

Stereotaktyczna radiochirurgia w leczeniu chorób ruchu

Stereotactic radiosurgery for movement disorders

Michał Sobstyl, Mirosław Ząbek

Klinika Neurochirurgii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 1: 52-62

DOI: 10.5114/ninp.2012.27449

Streszczenie

Neurochirurgia czynnościowa jest współcześnie uznaną metodą leczenia takich chorób ruchu, jak choroba Parkinsona, drżenie samoistne i dystonia. Skuteczność i bezpieczeństwo głębokiej stymulacji mózgu przyczyniły się do stopniowego wyparcia operacji ablacyjnych w leczeniu chorób ruchu. Stereotaktyczna radiochirurgia z użyciem noża gamma jest nieinwazyjną metodą wykonania celowanego uszkodzenia tkanki mózgu poprzez precyzyjne naprowadzanie wiązek promieniowania gamma na ściśle określony punkt. Głównym ograniczeniem stereotaktycznej radiochirurgii jest brak możliwości elektrofizjologicznego określenia celu stereotaktycznego. Pomimo to pacjenci w zaawansowanym wieku, z licznymi obciążeniami internistycznymi, które stanowią przeciwwskazania do klasycznej otwartej operacji stereotaktycznej, jak również chorzy przyjmujący na stałe leki przeciwwkrzepliwie mogą uzyskać znaczną poprawę czynnościową po radiochirurgii stereotaktycznej z użyciem noża gamma.

Słowa kluczowe: stereotaktyczna radiochirurgia, drżenna postać choroby Parkinsona, drżenie samoistne.

Wprowadzenie

Za pomocą stereotaktycznej radiochirurgii (SR) dokonuje się wewnątrzczaszkowego niszczenia określonych struktur, wykorzystując precyzyjne zogniskowane promieniowanie jonizujące. Technika ta jest jedną z niewielu małoinwazyjnych technik stosowanych w chorobach

Abstract

Nowadays, functional neurosurgery is an established treatment for movement disorders such as Parkinson's disease, essential tremor, and dystonia. The effectiveness and safety of neuromodulation procedures (deep brain stimulation) replaced in the last years ablative irreversible stereotactic lesions for movement disorders. Stereotactic radiosurgery with gamma knife is a non-invasive form of treatment for movement disorders. The main limitation of stereotactic radiosurgery is the impossibility of electrophysiological confirmation of the target structure. Nevertheless, patients with advanced age and significant medical conditions that preclude classic open stereotactic procedures or patients who must receive anticoagulation therapy may gain great functional benefit using gamma knife stereotactic radiosurgery.

Key words: stereotactic radiosurgery, tremor-dominant Parkinson's disease, essential tremor.

mózgu, cieszących się dużym zainteresowaniem jako metoda alternatywna do konwencjonalnej resekcji neurochirurgicznej lub frakcjonowanej radioterapii. Współcześnie, w porównaniu z pierwotną koncepcją Leksella z 1951 r., znacznie zmieniły się źródła promieniowania oraz techniki ogniskujące promieniowanie. Pierwsze oryginalne urządzenie do radiochirurgii wyko-

Adres do korespondencji: dr Michał Sobstyl, Klinika Neurochirurgii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Marymoncka 99, 01-813 Warszawa, e-mail: mrsob@op.pl

Pracę otrzymano: 27.11.2010; przyjęto do druku: 20.06.2011

rzystywało promieniowanie rentgenowskie, które kilka lat później zostało zastąpione promieniowaniem protonowym. Mając na uwadze kliniczny rozwój tej metody, Leksell zaprojektował i użył w 1967 r. jako źródła promieniowania izotopu kobaltu ^{60}Co [1,2].

W kolejnych dekadach znacznie ulepszono modele aparatów *gamma-knife*. W drugiej generacji *gamma-knife* wprowadzono spłaszczony profil dawki promieniowania, co umożliwiło wykonywanie bardziej sferycznych obszarów niszczenia wewnątrzczaszkowego. Współcześnie *gamma-knife* składa się z 18-tonowej tarczy otaczającej półkulowy lub okrągły szyszak z 201 źródłami ^{60}Co . Każdy kanał dla promieni zawiera połączenie źródło–tuleja, prekolimator ze stopów wolframowych i kolimator pierwotny. Wtórna kolimacja dokonywana jest przez jeden z czterech hełmów, zawierających 201 kanałów o różnych rozmiarach (kolimatory 4-, 8-, 14- i 18-milimetrowe). Do dużego rozwoju samej techniki SR przyczynił się znaczny rozwój technik obrazowania zmian wewnątrzczaszkowych na podstawie tomografii komputerowej (TK), a w szczególności obrazów rezonansu magnetycznego (RM) mózgu. Wysoka rozdzielczość RM mózgu z możliwością obrazowania w różnych płaszczyznach z udowodnioną dokładnością wykazuje istotną przewagę w obrazowaniu celu napromieniania w porównaniu z TK. Ma to szczególne znaczenie w radiochirurgicznym napromienianiu celu stereotaktycznego opartego wyłącznie na metodach neuroobrazowania. Mając na uwadze ciągły rozwój technik neuroobrazowania, należy się spodziewać w przyszłości lepszej wizualizacji takich celów stereotaktycznych, jak jądro brzuszne pośrednie wzgórze (*nucleus ventralis intermedius thalami* – Vim) i część wewnętrzna gałki bladej (*globus pallidus pars interna* – GPi). Jądro niskowzgórzowe (*nucleus subthalamicus* – STN) w przeciwieństwie do Vim i GPi jest stosunkowo łatwo rozpoznawalne na obrazach T2-zależnych zarówno czołowych, jak i poprzecznych RM mózgu. Pozostałe cele stereotaktyczne, czyli Vim i GPi, o wiele trudniej zobrazować na podstawie RM mózgu. Koordynaty tych celów stereotaktycznych określane są w stosunku do punktu referencyjnego, jaki stanowi środek linii międzyspoidłowej łączącej spoidło przednie ze spoidłem tylnym. Atlasy komputerowe jąder podstawy mogą być również bardzo pomocne w przypadku planowania radiochirurgicznego uszkodzenia w zakresie jąder podstawy.

Rozwój neuroobrazowania wraz z bezpieczeństwem i skutecznością metody SR przyczyniły się do uznania jej za metodę alternatywną wobec klasycznej resekcji neurochirurgicznej. Technika ta znalazła zastosowanie jako leczenie uzupełniające malformacji tętniczo-żylnych po

nieskutecznej embolizacji lub wycięciu chirurgicznym. Ponadto SR stosuje się w leczeniu niewielkich nerwiaków zlokalizowanych w kącie mostowo-mózdkowym i oponiaków zatoki jamistej. W przypadku dużych guzów podstawy czaszki, których średnica przekracza 30 mm, SR jest przeciwwskazana. Przeciwwskazanie do SR stanowi również ucisk pnia mózgu lub aparatu wzrokowego przez guz. Oponiaki sklepiści mózgu wywołujące napady padaczkowe kwalifikują się w pierwszej kolejności do wycięcia neurochirurgicznego. Stereotaktyczna radiochirurgia znalazła również zastosowanie w leczeniu wznów guzów przysadki mózgowej, gdzie wznowa guza wzrasta bocznie w stosunku do zatok jamistych i znajduje się poza zasięgiem pola operacyjnego. Stereotaktyczna radiochirurgia stosowana jest z powodzeniem w przypadku licznych niewielkich ognisk przerzutowych bez współistnienia znacznego obrzęku otaczającej tkanki mózgu. Wskazania do radiochirurgicznego leczenia ww. schorzeń są więc ściśle określone i dotyczą niewielkiego odsetka przypadków [1].

