

Autorský pohled na počáteční etapu stimulační léčby epilepsie a na její význam

prof. MUDr. Pavel Nádvorník, DrSc., MUDr. Viera Drličková, CSc.

Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

Slovenské liečebné kúpele, Piešťany

Stručný autorský přehled výsledků stimulační terapie epilepsie v nc. dentatus, nc. caudatus a v epileptickém ložisku, je historickým dokladem využití v léčbě technické možnosti stereotaxe a externalizovaných elektrod poprvé standardním způsobem. Byla to současně příležitost uvažovat o významu paměti v genezi epilepsie a o možnosti nových postupů v jejím léčení.

Klíčová slova: stimulační léčba epilepsie, nc. dentatus, nc. caudatus, ložisko epilepsie.

Author's view to beginning period of stimulation therapy of epilepsy and its signification

The concise overview of the results of dentate nucleus, caudate nucleus and direct epileptogenic focus stimulation provides historical evidence about the first – time use of stereotactic techniques and externalised electrodes in epilepsy patients in standard fashion. At the same time the technique have provided the possibility to think of the role of memory in epileptogenesis and also of the new treatment approaches for epilepsy patients.

Key words: stimulation treatment of epilepsy, dentate nucleus, caudate nucleus, epileptogenic focus.

Neurol. praxi 2012; 13(1): 53–55

Seznam zkratk

AHK – komplex struktur amygdaly a hippocam-
pu v mediobazální části temporálního laloku
mozku

PEG – pneumoencefalografie – zobrazení moz-
kových komor vzduchovou náplní

SEEG – záznam elektrické aktivity hlubo-
kých struktur mozku snímáný z elektrod
stereotakticky cíleně do nich uložených

Stimulační léčba epilepsie se začala v 60. le-
tech minulého století. Podnětem byl stále častější
způsob vyšetřování epileptické aktivity pomocí
elektrod cíleně ukládaných stereotaktickou tech-
nikou do různých struktur mozku experimentálně
i v klinických podmínkách, zvláště do jeho spánko-
vého laloku (Talairach et al., 1962). Tehdy se zjistilo,
že se v některých strukturách mozku epileptic-
ká aktivita téměř nevyskytuje ani za pokusného
dráždění (Umbach, 1959) a naopak v některých
podprahová stimulace epilepsii vyvolá (Goddard,
1967). Přičítala se jim zvýšená náklonnost k rozní-
tění epilepsie, kindling, anebo naopak útlumová
schopnost. Za strukturu, která epileptickou aktivitu
tlumí, se považoval především nc. dentatus mozeč-
ku (Cooper a Riklan, 1974; Van Burren a Wood, 1978)
a nc. caudatus (Bechtěreva et al., 1972; Čchenkeli,
1978). Proto se právě tyto struktury ve většině ste-
reotaktických laboratoří pokládaly pro stimulační
léčbu epilepsie za nejvýhodnější.

Na Neurochirurgické klinice v Bratislavě se
první zkušenosti z tohoto období týkaly pou-
žití externalizovaných elektrod (Nádvorník et
al., 1973).

Metoda a výsledky

Na rozdíl od pracovišť, která využívala k sti-
mulaci nc. dentatus přístup ze zadní jámy lební,
vypracovali jsme přístup transtentoriální, který
dovoľoval v ležící poloze nemocného zavádět
všechny typy elektrod stereotaktickým přístro-
jem Riechert-Mundingera z konvexity hlavy
v prostoru lambdového nebo koronárního švu
a současně použít též elektrody povrchové.

Pro vstupní, základní vyšetření se použily
elektrody styletové, devítisvodové, které se za-
váděly akutně po třech trajektoriích, aby se na
první trajektorii získal zápis z paramediálních
struktur hemisfér až hypotalamu, na druhé ze
struktur kaudata a talamu s možností posunu
elektrody do subthalmu, a na třetí ze struktur
bazálních ganglií a amygdalohippokampového
komplexu, AHK. Postupně se tak vyšetřilo 54
hlubokých struktur mozku, ke kterým se mohl
připojit zápis z elektrody uložené transtentoriál-
ně do nc. dentatus mozečku a ze čtyř jehlových
elektrod na povrchu hlavy. Získal se tak prosto-
rový pohled na součinnost mozkových struktur
nejen v klidových podmínkách interiktálně, ale
i v průběhu záchvatu, který původně přispíval
k výběru lezionálních zásahů.

