

Wpływ głębokiej stymulacji mózgowej jądra niskowzgórzowego na objawy autonomiczne obserwowane w chorobie Parkinsona

Influence of subthalamic deep brain stimulation on dysautonomia observed in Parkinson's disease

Tomasz Tykocki^{1,2}, Tomasz Mandat³, Paweł Nauman¹

¹Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Studium Doktoranckie, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

³Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 3: 277–284

Streszczenie

Często obserwowane w chorobie Parkinsona (ChP) zaburzenia autonomiczne ujawniają się w fazie przedruchowej ChP i mogą wyprzedzać wystąpienie kardynalnych zaburzeń ruchowych o lata, a nawet dekady. Zaburzenia autonomiczne stanowią istotną przyczynę obniżenia jakości życia chorych na ChP. Ich występowanie jest związane z odkładaniem się ciał Lewy'ego zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. Progresa zmian zwyrodnieniowych układu nerwowego oraz przewlekłe leczenie dopaminergiczne mogą nasilać objawy zaburzeń autonomicznych. Obustronna głęboka stymulacja mózgowa jądra niskowzgórzowego (STN DBS) jest skuteczną metodą leczenia objawów ruchowych ChP. Wpływ STN DBS na takie zaburzenia autonomiczne, jak objawy ze strony układu krążenia, dysfunkcja układu moczowego, pokarmowego i seksualna, w ChP nie jest jednoznaczny. U części pacjentów obserwuje się zmniejszenie tych zaburzeń, ale jednocześnie STN DBS może nasilać niektóre z objawów zaburzeń autonomicznych.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, jądro niskowzgórzowe, głęboka stymulacja mózgu, zaburzenia układu autonomicznego, ciała Lewy'ego.

Abstract

Dysfunctions of the autonomic nervous system (DA) are common in Parkinson's disease (PD). DA appear in the premotor phase of PD and may antedate cardinal motor symptoms by years or decades. DA significantly impair quality of life in the majority of PD patients. DA are related to accumulation of Lewy bodies in the central and peripheral nervous system. Progression of neurodegeneration and chronic dopaminergic therapy may increase DA as well. It is accepted that bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN DBS) improves motor symptoms in PD. The effect of STN DBS on DA, such as cardiovascular symptoms and urinary, gastrointestinal and sexual dysfunction in PD, is not clear. STN DBS ameliorates some DA, but others might deteriorate at the same time.

Key words: Parkinson's disease, subthalamic nucleus, deep brain stimulation, autonomic dysfunction, Lewy body.

Adres do korespondencji: Tomasz Tykocki, Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: ttomasz@mp.pl

Pracę otrzymano: 26.10.2009; przyjęto do druku: 22.04.2010

Wstęp

Częstość występowania zaburzeń autonomicznych w chorobie Parkinsona (ChP) szacowana jest na 15–80% [1]. Po raz pierwszy zostały one opisane przez Jamesa Parkinsona już w 1817 r. [2]. Zaburzenia autonomiczne zaliczane są do objawów przedruchowych, które mogą wyprzedzać nawet o wiele lat wystąpienie kardynalnych objawów ChP, takich jak sztywność, bradykinezja, drżenie i zaburzenia postawy [3]. Początkowe zaburzenia spotykane w fazie objawów przedruchowych to: hiposmia, wahania nastroju i emocji, zespół przewlekłego zmęczenia, objawy psychotyczne, pogorszenie funkcji poznawczych oraz zaburzenia autonomiczne [3]. Objawy te ulegają progresji wraz z wiekiem, zaawansowaniem choroby i czasem farmakoterapii [4]. Na tle populacji ogólnej zaburzenia autonomiczne są częstsze i bardziej nasilone u pacjentów z ChP w tej samej grupie wiekowej, powodując znaczne obniżenie jakości życia [1]. Dominujące objawy zaburzeń autonomicznych to: ze strony układu moczowego – dysfunkcja pęcherza moczowego i nykturia; układu pokarmowego – ślinotok, dysfagia, zaparcia, opóźnione opróżnianie żołądka, refluks żołądkowo-przelykowy, zaburzenia defekacji; układu krążenia – niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie w pozycji leżącej oraz zaburzenia rytmu; pogorszenie funkcji seksualnych; zaburzenia termoregulacji [5].