Warto przypomnieć, że *gamma-knife* był początkowo przeznaczony do leczenia chorób w neurochirurgii czynnościowej [3]. Lars Leksell, twórca radiochirurgicznego stereotaktycznego napromieniania, zastosował tę metodę leczenia u 2 chorych na neuralgię trójdzielną już w 1953 r. [3]. Hakanson po 20 latach od napromieniania tych pierwszych chorych stwierdził w tak długim okresie pooperacyjnym całkowite ustąpienie dolegliwości. Obserwacje innych autorów dotyczące zastosowania *gamma-knife* w leczeniu neuralgii trójdzielnej potwierdziły obserwacje Leksella [3,4]. Rozwój technik neuroobrazowania przyczynił się, o czym wspomniano wcześniej, do lepszego uwidocznienia celu napromieniania.

Oprócz leczenia lekoopornej neuralgii w kolejnych latach metodę radiochirurgiczną zastosowano z powodzeniem w leczeniu uciążliwego drżenia [5]. Radiochirurgiczna talamotomia stała się alternatywną metodą leczenia drżenia samoistnego i drżenia parkinsonowskiego, przede wszystkim w grupie osób starszych na stałe przyjmujących leki przeciwwkrzepliwe. Technika ta wykonywana jest wyłącznie w ośrodkach mających duże doświadczenie w stereotaktycznym leczeniu chorób ruchu. Liczba chorych leczonych za pomocą radiochirurgicznej talamotomii pozostaje stosunkowo niewielka w porównaniu z liczbą chorych leczonych za pomocą uznanej metody stereotaktycznej talamotomii bądź stymulacji Vim lub STN. Celem tej pracy poglądowej jest przedstawienie roli SR w leczeniu chorób ruchu wraz z porównaniem z klasycznymi neurochirurgicznymi metodami leczenia schorzeń sfery ruchowej człowieka.

Radiochirurgiczna talamotomia

Talamotomia bądź stymulacja Vim to uznane metody operacyjnego leczenia drżenia parkinsonowskiego, drżenia samoistnego i drżenia Holmesa. Operacja stereotaktyczna wykonywana jest w znieczuleniu miejscowym. Po wywierceniu otworu trepanacyjnego w okolicy przedczołowej do Vim wprowadza się elektrodę pozwalającą ocenić wpływ makrostymulacji na drżenie. Makrostymulacja umożliwia wywołanie tzw. zależnych od stymulacji objawów lokalizacyjnych z odnogi tylnej torebki wewnętrznej i jądra brzuszno-tylnego. Niskie napięcie prądu stymulującego wywołujące przeciwstronne skurcze mięśniowe bądź parestezje świadczą o zbyt bocznym lub zbyt tylnym położeniu elektrody stymulująco-uszkodzającej. O prawidłowym umieszczeniu makroelektrody stymulująco-uszkodzającej w Vim świadczy tzw. efekt mikrotalamotomii, polegający na zmniejszeniu lub całkowitym ustąpieniu przeciwstronnego drżenia. Efekt mikrotalamotomii związany jest z bardzo dobrą i długotrwałą kontrolą drżenia. Po teście makrostymulacji przez elektrodę stymulująco-uszkodzającą wykonuje się termolezję bądź pozostawia w Vim elektrodę do głębokiej stymulacji mózgu.

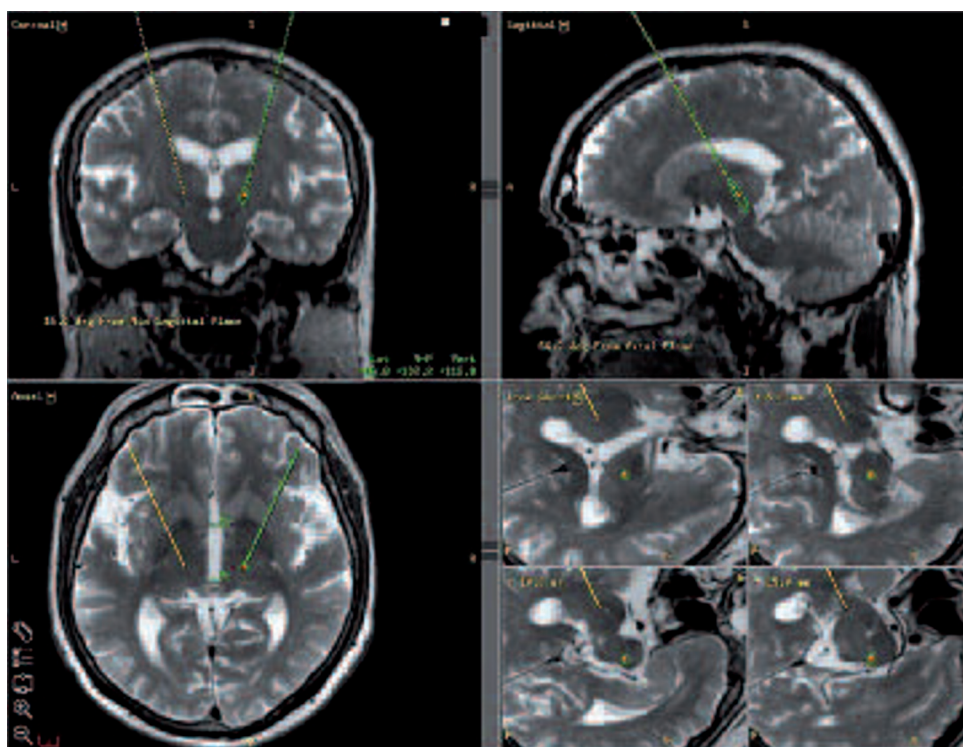
Talamotomia bądź stymulacja Vim są mało inwazyjnymi operacjami wymagającymi, jak już wspomniano, wywiercenia otworu trepanacyjnego i penetracji elektrody przez tkankę mózgu do celu stereotaktycznego, co może się wiązać z ryzykiem uszkodzenia naczynia i z krwawieniem śródmózgowym. Wprowadzenie neuronawigacji znacznie zwiększyło bezpieczeństwo metody stereotaktycznej. Neuronawigacja umożliwia zaplanowanie trajektorii stereotaktycznej od punktu wejścia na powierzchni kory mózgu do celu stereotaktycznego z przesłaniem struktur napotkanych na drodze elektrody. Planując trajektorię stereotaktyczną, należy zwrócić uwagę, aby elektroda nie krzyżowała naczyń śródmózgowych, układu komorowego i wyściółki samego układu komorowego. Postępowanie takie sprawia, że ryzyko uszkodzenia naczynia mózgowego na drodze do Vim jest stosunkowo niewielkie (ryc. 1.). Ponadto zastąpienie metody ablacyjnej metodą neuromodulacji – głębokiej stymulacji mózgu – znacznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia krwawienia podczas wykonywania termolezji. Pomimo bardzo dokładnej kontroli parametrów termolezji, takich jak czas trwania i temperatura niez izolowanej końcówki stymulująco-uszkodzającej makroelektrody, nie można przewidzieć wielkości oraz kształtu wykonanego uszkodzenia w zakresie Vim i strukturach otaczających.

