hematomu. Odpověď příznaků na terapii L-DOPA je klíčovým parametrem v indikaci DBS STN, vzhledem k tomu, že DBS není efektivní u pacientů nereagujících na dopaminergní medikaci.

Vyloučení onemocnění z okruhu tzv. „Parkinson plus“ je také velmi významné, vzhledem k tomu, že DBS nemá na příznaky těchto nemocí významný pozitivní vliv (Chou et al., 2004). Podle CAPSIT (Core Assessment Program for Neurosurgical Interventions and Transplantation in Parkinson's Disease) je 5 let trvání nemoci popisováno jako předpoklad k indikaci DBS, zároveň tato doba obvykle postačuje k jasnému klinickému stanovení diagnózy PN.

Nezávislémi prediktory zlepšení motorických funkcí po DBS jsou výška UPDRS III skóre před operací a mohutnost efektu L DOPA při testování před operací (Benabid et al., 2009).

Mortalita a trvalá morbidita je poměrně nízká, pohybuje se kolem 1–1,5 %. Možnými nežádoucími účinky v souvislosti s operací jsou hemoragie nebo infekce hardwaru. Nežádoucí účinky související se stimulací je obvykle možné odstranit úpravami parametrů. Podle multicentrické mezinárodní studie je o něco vyšší frekvence suicidia po DBS STN (0,45 %) (Voon et al., 2008).

Tabulka 1. Kandidáti DBS

PN s pozdními motorickými komplikacemi neovlivnitelnými L DOPA
Dobrá odpověď motorických příznaků PN na L DOPA (pozitivní L DOPA test – pokles UPDRS motorického skóre o 33 %)
Nepřítomnost závažné afektivní a/nebo kognitivní poruchy
Nález na MR mozku umožňující provedení stereotaktického výkonu
Věk do 70 let (relativní kritérium, podle biologického věku)

Tabulka 2. Kritéria vylučující DBS

Neodpovídavost základních příznaků na terapii L DOPA
Syndromy „Parkinson plus“ (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paralýza)
Demence – závažné poruchy kognitivních funkcí
Závažná deprese
Přítomnost závažného somatického onemocnění (se špatnou prognózou)
Pozdní hybné komplikace PN, které nereagují na dopaminergní léčbu (poruchy chůze, řeči)
Zdravotní stav vylučující provedení operace v celkové anestezii

Anatomické cíle implantace elektrod

Stereotaktická implantace hlubokých/hloubkových elektrod probíhá obvykle v lokální anestezii a lokalizace finální elektrody může být upřesněna s pomocí intraoperační elektrofyziologie (Jech et al., 2006). Postup zavedení elektrod a typ zobrazení se liší podle jednotlivých operačních týmů provádějících výkon. Rozhodnutím indikačního týmu je také volba vhodného anatomického cíle.

Subtalamické jádro (STN)

STN je nejčastěji využívaným cílem pro DBS u PN. Zlepšení v motorické škále UPDRS III se podle většiny prací pohybuje mezi 30 % a 70 % (Benabid et al., 2009). Díky pozitivnímu efektu na hybnost je možno redukovat dopaminergní medikaci o cca 50 %, snižuje se výskyt a intenzita choreatických polékových dyskinez (o 60–70 %) a off stavů (60%).

Dochází i ke zlepšení kvality života, zejména ve škále PDQ-39 – The 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire, o 15 % při rozsáhlých metaanalýzách (Martinez-Martin et al., 2012), lepší výsledky jsou publikovány v pracích z jednotlivých center – např. 46% zlepšení po 3 letech od operace (Baláž et al., 2011).

Vnitřní pallidum (globus pallidum internum – GPI)

Druhým cílem, který není tak rozšířený, je vnitřní pallidum. Podle rozsáhlé meta-analýzy

(Weaver et al., 2005) se zdá, že motorický efekt DBS STN je lepší ve srovnání s DBS GPI, ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní.

Na základě randomizované studie, kde bylo sledováno po dobu 36 měsíců 89 pacientů po DBS GPI a 70 pacientů po DBS STN, se neprokázal rozdíl mezi oběma anatomickými cíli (Weaver et al., 2012). Přes určité důkazy o větších neurokognitivních komplikacích po DBS STN ve srovnání s DBS GPI velká část center z různých důvodů preferuje implantaci do STN. Vhodným kandidátem pro DBS GPI by mohl být především pacient s výraznými dyskinezami, který má mírnou kognitivní poruchu.