Proces neurodegeneracyjny obserwowany w ChP obejmuje poza istotą czarną również inne struktury ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Ciało Lewy'ego znajdujące się w ośrodkach przywspółczulnych i współczulnych oraz neuronach obwodowych układu autonomicznego [6,7]. Rozległy proces zwyrodnieniowy układu nerwowego odpowiada za różnorodność objawów obserwowanych w ChP, szczególnie w zakresie zaburzeń pozaruchowych. Nie bez znaczenia jest ponadto przewlekła farmakoterapia dopaminergiczna, która oprócz korzystnego wpływu na objawy ruchowe, wywołuje szereg działań niepożądanych, w tym nasila zaburzenia autonomiczne [8]. Proces zwyrodnieniowy w ChP obejmuje kolejne struktury, wykazując swoistą organizację w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W początkowej fazie choroby ciała Lewy'ego są stwierdzane w węchomózgowiu, a dopiero w kolejnym etapie w jądrach pnia mózgu [9]: istocie czarnej, jądrach szwu i miejscu sinawym. Konglomeraty α -synukleiny spotykane są w jądrach nerwu błędnego: dwuznacznym, grzbietowym, paśmie samotnym, w opuszce brzuszno-przyśrodkowej i istocie szarej

okołowodociągowej [7]. Zaburzenia autonomiczne stanowią wynik uszkodzenia ośrodkowych i obwodowych struktur odpowiadających za regulację współczulną i przywspółczulną [10].

Objawy pozaruchowe, w tym zaburzenia autonomiczne, stwierdza się u 60% chorych na ChP [8], a leczenie tych dolegliwości wymaga interdyscyplinarnego podejścia i zaangażowania specjalistów różnych dziedzin. W związku z progresją choroby i nasileniem objawów ruchowych, skuteczna terapia zaburzeń autonomicznych jest niejednokrotnie utrudniona. Stosowane obecnie metody, polegające na zmianie stylu życia oraz farmakologii, przynoszą tylko częściową poprawę, a dodatkowo niektóre leki podawane w zaburzeniach autonomicznych, poprawiając jedne dolegliwości, nasilają inne.

Celem autorów było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat zastosowania w zaburzeniach autonomicznych głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego (*subthalamic nucleus deep brain stimulation* – STN DBS), uznanej i skutecznej metody w leczeniu objawów ruchowych ChP. Przedstawiono wpływ STN DBS na objawy autonomiczne ze strony układu moczowego, pokarmowego, krążenia i zaburzenia funkcji seksualnych w ChP.

Mechanizm działania głębokiej stymulacji mózgowej

Obustronna STN DBS jest uznaną metodą leczenia chorych na ChP. Głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego cechuje się dużą skutecznością w zakresie zmniejszania objawów ruchowych, takich jak drżenie, sztywność, bradykinezja, oraz skraca czas trwania fazy *off* podczas terapii lewodopą [11–15]. U większości pacjentów leczonych STN DBS uzyskuje się zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowskich, w tym lewodopy, średnio o połowę w porównaniu ze stanem sprzed operacji [14–16]. Mechanizm działania DBS prądem o wysokiej częstotliwości na struktury celu nie został poznany. Początkowo sądzono, że dochodzi do bloku depolaryzacyjnego przez pobudzenie aksonów w obszarze stymulacji w wyniku trzech mechanizmów: bloku depolaryzacyjnego, hamowania synaptycznego oraz depresji synaptycznej [17].

Obserwowany blok depolaryzacyjny jest wynikiem refrakcji po silnej stymulacji prądem o wysokiej częstotliwości. Dochodzi wówczas do inaktywacji napięciowych kanałów sodowych, co powoduje blokadę kolej-

nych potencjałów czynnościowych. Neuron jest wtedy niepobudliwy, czego efektem jest zahamowanie jego aktywności. Depresja synaptyczna jest spowodowana zahamowaniem wydzielania neuroprzekaźnika do szczeliny synaptycznej. Podobnie jak w przypadku bloku depolaryzacyjnego, początkowo dochodzi do zwiększenia transmisji międzyneuronalnej. Hamowanie czynnościowe pojawia się natomiast w wyniku wyczerpania neuroprzekaźnika. Hamowanie synaptyczne to mechanizm postsynaptyczny powstający z wykorzystaniem interneuronów, które wydzielając substancje hamujące, głównie kwas γ -aminomasłowy (GABA), blokują potencjał czynnościowy. Powyższe teorie jedynie częściowo tłumaczą mechanizm działania DBS, a kolejne badania pokazują, że modulacja układu nerwowego jest wywoływana selektywnie. Aktywność jednych neuronów pod wpływem stymulacji zostaje zahamowana, inne przewodzą impulsy antydromowo, jeszcze inne zwiększają swoją aktywność [18]. Zaproponowany model funkcjonalny jąder podstawy [19] oraz jego zaburzenia obserwowane w ChP nie zawsze są zgodne z efektami obserwowanymi podczas DBS. Zgodnie z modelem proponowanym przez Wichmanna i wsp. [20] DBS części wewnętrznej gałki bladej (GPi) powinna powodować zespół hiperkinetyczny, a stymulacja jądra pośredniego wzgórza (Vim) – zespół hipokinetyczny. Jednak wszczepienie elektrod do GPi w dystonii i Vim w drzeniu samoistnym nie powodują objawów postulowanych w rozważaniach teoretycznych. Pomimo nieznanego mechanizmu DBS, niewątpliwie jest ona skuteczna w redukcji zaburzeń motorycznych w ChP.