Technika radiochirurgicznej talamotomii różni się pod wieloma względami od klasycznej metody stereotaktycznej talamotomii lub stymulacji Vim. Metoda ta nie wymaga wywiercenia otworu trepanacyjnego, penetracji tkanki mózgu przez elektrodę stymulująco-uszkodzającą lub implantowaną na stałe elektrodę do głębokiej stymulacji mózgu (ryc. 2.). Ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w tej metodzie zostaje zatem całkowicie wyeliminowane. Głównym ograniczeniem radiochirurgicznej talamotomii jest brak możliwości śródoperacyjnej oceny wpływu makrostymulacji na drżenie. W związku z tym decydujące znaczenie ma określenie celu stereotaktycznego – Vim – na podstawie obrazów RM mózgu. W przypadku obustronnego drżenia pewne ograniczenie talamotomii, jak również radiochirurgicznej talamotomii, stanowi konieczność operacji dwuetapowej. Jednoczesna obustronna talamotomia wiąże się z bardzo dużym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej dysfagii bądź dysfagii. Analogicznie wykonanie obustronnej radiochirurgicznej talamotomii skutkowało również częstymi powikłaniami pooperacyjnymi. W przeciwieństwie do metody ablacyjnej zaletą głębokiej stymulacji mózgu jest możliwość obustronnego wszczęcia elektrod podczas jednej sesji operacyjnej i obustronnej pooperacyjnej kontroli drżenia.

Radiochirurgiczna talamotomia różni się od klasycznej talamotomii opóźnieniem pojawienia się efektu przeciwdrżennego. Efekt mikrotalamotomii spowodowany wprowadzeniem makroelektrody staje się widoczny bezpośrednio podczas operacji. Wykonanie talamotomii związane jest ze zmniejszeniem lub całkowitym ustąpieniem drżenia bezpośrednio po operacji. Nawrót drżenia w okresie pooperacyjnym świadczy o suboptymalnym położeniu talamotomii, a przejściowy efekt przeciwdrżenny spowodowany jest obrzękiem otaczającym ognisko termoablacji. Nawrót drżenia obserwuje się najczęściej po 3 miesiącach od wykonania talamotomii. Uważa się, że w tym okresie dochodzi do całkowitego ustąpienia obrzęku. Efekt mikrotalamotomii może być widoczny po wprowadzeniu elektrody do głębokiej stymulacji mózgu. Efekt ten może się utrzymywać przez kilka miesięcy, co odracza oczywiście czas włączenia stymulacji Vim.

Zupełnie inaczej jest w przypadku radiochirurgicznej talamotomii, gdzie efekt terapeutyczny obserwuje się po 4–6 miesiącach. Ustąpienie drżenia po radiochirurgicznej talamotomii w pierwszych dobach pooperacyjnych opisywano wyjątkowo rzadko.

W przeciwieństwie do metody głębokiej stymulacji Vim, talamotomia stereotaktyczna lub radiochirurgiczna nie wiąże się z koniecznością implantacji skomplikowa-

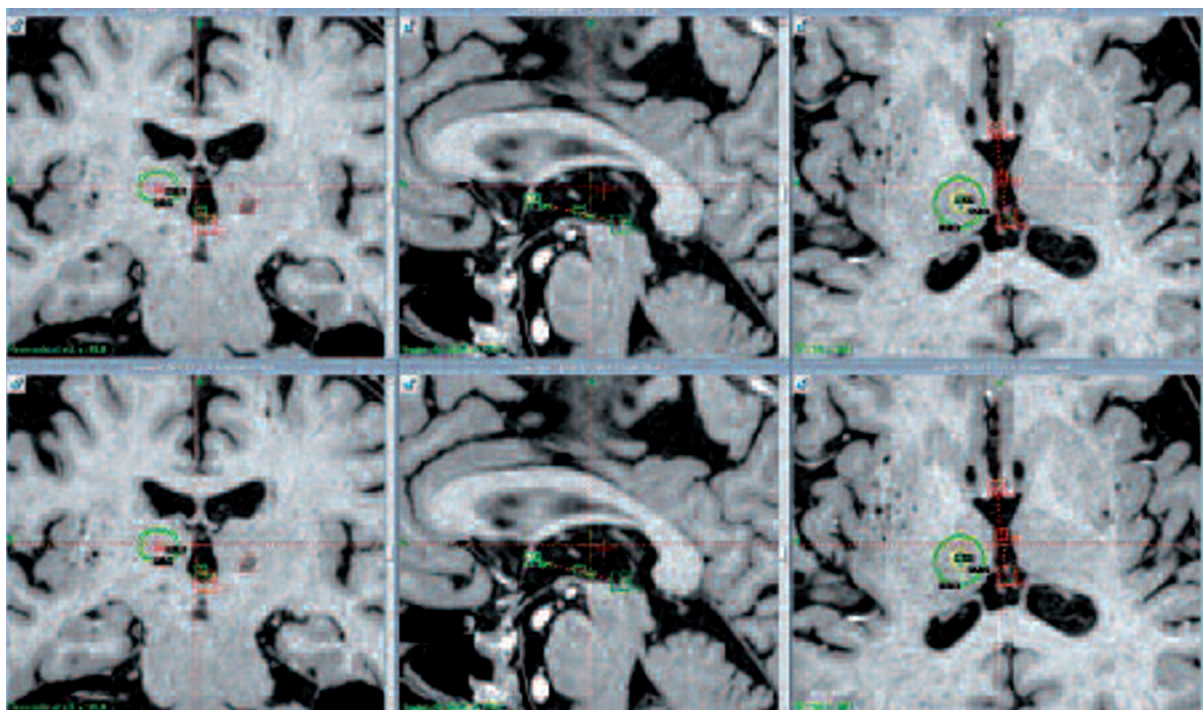


Ryc. 1. Badanie rezonansu magnetycznego mózgu w obrazach T2-zależnych w płaszczyznach czołowej, poprzecznej i strzałkowej z uwidocznieniem trajektorii stereotaktycznej od punktu wejścia (*entry point*) do celu stereotaktycznego (*stereotactic target*) – jądra brzuszego pośredniego wzgórza – w leczeniu drżenia samoistnego i drżenia parkinsonowskiego. Cel stereotaktyczny określany jest w programie neuronawigacji w stosunku do środka linii międzyspoidłowej łączącej spoidło przednie (*anterior commissure* – AC) ze spoidłem tylnym (*posterior commissure* – PC). Prześledzenie trajektorii stereotaktycznej przed wprowadzeniem elektrody stymulująco-uszkodzającej w przypadku talamotomii lub elektrody do głębokiej stymulacji mózgu w przypadku stymulacji wzgórza zmniejsza ryzyko powikłań operacji stereotaktycznej