Pro stimulační terapii však byly určeny
elektrody externalizované. Byly až čtyřisvodové
a měly dvojí poslání: vlastní elektrody pro sti-
mulaci cílové struktury dentata nebo kaudata,
na které se připojoval stimulator, a elektrody
kontrolní pro zápis z epileptogenních struktur,
zvláště z AHK, pro sledování změn jejich aktivity
v průběhu stimulační terapie.

Protože podle průběžných výsledků a potřeby
stimulační léčba mohla trvat dny až týdny, exter-
nalizované elektrody musely být chronické. Útlý
svazek jemných elektrod pro stereotaktické uložení
do cíle se z místa trepanace provlékl podkožně na
vzdálenost asi 3 cm, aby se svým zakončením na
povrchu hlavy bez komplikací vhojil.

Léčebný program se skládal z fyzikálně tech-
nických a biologických parametrů. Technické se
týkaly bipolárních impulzů, které v trvání 1 ms
o síle do 1 mA a napětí několika málo V se šířily
do vzdálenosti asi 4 mm (dále jen zvyšováním
napětí). Při obvyklé velikosti povrchu elektrody
se tak na okolní neurony přenášela hustota prou-
du, elektrický náboj v Coulombech, v hodno-
tách do 15 uC na fázi, který je pro ně snesitelný.
Ale zvětšením šířky impulzu, nebo zmenšením
povrchu elektrody či zvýšením proudu se elek-
trický náboj zvětší a mohl by neurony poškodit.
Potřebný neurostimulátor a elektrody vyráběla
fa TESLA Valašské Meziříčí.

Mezi biologické parametry se počítalo roz-
ložení elektrod ve strukturách mozku, trvání
stimulace (obvykle 10 minut) a její časování
jednou denně. Ukázalo se přitom, že nezáleží
na době denní nebo noční a pravidelnosti ne-
bo nepravidelnosti stimulace. Medikamentózní
léčbu nemocní stále dodržovali.

V počátcích stimulačního léčení nebyla však
struktura stimulační terapie ustálená. Naopak.
Stereotaktické laboratoře vzhledem ke svému
technickému vybavení a vědeckému zaměření,
k typu používaných elektrod, k jejich rozmístění
v mozkových strukturách a k parametrům sti-

mulace používaly své vlastní postupy a získané zkušenosti a výsledky se navzájem obtížně porovnávaly.

Proto jsme se rozhodli pro standardní způsob vedení stimulační léčby (v jednotlivostech popsany výše), abychom dospěli ke zdůvodněným výsledkům, které byly publikované.

Ve stručném popisu šesti nemocných stimulovaných v nc. dentatus jsme neuvedli anamnézu, výsledky rtg vyšetření ani tehdejší klasifikaci epilepsie, ale jen výskyt epileptických grafoelementů, které se zpravidla nacházely v hippokampech s převahou jedné strany, méně často i ve strukturách talamu. V jádrech mozečku se nevyskytovaly.

U těchto nemocných pro neúspěšnou medikamentózní léčbu, u tří už po lezionálním zásahu v levém hippokampu a jednou po operaci v zadním hypotalamu, aby se zklidnilo agresivní chování nemocného, stimulační mozečkových jader se použila za oboustranné kontroly aktivity v hippokampu.

Účinnější se stimulační dentata projevila na protilehlém talamu, zřetelněji však při současně stimulaci obou struktur. Efekt byl různě významný, ale dočasný. Trvalejší a zřetelnější výsledek se dosáhl při delší době stimulace (10 minut) o vyšší frekvenci (100 Hz).

Protože se však po několika týdnech stimulace klinický obraz jen přechodně zmírnil, třikrát se opět sáhlo k hippokampektomii na převažující straně jeho epileptické aktivity. Ale i tehdy výskyt epileptických záchvatů jen přechodně poklesl při stálé medikaci.

Proto se ke stimulaci dentata dodatečně zapojila u tří nemocných i stimulační v nc. caudatus, jednou oboustranně střídavě a dvakrát současně. Tehdy záchvaty ustoupily a na kontrolním EEG se už patologický záznam neobjevil (Drličková et al., 1983). Možná, že léčení epilepsie současnou stimulací dentata a kaudata by se mohlo stát metodou optimální.

