

NEUROPSYCHOLOGICKÉ A KOGNITIVNÍ VLIVY HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE SUBTALAMICKÉHO JÁDRA U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU NEMOCÍ

MUDr. Marek Baláž, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Hluboká mozková stimulace subthalamického jádra je chirurgickou metodou léčby pozdních hybných komplikací Parkinsonovy nemoci. V posledních letech se zaměřuje pozornost na možné kognitivní a neuropsychiatrické efekty. V naší práci přinášíme přehled prací zaměřených na nemotorické efekty DBS STN. DBS STN je, při správné indikaci pacientů, bezpečnou a účinnou terapií pozdních hybných komplikací PN.

Klíčová slova: hluboká mozková stimulace, subthalamické jádro.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(5): 305–307

Seznam zkratk

DBS – hluboká mozková stimulace

PN – Parkinsonova nemoc

STN – subthalamické jádro

UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale
(škála k hodnocení příznaků Parkinsonovy nemoci)

Úvod

Hluboká mozková stimulace je v současnosti již rutinním funkčním neurochirurgickým výkonem, který je indikován především k terapii pozdních hybných komplikací PN, které neodpovídají na úpravu farmakoterapie (Rektor a Baláž, 2004). Nejčastějším anatomickým cílem DBS u pokročilé PN je STN. Jde o bezpečný a účinný postup, který u pacientů výrazně zvyšuje kvalitu života.

Do konce roku 2007 bylo ve světě provedených více než 30 000 implantací hlubokých elektrod v léčbě PN. S rostoucím počtem implantací stoupá i množství údajů o účincích DBS na různé funkce centrálního nervového systému. Kromě efektu na motoriku, což je cílem DBS, se pozornost nově zaměřuje i na nemotorické vlivy, mezi které patří především kognitivní a neuropsychiatrické změny, kterým se věnuje tato práce.

Subthalamické jádro

STN je malá struktura o rozměrech cca 4 × 5 × 7 milimetrů v oblasti bazálních ganglií, lokalizována na dorzomediálním povrchu capsula interna.

STN je přepojovací jádro v tzv. nepřímé dráze mezi bazálními ganglii a talamokortikální dráhou. Excitační výstupy STN posilují inhibici eferentních struktur bazálních ganglií na talamofrontálních neuronech. Novější údaje potvrzují existenci tzv. hyperpřímé dráhy, která spojuje frontální kortex přímo s STN (Nambu et al., 2002).

STN je pravděpodobně shlukem několika subpopulací neuronů (spíše než zcela kompaktním jádrem), z nichž některé jsou zapojeny i do asociálních okruhů a STN se tak podílí se na ovlivňování exekutivních a kognitivních funkcí (Baláž et al., 2008).

DBS STN

Subthalamické jádro je nejčastějším anatomickým cílem pro DBS. Výtečný symptomatický efekt na třes, rigiditu, hypokinézu, spolu s možností snížení dopaminergní terapie v pooperačním období přispěl k rozšíření této metody. DBS STN snižuje motorické fluktuace o 55–85 %, čas trvání levodopou (L-DOPA) indukovaných dyskinií o 55–85 % a umožní snížit antiparkinsonskou terapii o 40–80 % L-DOPA ekvivalentu ve srovnání s předoperačním stavem (Houeto et al., 2000). Díky výraznému efektu na motorické skóre (v UPDRS III – Unified Parkinson Disease Rating Scale – jednotná škála k hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci – pooperační zlepšení skóre o 33–67 %), snížení motorických fluktuací (trvání dyskinií o 69 %, off stavů o 68,2 %) a zlepšení kvality života pacientů (PDQ-39 – Parkinson Disease Quality of Life – snížení skóre o 34,5 %) v dlouhodobém sledování (Molinuevo et al., 2000), je DBS mimořádně efektivním terapeutickým postupem u pacientů s pozdními hybnými komplikacemi PN.

