

STIMULACE NUCLEUS SUBTHALAMICUS U PARKINSONOVY NEMOCI

MUDr. Jan Chrastina, MUDr. Jiří Pulkrábek, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,
doc. MUDr. Zdeněk Novák, CSc.

Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně

Po přechodném útlumu stereotaktických operací v 70. letech, daným zavedením L Dopy do terapie pacientů s Parkinsonovou chorobou, dochází opět k nárůstu počtu zákroků, aby se ovlivnily především motorické projevy choroby. Příčiny je možno hledat jak v nežádoucích účincích terapie L Dopou, tak v pokroku operačních technik, zobrazovacích možností, intraoperační identifikace cíle neurofyzilogickými technikami a revizí patofyzilogických modelů, odrážejících roli jednotlivých struktur v řízení pohybu. Nutnou podmínkou bylo zavedení bezpečných stimulačních technik a adekvátní výběr cíle. Z hlediska účinků představuje nucleus subthalamicus univerzální cíl, jehož stimulace ovlivňuje jak motorické projevy Parkinsonovy choroby, tak umožňuje redukci terapie L Dopou. Sdělení shrnuje indikační kritéria pro stimulaci nucleus subthalamicus a zabývá se kontraindikacemi metody. Popsán je způsob identifikace cíle pomocí přímé vizualizace a stereotaktických atlasů spolu s obrazovou dokumentací, zachycující korelaci plánované a reálné trajektorie elektrody. Přehled literárních dat poukazuje na dobré výsledky metodiky u indikovaných pacientů, kritériem efektivity je zde škála UPDRS.

Vysoká bezpečnost je dána reverzibilitou metody, detailním předoperačním plánováním a peroperační zobrazovací a elektro-fyzilogickou aktualizací obrazu, ovšem nežádoucí účinky a komplikace jsou rovněž ve sdělení rozebírána. Závěrem je vyhodnocena významná role elektrické stimulace s nucl. subthalamicus u pacientů s Parkinsonovou chorobou.

Klíčová slova: Parkinsonova choroba, stereotaxe, stimulace, nucleus subthalamicus.

Rozvoj stereotaktické operační techniky pro terapii motorických projevů Parkinsonovy choroby byl podmíněn nárůstem poznatků o fyziologii a patofyzilogii okruhů, zodpovědných za řízení motoriky, pokrokem v stimulační technologii a v neposlední řadě možnostmi CT a zvláště pak MRI navigované stereotaxe. Stereotaktická neurochirurgie získává po přechodném útlumu, daném úspěchem preparátů L Dopy v 70. letech minulého století, opět významné postavení v ovlivňování motorických projevů Parkinsonovy choroby. Dlouhodobé užívání těchto preparátů je totiž komplikováno mimovolními dyskinezami a motorickými fluktuacemi, kdy pacient přechází mezi cykly dobré mobility (on-period) a zhoršené mobility (off-period) (1).

Modely experimentálního parkinsonismu, především 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) model u primátů, umožnily vytvořit představu o funkci subthalamického jádra v řízení motoriky, který shrnují obrázky 1a a 1b.

Z historického hlediska je možno chirurgickou terapii parkinsoniků rozdělit na období chirurgických intervencí mimo bazální ganglia, období otevřených intervencí v oblasti bazálních ganglií a v současnosti výlučně indikované stereotaktické operační intervence. Obecně je možno stereotaktické operační intervence charakterizovat jako lezionální, kdy je vytvářena léze nervové tkáně v přesně definované funkční a anatomické oblasti nyní elektronicky řízenou termokoagulací (popisovány byly mechanické, chladové a chemické techniky) a stimulační, kdy je funkce ovlivněna pomocí stimulační elektrody.

Cílové struktury pro stereotaktickou operativu

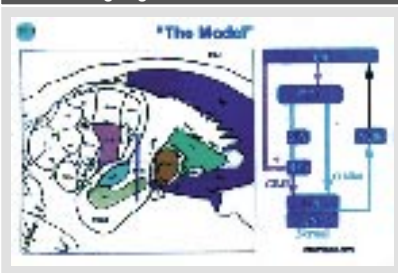
V průběhu vývoje byla v klinické praxi ověřena řada cílových struktur pro stereotaktické operační intervence u parkinsoniků, a to jak pro zákroky lezionální, tak stimulační.

