

Chirurgická léčba třesu

MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.¹, MUDr. Jan Bardoň¹, doc. MUDr. David Krahulík, Ph.D.²,
MUDr. Pavel Otruba, MBA¹, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN¹

¹Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Palackého univerzity v Olomouci

²Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Palackého univerzity v Olomouci

Třes je často handicapující symptom různých neurologických onemocnění. Většina z nich je sice nevyléčitelná, ale u velké části pacientů máme možnost alespoň symptomatického ovlivnění tohoto příznaku. První volbou je vždy konzervativní přístup ve formě farmakoterapie, nicméně tato je v nemalém procentu pacientů s třesem málo účinná. U části takových pacientů je pak volbou léčba chirurgická. V současnosti je nejvíce využívána metoda hluboké mozkové stimulace, ale známé jsou již i slibné výsledky neinvazivních lezionálních technik.

Klíčová slova: tremor, chirurgická terapie, hluboká mozková stimulace, esenciální třes, třes u Parkinsonovy nemoci, neinvazivní lezionální techniky.

Surgical treatment of tremor

Tremor is often a disabling symptom in various neurological diseases. Even though the majority of these are incurable, there is at least a possibility of symptomatic management of tremor in a high number of patients. A conservative approach consisting in pharmacotherapy is always the first choice; however, it is of little effect in a not insignificant number of patients with tremor. In a proportion of these patients, surgical treatment is the method of choice. Currently, the method of deep brain stimulation is used most widely, but some promising results of non-invasive lesion techniques have also become available.

Key words: tremor, surgical treatment, deep brain stimulation, essential tremor, tremor in Parkinson's disease, non-invasive lesion techniques.

Úvod

Třes, či tremor, je mimovolní rytmický oscilatorní pohyb, manifestující se při různých činnostech. Jako příznak se objevuje u několika neurologických poruch, někdy jako dominantní symptom, jindy se jedná o méně nápadný projev nemoci. Důležitá, byť někdy vůbec ne jednoduchá, je správná diagnostika třesu, která pak vede ke správnému stanovení léčebné strategie (Louis, 2019).

V situaci, kdy je třes jen velmi mírný a pacienta prakticky neobtěžuje, není nutné přistupovat k zahájení jakékoli terapie. Není totiž známa léčebná metoda, která by dokázala účinně zabránit případné progresi třesu do budoucna. Některým pacientům postačuje ke zmírnění potíží užívání například zatížených psacích či kuchyňských potřeb nebo připevnění malého závaží na zápěstí. Pokud

tato opatření přestanou být dostatečná, je nutné přistoupit k zahájení farmakoterapie. Adekvátní volba preparátu závisí na správné diagnostice třesu. U pacientů s dominujícím klidovým třesem je příčinou většinou Parkinsonova nemoc. Zde mohou být efektivní dopaminergní preparáty, ať již levodopa nebo některý z agonistů dopaminu. U pacientů s převažujícím statickým či akčním typem třesu se může jednat například o esenciální tremor (ET), enhancovaný fyziologický tremor, polékový třes, dystonický třes, ortostatický třes, primární písákový třes či mozečkový třes. V těchto případech jsou pak většinou indikovány k symptomatické terapii beta-blokátory (např. propranolol), antiepileptika (např. primidon, topiramát, gabapentin, klonazepam) popřípadě i další léky (např. anxiolytika) (Louis, 2019; Shanker, 2019). Nicméně u poměrně velké části

pacientů není jejich efekt dostatečný, popřípadě nežádoucí účinky těchto léků neumožňují jejich dlouhodobé užívání. Další variantou pak může být chemická denervace botulotoxinem, neefektivnější bývá především u třesu hlavy nebo hlasu (Mittal et al., 2019).

I přes všechny výše jmenované varianty ovlivnění třesu zůstává poměrně značné procento pacientů, u kterých léčba není dostatečně efektivní a třes je pro ně natolik závažný, že je značně limituje v jejich osobních, pracovních i společenských aktivitách. U těchto pacientů by pak jednoznačně měla být vždy pečlivě zvážena možnost léčby chirurgické.

