

ДЪЛБОКА МОЗЪЧНА СТИМУЛАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НАПРЕДНАЛА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Дълбоката мозъчна стимулация (ДМС) на субталамичното ядро може значително да подобри състоянието на пациентите през напредналата фаза на Паркинсоновата болест (ПБ), когато медикаментозното лечение не е достатъчно ефективно. Целта на настоящата статия е представяне на резултатите от ДМС при пациенти с напреднала Паркинсонова болест, които са оперирани в България.

Въведение

Паркинсоновата болест се повлиява в значителна степен от медикаментозно лечение през началната, неусложнена фаза от развитието на болестта. Този период на медикаментозна чувствителност продължава различен период от време – от 4 до 10 години. С напредване на невродегенеративния процес в pars compacta на substantia nigra и изчерпването на продукцията на Dopamin, лечението изисква все по-големи дози на допаминергични и леводопа медикаменти. Периодите на оптимално функционално състояние намаляват, а периодите на „on“ с дикинезии и „off“ с брадикинезия заемат все по-голяма част от денонощието. Настъпва т.нар. „напреднала или усложнена фаза“ на Паркинсоновата болест, която се влияе недоволно от медикаментозното лечение, но може да се повлияе значително от ДМС на субталамичното ядро. Целта на настоящата статия е представяне на резултатите от това лечение при пациенти, които са оперирани в България.



Материал и методи

доц. г-р Кр. Минкин,
г-р К. Габровски

Клиника по Невро-
хирургия, УМБАЛ
„Свети Иван Рилски“,
гр. София

В проучването бяха включени първите 30 пациенти с напреднала ПБ, оперирани в Клиниката по Неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ през периода април 2013 – декември 2017 г.

без стимулация) до 22.3 (със стимулация и без медикаменти). Лечението с антипаркинсонови медикаменти доведе до допълнително намаляване на симптомите до 14.3, което е значително по-добро от най-доброто състояние с медикаменти – 23.3. При нито един от 30^{ме} пациенти на беше наблюдавано хеморагично, исхемично или инфекциозно усложнение в резултат на оперативното лечение.

Резултати

Средната възраст на пациентите при осъществяване на интервенцията беше 64 години (диапазон 48-72 години). Продължителността на заболяването беше от 6 до 17 години (средно 12 години).

Заклучение

Резултатите от дълбоката мозъчна стимулация в България са сравними с тези на водещи центрове по функционална неврохирургия и дава възможност за продължително запазване на моторните функции на пациентите.

Ключови думи:

Паркинсонова
болест, дълбока
мозъчна стимула-
ция, субталамично
ядро, функционална
неврохирургия

Материал и методи

В проучването бяха включени първите 30 пациенти с напреднала ПБ, оперирани в Клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ през периода април 2013 – декември 2017 г.. При пациентите беше осъществена двустранна ДМС на субталамичните ядра с цел подобряване контрола над кардиналните симптоми – тремор, ригидност и брадикинезия.

Предоперативната подготовка включваше снемане на анамнеза и неврологичен статус, магнитно-резонансна томография с насочено изследване на базални ганглии и мезенцефалон, изключване на Паркинсон + синдром, оценка на тежестта на заболяването, използвайки UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) в състояние „off“ и състояние „on“, провеждане на леводопа тест, невропсихологично тестване за оценка на когнитивното състояние и изключване на деменция и депресия (MMSE, MOCA, Cerat, Rey, TMT, verbal fluency, Geriatric Depression Scale).

Имплантацията на дълбоките електроди се осъществяваше при буден пациент с локална анестезия на мястото на проникване в черепа. При оперативната интервенция беше използвана стереотаксична техника с рамка на Leksell (Фиг. 1) и стереотаксичен софтуер *Framelink* или *Surgiplan* (Фиг. 2). Координатите на субталамичното ядро бяха определени чрез директното им изобразяване върху магнитно-резонансна томография в T2 и SWAN секвенции и спрямо по-добре видимите индиректни ориентири, като nucleus ruber, commisura anterior и commisura posterior.