Fig. 1. Brain MR T2-weighted images in coronal, axial, and sagittal views showing trajectory path starting at the entry point till the stereotactic target (*nucleus ventralis intermedeus thalami*) in the surgical management of essential and parkinsonian tremor. The stereotactic target is defined due to midcommissural point connecting the anterior and posterior commissures. The tracking of stereotactic trajectory before introduction of a lesional macroelectrode or a deep brain stimulation lead reduces significantly intraoperative side effects related to stereotactic procedure

nego i wciąż kosztownego zestawu do głębokiej stymulacji mózgu. Poszczególne elementy tego zestawu mogą ulec mechanicznemu uszkodzeniu lub zakażeniu. Stały rozwój metody głębokiej stymulacji mózgu związany jest z optymalizacją budowy oraz zmniejszeniem wielkości poszczególnych elementów zestawu do stymulacji, co z oczywistych względów zmniejsza ryzyko ich mechanicznego uszkodzenia. Obecnie wyjątkowo rzadko dochodzi do przedwczesnego wyczerpania wszczepionego generatora impulsów. Podawane przez niektórych autorów odsetki dysfunkcji sięgające od 3,1% do 13,8% operowanych mają znaczenie wyłącznie historyczne i były obserwowane w pierwszych latach stosowania tej metody [6,7]. Warto nadmienić, że w ostatnim czasie wprowadzone zostały doładowywane generatory impulsów, co całkowicie eliminuje konieczność ich wymiany. Pacjenci są ponadto wyposażeni w specjalny zestaw

służący do ładowania baterii generatora, jak również mają możliwość sprawdzenia poziomu naładowania baterii generatora impulsów. Do znacznego zmniejszenia liczby powikłań mechanicznego uszkodzenia dystalnego odcinka elektrody do głębokiej stymulacji przyczyniło się wprowadzenie tzw. niskoprofilowego konektora, łączącego elektrodę domózgową z łącznikiem, i wszczepianie go w okolicy ciemieniowej wraz z podsyciem do tkanki podskórnej. Te czynności znacznie zmniejszyły ryzyko przemieszczenia łącznika ku dołowi, co w wielu przypadkach skutkowało przerwaniem pozaczaszkowego odcinka elektrody do głębokiej stymulacji mózgu. Uszkodzenie takie wymagało powtórzenia operacji stereotaktycznej z wprowadzeniem nowej elektrody do celu stereotaktycznego. Takie powikłanie opisywane było w przeszłości nawet u 6% operowanych [8]. Współcześnie ryzyko wystąpienia powikłań związanych z mechanicznym



Ryc. 2. Badanie rezonansu magnetycznego mózgu w obrazach czołowych, strzałkowych i poprzecznych T1-zależnych z uwidocznieniem płaszczyzny międzyspoidłowej łączącej spoidło przednie (*anterior commissure* – AC) ze spoidłem tylnym (*posterior commissure* – PC). Określenie celu stereotaktycznego w przypadku radiochirurgicznej talamotomii opiera się wyłącznie na neuroobrazowaniu. Cel stereotaktyczny stanowi jądro bizuszne pośrednie wzgórza. Talamotomia wykonywana jest z użyciem pojedynczego 4-milimetrowego kolimatora

Fig. 2. Stereotactic magnetic resonance imaging T1-weighted images in coronal, sagittal, and axial planes after indentifying the anterior commissure AC – posterior commissure PC plane. The radiosurgical target definition is based solely on neuroimaging. The stereotactic target comprises the ventral intermediate nucleus of the thalamus. The radiosurgical thalamotomy is performed with a single 4-mm-collimator shot

uszkodzeniem poszczególnych elementów wszczepionego zestawu do głębokiej stymulacji mózgu jest bardzo małe. Ocenia się, że ryzyko przerwania elektrody w jej początkowym odcinku dotyczy tylko 1,4% wszczepionych elektrod, takie samo ryzyko dotyczy dysfunkcji wszczepionych generatorów impulsów [9,10].

Równoległe z minimalizacją poszczególnych elementów wszczepialnego systemu do głębokiej stymulacji mózgu zmniejszyła się liczba nadżerek i związanych z nimi zakażeń. Ważnym czynnikiem zmniejszającym powstanie nadżerek w okolicy otworu trepanacyjnego było zastąpienie kapturka mocującego elektrodę w otworze trepanacyjnym tzw. płaskim, niewielkim kapturkiem typu Stimlock. Obecnie ryzyko powstania nadżerek dotyczy co najwyżej 2,5%, a zakażeń 4,5% wszczepionych systemów w obserwacji wieloletniej [9,10], co oznacza, że ryzyko powikłań infekcyjnych zmniejszyło się prawie dwukrotnie, a nawet trzykrotnie w porównaniu z wcześniejszymi obserwacjami, gdzie ryzyko to oceniano na 6,1%, a nawet 15,1% [10–12]. Ze względu na skuteczność, bezpieczeństwo, możliwość jednoczesnego

wszczepienia elektrod do Vim i niewielką liczbę powikłań pooperacyjnych stymulacja Vim jest metodą z wyboru w leczeniu drżenia.

Każda z wyżej opisanych metod stereotaktycznego lub radiochirurgicznego leczenia drżenia ma swoje wady i zalety. Leczenie to podejmuje się wyłącznie po stwierdzeniu braku skuteczności farmakoterapii. W wyborze optymalnej dostępnej metody stereotaktycznej, której celem jest zlikwidowanie uciążliwego lekoopornego drżenia, decydującą rolę odgrywają wiek chorych, lateralizacja drżenia i współistniejące choroby. U osób bez współistniejących obciążeń internistycznych małoinwazyjną metodą leczenia drżenia z wyboru pozostaje talamotomia bądź stymulacja Vim. W przypadku obustronnego drżenia bez wyraźnej lateralizacji metodą z wyboru jest metoda stymulacji Vim. Talamotomię rezerwuje się dla chorych akceptujących jednostronny efekt przeciwdrżenny operacji stereotaktycznej lub dla chorych z wyraźną lateralizacją drżenia. Wiek chorych nie stanowi przeciwwskazania do przeprowadzenia jednostronnej talamotomii. Warto zaznaczyć, że powikłania po obu-

stronnych talamotomiach dotyczyły w tym samym stopniu różnych grup wiekowych i były całkowicie niezależne od wieku operowanych. W przypadku osób z licznymi obciążeniami internistycznymi, a w szczególności osób przyjmujących stale preparaty przeciwkrzepliwie, metodą z wyboru leczenia uciążliwego drżenia pozostaje radiochirurgiczna talamotomia.