Historie

Chirurgická léčba tremoru má svou dlouhou historii, přičemž výrazný rozvoj zaznamenala již



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D., martin.nevrlý@fnol.cz
Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Palackého univerzity
v Olomouci, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(6): 444–446
Článek přijat redakcí: 14. 5. 2020
Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2020

Tab. 1. Indikační kritéria pro léčbu hlubokou mozkovou stimulací u esenciálního třesu

Indikační kritéria	Vylučující kritéria
Nedostatečné ovlivnění medikací	Významný kognitivní deficit
Funkční omezení v běžných denních aktivitách (jídlo, pití, psaní)	Relevantní psychiatrická komorbidita
Sociální limitace	Těžká atrofie mozku
Reálná očekávání pacienta	Komorbidita významně zvyšující riziko operačního zákroku nebo omezující předpokládanou délku života

v polovině 20. století. V té době dominovaly lezionální výkony v oblasti thalamu, pallida či ansa lenticularis (Urgošik et Vladyska, 2000). Nástup zlaté éry levodopy koncem 60. let minulého století pak vedl k částečnému ústupu od stereotaktických procedur. Zdokonalení možností zobrazení mozku a pokroky v neurofyzilogii vedly k daleko přesnějším poznatkům v oblasti funkční anatomie bazálních ganglií. Tato evoluce společně s vývojem v oblasti neurochirurgických technik vyústila v přelomovou publikaci (Benabid et al., 1987) o efektu vysokofrekvenční elektrické stimulace ventrointermediálního jádra thalamu (ViM) u pacientů s třesem. Následovaly další publikace na toto téma a postupný rozvoj chirurgické metody, označované jako hluboká mozková stimulace, neboli DBS z anglického „Deep Brain Stimulation“. Od 90. let 20. století je DBS metodou zavedenou do rutinní praxe. V České republice je využívána od roku 1998 ve spolupráci 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy a Nemocnicí Na Homolce. V současnosti je DBS rutinně prováděna i v dalších neuromodulačních centrech, a to ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně a ve Fakultní nemocnici v Olomouci (Baláž et Rektor, 2009; Urgošik et al., 2011; Krahulík et al., 2014). Další medicínsko-technologický pokrok pak vede k zavádění metod s využitím implantace elektrod pomocí bezrámových systémů. Poslední novinkou ze zahraničí je využití vysokointenzivního ložiskového působení ultrazvuku při provádění lezionálních výkonů.

Cílová oblast chirurgické terapie

Nejvíce preferovaný cíl je u většiny pacientů s třesem ViM. Jako jistou alternativou se jeví být posteriorní subthalamická oblast, neboli „zona incerta“, jejíž ovlivnění vede nejen k velmi dobremu ovlivnění třesu, ale zdá se být i zatíženo menšími nežádoucími účinky (Barbe et al., 2016). U tremor dominantní formy Parkinsonovy nemoci lze zvažovat i stimulaci subthalamického jádra, která vede nejen ke zmírnění třesu, ale i rigidity a bradykineze. Všeobecně ale stimulace ViM má na třes patrně nejlepší efekt (Mao et al., 2019).

Indikace

Nejllepšího výsledku, ať již hluboké mozkové stimulace nebo unilaterálních lezionálních výkonů, je dosaženo v indikaci nejčastější nozologické jednotky manifestující se třesem – esenciálního tremoru (ET) (Sharma et Pandey, 2020) (tabulka 1). Lépe bývá ovlivněn třes na končetinách, ale při oboustranné stimulaci lze v určitých případech dosáhnout uspokojivého výsledku i v ovlivnění třesu hlavy či hlasu. Dalšími jednotkami, u nichž je znám dobrý efekt DBS, jsou dystonický třes, neuropatický třes (McMaster et al., 2009), mozečkový třes (Ramirez-Zamora et al., 2016) a v některých případech i Holmesův třes (např. Raina et al., 2016; Nevrlý et al., 2020). Samozřejmě jednoznačně efektivní je DBS u parkinsonského třesu.