Ve skupině nemocných stimulovaných v kaudatu bylo 15 nemocných. Při EEG vyšetření se zjišťovala přítomnost ostrých nebo pomalých vln v hippokampech, zpravidla s převahou jedné strany. Při standardním stereotaktickém vyšetření hlubokých struktur mozku, SEEG, byl častý doprovod epileptické aktivity v retikulárních strukturách talamu, na mediální ploše hemisféry, vzácně i v subtalamu, ale v iktálním stadiu došlo všude ke zvýraznění epileptických fenomenů. Přitom jejich výskyt postihl struktury putamen, ale i kaudata, které interiktálně nebývá zasaženo a produkuje monotónní mírně urychlený alfa rytmus o nízké voltáži bez jakékoliv modulace.

Externalizované elektrody určené ke stimulaci se ukládaly do nc. caudatus oboustranně, stejně jako kontrolní elektrody do hippokamů, většinou podélně z okcipitální oblasti hlavy, a vzácně i do jiných aktivních struktur mozku.

Do standardního stimulačního programu se po prvních zkušenostech zavedla zvýšená frekvence stimulačních impulsů, zvýšila se i amplituda a trvání na 10 minut jednou denně. Zkusila se i stimulační v noci a pravidelná stimulační v 5 hodin ráno, zůstalo se však na době dopolední.

Někdy se hned po uložení elektrod do kaudata počet záchvatů snížil, i když obvykle jejich pokles začínal až se stimulací, která se projevila postupným úbytkem aktivity na kontrolních elektrodách v hippokampu. Původní časování stimulační na dny a týden jsme u některých nemocných prodloužili. Pozorovali jsme totiž, že se epileptické projevy uspokojivě zmírňují, ale po krátkém čase se znovu vrací. To si vyžádalo obnovení stimulační, která potom při dodržování programu měla další průběh příznivější, takže mnozí nemocní se cítili schopni nastoupit do práce. Uspokojivé výsledky se tak dosáhly u 13 nemocných, jeden nemocný by pravděpodobně vyžadoval stimulaci opakovanou a další na stimulaci vůbec nereagoval (Drličková et al., 1983).

Vysvětlení možno pravděpodobně hledat v nestejných schopnostech vrozených funkčních mechanismů mozku, jak na to upozornil genius starého Řecka a fyziologicky zdůvodnil Pavlov.

Diskuze

Z hloubkového vyšetření epileptické aktivity mozkových struktur se ukazuje, že se onemocnění týká především paměťových struktur mozku, které se ve vývoji lokalizují v jeho základních etážích od středního mozku a hypotalamu, limbické soustavy (hippokampu a talamu) až po neokortex. Epilepsie by v tomto pohledu mohla být projevem funkční poruchy paměťové struktury mozku a stimulační jako opakování elektrických impulsů by potom měla podobnou povahu jako podněty, které se do paměti zapisují.

Ze zkušenosti s transplantací serotoninergní embryonální mozkové tkáně do schizofrenního mozku, po které došlo k překvapivé regeneraci paměti a vyléčení nemocného (Nádvořík et al., 2009), se nabízí myšlenka použít 5 hydroxytryptaminu v případě některých forem epilepsie. V posledním trimestru gravidity se totiž nedostatek serotoninu projeví u potomků oligofrenií a epilepsií.

U pacienta, který na stimulaci kaudata vůbec nereagoval, měla elektrická aktivita charakteristický vzhled označovaný jako epilepsie centrencefali-

cká. Synchronizované výboje pravidelných ostrých a pomalých vln o vysoké voltáži s frekvencí 3 Hz, jak zjistil při stereotaktické operaci v mezencefalu Sano (1960), se objevují už ve strukturách H2 a stria terminalis, která zasahuje do zadního hippokampu. Ve shodě s tím měl nemocný silně eretické až agresivní chování, pro které se léčil zásahem v amygdale. Simulace v kaudatu zřejmě nemohla zdroj této epilepsie ovlivnit.