Pedunkulopontinní jádro (PPN)

Tato kmenová struktura je nyní pouze experimentální cíl, od kterého se očekávalo především pozitivní ovlivnění potíží s chůzí (zárasy v chůzi – freezing) a s posturální stabilitou. Dosavadní výsledky byly publikovány u poměrně malého počtu – cca 30 – pacientů (Mazzone, 2005; Benabid et Torres, 2012). Efekt se zdá být lepší na pády (posturální stabilitu) než na freezing a projevuje se spíše u nízkofrekvenční stimulace (25 Hz).

V současnosti v několika centrech probíhá výzkum paralelní stimulace dvou oblastí zároveň (STN a PPN). Vzhledem k tomu, jak problematické příznaky představují v pokročilých stádiích PN freezing a instabilita, jsou výsledky těchto studií s napětím očekávány.

Ventrální intermediární jádro talamu (Vim)

Vim je cílem pro operace různých typů tremoru, vzhledem k dobrému efektu, který má DBS STN na tremor, se používá i při tremoru dominantní formě PN spíše právě STN.

Programování neurostimulátoru a pooperační péče

Kromě precizního umístění elektrod do vybraného anatomického cíle je pro optimální výsledek procedury DBS nevyhnutné kvalitní pooperační nastavení neurostimulátoru (Moro et al., 2006). Pooperační programování je časově náročné a teoreticky lze dosáhnout tisíců různých kombinací stimulačních parametrů (frekvence, šířka pulzu, amplituda). U GPI a STN se jedná o vysokofrekvenční stimulaci, obvykle vyšší než 130 Hz. U jiných cílů může být efektivní odlišná frekvence (PPN, viz výše).

Pooperační období je často pro pacienta a lékaře náročné na trpělivost. Mohou se projevovat změny klinického stavu a případné nežádoucí účinky stimulace. Neuromodulační povaha výkonu umožní nežádoucí účinky stimulace lehce odstranit změ-

nou parametrů, ale pacienta je nutno podrobně monitorovat. Programování obvykle začíná testováním nežádoucích účinků při stimulaci jednotlivých kontaktů elektrod (stimulace je nejčastěji bilaterální a každá elektroda má kontakty, které jsou od sebe vzdáleny o cca 0,5 mm–1,5 mm). Druhou fází je postupné navyšování parametrů na kontaktech s nejnižším profilem nežádoucích účinků až do objevení se příznivého – očekávaného efektu.

Podle individuální tolerance off stavů pacientem je vhodné zvážit, zda provádět testování ve stavu off, kdy je lépe vidět vliv stimulace na některé motorické příznaky (tremor, rigidita), nebo zda raději zvolit nastavování ve stavu on.

Součástí pooperační péče a vlastního programování je – především při DBS STN – úprava/snižování antiparkinsonské medikace. Tyto úpravy jsou vysoce individualizovány a mají probíhat v malých, postupných krocích tak, aby se minimalizovali možné nežádoucí účinky při příliš rychlém (rigidita a bradykineze, deprese) nebo příliš pomalém snížení (akcentace dyskinez, euforie) dopaminergní medikace.

Budoucí vývoj DBS u PN

V posledních letech se doporučuje neodkládat indikaci k operaci a pokud se zdá, že by pacient mohl z výkonu profitovat, nabídnout ho raději dříve než později (Benabid et Torres, 2012).

Přesnost výkonu bude možná v budoucnu možné zvýšit s pomocí 7.0 T magnetické rezonance, které umožní získat detailní údaje o cílové oblasti (Cho et al., 2010).

Funkční navigaci bude pravděpodobně možné zpřesnit užitím intraoperačního neurochemického monitoringu – měření extracelulárních koncentrací neurotransmiterů (Bledsoe et al., 2010).

Další inovací by mohla být closed-loop stimulace, která se již používá v terapii epilepsie. Stimulace by mohla být upravována na základě neurofyziologických a neurochemických dat z cílové oblasti (Andrews et al., 2010; Tykoci et al., 2011).