Wpływ głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego na zaburzenia krążeniowo-naczyniowe

Głównym problemem krążeniowym występującym u chorych na ChP jest niedociśnienie ortostatyczne i nadciśnienie tętnicze w pozycji leżącej [22]. W badaniach tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) z użyciem metajodobenzylguanidyny (MIBG) stwierdzono zmniejszone unerwienie współczulne serca u chorych na ChP [23]. Stosując techniki immunochemiczne, udowodniono zmniejszenie stężenia hydroksylazy tyrozynowej w komórkach współczulnych unerwiających serce. Enzym ten uczestniczy w szlaku biochemicznym odpowiedzialnym za produkcję noradrenaliny [24]. Przyczyną wymienionych zaburzeń autonomicznych jest odkładanie się α -synukleiny w pozazwojowych komórkach autonomicznych. Podob-

ne zmiany stwierdzono w baroreceptorach szyjnych. Proces ten powoduje zaburzenia czynnościowe ze strony układu krążenia. Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego w ChP szacuje się na 20% [6], a definiuje ją jako spadek ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub ciśnienia rozkurczowego o 5 mm Hg podczas pionizacji [3]. Fizjologicznie sprawny odruch z baroreceptorów szyjnych zapobiega wystąpieniu spadku ciśnienia tętniczego podczas pionizacji, kiedy dochodzi do zmniejszenia ciśnienia w zatoce szyjnej, czego konsekwencją jest pobudzenie układu współczulnego. Fizjologicznie następuje podwojenie stężenia noradrenaliny w surowicy w ciągu 5 min od pionizacji, natomiast w ChP poziom tego neuroprzekaźnika wzrasta tylko o 60% [25]. Dodatkowo dysfunkcja neuronów współczulnych w zatoce szyjnej powoduje osłabienie wydolności odruchu z baroreceptorów. U chorych na ChP, u których jednocześnie stwierdzono występowanie niedociśnienia ortostatycznego, zaobserwowano większą liczbę upadków w ciągu dnia, konieczność przyjmowania większych dawek lewodopy, nasilenie dyskinez i objawów posturalnych [26]. Problemem krążeniowym obserwowanym w nocy jest nadciśnienie tętnicze w pozycji leżącej. Jest to paradoksalny objaw, którego patomechanizm nie został wyjaśniony. W godzinach nocnych podczas długotrwałego leżenia występuje zwiększenie wypełnienia łożyska naczyniowego, czego konsekwencją jest natriureza presyjna z utratą sodu [27]. Jednocześnie w ChP dochodzi do dysfunkcji osi renina–angiotensyna–aldosteron, zatem nie ma mechanizmów kompensujących hiponatremię. Dobowe wahania ciśnienia tętniczego powodują duże trudności w dostosowaniu odpowiedniej terapii hipotensyjnej. Całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego wykazuje jego znaczną zmienność w ciągu doby, z wyraźnym wzrostem w nocy. Spadkowi ilości współczulnych włókien nerwowych towarzyszy nadwrażliwość receptorów adrenergicznych, powodująca wygórowaną, nieadekwatną reakcję na wyrzut amin katecholowych [25]. Niestabilny dobowy profil ciśnienia tętniczego jest przyczyną trudności terapeutycznych u chorych na ChP. Politerapia lekami hipotensyjnymi w połączeniu z krótko działającym, antynatriuretycznym kortykosteroidem – fludrokortyzonem, czy sympatykomimetykiem – midodryną, przynosi zwykle przejściową poprawę. Podawanie lewodopy i agonistów receptorów dopaminy zwykle nasila zaburzenia krążeniowe. Dopamina w dużych dawkach ma właściwości naczynioskurczowe i hipertensyjne, natomiast w małych dawkach przez stymulację receptorów D1 powoduje rozszerzenie naczyń, a przez heteroreceptory D2 [7] hamuje

uwalnianie noradrenaliny z komórek współczulnych. Dopamina zwiększa diurezę, działając natriuretycznie, powoduje zmniejszenie objętości płynów zewnątrzkomórkowych i krwi w naczyniach.