Zcela náhodou záznam tohoto nemocného vyvolal vzpomínku na podobný záznam centrencefaličké epilepsie u dospělého nemocného, když jsme začínali pracovat s externalizovanými elektrodami. Záznam jsme získali z trojsvodových jemných ocelových drátků s pozlacenou aktivní částí. Rozmístili jsme je současně po trajektorii do amygdaly a hippokampu a v druhé trajektorii do kaudata v blízkosti stria terminalis, do lamina medialis talami, pole H2 a zadního hypotalamu. Překvapivě hned po implantaci v záznamu nejprve vlevo, i když převaha epileptických výbojů byla vpravo, ale v dalších hodinách i vpravo vyhasla epileptická aktivita v hippokampu a potom ve strukturách talamu až H2 a zadního hypotalamu. Do 40 hodin bez jakékoliv stimulační záznam úplně pozbyl původní epileptické grafoelementy a nemocný byl bez záchvatů (Drličková, 1985). Vrátil se po čtyřech letech s tím, že znovu příznaky pociťuje. EEG je však nevykazovalo. Zavedli jsme stimulační elektrodu do místa styku kaudata se stria terminalis vlevo a 3 minuty se obvyklým způsobem tyto struktury stimulovaly. Nemocný odešel spokojen a v dalším životě se už záchvaty neobjevily. Vysvětlení jsme hledali v působení elektrického dipólu mezi železem a zlatem.

Podobnou příhodu jsme už nezaznamenali, i když její existence by mohla být novým podnětem v léčbě epilepsie.

Úvaha o souvislosti epilepsie s pamětí vedla k myšlence zjistit vliv stimulační na hippokampus, který už epileptickou aktivitu vykazuje, tedy stimulovat přímo v ložisku epilepsie (Drličková et al., 1984).

Zodpovědnou ochranou nemocného byla přítomná záložní elektroda zavedená do kaudata, úprava technických parametrů stimulační, aby hustota proudu na fázi neohrozila paměťovou funkci hippokampu (frekvence 1 Hz, 1 ms, 1 mA, 1V) a celodenní stimulační střídavě s kontrolním zápisem SEEG a EEG.

S jednostrannou stimulací v hippokampu, který vykazoval mírnější výskyt epileptických grafoelementů, souhlasilo 10 nemocných a bylo překvapením, že asi po 3 týdny epileptická aktivita poklesla v obou hippokampech spolu

s ústupem klinických záchvatů. Ale periodicky se toto období s obdobím původní aktivity střídalo. Tento efekt se vysvětloval interferencí, ale hlubší analýza této stimulace chybí.

Závěr

I když použití externalizovaných elektrod v počáteční etapě stimulační terapie epilepsie vyústilo v další fázi vývoje do moderní internalizované stimulační technologie, dosáhlo se v ní několika fyziologicky podnětných poznatků.

Překvapivý byl účinek elektrického dipólu železa a zlata na epileptickou aktivitu.

Účinek stimulace, ve které lze jednotlivé impulzy chápat jako opakované podněty zapsané do paměti, nepovažovat za útlum nebo modulaci epileptické aktivity, ale naopak za aktivní vliv technologické paměti.

Epilepsii, která postihuje paměťové struktury mozku, lze pokládat za jejich funkční poruchu, která se v mozku může šířit.

Za účinnou cílenou strukturu pro léčebnou stimulaci se ukázal přechod mezi talamem a hlavou kaudata, kterým prochází oba hlavní

paměťové systémy talamu: stria terminalis thalami a lamina medialis thalami.

Centrencefalická epilepsie závislá na retikulárních paměťových strukturách mezencefala je pravděpodobně nejstarší formou epilepsie a možná souvisí s bloádou serotoninergní neurotransmise.

Literatura

1. Bechtěreva NF, Bondarčuk AN, Smirnov VM, Meljučeva LA. Léčebnyje elektrostimulacii glubokich struktur mozga. Vopr Nėjrochir 1972; 36: 1, 7–12.
2. Cooper IS, Riklan M. The cerebellum, epilepsy and behavior. Plenum Press New York 1974: 562.
3. Čchenkel SA. O tormoznom vlijanii elektrostimulacii chvostatovo jadra na epileptičeskuju aktivnost mindaliny i gippokampa čeloveka pri visočnoj epilepsii. Fyziologija čeloveka i životnyh. Seria biologičeskaja 1978; 4, 5: 405–411.
4. Drličková V, Šramka M, Nádvorník P, Ondřejčáková G. Stimulácia nc. caudatus v liečení epilepsie. Čs Neurol Neurochir 1983; 46(79): 301–305.
5. Drličková V, Šramka M, Nádvorník P, Ondřejčáková G. Stimulácia mozečka u epileptikov. Brat Lek Listy 1983; 80: 447–453.
6. Drličková V, Šramka M, Nádvorník P, Ondřejčáková G. Vplyv dlhodobej stimulácie v epileptickom ložisku na jeho aktivitu. Brat Lek Listy 1984; 82: 1087–1093.
7. Drličková V. Vplyv liečebnej stimulácie v hlbokých strukturách mozgu na EEG a SEEG u epileptikov. Kandidátska disertačná práca. Univerzita Komenského Bratislava 1985.

8. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation. Nature 1967; 214: 1020–1021.

9. Nádvorník P, Holý B, Gajdošová D, Šramka M. Prvé skúsenosti s chronickými hlbkovými elektrodami pri epilepsii. Brat Lek Listy 1973; 60: 464–469.

10. Nádvorník P, Bernadič M, Drličková V. Fyziologie mozku a jeho myšlení. SAP Bratislava 2009.

11. Sano K. Upper mesencephalic reticulotomy in epilepsy and behaviour disorders. Neurol Med Chir 1960; 2: 136–138.

12. Talairach J, Bancaud J, Bonis A, Szikla G, Tourbour P. Functional stereotaxic exploration of epilepsy. Confin Neurol 1962; 22: 328–335.

13. Umbach W. Zur Elektrophysiologie des Caudatum der Katze: Elektrische Reizung und Kramphauslösung in verschiedenen Grosshirnstrukturen und ihre Beziehungen zur Nucleus Caudatus. Arch Psychiat Nerven 1959; 199: 553–572.

14. Van Burren JM, Wood JH, Gakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of Cerebellar Stimulation by double Blind Stimulation and Biological Criteria in the Treatment of Epilepsy. J Neurosurg 1978; 48: 407–416.

prof. MUDr. Pavel Nádvorník, DrSc.

Neurologická klinika LF MU

a FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

nadvorpa@gmail.com



Komentář k článku prof. Nádvorníka a dr. Drličkové „Autorský pohled na počáteční etapu stimulační léčby epilepsie a na její význam“

Neurol. praxi, 2012; 13(1): 55

Autoři ve svém příspěvku předkládají výsledky z pionýrského období stimulace mozku u pacientů s epilepsií. Shodou okolností byly v roce 2010 publikovány výsledky studie SANTE, které prokázaly účinnost a bezpečnost stimulace předních jader talamu u pacientů s refrakterní epilepsií (Fisher et al., 2010). Ve stejném roce byla tato léčba schválena pro léčbu pacientů s epilepsií i evropskou lékovou agenturou. Jde o první takové schválení pro hlubokou mozkovou stimulaci (DBS, deep brain stimulation) v indikaci epilepsie. Historicky byla zkoušena řada jiných struktur – např. ncl. caudatus, ncl. subthalamicus, centromediální jádra talamu, hipokampus, corpora mamillaria, cerebellum. Ncl. anterior thalami je součástí Papezova okruhu a tato struktura je tak propojena s ostatními tvořícími limbický systém. Je to také jedna ze

struktur zkoumaných již před mnoha desítkami let, jak se tomu můžeme dočíst v historické vzpomínce.

Autoři umožňují čtenáři nahlédnout do špičkové medicíny a jejich možností v období před téměř půlstoletím. Z dnešního pohledu je obdivuhodné, co již tehdy bylo možné technicky provést. Z pohledu vědeckého je politováníhodné, že takové možnosti již nyní zdaleka nemáme vzhledem k tomu, že by dnes takové projekty s nejvyšší pravděpodobností neprošly úspěšně přes žádnou etickou komisi. To není míněno jako kritika, ale jako prosté konstatování skutečnosti, že doba je dnes zcela jiná. Nepochybuji, že cílem autorů bylo tehdy posunout poznání a pomoci pacientům s refrakterní epilepsií stejně tak, jako se snažíme dnes my, byť ve většině případů poněkud odlišným způsobem.

Literatura

1. Fisher R, Salanova V, Witt T, 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, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N. SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia 2010; 51(5): 899–908.

doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK

a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 6

petr.marusic@fnmotol.cz

