

Hluboká mozková stimulace v kontextu neurostimulační léčby epilepsie

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA

Masarykova univerzita, Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
CEITEC – Středoevropský technologický institut, Program výzkumu mozku a mysli

Epileptický záchvat je projevem synchronizace a šíření abnormálně organizované rytmické elektrické aktivity mozku. Neurostimulační techniky modulují rozsáhlé distribuované neuronální sítě, včetně těch, které jsou zapojeny do epileptických procesů. V současnosti jsou v klinice rutinně využívány stimulace n. vagus a hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation – DBS) nucleus anterior thalami (ANT). Obě jsou účinnými paliativními metodami v léčbě farmakorezistentní epilepsie. Další stimulační cíle jsou testovány, zatím byly publikovány menší soubory pacientů s DBS ncl. subthalamicus, caudata, centrum medianum thalami a posteriorního hypotalamu. Testují se také nové metody stimulace, nejpokročilejší je stimulace epileptické kůry v uzavřené smyčce (closed loop, responsive brain stimulation). Hledají se a testují další cílové struktury, optimální metody a jejich technické parametry a samozřejmě vhodné indikace.

Klíčová slova: epilepsie, neurostimulace, hluboká mozková stimulace, nucleus anterior thalami.

Deep brain stimulation in the context of neurostimulation treatment of epilepsy

An epileptic seizure is a manifestation of synchronization and spread of abnormally organized rhythmic electrical activity of the brain. Neurostimulation techniques modulate large-scale distributed neuronal networks, including those involved in epileptic processes. Vagus nerve stimulation and deep brain stimulation (DBS) of the anterior nucleus of the thalamus (ANT) are routinely utilized in clinical practice. Both are effective palliative methods in the treatment of pharmacoresistant epilepsy. Further stimulation targets are being tested; as yet, smaller cohorts of patients with DBS of the subthalamic nucleus, caudate nucleus, centrum medianum of the thalamus and posterior hypothalamus have been published. Novel methods of stimulation are also being tested, with the most advanced being the stimulation of epileptic cortex in a closed loop (responsive brain stimulation). Further target structures, optimal methods and their technical parameters as well as appropriate indications are being searched for and tested.

Key words: epilepsy, neurostimulation, deep brain stimulation, nucleus anterior thalami.

Neurol. praxi 2013; 14(5): 237–239

Seznam zkratk

ANT – nucleus anterior thalami
DBS – hluboká mozková stimulace
VNS – stimulace n. vagus

Neurostimulace modulují funkce neuronální sítě, kterými jsou propojeny mozkové struktury zajišťující různé funkce. Inhibují či facilitují oscilační aktivity, jejich frekvenci, šíření a synchronizaci v rozsáhlých neuronálních populacích. Samotná stimulovaná struktura může být vzdálená od oblastí, které participují na epileptických dějích. Typickým příkladem je ovlivnění epileptických dějů lokalizovaných do různých částí mozku či generalizovaných prostřednictvím stimulace nervus vagus (VNS). Nově se provádějí pokusy s přímou stimulací epileptické tkáně – hlubokou mozkovou stimulací (DBS) hippokampu u nemocných s mezeitemporální epilepsií.

Talamus

Anteriomedální jádro talamu (nucleus anterior thalami, ANT) je součástí Papezova okruhu a je tak propojeno se strukturami tvořícími lim-

bický systém. Má také významné intertalamické spoje a projekce do cingula umožňují ovlivnění rozsáhlých oblastí neokortexu. Jeho stimulace byla testována od začátku devadesátých let na amerických pracovištích. Po sérii experimentálních prací bylo publikováno několik pilotních studií na malých souborech pacientů. V roce 2010 byla zveřejněna velká multicentrická dvojité slepá studie, vedena Robertem Fischerem (Fischer et al., 2010), nazvaná SANTE (Stimulation of Anterior Nucleus of Thalamus in Epilepsy). Zařazeno bylo 110 pacientů s refrakterní parciální a sekundárně generalizovanou epilepsií, část z nich prodělala neúspěšný resekční epileptochirurgický zákrok nebo VNS. Nebyly zaznamenány závažné peroperační komplikace, u 4,5 % pacientů zobrazovací metody prokázaly drobné asymptomatické hemoragie.