Lezionální výkony

Před érou levodopy byly lezionální výkony poměrně rozšířené. Především thalamotomie měly velmi dobrý efekt na třes u pacientů s ET, ale i na třes u Parkinsonovy nemoci. Pro nedostatečný efekt na rigidity a bradykinezi byly u parkinsoniků prováděny i pallidotomie, nicméně thalamotomie je u tremor dominantní formy Parkinsonovy nemoci patrně stále výhodnější. Méně často se prováděly léze v oblasti subthalamické. Největším problémem u lezionálních výkonů je jejich značné riziko stran nežádoucích účinků při bilaterálním provedení. I proto je v dnešní době více preferována hluboká mozková stimulace.

Nicméně i aktuálně mají lezionální výkony v chirurgické terapii třesu své nezastupitelné místo. Výhodou oproti hluboké mozkové stimulaci je časově kratší a méně náročný operační výkon, navíc celý pouze v lokální anestezii. Nespornou výhodou je také to, že v těle pacienta není trvale implantován cizí materiál. Mezi nevýhody tohoto zákroku patří ireverzibilita a také omezení při indikaci bilaterální léze. Unilaterální léze má většinou nedostatečný efekt na třes hlavy či hlasu.

Lezionální výkony však i nadále mohou být uplatněny u pacientů s unilaterálním či výrazně asymetrickým tremorem. Lze je rovněž nabídnout pacientům k ovlivnění třesu na dominantní horní končetině v případech, u nichž je například z důvodů interních komorbidit nebo anamnéze alergických reakcí a komplikovaného hojení obava z implantace systému hluboké mozkové stimulace.

Standardním provedením léze v oblasti bazálních ganglií mozku je radiofrekvenční termokoagulace za využití rámové stereotaxe (Cosman et Cosman, 1984), popřípadě lze výkon provést i pomocí bezrámové techniky.

Neinvazivní lezionální techniky

Modernějším a neinvazivním způsobem provedení léze je využití gamma nože. Jistou nevýhodou této metody je nemožnost kontrolovat efekt v průběhu výkonu a poměrně dlouhá doba, v řádu několika měsíců, než odezní případné nežádoucí účinky (Higuchi et al., 2017).

V posledních letech se objevilo několik recentních publikací o využití vysokointenzivního ultrazvuku s intenzitou energie přes 1 000 W/cm² (Walters et Shah, 2019). První pionýrské zkušenosti byly publikovány již v 50. letech minulého století (Fry et al., 1954), ale až v posledních letech díky pokročilým medicínským technologiím začíná tento postup nabývat na významu. Velmi zjednodušeně řečeno jsou pomocí magnetické rezonance navigovány vysokointenzivní ultrazvukové vlny do jednoho ohniska, tedy obdobně jako radiační záření u gamma nože, kde mechanicky i tepelně vytvoří malou lézi. V dnešní době známe již publikace s velmi zajímavými výsledky této metody v terapii pacientů s ET (Elias et al., 2016) i tremor dominantní formou Parkinsonovy nemoci (Zaaroor et al., 2017).

Hluboká mozková stimulace

V současné době je nejvíce preferovaná varianta chirurgické terapie tremoru hluboká mozková stimulace. Do cílové oblasti je implantována elektroda, která je propojena ke generátoru elektrických pulzů, neboli neurostimulátoru. Neurostimulátor je pacientům implantován do podkoží většinou v podklíčkové oblasti, v některých případech i distálněji do oblasti břicha. Zvykle jsou používány kvadrupolární elektrody, i když dnes jsou již dostupné i tzv. směrové elektrody, jejichž prostřední dva kontakty jsou rozděleny na samostatně programovatelné třetiny.

Tento typ elektrod se jeví být výhodný v případech, kdy finální pozice elektrody je suboptimální a nedaří se dosáhnout nastavení stimulačních parametrů s dostatečným klinickým efektem a současně bez vedlejších účinků navozených stimulací i okolních anatomických struktur.