Závěr

DBS je zavedenou neuromodulační terapií příznaků pokročilé Parkinsonovy nemoci, STN je preferovaným cílem ve většině center. V současnosti je indikována především u pacientů se značně pokročilou PN, kdy je psychosociální zátěž výrazná a pacienti se vzdali velké části profesionálních a rekreačních aktivit. Poměrně nízká morbidita výkonu by měla vést k dřívější indikaci pacientů k DBS, aby co nejdříve mohli využívat symptomatický benefit, který tato léčba poskytuje. DBS nemá vliv na neurodegenerativní proces u PN, proto se některé pozdní komplikace

– zejména axiální a neuropsychiatrické – objevují s postupující nemocí i u pacientů po DBS. Také z uvedeného důvodu nemá smysl odkládat operaci do doby, než se u pacienta s PN projeví instabilita, pády nebo kognitivní postižení.

Literatura

1. Andrews RJ. Neuromodulation: advances in the next five years. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1199: 204–211.
2. Baláž M, Bočková M, Bareš M, Rektorová I, Dířerová V, Rektor I. Kvalita života po hluboké mozkové stimulaci u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí. *Cesk Slov Neurol* 2011; 74(5): 564–568.
3. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffman D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994; 62(1–4): 76–84.
4. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 67–81.
5. Benabid AL, Torres N. New targets for DBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(Suppl 1): S21–3.
6. Bledsoe JM, Kimble CJ, Covey DP, Blaha CD, Agnesi F, Mohnesi P, Whitlock S, Johnson DM, Horne A, Bennet KE, Lee KH, Garris PA. Development of the wireless instantaneous neurotransmitter concentration system for intraoperative neurochemical monitoring using fast-scan cyclic voltammetry. *J Neurosurg.* 2009; 111: 712–723.
7. Cho ZH, Han JY, Hwang SI, Kim DS, Kim KN, Kim NB, Kim SJ, Chi JG, Park CW, Kim YB. Quantitative analysis of the hippocampus using images obtained from 7.0 T MRI. *Neuroimage.* 2010; 49: 2134–2140.
8. Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. Case report. *J Neurosurg.* 2004; 100(3): 553–556.
9. Chrastina J, Pulkrábek J, Rektor I, Novák Z. Stimulace nucleus subthalamicus u Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi,* 2004; 2: 71–74.
10. Jech R, Růžicka E, Urgošik D, Serranová T, Volfová M, Nováková O, Roth J, Dušek P, Mečíř P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease. In: *Clinical Neurophysiology*, 2006; 117(5): 1017–1028.
11. de Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2004; 63: 1240–1244.
12. Martinez-Martin P, Kurtis MM. Health-related quality of life as an outcome variable in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012; 5(2): 105–117.
13. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, Stefani A. Implantation of the pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1877–1881.
14. Moro E, Poon YY, Lozano AM, Saint-Cyr JA, Lang AE. Subthalamic nucleus stimulation: Improvements in outcome with reprogramming. *Arch Neurol* 2006; 63: 1266–1272.
15. Růžicka E, Urgošik D, Jech R, Serranová T, Volfová M, Roth J, Vymazal J, Mečíř P, Nováková L, Nováková O, Ulmanová O, Brožová H, Dušek P, Špačková N, Liščák R, Vladyka V. Hluboká mozková stimulace v léčbě Parkinsonovy nemoci a 18. třesu: Pražská zkušenost 1998–2003: Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2004; 19(67/100)6: 423–436*89+44, 363.
16. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neurophysiological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain.* 2000; 123(pt 10): 2091–2108.
17. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral continuous electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all Parkinsonian symptoms. *Neurosurgery.* 1994; 35(6): 1126–1130.
18. Tykocki T, Mandat T, Nauman P. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Arch Med Sci.* 2011; 7(4): 555–564.
19. Urgošik D, Jech R, Růžicka E. Hluboká mozková stimulace u nemocných s extrapyramidovými poruchami pohybu – stereotaktická procedura a intraoperační nálezy. *Cesk Slov Neurol* 2011; 74/107(2): 175–186.
20. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C, Moro E. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 2008; 131(Pt 10): 2720–2728.
21. Weaver F, Follet K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005; 103(6): 956–967.
22. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012; 79(1): 55–65.

Článek doručen redakci: 8. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2013

MUDr. Marek Baláž, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU

FN u sv. Anny, Brno

Pekařská 53, 656 91 Brno

marek.balaz@fnusa.cz