При първите 10 пациенти бяха използвани микроелектродни записи и макроелектродна стимулация, но при следващите 20 беше предпочетена само макроелектродната стимулация поради по-малките рискове от кръвоизлив. Процедурата беше осъществена двустранно при всички 30 пациенти поради наличие на двустранни симптоми въпреки наличието на асиметрия. При 6 пациенти генераторът на импулси беше имплантиран на втори етап (3-14 дни след операцията), а при останалите 24 беше имплантиран веднага след имплантиране на постоянните електроди. Следоперативно при всички пациенти беше осъществена контролна КТ или МРТ с цел потвърждаване планираното положение на дълбоките електроди и липсата на хирургични усложнения (Фиг. 3). Проследяването на пациентите и настройването на параметрите на стимулация беше осъществено от авторите на статията. Периодът на проследяване на пациентите беше от 1 до 6 год. (средно 3 год.).

Резултати

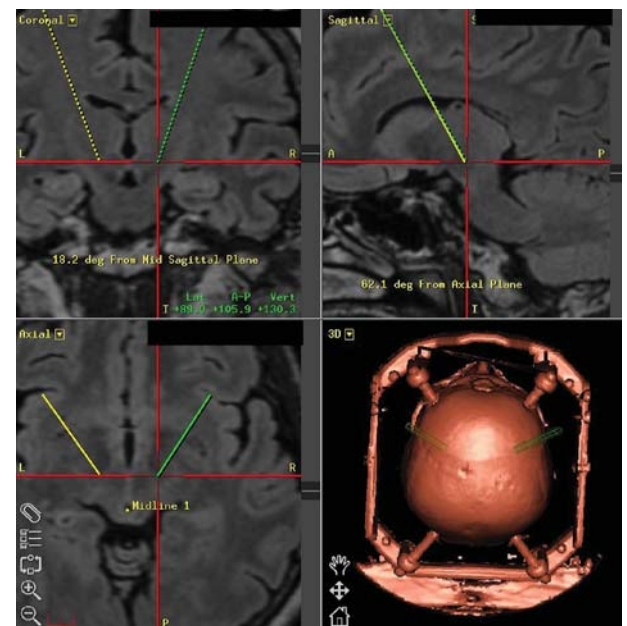
Средната възраст на пациентите при осъществяване на интервенцията беше 64 год. (от 48 до 72 год.). Продължителността на заболяването беше от 6 до 17 год. (средно 12 год.).

Резултатите от леводопа теста (приложение на двойна сутрешна доза леводопа след поне 12 часа без антипаркинсонови медикаменти) показваха, че общият моторен сбор, отразяващ тежестта на кардиналните симптоми (тремор, ригидност и брадикинезия) намаля средно от 50.2 до 23.3, като при всички пациенти намалението беше с поне 50%.

Стереотаксичната техника позволи постигане на точност с отклонение под 1 mm при всички оперирани пациенти и не се наложи репозициониране на електрод при някои от пациентите.



Фигура 1:
Стереотаксична рамка на Leksell



Фигура 2:
Стереотаксично планиране

Хроничната субталамична стимулация доведе до подобрене на моторния сбор от 60.2 (без медикаменти и без стимулация) до 22.3 (със стимулация и без медикаменти). Добавянето на антипаркинсонови медикаменти към стимулацията доведе до допълнително подобрене до 14.3. Моторният сбор показва много малки флукутации в генонощието след ДМС (<10% от генонощието в състояние „off“ или в състояние „on“) за разлика от наличието на значителни моторни флукутации при оптимално медикаментозно лечение преди оперативното лечение (>50% от генонощието в състояние „off“ или състояние „on“ с инвалидизиращи дискинезии).

При нито един от 30^{ме} пациенти не беше наблюдавано хеморагично, исхемично или инфекциозно усложнение в резултат на оперативното лечение.