Jednymi z pierwszych badaczy, którzy zastosowali SR do leczenia drżenia parkinsonowskiego i drżenia samoistnego, byli Ohye i wsp. Autorzy ci zastosowali tę technikę do wykonania przeciwstronnej talamotomii lub powtórnej talamotomii. Doświadczenia autorów dotyczą 85 chorych z drżenną postacią choroby Parkinsona (ChP) i drżeniem samoistnym. W obserwacji długoterminowej, bo sięgającej 10 lat, bardzo dobre wyniki, czyli zmniejszenie drżenia, uzyskano aż u 80% operowanych. Wyniki te są porównywalne z wynikami uzyskanymi po talamotomii stereotaktycznej w wieloletniej obserwacji [13,14]. O podobnym długotrwałym przeciwdrżennym efekcie radiochirurgicznej talamotomii donoszą Duma i wsp. W 5-letniej obserwacji w grupie 38 chorych autorzy u 24% z nich odnotowali całkowite ustąpienie drżenia, u 26% prawie całkowite ustąpienie drżenia, u kolejnych 26% znaczne zmniejszenie drżenia. Pomimo to aż u 21% leczonych radiochirurgiczna talamotomia nie wywołała żadnego efektu przeciwdrżennego [15,16]. Skuteczność stereotaktycznej talamotomii wydaje się większa niż opisana przez Dumę i wsp. Potwierdza to doniesienie Van Buren i wsp., którzy w grupie 78 chorych poddanych talamotomii u 77% operowanych uzyskali całkowite ustąpienie drżenia w bezpośredniej 3-miesięcznej obserwacji [17]. Również Kelly i Gillingham u 90% operowanych uzyskali całkowite ustąpienie drżenia w pierwszym roku po operacji [18]. Obserwacja chorych w kolejnych latach ujawniła, że po 4 latach u 86% nie stwierdzono drżenia parkinsonowskiego, a 10 lat po talamotomii 57% operowanych pozostawało wolnych od drżenia parkinsonowskiego, pomimo stałego postępu ChP [18]. W porównaniu z metodą ablacyjną lub radiochirurgiczną, metoda głębokiej stymulacji mózgu bardzo skutecznie zmniejsza drżenie parkinsonowskie lub samoistne. Potwierdzają to obserwacje Krack i wsp., którzy w grupie 15 chorych z drżenną postacią ChP pod wpływem obustronnej stymulacji STN uzyskali prawie całkowite zniesienie drżenia parkinsonowskiego. Co więcej, obustronna stymulacja STN okazała się również skuteczna w leczeniu drżenia o lokalizacji osiowej oraz innych motorycznych objawów ChP [19].

Niewątpliwie największe doświadczenie w leczeniu drżenia z zastosowaniem radiochirurgicznej talamotomii

nożem gamma mają Young i wsp. [20]. Autorzy ci retrospektywnie ocenili skuteczność tej metody w grupie 158 chorych, w tym u 102 pacjentów z drżenną postacią ChP i u 52 pacjentów z drżeniem samoistnym. Czteroletnim okresem pooperacyjnej obserwacji objęto 48% operowanych, w tym 74 chorych z drżenną postacią ChP i 16 chorych z drżeniem samoistnym. Po 4 latach od radiochirurgicznej talamotomii 59 chorych z drżenną postacią ChP i 14 chorych z drżeniem samoistnym było całkowicie wolnych od drżenia. Autorzy ci w tak dużej grupie operowanych chorych stwierdzili tylko dwa trwałe powikłania (jeden przypadek niedowładu połowiczego i jeden przypadek parestezji twarzy o niewielkim nasileniu). Tylko u jednego operowanego wystąpiło przejściowe powikłanie. Nie obserwowano wpływu radiochirurgicznej talamotomii na funkcje psychiczne leczonych. Tak bardzo dobre wyniki leczenia drżenia, przede wszystkim w grupie osób z drżeniem samoistnym, w okresie 4-letniej obserwacji uzyskane przez Younga i wsp. należy jednak traktować z pewną ostrożnością. Pooperacyjna retrospektywna ocena dotyczyła tylko 14 chorych z drżeniem samoistnym z pierwotnej 52-osobowej grupy. Świadczy to, że znaczny procent operowanych nie został objęty pooperacyjną obserwacją.

Young i wsp. opublikowali również swoje doświadczenie w leczeniu wyłącznie uciążliwego drżenia samoistnego [21]. Do grupy badanej włączono aż 172 chorych z drżeniem samoistnym, u których wykonano 214 radiochirurgicznych talamotomii. U większości chorych, bo aż u 161 z nich, autorzy zdołali przeprowadzić ocenę pooperacyjną rok po operacji. W tej grupie pacjentów wykonano 203 talamotomie (119 jednostronnych i 42 obustronne). W doświadczeniu autorów radiochirurgiczna talamotomia okazała się skuteczną metodą zmniejszania drżenia, jak również przyczyniła się znacznie do poprawy pisma i zdolności rysowania przez operowanych, co przed operacją było całkowicie niemożliwe. W tej grupie chorych autorzy odnotowali 14 objawów niepożądanych, z czego 6 przejściowych. Wszystkie objawy niepożądane związane były z nieoczekiwanym powiększeniem pierwotnego ogniska napromienianej tkanki mózgu.

O wysokiej skuteczności radiochirurgicznej talamotomii w leczeniu drżenia samoistnego donoszą Niranjan i wsp. [22]. Autorzy ci, stosując obiektywną skalę oceny drżenia *Fahn-Tölosa-Marin Tremor Rating Scale* (TRS), wykazali zmniejszenie drżenia oraz poprawę zdolności pisanania i rysowania, czyli czynności upośledzonych u chorych z posturalnym drżeniem samoistnym. Poprawa ta korelowała z całkowitym ustąpieniem drżenia u 75%

