

UVEREJNENÉ: 9.10.2014

LEKÁRSKE LISTY

Hlboká mozgová stimulácia v liečbe extrapyramídových ochorení

Autor: MUDr. Matej Škorvánek, Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

Značnú časť 20. storočia boli v rámci neurochirurgickej liečby farmakorezistentné extrapyramídové ochorenia riešené selektívnou deštrukciou vybraných oblastí mozgu, predovšetkým pallidotómiou alebo thalamotómiou. Aj keď bola realizácia týchto výkonov relatívne bezpečná a často aj uspokojivo efektívna, jednalo sa o výkon bez možnosti nápravy v prípade závažných nežiaducich účinkov pri poškodení neželaných oblastí mozgu v blízkosti cieľovej štruktúry.

Hlboká mozgová stimulácia (DBS) je neuromodulačná metóda, pri ktorej sú do hlbokých častí mozgu vložené stimulačné elektródy. Tieto elektródy sú následne prepojené na neurostimulátor uložený v podkoží v subklavikulárnej alebo abdominálnej oblasti (obr.). DBS ako metóda vzišla z pozorovania, že vysokofrekvenčná stimulácia jadier bazálnych ganglií má podobný terapeutický efekt ako ablácia rovnakého regiónu. Na rozdiel od deštrukcie (ablácie) tkaniva je ale DBS modifikovateľná - stimulačné parametre možno v prípade nežiaducich účinkov kedykoľvek upraviť alebo vypnúť, v prípade neefektívnosti môže byť stimulačná elektróda posunutá alebo odstránená. Éra rutinne realizovaných DBS pri extrapyramídových ochoreniach začala v polovici 80. rokov 20. storočia. V súčasnosti je v Európe oficiálne schválených 5 indikácií pre liečbu DBS: Parkinsonova choroba, dystónia, tremor, epilepsia a obsesívno-kompulzívna porucha. Pribúda však množstvo nových neurologických a psychiatrických indikácií ako aj implantačných cieľov s nádejným využitím v budúcnosti, napr. depresia, bolesť, Alzheimerova choroba alebo Tourettov syndróm. Za posledné dve desaťročia bola celosvetovo stimulácia implantovaná viac ako 100 000 pacientom. V tomto článku bude bližšie prediskutovaná problematika DBS pri najčastejšie liečených extrapyramídových ochoreniach, teda Parkinsonovej chorobe, dystónii a tremore.

Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba (PCH) je 2. najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie, s prevalenciou 0,3 % v celkovej populácii, 1 % vo veku nad 60 rokov a dokonca 5 % vo veku nad 85 rokov. Základné neurologické prejavy sú podmienené najmä nedostatočnou tvorbou dopamínu v dopaminergných neurónoch substantia nigra v rámci neurodegeneratívneho procesu, čo vedie k dysregulácii okruhov bazálnych ganglií v prospech výstupov, ktoré inhibujú vôľové pohyby, a teda sú zodpovedné za kardinálne prejavy ochorenia: bradykinézu, rigiditu a pokojový tras. Pri PCH sú však postihnuté aj iné neurotransmitterové systémy, napr. serotonergný, cholinergný, noradrenergý a iné, čo vedie k ďalším motorickým ťažkostiam, napr. problémom s chôdzou a rovnováhou ako aj množstvu iných nemotorických prejavov. Štandardom antiparkinsonskej medicíny sú dopaminergné lieky ako levodopa alebo agonisty dopamínových receptorov, ktoré však môžu byť pri dlhodobej liečbe komplikované obmedzujúcimi motorickými a nemotorickými fluktuáciami alebo dyskinézami, čo sú mimovoľné krúživé alebo šklbavé pohyby. Navyše, u niektorých pacientov môže byť dostatočný terapeutický efekt jednotlivých dávok levodopy príliš krátky na ich praktickú