Обсъждане

Исторически данни

През 1987 г. *Alim Louis Benabid* осъществява високочестотна таламична стимулация вместо таламотомия за треморна форма на ПБ, тъй като открива, че стимулация с повече от 100 Hz води до невромодулиращ ефект, наподобяващ лезионния ефект при радиочестотна термокоагулация. Невромодулацията дава възможност за регулиране на параметрите с цел постигане на оптимален ефект без наличие на значими странични ефекти и не е свързан с разрушаване на нервна тъкан^[1]. През 1990 г. екипът на *DeLong* открива, че лезиите на субталамичното ядро водят до контрол над всички кардинални симптоми при МРТР модели на Паркинсоновата болест, но крият рискове от хемибализъм^[3]. През 1993 г. екипът на *Benabid* комбинира това знание с опита си с високочестотната стимулация, като осъществяват ДМС на вентро-латералната част на субталамичното ядро при пациенти с Паркинсонова болест и постигат впечатляващо клинично подобрене^[2]. Методиката получава FDA одобрение през 1996 г. и благодарение на рандомизирани проучвания и препоръките на Обществото за нарушения на движението (Movement Disorders Society) става водещ метод за лечение при пациенти с напреднала ПБ^[6].

Първата ДМС на субталамичното ядро е осъществена в България едва през април 2013 г. поради необходимостта от специализирано оборудване, обучен екип с опит в стереотаксичната и функционалната неврохирургия и значителната цена на системата за ДМС. През 2019 г. НЗОК включи за първи път меди-

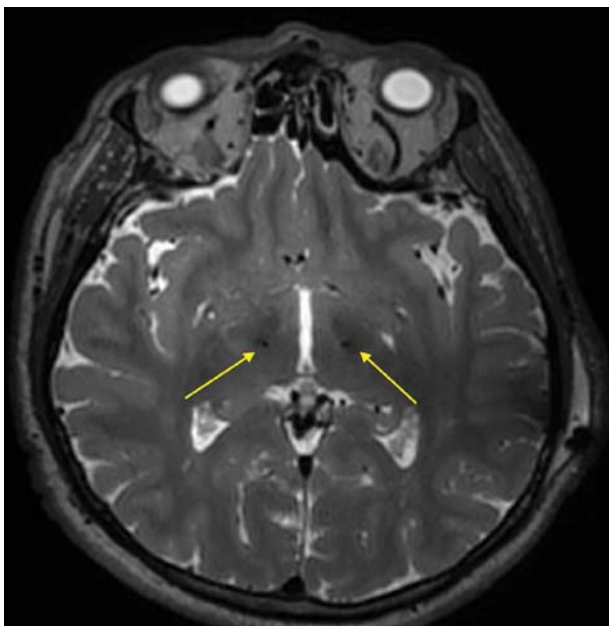
цинските изделия за ДМС в списъка с изделия, които се реимбурсират и се надяваме, че това ще направи методиката достъпна за по-широк кръг от пациенти.

Клинични характеристики на оперираните пациенти

В нашата група от 30 пациенти средната възраст при имплантацията беше 64 години (от 48 до 72 години), а продължителността на заболяването беше от 6 до 17 години (средно 12 години). Наблюдавахме подобрене на оценката по MDS-UPDRS от средно 50.2 в състояние „OFF“ до 23.3 след прием на двойна сутрешна доза леводопа, т.е. подобрене с 54%. Повечето автори препоръчват подобрене с поне 30% при осъществяване на леводопа тест, за да бъде показан даден пациент за ДМС. Други съществени условия за поставяне на система за ДМС е заболяването да не е навлязло в терминален стадий, да е възможно постигане на подобрене на моторния сбор по 30 за MDS-UPDRS III след леводопа тест и аксиалната нестабилност да не е силно изразена^[10]. Тези условия бяха съобразени и в нашата серия от пациенти.

Невропсихологичен и психиатричен статус на оперираните пациенти

Предоперативната селекция на кандидатите за ДМС включваше и невропсихологически изследвания: MMSE, МОСА, Реу, ТМТ и тестове вербална флуентност. Пациентите, които бяха с установена деменция или съществен дефицит във вербалната флуентност или ексекутивните функции бяха определени като противопоказани за оперативното лечение. При пациентите беше



фигура 3:

Постоперативна магнитно-резонансна томография на поставените електроди

проведен и тест с *Beck Depression Inventory* за изключване на депресия. Наличието на гементен или депресивен синдром се смята за лош прогностичен фактор по отношението ефективността на ДМС^[7,9].