V současné době se nejčastěji používají cíle v oblasti nucleus ventralis intermedius thalamu (Vim), globus pallidus (Gpi) a nucleus subthalamicus (Stn). Přehled účinku operačních intervencí ve výše uvedených cílových strukturách shrnuje tabulka (tabulka 1).

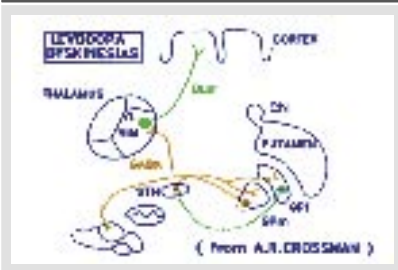
Podklad účinku stimulační terapie

Mechanismus účinku vysokofrekvenční stimulace na nervovou tkáň je doposud diskutován, předpokládá se reverzibilní in-

Obrázek 1a. Anatomicko-fyzilogické schéma bazálních ganglií



Obrázek 1b. Anatomicko-fyzilogické schéma bazálních ganglií



Tabulka 1. Přehled účinku stereotaktických operačních intervencí

Lesionální operace	
thalamotomie (Vim)	pouze pro tremor
pallidotomie (Gpi)	účinné pro tremor, rigiditu, bradykinezi a levodopa-indukované dyskinezy; bilaterální procedury nejsou doporučeny
subthalamotomie (Stn)	experimentální; může redukovat tremor, rigiditu, bradykinezi a levodopa-indukované dyskinezy; ne pro bilaterální užití
Stimulační operace (DBS)	
thalamická stimulace (Vim DBS)	redukce tremoru, ale ne další příznaky Parkinsonovy choroby
pallidální stimulace (GPI DBS)	redukce tremoru a dyskinezy
stimulace subthalamického jádra (Stn DBS)	redukce tremoru, rigidity, bradykinezie a poruchy chůze

hibice stimulovaných struktur, depolarizační blokáda, uvolnění lokálních inhibičních neurotransmiterů, antidromní aktivace inhibičních neuronů, jamming abnormálních výbojových typů. Ve svém důsledku tento reverzibilní inhibiční efekt zrcadlí účinek lezionálního zákroku. Někteří autoři používají k vyjádření účinku termínu elektrická neuroinhibice. Vzhledem k možnostem implantabilních stimulačních systémů, které na základě stimulace vyvolávají funkční supresi cílové struktury na rozdíl od ireverzibilní anatomické destrukce těchto struktur při vytvoření léze, většina světových stereotaktických pracovišť preferuje terapii stimulační (2). Dalšími výhodami je i možnost adjustace efektu nastavením parametrů stimulace a reverzibilita (5).

Indikační kritéria subthalamické stimulace

K dosažení pozitivního efektu stimulační terapie nucleus subthalamicus je nutné splnění následujících podmínek: předoperační indikace, precizní operační intervence a následně pooperační sledování.

Za ideálního kandidáta je považován pacient s Parkinsonovou chorobou, s nedostatečně kompenzovanými projevy onemocnění při využití dostupné medikace. V předoperačním období je nutno mimo precizní diagnózu specializovaným týmem kompletní došetření zobrazovacími metodami a došetření psychologicko-psychiatrické (demence, deprese, psychotické projevy). Součástí předoperačního vyšetření je nutně i L Dopa test. Jako věková hranice se všeobecně přijímá 70 let. Závažné komorbidity a demence představují kontraindikaci stimulační terapie. Z počtu pacientů sledovaných ve velkých centrech se četnost vhodných kandidátů uvádí v rozsahu 5–10%.