Biorąc pod uwagę centralny mechanizm DBS i wczesny początek zaburzeń autonomicznych, świadczący o zaawansowaniu procesu zwyrodnieniowego, nie obserwuje się tak spektakularnych wpływów DBS na zaburzenia autonomiczne jak w przypadku objawów ruchowych. Najwięcej uwagi w publikowanych badaniach poświęca się oddziaływaniu DBS na układ krążenia. Wyniki nie są jednoznaczne, a analizy przeprowadza się na małych grupach chorych. Można zauważyć dwojaki wpływ STN DBS na układ krążenia: jeden wynikający bezpośrednio ze stymulacji, a drugi, pośredni, będący pochodną zmniejszenia dawek lewodopy. Sama stymulacja nie wpływa statystycznie znamienne na wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą leczoną tylko farmakologicznie ani na układ przywspółczulny, oceniany korelacją między częstością oddechów i tętnem [28]. Analiza wpływu włączenia i wyłączenia stymulacji podczas oceny testów krążeniowych wykazała zmniejszenie niedociśnienia ortostatycznego w czasie stymulacji podczas testów pionizacyjnych, mierzonej różnicą współczynnika α (definiowanego jako zmienność odstępu załamek R-R w elektrokardiogramie w odpowiedzi na indukowane wahania ciśnienia tętniczego, wyrażany w ms/mm Hg) w spoczynku i podczas testu pionizacji [29]. Jednocześnie zauważono zwiększenie częstości uderzeń serca oraz przepływu skórniego podczas stymulacji. Nie zaobserwowano wpływu parametrów stymulacji na wyniki testów krążeniowych, wykorzystując przedział częstotliwości między 10 a 200 Hz [30]. Wystąpienie znaczących objawów autonomicznych obserwowanych u chorych leczonych STN DBS uwarunkowane było położeniem elektrody. Kontrolne badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) u jednego z pacjentów wykazało, że dystalny kontakt elektrody znajdował się w tylnoprzyśrodkowej części podwzgórza, co wyjaśniło bardzo silną odpowiedź współczulną podczas stymulacji u tego pacjenta. Objawy, takie jak wzmożona potliwość, dreszcze, wahania ciśnienia tętniczego, były odwracalne i całkowicie ustąpiły po zakończeniu stymulacji. Chorzy, u których w RM obserwowano położenie elektrody w STN, nie wykazywali istotnych zmian podczas badania funkcji autonomicznych w czasie stymulacji [30]. Kaufmann i wsp. stwierdzają natomiast wzrost tętna, szczególnie podczas pierwszych 3 min od włączenia stymulacji [31]. Tożsronna wzmożona potliwość, pojawiająca się po

włączeniu stymulatora, ustępuje zwykle po kilku dniach i może być spowodowana pobudzeniem zstępujących włókien współczulnych znajdujących się w obszarze strefy niepewnej [32]. Stymulacja GPi może powodować bradykardię, natomiast STN DBS wywołuje tachykardię, co przedstawiono podczas badań na kotach [33].

Dopamina w małych dawkach powoduje spadek ciśnienia tętniczego oraz rozszerza łożysko naczyniowe, nasilając objawy niedociśnienia ortostatycznego [25]. Teoretycznie, redukcja dawek leków przeciwparkinsonowskich i skrócenie dobowego czasu fazy *off* powinny poprawiać efektywność odruchów z baroreceptorów i wpłynąć korzystnie na wydolność krążenia, co nie zostało jednak potwierdzone empirycznie. Stwierdzono jedynie zwolnienie czynności serca u pacjentów leczonych farmakoterapią w porównaniu z STN DBS. Lewodopa powoduje natomiast większy spadek ciśnienia tętniczego podczas pionizacji w czasie fazy *on* niż *off* [34].

Wpływ głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego na objawy ze strony układu moczowego