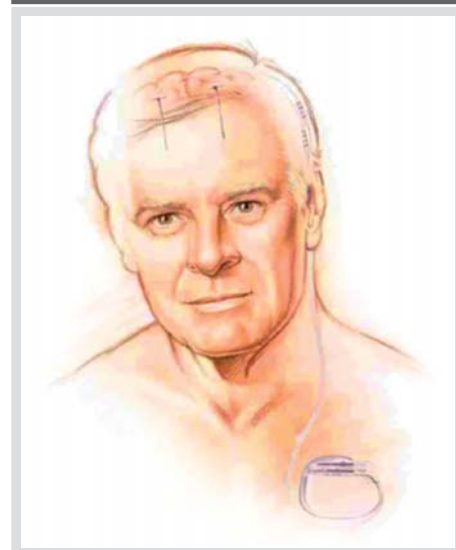
DBS – STN není prevencí dalšího rozvoje onemocnění a neovlivňuje pozitivně symptomy PN neodpovídající na L-DOPA.

Principem DBS STN je kontinuální vysokofrekvenční stimulace cílové anatomické oblasti, která je zapojena do vzniku příznaků PN. K implantovaným elektrodám je podkožními kabely připojen stimulator uložený v podkoží, obvykle subklavikulárně (obrázek 1).

Přesný mechanismus, kterým DBS funguje, není přes různé hypotézy zatím přesně znám. Předpokládá se, že je velmi komplexní a zahrnuje inhibici či naopak aktivaci neuronálních struktur. Výsledný efekt závisí od stimulačních parametrů a od buněčných struktur, které jsou stimulovány (tělo neuronu nebo axony). Pro DBS v oblasti STN jde pravděpodobně o depolarizační blok glutamatergních neuronů v STN (Koppel et al., 2006). Předpokládá se, že výsledný efekt vysokofrekvenční stimulace je neuroinhibiční.

K úspěchu terapie DBS přispívá zejména přísné dodržení indikačních kritérií a kontraindikací (tabulky 1 a 2), přesnost aplikace elektrod a dlouhodobá optimalizace nastavení stimulačních parametrů (Houeto et al., 2000). Vzhledem k přísným vstupním kritériím je k DBS indikována jen malá část pacientů trpících pokročilou PN.

Obrázek 1. Schematické znázornění systému DBS



Tabulka 1. Indikace DBS

PN s pozdními motorickými komplikacemi rezistentními na dostupnou léčbu (s výjimkou komplikací, které neodpovídají na dopaminergní terapii)
dobrá terapeutická odpověď na L DOPA (pozitivní L-DOPA test – pokles UPDRS motorického skóre o 33 %)
nepřítomnost afektivní a/nebo kognitivní poruchy
věk do 70 let
nepřítomnost atrofie nebo strukturálních změn na MR mozku

DBS STN se obecně považuje za poměrně bezpečnou proceduru s nízkým výskytem nežádoucích účinků (Krack et al., 2003). Implantace elektrody může vyvolat vznik intrakraniálního hematomu nebo kontuze mozkových struktur. Riziko vzniku těchto komplikací je nízké – ve velkých centrech se udává kolem 0,5–1 % operací. Nežádoucí účinky samotné stimulace nejsou trvalé. Po vypnutí stimulatoru vymizí v průběhu sekund až hodin podle druhu příznaků.

K dalším možným komplikacím patří riziko subdurálního hematomu (zvýšené riziko u pacientů s atrofií mozku), pneumocefalu, infekce, kožní eroze a peroperační poškození samotných elektrod nebo spojovacích kabelů. Lokální infekce, která může vést k nutnosti odstranění a výměny hardwaru (spojovacích kabel, stimulatoru, elektrod), se může objevit i s časovým odstupem.

Výrazně méně údajů je k dispozici o nemotorických, zejména neuropsychologických účincích DBS. V posledních letech se pozornost zaměřuje na tuto problematiku zejména pro rostoucí počet kazuistik popisujících změny behaviorální (Herzog et al., 2003) kognitivní (Saint-Cyr et al., 2000), nebo afektivní (Anderson et al., 2005) při stimulaci STN. Nejvýznamnějším popsáním neuropsychiatrickým nežádoucím efektem bylo suicidium u pacienta, s předoperačně nerozeznanou depresí, která se výrazně akcentovala po provedení DBS STN (Burkhard et al., 2004).

Velké části nežádoucích účinků na neuropsychiatrické funkce je možné se vyhnout při korektní indikaci pacienta k operačnímu výkonu, a neindikováním DBS STN u nemocných s psychiatrickými (afektivním, kognitivními i nebo psychotickými) příznaky.

Typy kognitivních a neuropsychiatrických změn při DBS STN

Dostupná data se poměrně liší v popisu efektu DBS STN na kognitivní funkce.