První tři měsíce probíhala studie ve dvojité slepé režimu, poté vstoupili všichni nemocní do otevřené fáze s terapeutickou stimulací. Parametry bilaterální stimulace jsou následující: frekvence 145 Hz, šířka pulzu 90 µs, amplituda 5 V, cyklus: "on" 1 minuta, "off" 5 minut. Nežádoucí účinky byly přechodné, nejčastěji mírná porucha paměti a deprese. Redukce počtu záchvatů byla

signifikantně vyšší u stimulovaných pacientů než u placebo skupiny, na konci zaslepené periody byl rozdíl mezi aktivní a placebo skupinou 29 %. Účinnost terapie postupně narůstala, medián redukce počtu záchvatů po roce byl 41 %, po dvou letech 56 % a po třech letech 68 %. Redukci počtu záchvatů o 50 % bylo dosaženo u 64 %, 14 nemocných bylo po dobu nejméně 6 měsíců zcela bez záchvatů.

Po technické stránce se DBS systém nijak zásadně neliší od systémů používaných v jiných indikacích (obrázek 1). Pacient má k dispozici externí programovací zařízení, velikosti mobilního telefonu, na kterém je mimo jiné tlačítko „záchvat“, které umožní počítat záchvaty, a pokud to tak lékař naprogramuje, i spouštět okamžitou stimulaci. Indikací, na kterou byl vydán evropský souhlas s použitím bilaterální DBS anteriorního jádra talamu, je přídatná léčebná metoda u farmakorezistentní parciální epilepsie dospělých s/nebo bez sekundární generalizace. V ČR bylo do března 2013 implantováno 6 pacientů – pět v Brně a jeden v Praze.

Souhrnně lze konstatovat, že DBS ANT je klinicky použitelná paliativní metoda, jejíž účinnost

se nijak dramaticky neliší od dalších stimulačních technik, jako je VNS. Podobně, jako v případě VNS, nemáme k dispozici žádné prediktory úspěšnosti, neznáme definici optimálního kandidáta. Hlavní přínos DBS ANT vidím v rozšíření spektra paliativních metod, které máme k dispozici. Otevírá možnost terapie i u těch nemocných, u kterých selhaly všechny jiné metody, včetně VNS.

Chronickou stimulaci **centromediálního talamického** jádra popsali Velasco a kol. (2000, 2007). Výsledky vyhodnocovali po 12 až 94měsíčním sledování. Nejlepšího účinku dosáhli u generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, které stimulace potlačila téměř úplně. Frekvence dalších typů generalizovaných záchvatů byla rovněž redukována, dobrého výsledku bylo dosaženo u Lennox-Gastautova syndromu, zatímco efekt na temporální epilepsii nebyl významný. Nebyly publikované studie, které by potvrdily tyto mexické zkušenosti, některá centra však stimulaci centrum medianum zkoušejí na malých sériích pacientů.

Stimulace posteriorního **hypotalamu** vedla k redukcí počtu záchvatů v malých sériích pacientů. U dvou pacientů byla provedena DBS tractus mamillothalamicus s dobrým výsledkem (Franzini et al., 2008). Úspěšné bylo také potlačení gelastických záchvatů u nemocných s hypotalamickými hamartomy (Khan et al., 2009). Tento cíl je ovšem hůře dostupný, než jsou výše uvedené dva talamické cíle.

Bazální ganglia

Účinky elektrické stimulace bazálních ganglií na epilepsii byly testovány na řadě experimentálních modelů. Výsledky dobře dokumentují, jak je obtížné předpovědět klinický efekt na základě experimentálních dat a jak je mechanismus účinku stimulace složitý. Podle některých prací např. nízkofrekvenční stimulace kaudata měla facilitační účinek na elektricky indukovaný následný výboj v amygdale a inhibiční účinek na penicilinový epileptický fokus v hipokampu. Naproti tomu krátkodobá vysokofrekvenční stimulace kaudata inhibovala sice následný výboj v amygdale a v temporální kůře, tento efekt však byl přítomen pouze tehdy, když stimulace kaudata bezprostředně předcházela testovacímu stimulu v temporálním laloku. Jestliže byla provedena stimulace kaudata do 10 sekund po elektrickém výboji v amygdale, došlo k facilitaci následných výbojů (La Grutta et Sabatino, 1988).