W ChP często występują zaburzenia percepcji impulsacji aferentnej i nasilają się wraz z progresją choroby [7]. Dysfunkcji ulegają drogi nerwowe uczestniczące w percepcji wzrokowej, bólu, modulujące aktywność przewodu pokarmowego oraz kontrolujące oddawanie moczu [5]. Nie jest wyjaśnione, czy powstająca dysregulacja ma charakter ośrodkowy czy dotyczy procesu zwyrodnieniowego w obwodowym układzie nerwowym. Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego, objawiające się głównie szybko występującym uczuciem przepełnienia i nagłą potrzebą oddania moczu, poprawiają się po implantacji STN DBS [35,36]. W ChP dochodzi do nadaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego oraz stwierdza się opóźnioną reakcję mięśnia zwieracza cewki moczowej, co prawdopodobnie jest związane z bradykinezją. Inny wcześniej ujawniający się problem to nykturia. Patomechanizm tego objawu jest związany z nocnym nadciśnieniem tętniczym w pozycji leżącej i zwiększoną diurezą presyjną. Korzystny wpływ na funkcję pęcherza moczowego wykazuje lewodopa. Przewlekła stymulacja dopaminergiczna powoduje odwrócenie receptorów D1 odpowiedzialnych za skurcz pęcherza, jednocześnie dochodzi do zredukowania pobudliwości mechanoreceptorów i zmniejszenia uczucia przepełnienia i przymusu mikcji [36]. Chorzy z STN DBS później odczuwają parcie na mocz w porównaniu z pacjentami leczonymi jedynie farmakologicznie. Wykorzystując

badanie urodynamiczne, wykazano, że objętość moczu w pęcherzu, przy której chorzy odczuwali silne parcie, jest o ponad 40% większa przy włączonej stymulacji w porównaniu z wyłączoną. Równocześnie różnica między ilością moczu w pęcherzu w momencie odczuwania jego przepełnienia i w momencie silnej, naglącej potrzeby mikcji była o blisko 60% większa u chorych z włączonym stymulatorem [36]. Wyjaśnienie skuteczności STN DBS wobec objawów dysfunkcji pęcherza moczowego wiąże się z mechanizmem ośrodkowym. Stwierdzono, że do głównych ośrodków kontrolujących oddawanie moczu należą: istota szara okołowodociągowa, tylna część wzgórza i kora wyspy [37]. Ocena regionalnego przepływu krwi (rCBF) z użyciem PET podczas występującego uczucia wypełnienia pęcherza moczowego oraz silnego parcia podczas stymulacji wykazały znaczną aktywność w istocie szarej okołowodociągowej, tylnej części wzgórza, korze wyspy, prawej korze czołowej i obustronnie w mózdzku. Jednocześnie w drugiej grupie chorych, bez stymulacji, aktywność w wymienionych ośrodkach była znikoma, a dodatkowo nadaktywna była przednia część zakrętu obręczy oraz lewa kora czołowa. Nadaktywność lewej kory czołowej występuje podczas hamowania mikcji [38]. Wzmoczone pobudzenie przedniej części zakrętu obręczy ma charakter nieswoisty, biorąc pod uwagę jego centralną rolę w transmisji różnych dróg czuciowych. Głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego wpływa na jądra podstawy, pośrednio regulując również aktywność połączeń odpowiadających za kontrolę oddawania moczu. Kluczową rolę w modulacji połączeń wzgórzowo-korowych odgrywa jądro siatkowate wzgórza [39]. Jest ono unerwiane przez włókna oboczne odchodzące od połączeń między GPi i jądrem bocznym wzgórza. Głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego powoduje zmianę aktywności gałki bladej, pośrednio wpływa na jądro siatkowate i w konsekwencji reguluje połączenia wzgórzowo-korowe. Dzięki wstecznym połączeniom pomiędzy wyspą, wzgórzem i istotą szarą okołowodociągową, odgrywającą centralną rolę w kontroli mikcji, dochodzi do zmiany czynnościowej tych połączeń. Zmiana charakterystyki tych połączeń zmniejsza nadaktywność mostowego ośrodka mikcyjnego [40], wpływając korzystnie na objawy kliniczne.

Wpływ głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego na funkcje seksualne

Powszechnym problemem chorych na ChP są zaburzenia seksualne, dotyczące zarówno mężczyzn, jak

i kobiet [5]. Główne objawy to: osłabienie, a często zahamowanie popędu seksualnego [41], anorgazmia, zaburzenia występowania i utrzymania erekcji u mężczyzn, suchość pochwy, dyspareunia oraz spadek fantazji seksualnych [6]. Leczenie lekami dopaminergicznymi powoduje u znacznego odsetka mężczyzn z ChP wystąpienie zachowań hiperseksualnych. Dzieje się tak zarówno po zastosowaniu lewodopy, jak i agonistów receptorów dopaminy [42]. Duży wpływ na dysfunkcję seksualną ma występowanie depresji u blisko połowy chorych na ChP, przy czym niekorzystny wpływ na funkcje seksualne mają stosowane leki przeciwdepresyjne [6]. Wpływ na funkcje seksualne, oprócz zaburzeń autonomicznych, mają zaburzenia hormonalne. Blisko 30% mężczyzn z ChP ma zmniejszone stężenie testosteronu, a odsetek ten jeszcze bardziej wzrasta w populacji powyżej 60. roku życia. Zmniejszenie stężenia testosteronu jest skorelowane z progresją choroby. Substytucja testosteronu wykazuje korzystny wpływ na zaburzenia seksualne, głównie w zakresie libido, poprawia jakość życia, a działając pobudzająco, wpływa na niektóre objawy motoryczne, jak zaburzenia postawy i chodu [43,44].