Podle systematické přehledné práce (Temel et al., 2006) se kognitivní problémy vyskytly u 41 % hodnocených pacientů, deprese u 8 %, hypománie nebo mánie u 4 % pacientů.

Závažnost kognitivních poruch po DBS je udávána od zcela mírných, které neovlivňují denní akti-

Tabulka 2. Vylučující kritéria pro DBS

nedostatečná odpověď příznaků na terapii L-DOPA
postsynaptická dopaminergní léze, syndromy Parkinson plus (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paralýza)
progredující poruchy kognitivních funkcí, demence
deprese
psychotické symptomy
přítomnost závažného somatického onemocnění
pozdní hybné komplikace PN, které nereagují na dopaminergní léčbu (poruchy chůze, řeči)
zdravotní stav vylučující provedení operace v celkové anestézii
Upraveno podle: Rektor I, Baláz M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby, II. Pozdní stadium, Praha: Galén 2004

vity (Witt et al., 2004), až po závažné komplikace s postižením několika kognitivních domén (Saint-Cyr et al., 2000).

Většina neuropsychiatrických symptomů vzniklých po DBS STN je podle jiné, rozsáhlé přehledové práce obvykle přechodná, terapeuticky ovlivnitelná anebo je jim možno potenciálně i předcházet (Voon et al., 2006).

Z údajů vycházejících z jednotlivých souborů s menším počtem pacientů pocházejí pozorování pacientů s výrazným kognitivním zhoršením po operaci (Hariz et al., 2000), podle jiné práce bylo naopak po DBS STN pozorováno zlepšení v rychlosti zpracování informace, pracovní paměti, generování náhodných čísel, řešení problémů (Jahanshahi et al., 2000). Také další data prokazují mírné zlepšení v některých kognitivních parametrech – mentální flexibilitu (Witt et al., 2004), pracovní paměti (Jahanshahi et al., 2000), nebo celkové zlepšení kognitivních funkcí (Daniele et al., 2003).

Mnohé z dosud publikovaných prací udávají jen minimální efekt na kognitivní funkce u správně indikovaných pacientů (Morrison et al., 2004). Studie, které zaznamenaly negativní vliv DBS STN, popsaly zejména snížení verbální fluence (Gironell et al., 2003), poruchy asociativního učení (Koppel et al., 2006), zrakově-prostorové paměti, snížení rychlosti zpracování informace (Hariz et al., 2000), porušení některých dalších exekutivních funkcí (Krack et al., 2003).

Zvýšené riziko vzniku těchto komplikací je přítomno u skupiny pacientů vyššího věku a pacientů s mírným kognitivním poškozením předoperačně (Dujardin et al., 2001). Zatím není jasně vysvětleno, zda je vyšší věk přímým rizikovým faktorem, nebo zda komplikace souvisí spíše s onemocněními, které se vyskytují u starších pacientů.

Ve většině studií je demence přirozeně kontraindikací k DBS STN, a proto nemáme k dispozici práce studující efekt DBS STN na kognitivní funkce u pacientů s demencí. V práci Kracka a spolupra-

Tabulka 3. Faktory, které mohou vyvolat vznik neuropsychiatrických komplikací po DBS STN

preoperační stav (premorbidní psychiatrická porucha)
operační vlivy (trvání operace, trajektorie elektrod, místo implantace definitivní elektrody, počet mikroelektrod, komplikace operačního výkonu)
stimulace STN (umístění stimulační elektrody, parametry stimulace)
pooperační faktory (úpravy antiparkinsonské medikace)
psychosociální faktory (přizpůsobení se stavu po operaci, neurobehaviorální vlivy)
vliv Parkinsonovy nemoci (nedopaminergní symptomy, neurodegenerace)

cevníků (Krack et al., 2003) byl pozorován postupný rozvoj demence u 3 z celkem 49 pacientů, kteří byli sledováni po dobu pěti let od implantace hlubokých elektrod do STN. Žádný z těchto pacientů nesplňoval před operací diagnostická kritéria pro demenci. V bezprostředním pooperačním období nebyla pozorována porucha kognitivních funkcí, proto autoři vztažovali vznik demence k progredující PN. Do úvahy je třeba brát i otázky metodologie. Velká část prací hodnotících kognitivní dopady DBS hodnotila jen malý počet pacientů a jen některé zahrnuly i kontrolní skupinu pacientů s PN bez operace (Gironell et al., 2003, Morrison et al., 2004).