Technologický vývoj dnes nabízí neurostimulátory s pokročilým softwarovým vybavením umožňující různé varianty nastavení parametrů stimulace, aby bylo dosaženo pokud možno optimálního výsledku. Aktuálně jsou k dispozici rovněž stimulátory s dobíjecí baterií s delší životností. Tento systém ale vyžaduje spolupráci pacienta a nutnost pravidelných dobíjení je i jistým dyskomfortem. Nicméně především u mladších pacientů nebo u pacientů, kde je nutné nastavení stimulačních parametrů se zvýšenou energetickou náročností, jsou dobíjecí stimulátory vhodnou alternativou.

Zavedení elektrod do mozku se standardně provádí s využitím stereotaktického rámu v lokální anestezii, aby bylo možné při operaci testovat klinický efekt a hodnotit případné nežádoucí účinky. Až závěrečná část operačního výkonu, kdy jsou implantovány spojovací kabely mezi elektrodou a stimulatorem a vlastní neurostimulátor do podkoží na trupu, je prováděna v celkové anestezii, často dokonce až v druhé době s odstupem několika dnů (Urgošik et al., 2011). Na našem pracovišti má-

me velmi dobrou zkušenost s využitím bezrámové technologie, při které není nutné nepříjemné nasazení stereotaktického rámu na hlavu pacienta. Rovněž celková doba operace je významně kratší, pro pacienta komfortnější a v naprosté většině případů lze obě fáze operace provést v jedné době (Krahulík et al., 2019). Přesnost bezrámové metody je srovnatelná s klasickou stereotaktickou technikou využívající rám (Krahulík et al., 2017).

Efektivita a vedlejší účinky

Efektivita jak lezionálních výkonů, tak DBS, je v případě třesu dlouhodobá. U parkinsonského třesu samozřejmě pokračuje progresse Parkinsonovy nemoci, nicméně s jejím postupem pacienty zatěžují především další, nejen motorické, příznaky nemoci, zatímco třes zůstává ovlivněn velmi dobře.

U pacientů s ET je rovněž efektivita obvykle dlouhodobá, i když onemocnění je nevléčitelé. Někdy dochází k tzv. habituaci efektu. Výskyt nežádoucích účinků stimulace je většinou nižší než u lezionálních výkonů. Především pak u stimulace se jedná o reverzibilní změny, které lze změnou stimulačních parametrů, popřípadě úplným vypnutím stimulace, odstranit. Naopak u DBS je nevýhodou implantace cizího materiálu, která může vést k infekčním komplikacím (Bernstein et al., 2019).

Závěr

Chirurgické možnosti léčby třesu mají i v dnešní medicíně svoje naprosto nezastupitelné místo. U pacientů, u kterých se nedaří dosáhnout uspokojivého efektu farmakoterapií, je vážným pochybením tuto variantu nezávažít. V případech nejistoty v indikaci je žádoucí takového pacienta konzultovat na pracovišti, které má s indikací a managementem lezionálních či stimulačních výkonů zkušenost. Většinu příčin třesu současná medicína nedokáže vyléčit, nicméně výše popsané možnosti nám dávají velkou šanci u značného množství pacientů dosáhnout uspokojivého efektu a často tak pacienty vrátit do kvalitního společenského i pracovního života.

Stále se zdokonalující technologie v oblasti neinvazivních lezionálních výkonů či výzkum v oblasti adaptivní DBS tzv. „closed loop“ systém, který dovede současně snímat potenciály z mozku a díky tomu automaticky korigovat stimulaci, jsou jistým příslibem do budoucna (Beudel et al., 2018). A při výhledu do budoucna nelze zapomínat ani na možnosti neurotransplantace kmenových buněk u Parkinsonovy nemoci. Tato, zpočátku snad slibná možnost léčby, se sice dnes jeví být spíše slepou uličkou, ale další intenzivní výzkum by mohl přinést ještě zajímavé výsledky (Lee et Lozano, 2018).