Zaburzenia seksualne występujące w ChP wykazują dodatnią korelację z wiekiem, nasileniem depresji oraz wynikiem punktacji w skali UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), szczególnie jej części dotyczącej objawów ruchowych. Znacznie częściej zaburzenia seksualne obserwowane są u mężczyzn. U 60% występuje osłabienie libido, a ponad połowa ma zaburzenia erekcji. U części pacjentów obserwuje się objawy nadmiernego pobudzenia seksualnego oraz patologicznego hazardu [45]. U tych chorych można stwierdzić: dysregulację homeostazy hedonistycznej (*hedonistic homeostatic dysregulation*) [46] oraz zespół dysregulacji dopaminowej (*dopamine dysregulation syndrome*) [47], związane z nadużywaniem leków oraz samodzielnym zwiększaniem ich dawek.

Głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego korzystnie wpływa na zaburzenia seksualne, jednak u niektórych chorych może powodować hiperseksualizm [48,49]. Poprawia ona jakość i satysfakcję z życia seksualnego głównie u mężczyzn, co jest szczególnie widoczne u osób poniżej 60. roku życia [50]. U części pacjentów dochodzi do wystąpienia wzmoczonego pobudzenia seksualnego w czasie włączonej stymulacji. Objawy takie mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy, a nawet lat [49], przy znacznej redukcji zaburzeń ruchowych, współistnieją często z zespołem hipomaniaikalnym [51–53]. Głęboka stymulacja jądra niskowzgó-

rzowego ma niejednorodny wpływ na pacjentów, u których przed implantacją zdiagnozowano zespół dysregulacji dopaminowej. U 70% osób stymulacja nie miała żadnego wpływu na ten zespół, natomiast u pozostałych 30% stwierdzono poprawę [54]. Wystąpienie zespołu hipomaniakalnego może być związane z położeniem elektrody w części limbicznej jądra niskowzgórzowego. Patomechanizm tego objawu jest związany z oddziaływaniem DBS na pęczek przyśrodkowy przodomózgowia i stymulację układu limbicznego [54]. Podobne symptomy zauważono również po implantacji elektrod do GPi i po palidotomii [56].

Wpływ głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego na zaburzenia funkcji układu pokarmowego

Główne zaburzenia ze strony układu pokarmowego mają postać przewlekłych zaparć, nudności, wymiotów, dyspepsji, gastroparezy oraz dysfagii, stwierdzanych nawet u 80% chorych [6,57]. Zaparcia zaliczane są do grupy wczesnych objawów przedruchowych, wyprzedzają wystąpienie ruchowych zaburzeń w ChP nawet o 18 lat i częściej występują u mężczyzn [58,59]. Przewlekłe zaparcia stanowią niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia w przyszłości ChP. Zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego objawia się opóźnieniem opróżniania żołądka i spowolnionym pasażem jelitowym. Ma to wpływ na wchłanianie i metabolizm leków przeciwparkinsonowskich i może być przyczyną efektu pominięcia dawki. Zwiększenie napięcia mięśni gładkich, w tym zwieracza odzwierznika, zwyrodnienie autonomicznych zwojów śródmięśniowych, dystoniczne napięcie mięśni miednicy są odpowiedzialne za spowolniony pasaż jelitowy, zaburzenia formowania mas kałowych lub napadowe biegunki [57,60]. Patomechanizm przewlekłych zaburzeń przewodu pokarmowego wynika z odkładania się α -synukleiny w ośrodkach autonomicznych, głównie jądrach nerwu błędnego oraz zwojach współczulnych i splotach Meissnera i Auerbacha [10]. Dodatkowo wpływ na motorykę przewodu pokarmowego ma przewlekłe przyjmowanie leków dopaminergicznych. Występowanie fluktuacji ruchowych skorelowanymi z fazami *off* i *on* ma również swoje odzwierciedlenie w dysregulacji przełykowo-żołądkowo-jelitowej [61].

Ocena wpływu STN DBS na motorykę przewodu pokarmowego nie jest spójna. Zibetti i wsp. [62] uzyskali poprawę w zakresie dysfagii i zaparć po upływie 2 lat od przeprowadzenia operacji. Według autorów było

to związane ze zmniejszeniem dawek lewodopy sięgającym 60% [61]. Poprawa czynności przełyku i skrócenie czasu przełykania po STN DBS może być związana ze zmniejszeniem bradykinezy [63].