Obrázek 2a. Identifikace nucleus subthalamicus s využitím stereotaktického atlasu Schaltenbrand Bailey



American Association of Neurological Surgery navrhl následující indikační kritéria pro subthalamickou stimulaci:

1. střední až těžká forma Parkinsonovy choroby, diagnostikovaná specialistou na abnormní pohyby
2. trvání onemocnění po dobu alespoň tří let a přítomnost dvou nebo více ze čtyř hlavních příznaků (tremor, rigidita, bradykinezie, a/nebo posturální instabilita)
3. jsou přítomny hybné komplikace nebo nežádoucí účinky terapie L Dopou i přes veškerou dostupnou terapii a její úpravy.

DBS není indikována v následujících situacích:

1. Non-idiopatická Parkinsonova choroba nebo syndromy Parkinson Plus
2. kognitivní porucha, demence nebo deprese, negativně ovlivňující spolupráci pacienta
3. psychóza, abúzus alkoholu nebo drog
4. strukturální léze – např. iktus oblasti bazálních ganglií, tumor nebo vaskulární malformace jako etiologie poruchy pohybu
5. předchozí operační intervence v oblasti postižených bazálních ganglií
6. významné interní, chirurgické, neurologické nebo ortopedické komorbidity kontraindikující DBS
7. koagulopatie, antikoagulační léčba.

Díky pozitivním výsledkům, dosaženým při stimulační terapii v oblasti Vim jádra pro

Obrázek 2b. Identifikace nucleus subthalamicus s využitím stereotaktického atlasu Schaltenbrand Bailey



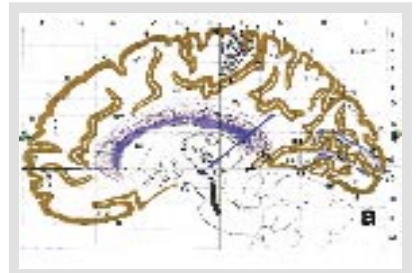
třes a na základě experimentálních studií, provedl prof. A. L. Benabid r. 1993 první stimulační zákrok v oblasti subthalamického jádra. Jeho sdělení potvrzuje, že oblast subthalamického jádra je důležitým cílem stereotaktických operačních intervencí. Stimulaci je možno ovlivnit tři kardinální příznaky Parkinsonovy choroby a je umožněna i redukce medikace L Dopou. V průběhu následujících let řada center zahájila stimulační terapii v oblasti nucleus subthalamicus.

FDA schválila použití oboustranné stimulace ncl. subthalamicus pro terapii Parkinsonovy choroby r. 2002.

Metodika operační intervence

Metodika stereotaktické implantace se liší v závislosti na pracovištích. Cílová struktura subthalamického jádra je identifikována pomocí kombinace zobrazovacích technik, mikroelektrodového záznamu, makrostimulace. Porovnání aktualizovaného obrazu se stereotaktickým atlasem je nezbytné. Na našem pracovišti se využívá MRI navigované stereotaxe s keramickým rámem Leibinger a v plánovací stanici srovnání se stereotaktickým atlasem – Schaltenbrand Bailey (obrázek 2), Talairach (obrázek 3). Zvláštní sekvence (T2WI fat sat) umožňují přímou vizualizaci cílové struktury nucleus subthalamicus (obrázek 4). K identifikaci cíle lze použít i jiné zobrazovací techniky v závislosti na možnostech, zkušenostech a přístrojovém vybavení pracoviště – CT, na několika pracovištích je prováděna i peroperační ventrikulografie (na našem pracovišti prováděna pouze MRI ventrikulografie). Po nasazení

Obrázek 3. Identifikace nucleus subthalamicus s využitím stereotaktického atlasu Talairach