LITERATURA

- Baláž M, Rektor I. Chirurgická terapie extrapyramidových onemocnění. *Neurol. praxi* 2009; 10(6): 348–352
- Barbe MT, Franklin J, Kraus D, Reker P, Dembek TA, Allert N, Wirths J, Voges J, Timmermann L, Visser-Vandewalle V. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area and the thalamus in patients with essential tremor: study protocol for a randomized controlled pilot trial. *Trials* 2016; 17(1): 476.
- Benabid AL, Chiroussier JP, Mercier C, Louveau A, Passagia JG, Henry S, de Rougemont J, Vrousos C. Removable, adjustable and reusable implants for stereotactic interstitial radiosurgery of brain tumors. *Appl Neurophysiol* 1987; 50(1–6): 278–280.
- Bernstein JE, Kashyap S, Ray K, Ananda A. Infections in Deep Brain Stimulator Surgery. *Cureus* 2019; 11(8): e5440.
- Beudel M, Cagnan H, Little S. Adaptive Brain Stimulation for Movement Disorders. *Prog Neurol Surg* 2018; 33: 230–242.
- Cosman ER, Cosman BJ. Methods of making nervous system lesions. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*, vol. 3. New York: McGraw Hill 1984: 2490–2499.
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016; 375: 730–739.
- Fry WJ, Mosberg WH Jr, Barnard JW, Fry FJ. Production of destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 1954; 11: 471–478

- Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: indications and limitations. *Mov Disord*. 2017; 32: 28–35.
- Krahulík D, Nevrlý M, Otruba P, Kaňovský P. Deep Brain Stimulation in Olomouc – Techniques, Electrode Locations, and Outcome. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(1): 54–58.
- Krahulík D, Nevrlý M, Otruba P, Bardoň J, Hrabálek L, Vaverka M, Kaňovský P. Placement Accuracy of Deep Brain Stimulation Electrodes using the NexFrame Frameless System. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113(2): 208–212.
- Krahulík D, Nevrlý M, Otruba P, Hrabálek L, Vaverka M, Kaňovský P. Bezrámová a bezpinová metoda pro provedení hluboké mozkové stimulace. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 115(3): 342–344.
- Lee DJ, Lozano AM. The Future of Surgical Treatments for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2018; 8(s1): S79–S83.
- Louis ED. Tremor. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25(4): 959–975.
- Mao Z, Ling Z, Pan L, Xu X, Cui Z, Liang S, Yu X. Comparison of Efficacy of Deep Brain Stimulation of Different Targets in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2019; 11: 23.
- McMaster J, Gibson G, Castro-Prado F, Vitali A, Honey CR. Neurosurgical treatment of tremor in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2009; 73(20): 1707–1708.
- Mittal SO, Lenka A, Jankovic J. Botulinum toxin for the treatment of tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 63: 31–41.
- Nevrlý M, Krahulík D, Otruba P, Bardoň J, Kaňovský P. Léčba Holmesova tremoru pomocí hluboké mozkové stimula-

- ce. *Neurol. praxi* 2020; 21(2): 159–161.
- Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP, Tkachuk VA, Zuñiga Ramirez C, Tschopp AL, Calvo DS, Pellene LA, Uribe Roca MC, Velez M, Giannola RJ, Fernandez Pardo MM, Micheli FE. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology* 2016; 86(10): 931–938.
- Ramirez-Zamora A, Okun MS. Deep brain stimulation for the treatment of uncommon tremor syndromes. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(8): 983–997.
- Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ* 2019; 366: l4485.
- Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J* 2020; 96(1132): 84–93.
- Urgošik D, Jech R, Růžicka E. Hluboká mozková stimulace u nemocných s extrapyramidovými poruchami pohybu – stereotaktická procedura a intraoperační nálezy. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(2): 175–186.
- Urgošik D, Vladyska V. Neurochirurgická léčba Parkinsonovy nemoci. In: Růžicka E, Roth J, Kaňovský P: Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Galén, Praha 2000.
- Walters H, Shah BB. Focused Ultrasound and Other Lesioning Therapies in Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19(9): 66.
- Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I. Magnetic resonance – guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg* 2018; 128(1): 202–210.