Od šedesátých let dvacátého století probíhaly pokusy se stimulací bazálních ganglií a některých jiných struktur v léčbě epilepsie u lidí (Kuchár et Cigánek, 1988). Naše pozorování,

že ve striatu nevzniká epileptická aktivita ani v průběhu generalizovaného záchvatu, svědčí pro inhibiční účinek bazálních ganglií na epileptický proces (Rektor et al., 2011).

V současnosti pokračují pokusy se stimulací bazálních ganglií u epileptických pacientů. Hlava **kaudata** byla stimulována u 57 pacientů s mezeitemporální epilepsií. Výsledkem byl tlumivý efekt na frekvenci a generalizaci epileptických výbojů v EEG. Metoda však není dostatečně popsána, podle všeho také nešlo o moderní DBS (Chkhenkeli et al., 2004). První výsledky hluboké mozkové stimulace **nucleus subthalamicus** publikovali autoři z Grenoblu a Clevelandu. Cílová struktura i metoda je totožná s metodou hluboké mozkové stimulace nucleus subthalamicus prováděné u Parkinsonovy nemoci. Stimulace v Grenoblu byla úspěšná u 4 z 5 pacientů, nadějně se jeví zejména u refrakterní epilepsie pericentrální oblasti (Chabardes et al., 2002). Výsledky z Clevelandu byly horší, což však může být vysvětlené účastí pacientů s temporální epilepsií (Dinner et al., 2002). Stimulace ncl. subthalamicus je zkoušena na dalších pracovištích, publikované však byly pozitivní výsledky u jednotlivých pacientů nebo malých souborů s bitemporální epilepsií a progresivní myoklonickou epilepsií (Vesper et al., 2007).

Hipokampus

Stimulace hippokampu u epilepsie temporálního laloku byla nejdříve studována u pacientů, kteří měli podstoupit chirurgickou léčbu epilepsie, a to 3–4 týdny před operací. Byl zjištěn pokles počtu výbojů v EEG. Následovaly terapeutické pokusy s přímou stimulací mezeitemporální epileptogenní zóny u malých skupin pacientů. Využila se technika DBS, elektroda byla zavedena do hipokampu. Redukce záchvatů o více než 50 % přetrvává u většiny pacientů i po několika letech. Terapeutický efekt se zdá být lepší u nelezionální epilepsie než u meziální sklerózy (Vonck et al., 2013; Boon et al., 2007; Boex et al. 2011; Velasco et al. 2007b). Probíhá dvojité slepá studie.

Cerebellum

V sedmdesátých a osmdesátých letech dvacátého století probíhala diskuze o významu stimulace cerebella v léčbě epilepsie (Cooper et al., 1976). Dvojité slepá studie však terapeutický účinek nepotvrdila a stimulace cerebella v terapii epilepsie byla opuštěna (Wright et al., 1984). Někteří pacienti implantovaní v sedmdesátých a osmdesátých letech však v cerebelární stimulaci pokračovali a retrospektivní studie u nich ukázala, že u 53 % došlo k potlačení záchvatů a u 32 % k redukcí záchvatů (Davis, 2000). Byl zaznamenán také pozitivní vliv

na motoriku, spasticitu a na náladu. Nelze ovšem vyhodnotit, nakolik se na tomto výsledku podílela cerebelární stimulace a nakolik další faktory. Přestože terapeutický efekt cerebelární stimulace není zcela vyloučen, nebyly v posledních letech publikované žádné studie na toto téma.