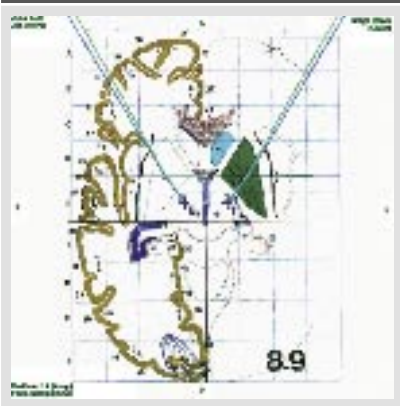


Obrázek 4. Přímá vizualizace nucleus subthalamicus v T2WI fat sat



stereotaktického rámu je provedeno MRI i CT vyšetření se zaměřením na oblast bazálních ganglií s následnou fúzí obrazu. Následuje identifikace vztázných bodů, tj. přední a zadní komisury, stanovení středu interkomisurální vzdálenosti. Následně stanovíme cíl v oblasti nucleus subthalamicus (vzdálenost od středu spojnice přední a zadní komisury směrem dozadu 2–3 mm, pod touto spojnici 4–6 mm a laterálně 10–12 mm od středové roviny) (obrázek 5). Za nutnou podmínku k úspěšné subthalamické stimulaci považujeme intraoperační elektrofyziologickou identifikaci cílové struktury. Používáme techniku peroperačního snímání záznamu pomocí systému mikroelektrod, nejčastěji 5 mikroelektrod současně zavedených speciálním zařízením „microdrive“ Medtronic. Snímání je zahájeno ve vzdálenosti 10 mm nad cílovou strukturou definovanou pomocí zobrazovacích technik. Po verifikaci cílové struktury následuje fáze stimulace k stanovení stupně a závažnosti eventuálních nežádoucích účinků stimulace. Nejčastěji pozorovanými projevy stimulace okolních struktur jsou motorické kontrakce kontralaterálně (capsula interna), okohybné poruchy (fasciculus longitudinalis medialis – FLM, jádro ncl. III včetně parasympatického jádra ipsilaterálně), hyperkinezy (Stn), parestezie většinou kontralaterálně (talamus), poruchy řeči (capsula interna, talamus),

Obrázek 5. Korelace plánované trajektorie a stereotaktického atlasu



Obrázek 6. Peroperační korelace pozice elektrody a plánované trajektorie



poruchy vizu, vegetativní poruchy – zejména zvýšené pocení na ipsilaterální straně obličeje a afektivní projevy.

Po analýze získaných výsledků je operačním týmem zvolena optimální pozice definitivní elektrody, která je stereotaktickým systémem zavedena do definované oblasti pod kontrolou C ramene (obrázek 6). Tuto elektrodu přechodně externalizujeme na dobu 3 až 5 dnů. U všech doposud operovaných pacientů jsme prováděli implantaci oboustranně v jednom sezení. Po nezbytném následujícím funkčním testování provádíme internalizaci elektrody a napojení na implan- tovaný stimulátor.

Výsledky

U 7 námi implantovaných DBS (6 ncl. subthalamicus Luysi, 1 Vim jádro thalamu) jsou výsledky srovnatelné s literárními údaji (Benabid 1997). Metodika byla vypracována pro podmínky našeho pracoviště v brněnském centru při I. neurologické klinice (prof. Rektor).

Doba sledování u námi operovaných nemocných je max. 12 měsíců. V uvedeném období jsme nepozorovali mechanickou nebo infekční komplikaci implantovaného systému. Pacienti jsou nadále sledováni v centru a průběžně vyhodnocováni pracovníky neurologické kliniky. Zlepšení vidíme v kvalitě života nemocných, srovnatelné s literárními údaji:

- zlepšení tremoru po implantaci stimulátoru do oblasti ncl. subthalamicus je srovnatelné s výsledky talamotomie nebo stimulace v oblasti thalamu
- zlepšení rigidity a bradykinezy
- účinek v terapii dyskinez není tak markantní jako u operačních intervencí v oblasti globus pallidus, ale k pozitivnímu výsledku zde přispívá i možnost redukce medikace
- redukce medikace na 30–50%
- suprese off-dystonií, freezingu a redukce pádů.

Výsledky v redukci motorických skóre a indexu disability shrnuje tabulka 2.

Výsledky zůstávají stabilní v čase (3).

Komplikace

V našem souboru se nevyskytly komplikace uváděné v literatuře.

Uváděné komplikace:

1. hemoragie
2. infekční komplikace
3. mechanické narušení systému
4. psychické změny s kognitivní dysfunkcí
5. uvolnění elektrody.