Faktory vyvolávající postižení kognitivních funkcí při DBS STN

Pooperační kognitivní a neuropsychiatrické změny mohou být pravděpodobně vyvolány působením více faktorů (tabulka 3).

Kognitivní funkce při stimulaci mozkových struktur mohou být postiženy vlivem samotné operace spojené s implantací stimulačních elektrod do cílových struktur, dále vlivem vysokofrekvenční stimulace cíle nebo okolních struktur, a podstatný vliv můžou mít i úpravy dopaminergní medikace.

Vliv operace je spojen buď s nespecifickými perioperačními faktory (operační stres, na který jsou citliví především starší pacienti), nebo i specifickými vlivy spojenými se samotným chirurgickým výkonem (trajektorie, která je zvolena pro zavedení elektrod do hlubokých mozkových oblastí). Z anatomického hlediska je pravděpodobné, že výskyt kognitivního postižení je tam, kde je elektroda zavedena blízko limbickým a asociacním drahám.

Předmětem zvýšeného zájmu je v současnosti vliv jednotlivých parametrů stimulace (kterými jsou amplituda, frekvence stimulace a šířka stimulačního pulzu) na kognitivní funkce a jiné nemotorické příznaky PN. Nejvýznamnější je pravděpodobně působení amplitudy a frekvence. Dále se předpokládá, že parametry stimulace, které mají optimální efekt na motorické funkce (co je cílem DBS u PN) mohou vyvolávat nadměrnou stimulaci právě asociativních a limbických drah a struktur (Koppel et al., 2006).

Tabulka 4. Pacient s vyšším rizikem kognitivního postižení po DBS STN, možné rizikové faktory

věk nad 70 let
předoperační neuropsychiatrické dysfunkce (nediagnostikovaná demence, deprese, behaviorální poruchy)
komplikace operačního výkonu DBS (infekce, hemoragie, léze)
nadměrně prodlužovaná perioperační elektrofyziologie s větším množstvím trajektorií mikroelektrod
nadměrná nebo nedostatečná dopaminergní stimulace (v závislosti od pooperačních změn dopaminergní terapie)

Stimulační či přímé chirurgické ovlivnění STN je podmíněno i malými rozměry jádra, kdy je v některých případech nemožné, aby se elektrická stimulace vyhnula částem jádra, které jsou spojeny s kognitivními funkcemi.

Podle již citované přehledné práce se u metaanalýzy 1398 pacientů nepodařilo statisticky prokázat vztah mezi charakteristikou pacientů, motorickým výsledkem DBS, chirurgickou technikou a kognitivními a neuropsychiatrickými změnami (Temel et al., 2006).

Perriol a spolupracovníci pozorovali ve své retrospektivní práci (Perriol et al., 2006) rozvoj kognitivního postižení po operaci zejména u pacientů, kteří v bezprostředním pooperačním období měli zmatečnost nebo předchozí anamnézu psychózy vyvolané dopaminergní terapií. Již z názvu práce těchto autorů vyplývá, že kognitivní ani afektivní změny neměly souvislost s výsledkem DBS STN na motoriku.

Další způsob, jak DBS STN může ovlivnit kognitivní a exekutivní funkce, jsou pooperační úpravy

terapie. Po DBS STN je vzhledem na pooperační zlepšení motorických funkcí obvykle snižována dopaminergní léčba (viz výše). Změny terapie působí především nepřímo (možností vzniku apatie a abulie při příliš rychlé redukci dávky, které následně mohou ovlivnit výkon pacienta v neuropsychiatrických testech), naopak při nadměrné stimulaci a nedostatečném snížení medikace se mohou jednodušeji rozvinout neuropsychiatrické změny jako hypománie, mánie nebo hypersexualita (Houeto et al., 2003).

Pacient se zvýšeným rizikem kognitivní deteriorace po DBS STN

Pacienti s poruchou kognitivních funkcí, behaviorálními poruchami nebo s depresí mají vyšší riziko vzniku neuropsychiatrického postižení po DBS STN. I proto je zcela rozhodující pozice neuropsychologa v indikačním procesu před DBS. Neuropsychologické vyšetření je samozřejmě důležité i v pooperačním období k posouzení vlivu procedury na pacientovy neuropsychiatrické funkce včetně kognitivních (Fanfrdlová et al., 2006).