administráciu. DBS pri PCH je v súčasnosti realizovaná najčastejšie v období 10 – 15 rokov od začiatku ochorenia, avšak trendom je posúvanie operačných výkonov v smere kratšieho trvania ochorenia, nakoľko bolo preukázané, že títo pacienti môžu z liečby DBS výrazne profitovať. DBS sa však zvyčajne implantuje minimálne 4 – 5 rokov od začiatku ochorenia, aby bolo možné vylúčiť iné parkinsonské syndrómy, napr. mlutisystémovú atrofiu alebo progresívnu supranukleárnu obrnu, ktoré môžu v prvých rokoch imitovať obraz PCH. Najlepší kandidáti na realizáciu DBS sú tí, ktorí majú ťažké motorické symptómy v off stave (teda keď im liečba neučinkuje), dobrý efekt levodopy aspoň časť dňa, avšak komplikovaný levodopou indukovanými motorickými fluktuáciami a dyskinézami napriek ideálnej farmakologickej liečbe. Druhou vhodnou indikáciou je obmedzujúci farmakorezistentný tremor. Implantácia pri iných prejavoch PCH, napr. pri poruchách chôdze a rovnováhy alebo pri kognitívnej dysfunkcii, bola doteraz realizovaná len experimentálne. Uprednostňujú sa obojstranné operácie, pričom najčastejším cieľom je obojstranná stimulácia subthalamického jadra (STN), ktorá dokáže zmierniť všetky hlavné príznaky ochorenia: bradykinézu, rigiditu a pokojový tremor. To umožňuje redukovať množstvo antiparkinsonskej medikácie, najmä levodopy, a teda znížiť nežiaduce motorické účinky asociované s fluktuáciami jej plazmatickej hladiny. Ďalšími cieľmi sú globus pallidus internus (GPi), ktorý má efekt najmä na utlmenie dyskinéz a ovplyvnenie dystonických prejavov a nucleus ventralis intermedius thalamu (VIM), ktoré ovplyvňuje predovšetkým tremor. Predpokladom úspechu je výber vhodných pacientov, kvalitné prevedenie výkonu a kvalitná následná starostlivosť. Kontraindikáciou DBS sú demencia, psychotické stavy, ischemické lézie v oblasti BG, výrazná atrofia mozgu, floridná depresia, závažné komorbidity, ktoré by mohli viesť ku komplikáciám počas, aj po samotnom výkone, nespolupracujúci pacient a neprimerané očakávania efektu liečby. Preferujú sa pacienti do 70 rokov, táto veková hranica však nie je striktne stanovená.

Dystónia

Dystónia je pohybové ochorenie charakterizované protrahovanými alebo intermitentnými svalovými kontrakciami, ktoré spôsobujú abnormálne, často repetitívne pohyby, abnormálne postúry alebo oboje. Dystonické pohyby majú typicky konkrétny vzorec, sú krútivé a môžu mať charakter tremoru. Dystónia je často iniciovaná alebo zhoršovaná vôľovými pohybmi a je asociovaná s pretekaním abnormálnej svalovej aktivity na okolité svalové skupiny. Dystonické syndrómy predstavujú rozsiahlu, heterogénnu skupinu ochorení. Dystónia môže byť izolovaným prejavom daného ochorenia, môže byť kombinovaná s niektorými extrapyramídovými prejavmi, napr. parkinsonizmom a myoklonom alebo inými neurologickými a systémovými prejavmi. Bližšia charakteristika a klasifikácia dystónie je uvedená v článku Dystónia - nový pohľad na známe neurologické ochorenie, ktorý je súčasťou tohto čísla Lekárskych listov. DBS pri dystónii je z technických dôvodov možné realizovať od cca 7. roku života kvôli veľkosti hlavy a mozgu, pričom v prípade implantácie DBS u mladších detí by mohlo dôjsť k posunu elektród v dôsledku ich rastu. Pacienti by mali byť na DBS indikovaní až po vyčerpaní iných možností liečby (schéma). DBS môže byť pri dystónii indikovaná, ak majú pacienti významne zhoršenú kvalitu života v dôsledku dystónie, dystónia zabraňuje vykonávať bežné denné aktivity alebo ak sú prítomné bolesti spojené s dystóniou. Vo všeobecnosti je efekt DBS lepší v prípade mobilnej ako fixnej dystónie. Po stabilizácii stavu a nemožnosti iného ovplyvnenia dystónie by mala byť DBS realizovaná čo najskôr, aby sa predišlo vzniku fixných deformít skeletu, ktoré následne limitujú funkčný efekt operácie.