operowanych. Doświadczenia Kondziolki i wsp. potwierdzają dużą skuteczność i profil bezpieczeństwa radiocirurgicznej talamotomii. Zdaniem tych autorów metoda ta jest bardzo skuteczna i bezpieczna, przede wszystkim u pacjentów powyżej 77. roku życia. Stopień nasilenia drżenia u 26 operowanych oceniono na podstawie skali Fahn-Tolosa-Marin TRS. Po leczeniu radiocirurgicznym stopień nasilenia drżenia zmniejszył się w tej skali z 3,8 pkt do 1,7 pkt. U 69% operowanych Kondziolka i wsp. stwierdzili ustąpienie drżenia, co korelowało z poprawą zdolności pisania [23]. Spośród operowanych 90% odczuło zmniejszenie drżenia, co przyczyniło się do poprawy wykonywania codziennych aktywności. Tylko u 3 chorych nie odnotowano zmniejszenia drżenia i poprawy pisania po radiocirurgicznej talamotomii. Pojawienie się efektu przeciwdrżennego autorzy obserwowali średnio po 1–4 miesiącach. Co ciekawe, u 3 chorych zmniejszenie drżenia pojawiło się bardzo szybko, bo w ciągu 2 dni po operacji. W tej grupie operowanych powikłania pooperacyjne odnotowano tylko u 2 chorych, co stanowiło 7,7% leczonych [23]. Powikłania te obejmowały u jednego chorego niewielkiego stopnia niedowład połowiczny i zaburzenia mowy, u kolejnego chorego przejściowy niedowład połowiczny i dysfagię. Biorąc pod uwagę skuteczność i profil bezpieczeństwa oraz wiek operowanych, zdaniem Kondziolki i wsp. radiocirurgiczna talamotomia pozostaje wysoce skuteczną i bardzo bezpieczną metodą leczenia drżenia w grupie starszych chorych [23].

Istotną różnicę pomiędzy radiocirurgiczną talamotomią a klasyczną stereotaktyczną ablacją wzgórza, jak wspomniano wcześniej, stanowi odroczonego efekt terapeutyczny, widoczny najwcześniej po miesiącu lub nawet 12 miesiącach. To odroczenie w czasie efektu przeciwdrżennego tłumaczy się opóźnionym wystąpieniem martwicy popromiennej, która w nieodwracalny sposób niszczy napromienioną stereotaktycznie tkankę mózgu. Sposobem przyspieszenia efektu przeciwdrżennego jest zwiększenie pojedynczej dawki promieniowania. Do tej pory nie standaryzowano wielkości pojedynczej dawki. Stosowane dawki promieniowania wynoszą od 120 Gy do nawet 200 Gy. Duma i wsp. twierdzą, że zwiększenie dawki promieniowania przynosi lepsze efekty kliniczne, ale może się wiązać z większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Zostało to potwierdzone przez Okuna i wsp., którzy stosując pojedynczą dawkę 200 Gy w grupie 8 chorych, odnotowali znacznie większą liczbę powikłań w porównaniu z innymi autorami stosującymi pojedynczą dawkę 120–140 Gy [24]. Dotąd nie przeprowadzono badania oceniającego korelację pomiędzy

wielkością pojedynczej dawki i częstością pooperacyjnych powikłań oraz latencją efektu przeciwdrżennego. Większość autorów stosuje dawkę 140 Gy.

Kolejną różnicą pomiędzy klasyczną a radiocirurgiczną talamotomią jest odroczone ryzyko wystąpienia pooperacyjnych powikłań. Z reguły są one odroczone w czasie podobnie jak sam efekt przeciwdrżenny radiocirurgicznej talamotomii, w przeciwieństwie do klasycznej stereotaktycznej talamotomii, gdzie powikłania pooperacyjne pojawiają się w trakcie lub bezpośrednio po operacji, a bardzo rzadko w czasie odroczonego. Dlatego chorzy poddani radiocirurgicznej talamotomii powinni być rygorystycznie obserwowani nawet w odległym okresie pooperacyjnym oraz poinformowani o możliwości wystąpienia odroczonego powikłań. W obserwacji Younga i wsp. tylko u 3 spośród 74 pacjentów odnotowano powikłania pooperacyjne [20]. Ten procent powikłań jest stosunkowo niski, bo dotyczy 4% leczonych. Porównywalny jest on z liczbą powikłań stwierdzanych przez innych autorów po jednostronnej stereotaktycznej talamotomii [17–19].

Największą liczbę powikłań, o czym wspomniano wcześniej, w grupie 8 chorych poddanych radiocirurgicznej talamotomii dawką 200 Gy obserwowali Okun i wsp. [24]. Wielkość dawki napromieniania przekłada się zatem na liczbę powikłań pooperacyjnych. Okun i wsp. obserwowali całą gamę możliwych powikłań w tej grupie chorych: niedowład połowiczny, ubytki w polu widzenia, niedowład kończyny górnej, dyzartrię, hipofonię, afazję, niedoczulicę w zakresie twarzy i ręki. Tak częstych powikłań nie stwierdzali autorzy stosujący termoablację wzgórza nawet w latach 70. i 80. ubiegłego stulecia, gdzie wielkość elektrody stymulująco-uszkodzającej była znacznie większa [17–19]. Obszar ogniska popromiennej martwicy zależy od wielu czynników, do których zalicza się wielkość pojedynczej dawki, objętość napromienianej tkanki mózgu oraz czas napromieniania. Większość autorów, biorąc pod uwagę badania doświadczalne przeprowadzone na zwierzętach i własne doświadczenia kliniczne, stosuje pojedynczą dawkę napromieniania rzędu 130 Gy z zastosowaniem 4-milimetrowego kolimatora [21–23,25].

Chorzy poddani radiocirurgicznej talamotomii powinni zostać poinformowani o odroczonego efekcie przeciwdrżennym oraz o możliwości wystąpienia odroczonego powikłań. Pacjenci ci powinni zostać objęci w okresie pooperacyjnym stałą opieką leczącego neurologa i neurochirurga. Większość neurochirurgów po upływie 6 miesięcy wykonuje kontrolne badanie RM mózgu celem oceny wielkości i położenia ogniska popromiennej

martwicy. Typowy obraz po wykonaniu radiochirurgicznej talamotomii przedstawia się jako dobrze ograniczone ognisko o średnicy 4–5 mm, wzmacniające się na obwodzie, z hipointensywnym obszarem centralnym. W obrazach T2-zależnych widoczne bywa wzmocnienie sygnału, co może odpowiadać obrzękowi tkanki mózgu i jest wynikiem nagromadzenia dodatkowej ilości wody w przestrzeni wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej. U chorych, u których w odległym czasie stwierdza się objawy niepożądane, obraz pooperacyjnego RM mózgu jest odmienny i wykazuje z reguły większe ognisko popromiennego wzmocnienia kontrastowego z nieregularnym obszarem obrzęku w obrazach T2-zależnych. Analizując pooperacyjne badania RM mózgu u chorych po radiochirurgicznej talamotomii, Ohye i wsp. stwierdzili dwa typy reakcji napromienianej tkanki mózgu widoczne w obrazach RM mózgu [13,14]. Pierwszy z nich to typowy obraz z widocznym wzmacniającym się pierścieniem o średnicy 7–8 mm i towarzyszącym w obrazach T2-zależnych niewielkim obrzękiem otaczającej tkanki mózgu. Drugi typ reakcji popromiennej to obraz nieregularnego wzmocnienia rozprzestrzeniającego się w kierunku linii pośrodkowej i bocznie do granicy wzgórze – odnoga tylna torebki wewnętrznej. Ohye i wsp. analizowali wiele czynników pozaproceduralnych, takich jak wiek chorych, obecność zaniku mózgu i rozpoznanie (drżenie samoistne, drżenna postać ChP, dystonia). Stosując tę samą dawkę 130 Gy i 4-milimetrowy kolimator, autorzy ci nie mogli zidentyfikować żadnych czynników, które mogłyby sugerować wystąpienie określonego typu martwicy popromiennej widocznej w pooperacyjnych obrazach RM mózgu [13,16].