Výhody:

1. reverzibilita a možnosti modulace účinku v průběhu onemocnění
2. není vyloučena další chirurgická léčba
3. ekonomická návratnost: 3 až 5 let.

Perspektivy a další využití

Oboustranná stimulace subthalamického jádra nebo GPI přináší významný motorický pozitivní efekt pacientům s pokročilou Parkinsonovou chorobou díky redukci dyskinez a motorických fluktuací a tyto pozitivní efekty jsou rozsáhlejší, než je tomu u talamotomie, jednostranné palidotomie, thalamické stimulace nebo fetální nigrální transplantace (4).

Byla vyslovena i hypotéza, že stimulace ncl. subthalamicus je neuroprotektivní, ve výsledku zpomalující progresi Parkinsonovy choroby. Nucleus subthalamicus zabezpečuje excitační (glutamatergní) výstup do GPI, substantia nigra pars reticulata (SNr), pedunkulopontinního jádra a dopaminergní neurony v substantia nigra pars compacta (SNc). Hyperaktivita subthalamického jádra způsobená ztrátou dopaminergního vstupu do striata může ve svém důsledku, způsobit excitotoxické poškození dopaminergních neuronů s cílovým efektem, což má za následek další ztrátu neuronů v substantia nigra pars compacta. Lze shrnout, že farmakologické nebo chirurgické postupy redukující neuronální hyperaktivitu nucleus subthalamicus mohou být neuroprotektivní ve vztahu k dopaminergním neuronům (1).

Redukce off dystonií při stimulaci nucleus subthalamicus u Parkinsoniků vedla k zahájení studia potenciální role subthalamické stimu-

Tabulka 2.

Autor	počet pts	Follow up	Off motor skóre	Dyskineze
Limousin (1998)	20	12 měsíců	-60%	-60%
Kumar (1998)	7	6	-58%	-83%
Moro (1999)	6	12	-36%	-90%
Pinter (1999)	9	12	-55%	nesděleno
Burchiel (1999)	5	12	-44%	nesděleno
Houetto (2000)	23	6	-67%	-77%
Fraix (2000)	24	12	-68%	-93%
Molinuevo (2000)	15	6	-66%	nesděleno
Volkman (2001)	16	12	-67%	-83%
PD Study Group (2001)	91	6	-51%	-67%

lace u dystonií. Předběžné výsledky naznačují, že účinek stimulace při frekvenci přibližně 10 Hz je srovnatelná u některých pacientů s účinky vysokofrekvenční stimulace v oblasti Gpi (7). Na základě experimentálních poznatků o inhibiční roli substantia nigra a nigrostriatálního systému u některých epilepsií byl v experimentu prokázáno, že vysokofrekvenční stimulace Stn může kontrolovat epileptické záchvaty. Téměř pětileté klinické zkušenosti prokázaly efekt redukce záchvatů a zlepšení sociálních a kognitivních funkcí (1, 6).

Literatura

1. Bennazouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in the rats. *Electrophysiological data. Neuroscience Lett* 1995; 189: 77–80.
2. Kao YF, Shih PY, Chen WH. Transient hemiballism/hemichorea due to an ipsilateral subthalamic nucleus infarction. *Neurology* 1996; Jan 46 (1): 267–9.
3. Krack P. Parkinson's disease deep brain stimulation *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158 (122): 135–141.
4. Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. Comparative effect of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 1999; August 11: 53 (3): 561–66.
5. Liu X, Hayward G, Ford – Dunn H, Nandi D, Parkin S, Miall RC, Aziz T, Stein J: Intra-operative recording of field potentials for assisting localisation of the subthalamic nucleus. *Acta Neurochir* 2000; 142: 1204.
6. Pollak P, Benabid AL, et al. Subthalamic nucleus stimulation alleviates akinesia and rigidity in parkinsonian patients. In : Battisin L, Scarlato G (eds) *Parkinson disease et movement disorders* 48: 1085–1101.
7. Vitek JL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease A critical reevaluation of Stn versus Gpi deep brain stimulation. *Stereotactic Funct Neurosurg.* 2002; 78 (3–4), 119–131.