Responsive brain stimulation

Obtížně přeložitelný název napovídá, že stimulace je odpovědí, tedy reakcí na počátek ik-tální elektrické aktivity. Jde o uzavřenou smyčku, kdy intrakraniálně implantované hluboké nebo subdurální elektrody snímají EEG z mozkové kůry, které je průběžně matematicky vyhodnocováno třemi metodami. Po dosažení kritických hodnot, definovaných jako počátek záchvatu, je spuštěna stimulace. Generátorem proudu je plochá baterie implantovaná do kosti na lebce. Antiepileptický efekt je podle publikovaných výsledků podobný efektům VNS a DBS ANT (Morell et al., 2011). Očekáváme publikace výsledků dlouhodobých účinků.

Stimulace periferních nervů

Stimulace nervus vagus byla donedávna jediná rutinně používaná neuromodulační metoda v epileptologii. Bylo o ní pojednáno v předchozím článku. Uvažuje se o možnostech stimulovat periferní nervy neinvazivně, např. ramus retroauricularis n. vagi. S povzbudivými výsledky byla testovaná transkutánní stimulace n. trigeminus.

Obrázek 1. Zacilení trajektorie elektrod navigačním programem do ncl. thalami anterior



Tabulka 1. Cílové struktury, jejichž stimulace byla testována u pacientů s epilepsií

CNS:
talamus – jádra centromediální a anteromedální, tractus mamillo-thalamicus;
bazální ganglia – kaudatum, ncl. subthalamicus;
cerebellum
hipokampus, kortex
Periferní nervy:
nervus vagus, nervus trigeminus

Repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS)

TMS byla v epileptologii využívána především jako neinvazivní diagnostická technika k zjišťování kortikální excitability. Testováno bylo i terapeutické působení rTMS. Teoretickým podkladem pro terapeutické využití je představa, že při epilepsii dochází k dysbalanci mezi excitací a inhibicí na kortikální úrovni. Jedná se o poněkud kontroverzní problematiku, jelikož bylo prokázáno, že vysokofrekvenční rTMS může vyvolat epileptický záchvat. Z literatury ovšem vyplývá, že tento nežádoucí efekt rTMS je v praxi zcela výjimečný. Některé recentní studie naopak referovaly, že nízkofrekvenční rTMS může navodit dlouhodobou supresi kortikální excitability, a tím vykazovat protizáchvatový efekt. Nejčastěji se používají frekvence 0,5 Hz a nižší. V pilotní studii z roku 1999 popsali Tergau a kol. zlepšení kompenzace záchvatů u 9 nemocných s farmakorezistentní epilepsií, které přetrvávalo i po skončení 5denní stimulační série. Další studie však přinesly spíše kontroverzní výsledky (Theodore et al., 2002). Randomizovaná studie referovala pouze krátkodobý a statisticky nevýznamný efekt rTMS s frekvencí 1 Hz po dobu 1 týdne u 24 pacientů (Fregni et al., 2006). Další malé soubory se stimulací kortexu nad fokální dysplazií a stimulací cerebella byly povzbudivé. Výzkum terapeutického použití rTMS v epileptologii je v začátcích.

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (Transcranial DC stimulation; tDCS)

Stimulace stejnosměrným proudem snižuje excitabilitu kortexu, ovlivňuje kognitivní funkce, zkoušela se například v terapii depresí a bolesti. Experimentální data ukazují na možný účinek také u epilepsie. Probíhají pilotní studie u pacientů.

Závěr

Do klinické praxe terapie refrakterní epilepsie přichází, vedle v klinice rutinně využívané stimulace n. vagus, další paliativní metoda: hluboká mozková stimulace nucleus anterior thalami. Její zavedení znamená rozšíření terapeutického arzenálu léčby farmakorezistentní epilepsie. Otevírá novou perspektivu zejména pro nemocné, u kterých byly vyčerpány všechny terapeutické možnosti. Upřesňují se metody, technické parametry a indikace neuro-

stimulační léčby. Další anatomické cíle a metody stimulace jsou testovány a můžeme v dohledné době očekávat zavedení nových metod.

Tato práce používá některé formulace, které byly použité v: Rektor I, Kršek P. Jiné stimulační metody. (Brázdil M, Hadač J, Marusič P eds.). Farmakorezistentní epilepsie. 2. doplněné a aktualizované vydání. Triton Praha, 2011, 231–234.