Radiochirurgiczna talamotomia pozostaje skuteczną i bezpieczną metodą leczenia drżenia samoistnego i drżenia parkinsonowskiego. Przedstawione wyżej badania potwierdzają skuteczność, a szczególnie bezpieczeństwo radiochirurgicznej talamotomii w grupie osób starszych z licznymi obciążeniami internistycznymi. Uzyskane wyniki mają charakter retrospektywnej analizy z poszczególnych ośrodków. Dotąd nie przeprowadzono wielośrodkowych badań metodą podwójnie ślepej próby oceniających skuteczność radiochirurgicznej talamotomii. Z oczywistych względów utrudnia to bezpośrednio porównanie skuteczności tej metody leczenia z wynikami uzyskanymi na drodze talamotomii bądź stymulacji Vim. Pomimo to radiochirurgiczna talamotomia pozostaje alternatywną metodą operacyjnego leczenia drżenia u osób, u których istnieją przeciwwskazania do klasycznej operacji stereotaktycznej. Do przeciwwskazań tych zalicza się leczenie antykoagulantami oraz inne

obciążenia internistyczne. Zanik mózgu, często stwierdzany u osób starszych, może stanowić nawet względne przeciwwskazanie do radiochirurgicznej talamotomii. W tych przypadkach śródoperacyjne potwierdzenie celu makrostymulacją i efektu stymulacji na drżenie wydaje się w pełni uzasadnione. Należy zwrócić uwagę, że radiochirurgiczna talamotomia powinna być przeprowadzana przez neurochirurgów mających doświadczenie w metodach ablacyjnych i neuromodulacyjnych, ponieważ cel stereotaktyczny, Vim, podczas leczenia radiochirurgicznego jest ustalany wyłącznie na podstawie neuroobrazowania.

Radiochirurgiczna palidotomia

Radiochirurgiczna palidotomia, podobnie jak talamotomia, jest małoinwazyjną metodą leczenia chorób ruchu, w szczególności ChP. Technika ta powinna się okazać skuteczna w leczeniu dyskinez płaszczykowych fazy *on*, dystonii fazy *off* i innych dokuczliwych objawów ruchowych w fazie *off*. Radiochirurgiczna palidotomia to stosunkowo rzadko wykonywana operacja w leczeniu chorób ruchu [25], a to z powodu dużej skuteczności stymulacji jądra niskowzgórzowego w leczeniu zaawansowanej ChP, jak również stosunkowo dużej liczby powikłań stwierdzanych po radiochirurgicznej palidotomii. Doświadczenia dotyczące zastosowania radiochirurgicznej palidotomii dotyczą pojedynczych przypadków lub niewielkich grup chorych. Friedman i wsp. przedstawili wyniki radiochirurgicznej palidotomii w grupie 4 chorych [26]. Dawka napromieniania GPi wynosiła 180 Gy. Tylko u jednego chorego autorzy stwierdzili zmniejszenie dyskinez, z równoczesnym pojawieniem się pooperacyjnej psychozy. Stan kliniczny pozostałych 3 chorych nie poprawił się. W innym doniesieniu Friedman i wsp. przedstawili wyniki leczenia kolejnych 2 chorych, u których przeprowadzono radiochirurgiczną palidotomię w przeciwstronnej półkuli mózgu do wcześniej wykonanej klasycznej palidotomii. Autorzy zmniejszyli dawkę napromieniania do 120–140 Gy [27]. Cel stereotaktyczny określono na podstawie koordynat wcześniej wykonanej palidotomii z mapowaniem elektrofizjologicznym w przeciwstronnej półkuli mózgu. Pomimo to u 2 chorych po operacji wystąpiły poważne powikłania w postaci niedowładu u pierwszego chorego oraz hipofonii i zaburzeń polykania u drugiego chorego. Autorzy ci w kolejnym doniesieniu przedstawili przypadek udaru niedokrwiennego jako następstwo radiochirurgicznej palidotomii. Powikłanie to należy przypisać popro-

miennemu szkliwieniu ścian naczyń mózgowych i ich następnej zakrzepicy.

Największym doświadczeniem w leczeniu zaawansowanej postaci ChP z zastosowaniem radiochirurgicznej palidotomii dysponują Young i wsp. Doświadczenia tych autorów opierają się na obserwacji 29 chorych. Szywność i spowolnienie ruchowe zmniejszyły się u prawie 2/3 operowanych. Ocena objawów ruchowych wg *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) nie została przeprowadzona w sposób zaślepiony. W raporcie tych autorów liczba komplikacji jest bardzo niewielka i dotyczy tylko jednego pacjenta, u którego 9 miesięcy po radiochirurgicznej palidotomii wystąpiło niedowidzenie połowicze [28].

Rand i wsp. przedstawili wyniki leczenia zaawansowanej ChP u 8 chorych [29]. Tylko u 4 z nich autorzy stwierdzili zmniejszenie przeciwstronnej szywności mięśniowej. U żadnego z chorych nie zaobserwowano powikłań. Okun i wsp. stwierdzili znaczny odsetek powikłań w postaci ubytków w polu widzenia, niedowładu połowiczego i dyzartrii. Autorzy ci stosowali różne dawki promieniowania – od 100 Gy do 150 Gy, a nawet 200 Gy.

W przeciwieństwie do radiochirurgicznej talamotomii, wielkość i zakres radiochirurgicznej palidotomii są trudne do przewidzenia i bardzo zmienne. Tę zmienność wielkości popromiennej martwicy w zakresie GPi najlepiej można uwidocznic na podstawie pooperacyjnych badań RM mózgu. Według Friedmana i wsp. jednym z czynników nieprzewidywalności wielkości ogniska popromiennej martwicy jest uszkodzenie drobnych przesywających naczyń tętniczych, występujących przede wszystkim w tym obszarze mózgu. Podobnego zdania są Duma i inni autorzy, którzy twierdzą, że obszar GPi może być bardzo wrażliwy na napromienianie, co wynika właśnie z obecności licznych drobnych naczyń i znacznej zawartości żelaza. Ta nieprzewidywalność wielkości popromiennej martwicy przekłada się na większą liczbę pooperacyjnych powikłań. Wszystko to sprawiło, że radiochirurgiczna palidotomia nie znalazła szerokiego zastosowania w leczeniu zaawansowanej ChP. Palidotomia wykonywana klasyczną metodą ablacyjną jest bardziej skuteczna, a obszar poddany termolezji bardziej przewidywalny, nie wspominając o możliwościach śródoperacyjnej oceny wpływu makrostymulacji na objawy ruchowe ChP. Kolejnym czynnikiem, który odwrócił uwagę neurochirurgów od tego celu stereotaktycznego, było wprowadzenie metody głębokiej stymulacji mózgu, szczególnie obustronnej stymulacji STN.