Podsumowanie

Zaburzenia autonomiczne występują u większości chorych cierpiących z powodu ChP i często ujawniają się wcześniej niż typowe zaburzenia ruchowe. Zaburzenia autonomiczne stanowią trudny problem terapeutyczny, gdyż wymagają interdyscyplinarnego podejścia. Dodatkowym niekorzystnym czynnikiem w leczeniu zaburzeń autonomicznych jest przewlekła terapia dopaminergiczna, będąca „złotym standardem” w leczeniu objawów motorycznych. Wczesne objawy ChP, należące do fazy przedruchowej, istotnie pogarszają jakość życia chorych, a STN DBS wpływa korzystnie na zaburzenia ruchowe w ChP. Sama stymulacja nie hamuje jednak postępującego procesu zwyrodnieniowego. Wiadomo, że odkładanie α -synukleiny w ChP występuje zarówno w ośrodkowym, jak i w obwodowym układzie nerwowym, co jest przyczyną bogatej symptomatologii pozaruchowej. Układ autonomiczny anatomicznie i czynnościowo podlega regulacji ośrodkowej (korowej i podkorowej) oraz obwodowej, dlatego biorąc pod uwagę centralny mechanizm DBS, zmniejszenie objawów zaburzeń autonomicznych jest tylko częściowe. Obiektywna ocena układu autonomicznego wymaga wykonywania specjalistycznych badań, które nie są przeprowadzane rutynowo na oddziałach neurologii czy neurochirurgii. Dlatego badanie funkcji autonomicznych po zabiegach STN DBS odbywa się we współpracy zespołów interdyscyplinarnych, co wymaga dodatkowej aktywności i koordynacji. U części chorych na ChP zaburzenia autonomiczne pozostają nierozpoznane, a leczone są głównie objawy ruchowe. Większość badań ocenia skuteczność STN DBS wobec wybranych objawów autonomicznych i jest przeprowadzona tylko na małych grupach pacjentów. Postulowane wnioski mogą zatem nie spełniać kryteriów wiarygodności statystycznej.

Zaobserwowano korzystny wpływ STN DBS na zaburzenia funkcji pęcherza moczowego – zmniejsza się dyskomfort związany z uczuciem przepełnionego pęcherza oraz przymusem nagłego oddania moczu. Obserwuje się poprawę funkcji seksualnych, szczególnie u mężczyzn, jednak u niektórych chorych występuje hiperseksualizm jako przejściowy objaw niepożądany stymulacji. Nie ma przekonujących doniesień na temat korzystnego wpływu STN DBS na objawy krążeniowo-

-naczyniowe oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Uwzględniając jednak dostępne doniesienia, można dostrzec umiarkowanie korzystny wpływ STN DBS na objawy autonomiczne w ChP.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Visser M., Marinus J., Stiggelbout A.M. i wsp. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19: 1306-1312.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Whittingham & Rowland, London 1817. Przedruk w *Medical Classic* 1938; 2: 946-997.
- Tolosa E., Gaig C., Santamaría J. i wsp. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (7 suppl.): S12-20.
- Jost W.H. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250 (suppl 1): 128-130.
- Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-245.
- Olanow C.W., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 2009; 72 (21 suppl. 4): S1-S136.
- Olanow C.W., Tatton W.G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 123-144.
- Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-474.
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U. i wsp. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-210.
- Minguez-Castellanos A., Chamorro C.E., Escamilla-Sevilla F. i wsp. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology* 2007; 68: 2012-2018.
- Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P. i wsp.; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- Ford B., Winfield L., Pullman S.L. i wsp. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1255-1259.
- Krack P., Batir A., Van Blercom N. i wsp. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-1934.
- Rodriguez-Oroz M.C., Gorospe A., Guridi J. i wsp. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
- Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N. i wsp. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 (supl. 14): S290-S304.
- Weaver F.M., Follett K., Stern M. i wsp.; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 63-73.
- Dostrovsky J.O., Lozano A.M. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3): S63-S68.
- Hammond C., Ammari R., Bioulac B. i wsp. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008; 23: 2111-2121.
- Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3): S15-S21.
- Wichmann T., DeLong M.R. Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9: 223-236.
- Vitek J.L. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3): S69-S72.
- Ziemssen T., Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 74-80.
- Orimo S., Ozawa E., Oka T. i wsp. Different histopathology accounting for a decrease in myocardial MIBG uptake in PD and MSA. *Neurology* 2001; 57: 1140-1141.
- Orimo S., Oka T., Miura H. i wsp. Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 776-777.
- Goldstein D.S. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003; 2: 669-676.
- Matinoli M., Korpelainen J.T., Korpelainen R. i wsp. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 745-751.
- Krygowska-Wąjs A. Zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego w chorobie Parkinsona. W: Friedman A. [red.]. *Alfa-medica Press, Bielsko-Biała* 1999; ss. 56-67.
- Holmberg B., Corneliussen O., Elam M. Bilateral stimulation of nucleus subthalamicus in advanced Parkinson's disease: no effects on, and off, autonomic dysfunction. *Mov Disord* 2005; 20: 976-981.
- Stemper B., Beric A., Welsch G. i wsp. Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1781-1785.
- Lipp A., Tank J., Trottenberg T. i wsp. Sympathetic activation due to deep brain stimulation in the region of the STN. *Neurology* 2005; 65: 774-775.
- Kaufmann H., Bhattacharya K.F., Voustantiok A. i wsp. Stimulation of the subthalamic nucleus increases heart rate in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2002; 59: 1657-1658.
- Witjas T., Kaphan E., Régis J. i wsp. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1729-1734.
- Angyán L., Angyán Z. Characterization of cardiorespiratory responses to electrical stimulation of the globus pallidus in cat. *Physiol Behav* 1999; 66: 53-58.