Pri dystónii boli prvé implantácie DBS realizované v 90. rokoch 20. storočia. Štandardne implantovaným jadrom v mozgu je GPI. Efekt stimulácie je závislý predovšetkým od ochorenia, ktoré podmieňuje dystóniu, pričom vo vhodne zvolených indikáciách možno očakávať zlepšenie dystonických prejavov na úrovni $\geq 50\%$ a významné zmiernenie funkčného zneschopnenia a bolesti, pričom efekt pretrváva dlhodobo. Pacienti s izolovanou dystóniou bez štrukturálneho poškodenia mozgu majú vo všeobecnosti lepší terapeutický efekt DBS ako pacienti so sekundárnou dystóniou. V tomto smere možno pri izolovanej generalizovanej dystónii najlepšie výsledky očakávať u pacientov s mutáciou génov DYT1 a DYT6. Dobrý efekt sa dá tiež očakávať u pacientov s cervikálnou dystóniou alebo Meigeiho syndrómom. Efekt DBS pri tzv. dystónia-plus syndrómoch, sekundárnych a heredodegeneratívnych formách dystónie, najmä ak sú asociované so štrukturálnymi léziami, je vo všeobecnosti horší. V rámci tejto druhej skupiny ochorení bol dobrý terapeutický efekt DBS popísaný pri myoklonickej dystónii, X-viazanej dystónii - parkinsonizme - Lubag, neurodegenerácii asociovej s pantotenátkinázou - PKAN, tardívnej dystónii a zlepšenie je možné aj pri detskej mozgovej obrne bez kognitívneho deficitu. Kognitívny deficit na rozdiel od pacientov s PCH nie je kontraindikáciou k výkonu, keďže implantácia GPI pri dystónii tieto funkcie zásadnejšie nezhoršuje.

Tremor

Najčastejšou a zrejme najlepšou DBS indikáciou z hľadiska tremoru je esenciálny tremor (ET). ET je jedným z najčastejších extrapyramídových ochorení, ktoré postihuje cca 5 % ľudí vo veku nad 60 rokov. Toto ochorenie sa však môže prejaviť už od detstva, v obmedzujúcej intenzite, ale zvyčajne až v strednej dospelosti. Ochorenie môže byť dedené autozomálne dominantným spôsobom u približne 20 - 50 % ľudí, aj keď v tomto smere doteraz neboli identifikované žiadne gény. Na rozdiel od PCH, pre ktorú je typický pokojový tras, je základným prejavom ET akčný tremor, ktorý je okrem možnej ľahkej cerebellárnej dysfunkcie jediným prejavom ochorenia. Tremor najčastejšie symetricky postihuje ruky, avšak môže byť prítomný aj na iných častiach tela vrátane hlavy, hlasiviek, trupu a dolných končatín. Pacienti sa sťažujú najmä na tras pri činnosti, napr. pri jedení, pití alebo písaní, často je prítomné zlepšenie intenzity tremoru po užití malého množstva alkoholu. Intenzita trasu pri ET sa zvyčajne progresívne zhoršuje, aj keď miera tohto zhoršovania je vysoko variabilná. V každom prípade sa môže u časti pacientov stať výrazne obmedzujúcim, pričom môže limitovať aj základné samoobslužné činnosti ako jedenie. V rámci farmakoterapie ET sa zvyčajne používajú beta-blokátory (v SR najmä metipranol), antikonvulzíva (primidon, klonazepam) alebo benzodiazepíny, u časti pacientov je ale táto terapia neefektívna. DBS by mala byť pri ET zvážená v prípade obmedzujúceho tremoru po vyčerpaní farmakoterapie vrátane liečby beta-blokátormi a antikonvulzívami. Pri DBS u pacientov s ET možno očakávať zmiernenie tremoru na úrovni 60 až 90 %, pričom podiel respondérov je približne 70 až 80 %. Napriek úvodnému výraznému zmierneniu trasu môžeme u časti pacientov pozorovať vyprchávanie efektu v čase, čo doteraz nebolo uspokojivo vysvetlené. Napriek tomu u väčšiny pacientov dlhodobo pretrváva uspokojivý efekt stimulácie. Najčastejšie implantovaným jadrom pri DBS z indikácie ET je VIM jadro thalamu, menej často je implantovaná zona incerta alebo STN. Pri iných typoch tremoru napr. dystonickom trase, neuropatickom trase, trase pri sclerosis multiplex alebo ortostatickom trase, je efekt stimulácie menej predvídateľný. Niektoré typy trasu, ako ťažký cerebellárny tremor, nie sú príliš vhodné pre liečbu DBS, nakoľko tras by sa pri stimulácii zmiernil, avšak pacient by mal napriek tomu zlú samoobslužnosť z dôvodu pretrvávajúcej ataxie.