Literatura

- Boex C, Seeck M, Vulliemmoz S, Rossetti AO, Staedler C, Spinelli L, Pegna AJ, Pralong E, Villemure JG, Foletti G, Pollo C. (2011) Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure-European Journal of Epilepsy* 20: 485–490.
- Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, Van Zandijcke M, De Smedt T, Dewaele I, Achten R, Wadman W, Dewaele F, Caemaert J, Van Roost D. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551–1560.
- Cooper D, Amin I, Riklan M, Waltz JM, Poon TP. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. *Arch Neurol* 1976; 33(3): 559–570.
- Davis R. Cerebellar stimulation for cerebral palsy spasticity, function, seizures. *Arch Med Res* 2000; 31(3): 290–299.
- Dinner DS, Neme S, Nair D, Montgomery EB Jr, Baker KB, Reza A, Lueders HO. EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy. *Clin Neuro-physiol* 2002; 113(9): 1391–402.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Krishnamurthy KB, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N, Grp SS. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899–908.
- Franzini A, Messina G, Marras C, Villani F, Cordella R, Broggi G. Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non-resectable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86: 373–381.
- Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006; 60(4): 447–455.
- Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koudsie A, Hirsch E, Benabid A. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4(Suppl. 3): 83–93.
- Chkhenkeli SA, Chkhenkeli IS. Effects of Therapeutic Stimulation of Nucleus caudatus on Epileptic Electrical Activity of Brain in Patients with Intractable Epilepsy. *XIIIth Meet Soc Stereotact Funct Neurosurg, Lyon 1997, Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69: 221.
- Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, Rakviashvili TN, Bregvadze ESh, Magalashvili GE, Gagoshidze TSh, Chkhenkeli IS. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004; 106(4): 318–329.
- Khan S, Wright I, Javed S, Sharples P, Jardine P, Carter M, Gill SS. High frequency stimulation of the mamillothalamic tract for the treatment of resistant seizures associated with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2009; 50: 1608–1611.

13. Kuchar M, Cigánek L. Naše zkušenosti s liečebnými stimuláciami u epileptických záchvatech. *Čes Neurol Neurochir* 1988; 51/84(6): 395–399.

14. La Grutta V, Sabatino M. Focal hippocampal epilepsy: effect of kaude stimulation. *Exp Neurol* 1988; 99(1): 38–49.

15. Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011; 77(13): 1295–1304.

16. Rektor I, Kuba R, Brázdil M, Halamek J, Jurak P. Ictal and peri-ictal oscillations in the human basal ganglia in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2011; 20: 512–517.

17. Rektor I, Kršek P. Jiné stimulační metody. (Brázdil M, Hadač J, Marusič P eds.). *Farmakorezistentní epilepsie. 2. doplněné a aktualizované vydání. Triton Praha, 2011: 231–234.*

18. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353(9171): 2209.

19. Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, Werhahn K, Kelley KR, Cohen L. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59(4): 560–562.

20. Velasco AL, Velasco M, Velasco F, Menes D, Gordon F, Rocha L, Briones M, Márquez I. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: Preliminary report. *Arch Medical Res* 2000; 31: 316–28.

21. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Britof F, Rise M, Carrillo-Reriz JD. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000; 47(2): 295–304.

22. Velasco F, Velasco AL, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target. *Acta Neurochir Suppl*. 2007; 97: 337–342.

23. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48: 1895–1903.

24. Vesper J, Steinhoff B, Rona S, Wille C, Bilic S, Nikkha G, Osterag C. Chronic high-frequency deep brain stimulation of the STN/SNr for progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(10): 1984–1989.

25. Vonck K, Sprengers M, Carrette E, Dauwe I, Miatton M, Meurs A, Goossens L, DE Herdt V, Achten R, Thiery E, Raedt R, VAN Roost D, Boon PA decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Int J Neural Syst*. 2013.

26. Wright GDS, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 796–774.

Článek doručen redakci: 13. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 14. 5. 2013

**prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,
FCMA, FANA**

*Masarykova univerzita, Centrum
pro epilepsie Brno, 1. neurologická
klinika LF MU a FN u sv. Anny; CEITEC –
Středoevropský technologický institut
Pekařská 53, 602 00 Brno
irektor@med.muni.cz*