Резултат от оперативното лечение

Ефективността на ДМС по отношение на кардиналните симптоми (ригидност, тремор и брадикинезия) беше оценена чрез тестване по MDS-UPDRS III. Хроничната субталамична стимулация доведе до подобрене на моторния сбор от 50.2 (без медикаменти и без стимулация) до 23.3 (със стимулация и без медикаменти). Този резултат беше още по-добър след добавяне на антипаркинсонови медикаменти в намалени дози (14.3). Тези резултати съответстват на публикуваните в литературата, според която моторните симптоми се повлияват средно с 49.9% от ДМС (средно с 27.55 точки намален UPDRS) при средно 55.9% намаление на дозата на леводопа^[6].

Ефектът от ДМС се запазва, но намалява във времето, като 10 години след интервенцията 92.5% от пациентите са доволни от постигнатия ефект от поставената дълбока мозъчна стимулация на субталамичното ядро^[5]. Най-добър ефект при продължително проследяване се постига при пациенти с ригидно-брадикинетична форма, следвани от тези със смесена форма и треморна форма^[11]. Най-дълго се запазва ефектът по време на „off“ периодите и по отношение на моторните флукуации. ДМС не предпазва, но и не предизвиква геменция^[7]. ДМС може да доведе до дизартрични проблеми, които могат да се намалят значително, използвайки подходящи настройки на

стимулация^[8]. Тази информация е важно да бъде споделена с пациентите, за да може техните очаквания да са възможно най-близко до реалността.

Усложнения

В серията ни от 30 оперирани пациенти не бяха наблюдавани трайни усложнения. Въпреки това с всеки от оперираните пациенти бяха обсъждани възможните рискове, познати от литературата като хирургична инфекция (3-5%), хеморагия (1-2%), депресия (10-20%)^[4]. Неизползването на микроелектроди при повечето пациенти беше продиктувано от значителното намаление на риска от хеморагия при използване единствено на макроелектроди^[12].

Единственото наблюдавано от нас нежелано, но очаквано събитие беше преходна обърканост и превъзбуда, като ние наблюдавахме такива симптоми при трима пациенти на възраст над 65 години (10%). Според литературни данни честотата на тази преходна обърканост може да достигне до 36%^[6].

Заклучение

Въвеждането на дълбоката мозъчна стимулация в България дава възможност на пациентите с напреднала Паркинсонова болест да имат достъп до едно от утвърдените за тази фаза на болестта лечение и позволява продължително запазване на моторните функции на пациентите^[6]. ■

Книгопис:

1. Benabid AL, Benazzous A, Pollak P (2002) Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17 Suppl 3:S73-74.
2. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J (1994) Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 62:76-84. doi:10.1159/00098600.
3. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR (1990) Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249:1436-1438.
4. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. (2014) Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 120:132-139. doi:10.3171/2013.10.JNS131225.
5. Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, Yang AI, Vaughan KA, Baltuch GH (2019) Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg*:1-6. doi:10.3171/2018.8.JNS182081.
6. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 21 Suppl 14:S290-304. doi:10.1002/mds.20962.
7. Limousin P, Foltynie T (2019) Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 15:234-242. doi:10.1038/s41582-019-0145-9.
8. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, Holl E, Petersen E, Roughton M, Hariz MI, Limousin P (2011) Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology* 76:80-86. doi:10.1212/WNL.0b013e318203e7d0
9. Tykocki T, Szalecki K, Koziara H, Nauman P, Mandat T (2013) Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: a 2-year follow-up study. *Turk Neurosurg* 23:379-384. doi:10.5137/1019-5149.JTN.7184-12.1.
10. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2002) Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 125:575-583.
11. Xu C, Zhuang P, Hallett M, Zhang Y, Li J, Li Y (2018) Parkinson's Disease Motor Subtypes Show Different Responses to Long-Term Subthalamic Nucleus Stimulation. *Front Hum Neurosci* 12:365. doi:10.3389/fnhum.2018.00365.
12. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI (2012) Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 116:84-94. doi:10.3171/2011.8.JNS101407.