Indikačný proces a možné komplikácie DBS

V rámci indikačného procesu je potrebné vykonať MR vyšetrenie mozgu za účelom posúdenia prípadných štrukturálnych zmien a plánovania operačného výkonu. Dôležité je psychologické a psychiatrické vyšetrenie, ktoré by malo vylúčiť pacientov s floridnou depresiou, suicidálnymi tendenciami alebo závažnou psychózou. Najzásadnejšou komplikáciou operačného výkonu môže byť intracerebrálne krvácanie. Pravdepodobnosť hemorágie je však v špičkových centrách s dlhodobými skúsenosťami pomerne nízka (približne 1 - 2 % výkonov). Druhou zásadnou komplikáciou môže byť infekcia hardvéru, ktorá je o niečo častejšia. Dochádza k nej najmä v oblasti neurostimulátora uloženého v subklavikulárnej oblasti. K infekcii samotných elektród dochádza len zriedkavo. Rizikovými faktormi infekcie sú predovšetkým zle kontrolovaný diabetes mellitus a časté infekcie v oblasti hrudníka. Z dlhodobých komplikácií, ktoré môžu súvisieť so samotnou stimuláciou, dochádza najčastejšie k vzniku dysartrie, resp. mierneho zmazania artikulácie, takisto môže dôjsť k zhoršeniu rovnováhy a u pacientov s PCH a stimuláciou STN k zhoršeniu kognitívnych funkcií a zhoršeniu nálady v dôsledku prílišnej redukcie dopaminergnej liečby.

Záver

DBS je funkčný neurochirurgický výkon, ktorý moduluje aktivitu mozgových okruhov, a tým upravuje abnormálne motorické prejavy. Predpokladom dobrého výsledku liečby je najmä výber správneho pacienta a adekvátne prevedenie operačného výkonu. K tomu je nevyhnutná dobrá spolupráca multiodborového tímu zapojeného do pred-, peri- aj postoperačnej starostlivosti o pacienta. Realizácia DBS u vhodne zvolených pacientov s PCH, dystóniou a tremorom nedostatočne kompenzovaných štandardnou farmakologickou liečbou vedie k významnej a dlhodobej úprave motorickej dysfunkcie a samoobslužnosti. Liečba hlbokou mozgovou stimuláciou je v súčasnosti v SR realizovaná v Bratislave, Košiciach a pri spolupráci pracovísk v Martine a Banskej Bystrici.