Postupně se daří definovat profil pacienta s vyšším rizikem vzniku kognitivního postižení po provedení DBS (tabulka 4). Pokud se však dodrží indikační kritéria – jak jsme již zmínili – je při korektně provedeném operačním výkonu možnost vzniku komplikací minimální.

V souboru našich 40 pacientů po DBS STN jsme pozorovali kognitivní poruchu související s operací pouze u jediné pacientky. Pooperační, krátce trvající konfuze se rozvinula celkem u 4 pacientů. U tří pacientů jsme pozorovali pooperační hypománii

nebo mánie, u dvou z nich s výtečnou odpovědí na nízkou dávkou atypického neuroleptika. Celkový přehled neuropsychiatrického sledování pacientů po DBS STN z našeho centra je připravován k publikaci (Telecká S. et al.).

Závěr

U pacientů s DBS STN se – přes velmi dobrý efekt na motorické funkce – může objevit kognitivní dysfunkce, deprese nebo mánie (afektivní porucha). Pacienti s poruchou kognitivních nebo neuropsychiatrických funkcí před operací mají vyšší riziko vzniku možných neuropsychiatrických komplikací. Vliv operačního výkonu (mikroléze, trajektorie) a stimulace STN na kognici, jak již bylo zmíněno, není snadné rozlišit. Malé rozměry STN a zapojení tohoto jádra do asociačních drah jsou pravděpodobně rozhodujícími faktory, které jsou odpovědné za riziko vzniku kognitivního deficitu po DBS.

Úroveň kognice a afektivního stavu (deprese) pacienta s PN výrazně ovlivňuje kvalitu života nejen pacientů, ale i jejich pečovateli. Proto zdůrazňujeme, že implantace DBS do STN nesmí nahradit jednu formu postižení (motorická dysfunkce) jinou (kognitivní nebo neuropsychiatrická).

*Podpořeno Výzkumným záměrem MŠM
0021622404.*

MUDr. Marek Baláz

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus,
I. neurologická klinika, LF MU FN u sv. Anny
Pekafská 53, 656 91 Brno
e-mail: marek.balaz@fnusa.cz

Literatura

- Anderson VC, et al. Pallidal versus subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005; 62: 554–560.
- Baláz M, Rektor I, Pulkrábek J. Participation of the subthalamic nucleus in executive functions: An intracerebral recording study. *Mov Disord*. 2008, Mar 15; 23(4): 553–557.
- Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2004, 63: 2170–2172.
- Daniele A, Albanese A, Contarino MF, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74: 175–182.
- Dujardin ML, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destee A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001, 248: 603–611.
- Fanfrdlová Z. Role neuropsychologického vyšetření v rámci péče o pacienty s Parkinsonovou nemocí léčených metodou hluboké mozkové stimulace. *Neurol. pro praxi*, 2005; (5)4: 221–224.
- Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, et al. Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease: a controlled comparative study. *J Neurol* 2003; 250: 917–923.
- Hariz ML, Johansson F, Shamsgovara P, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency – a case study. *Mov Disord* 2000, 15: 136–139.
- Herzog J, Reiff J, Krack P, et al. Manic episode with psychotic induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1382–1384.
- Houeto JL, Damier P, Bejjani BP, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57: 461–465.
- Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease, two years follow-up. *Neurology* 2003; 60: 154–155.
- Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000, 123(Pt 6): 1142–1154.
- Koppel BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and Physiology of the Basal Ganglia: Implications for Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease, *Mov Disord*, Vol. 21, Suppl. 14, 2006, S238–S246.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow up of bilateral stimulation of subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003, 349:1925–1934.
- Molinero JL, Vallderiola F, Tolosa E, et al. Levodopa withdrawal after bilateral nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 983–988.
- Morrison CE, Borod JC, Perrine K, et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's Disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2004, 19: 165–181.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* Vol 43, Issue 2, June 2002, 111–117.
- Perriol MP, Krystkowiak P, Defebvre L, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome. *Parkinson Relat Disord* 12(2006) 205–210.
- Rektor I, Baláz M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby, II. Pozdní stadium, Praha: Galén 2004.
- Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano A, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000, 123, 2091–2108.
- Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Jun; 12(5): 265–272.
- Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues *Mov Disord*. 2006 Jun; 21 Suppl 14: S305–S327.
- Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 697–700.