34. Ludwig J., Remien P., Guballa C. i wsp. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 742-745.
35. Herzog J., Weiss P.H., Assmus A. i wsp. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 3366-3375.
36. Herzog J., Weiss P.H., Assmus A. i wsp. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 2008; 131: 132-145.
37. Blok B.F. Central pathways controlling micturition and urinary continence. *Urology* 2002; 59 (5 supl. 1): 13-17.
38. Kuhtz-Buschbeck J.P., van der Horst C., Pott C. i wsp. Cortical representation of the urge to void: a functional magnetic resonance imaging study. *J Urol* 2005; 174: 1477-1481.
39. Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 1-31.
40. Blok B.F., Holstege G. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neurosci Lett* 1994; 166: 93-96.
41. Kummer A., Cardoso F., Teixeira A.L. Loss of libido in Parkinson's disease. *J Sex Med* 2009; 6: 1024-1031.
42. van Deelen R.A., Rommers M.K., Eerenberg J.G. Hypersexuality during use of levodopa. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 2095-2098.
43. Okun M.S., McDonald W.M., DeLong M.R. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized. *Arch Neurol* 2002; 59: 807-811.
44. Okun M.S., Walter B.L., McDonald W.M. i wsp. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1750-1753.
45. Imamura A., Geda Y.E., Slowinski J. i wsp. Medications used to treat Parkinson's disease and the risk of gambling. *Eur J Neurol* 2008; 15: 350-354.
46. Pezzella F.R., Colosimo C., Vanacore N. i wsp. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 77-81.
47. O'Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009; 23: 157-170.
48. Contarino M.F., Daniele A., Sibilio A.H. i wsp. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 248-252.
49. Doshi P., Bhargava P. Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol India* 2008; 56: 474-476.
50. Castelli L., Perozzo P., Genesia M.L. i wsp. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1260-1264.
51. Mandat T.S., Hurwitz T., Honey C.R. Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 895-897; discussion 898.
52. Benedetti F., Colloca L., Lanotte M. i wsp. Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull* 2004; 63: 203-211.
53. Romito L.M., Raja M., Daniele A. i wsp. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1371-1374.
54. Lim S.Y., O'Sullivan S.S., Kotschet K. i wsp. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 1148-1152.
55. Coenen V.A., Honey C.R., Hurwitz T. i wsp. Medial forebrain bundle stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2009; 64: 1106-1114; discussion 1114-1115.
56. Roane D.M., Yu M., Feinberg T.E. i wsp. Hypersexuality after pallidal surgery in Parkinson disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 247-251.
57. Pfeiffer R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 107-116.
58. Ueki A., Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004; 251 (supl. 7): vII18-23.
59. Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. i wsp. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456-462.
60. Magerkurth C., Schnitzer R., Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005; 15: 76-82.
61. Ashraf W., Wszolek Z.K., Pfeiffer R.F. i wsp. Anorectal function in fluctuating (on-off) Parkinson's disease: evaluation by combined anorectal manometry and electromyography. *Mov Disord* 1995; 10: 650-657.
62. Zibetti M., Torre E., Cinquepalmi A. i wsp. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007; 58: 218-223.
63. Ciucci M.R., Barkmeier-Kraemer J.M., Sherman S.J. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 676-683.