Radiochirurgiczna subtalamotomia

Począwszy od początku lat 90. ubiegłego stulecia, obustronna stymulacja STN okazała się najbardziej skuteczną formą operacyjnego leczenia zaawansowanej ChP powikłanej objawami niepożądanymi przewlekłej dopaterapii [30–33]. Skuteczność obustronnej stymulacji STN potwierdza wiele publikacji zarówno w obserwacji krótkoterminowej, jak i wieloletniej z zagranicy i Polski [30–37]. Bezsporną zaletą obustronnej stymulacji STN jest możliwość wszczepienia elektrod do obu półkul mózgu podczas jednej operacji, co zapewnia symetryczne ustąpienie objawów ChP. Wprowadzając elektrodę do celu stereotaktycznego, nie wykonuje się ponadto nieodwracalnego termicznego uszkodzenia w strukturach głębokich mózgu u chorego z postępującą chorobą neurodegeneracyjną, jaką jest ChP. Stosując metodę termoablacji, trudno jest wykonać wybiórcze uszkodzenie samego STN bez równoczesnego uszkodzenia struktur obszaru podwzgórzowego, takich jak pęczek wzgórzowy czy strefa niepewna. Paradoksalnie, uszkodzenie tych struktur może jednak chronić przed wystąpieniem pooperacyjnego hemibalizmu [39,40]. Stwierdzono, że u chorych, u których termoablacja była ograniczona do samego STN, hemibalizm występował częściej niż u chorych z uszkodzeniem ww. struktur otaczających STN [39,40]. Wszystko to sprawia, że jednoetapowa lub dwuetapowa obustronna operacja ablacyjna na STN przeprowadzana jest wyjątkowo rzadko. Nieliczne prace potwierdzają skuteczność subtalamotomii. Autorzy kubańscy, którzy wykonali obustronne subtalamotomie w grupie 18 chorych, w 16-miesięcznym okresie pooperacyjnej obserwacji stwierdzili zmniejszenie o 58% objawów ruchowych wg części III UPDRS w fazie *off* [41]. U 3 chorych autorzy ci odnotowali poważne powikłania w postaci ruchów choreoatetotycznych, dyzartrii i zaburzeń stabilności postawy. Objawy te ustąpiły spontanicznie u wszystkich chorych po 6 miesiącach.

O podobnej skuteczności subtalamotomii donoszą badacze angielscy [42]. Ich doświadczenie opiera się na obserwacji 39 chorych, u których przeprowadzono 50 subtalamotomii. Po jednostronnej subtalamotomii autorzy odnotowali zmniejszenie o 46% objawów ruchowych wg UPDRS 2 lata po operacji [42]. Ponadto dobową dawkę lewodopy została zmniejszona o połowę. Powikłania odnotowano tylko u 2 chorych. Jeden z pacjentów doznał krwotoku śródczaszkowego, a u kolejnego chorego stwierdzono przejściowy, bo trwający 3 miesiące, hemibalizm. W przeciwieństwie do subtalamotomii,

w piśmiennictwie światowym istnieje tylko jeden opis przypadku chorej poddanej radiochirurgicznej subtalamotomii, u której wcześniej wykonano klasyczną palidotomię [43]. Wielkość dawki wynosiła 120 Gy i użyto 4-milimetrowego kolimatora. Operację radiochirurgiczną chora zniosła bez powikłań. Po 42-miesięcznym okresie pooperacyjnym punktacja UPDRS wynosiła 11 pkt, w porównaniu z 28 pkt przed radiochirurgiczną subtalamotomią. Z oczywistych względów trudno jest określić skuteczność i profil bezpieczeństwa jednostronnej radiochirurgicznej subtalamotomii na podstawie pojedynczego operowanego przypadku. Nie wyklucza to zastosowania w przyszłości tej metody radiochirurgicznego wykonania uszkodzenia u osób starszych z wyraźną lateralizacją objawów ChP.

Podsumowanie

Bez wątplenia głęboka stymulacja mózgu to obecnie najbardziej bezpieczna i najbardziej skuteczna metoda operacyjnego leczenia ChP, drżenia samoistnego i dystonii. Technika ta jest w pełni odwracalna i powoli wypiera całkowicie metody ablacyjne, coraz rzadziej stosowane w leczeniu chorób ruchu. Klasyczne operacje stereotaktyczne są metodami małoinwazyjnymi. Nie wszyscy chorzy, szczególnie osoby starsze z licznymi obciążeniami kardiologicznymi, mogą jednak tolerować nawet małoinwazyjną operację stereotaktyczną. Metoda SR okazała się skuteczna w leczeniu drżenia samoistnego u osób starszych, jak również drżennej postaci ChP z wyraźną lateralizacją objawów. Pooperacyjne badania RM mózgu po radiochirurgicznej talamotomii wykazały charakterystyczne zmiany popromienne. Radiochirurgiczna palidotomia okazała się mało skuteczną. W przypadku radiochirurgicznej palidotomii trudno jest przewidzieć wielkość ogniska popromiennej nekrozy, co przekłada się na znaczną liczbę powikłań pooperacyjnych. Ponadto obustronna stymulacja STN okazała się najbardziej skuteczną metodą operacyjnego leczenia zaawansowanej ChP. Spowodowało to całkowite zaprzestanie przeprowadzania radiochirurgicznych palidotomii. W piśmiennictwie światowym odnotowano tylko jeden przypadek radiochirurgicznej subtalamotomii. Ten cel stereotaktyczny zarezerwowany jest współcześnie wyłącznie dla metody neuromodulacyjnej. Podsumowując, można stwierdzić, że radiochirurgiczna talamotomia stanowi alternatywną metodę operacyjnego leczenia drżenia u osób starszych, z licznymi obciążeniami internistycznymi. Kandydatami do leczenia

radiochirurgicznego chorób ruchu, w szczególności drżenia, są osoby, które nie wyrażają zgody na klasyczną operację stereotaktyczną i akceptują odroczonego efekt radiochirurgicznej talamotomii.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Ząbek M. Zarys neurochirurgii. PZWL, Warszawa 1999.
2. Lunsford D.L., Sheehan P.J. Intracranial stereotactic radiosurgery. *Thieme Medical Publishers*, New York 2010.
3. Leksell L. Cerebral radiosurgery gamma thalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scand* 1968; 134: 585-595.
4. Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand* 1971; 137: 311-314.
5. Friehs G.M., Park M.C., Goldman M.A. i wsp. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus* 2007; 23: 1-8.
6. Oh M.Y., Abosch A., Kim S.H. i wsp. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50: 1268-1274.
7. Lyons K.E., Wilkinson S.B., Overman J. i wsp. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 2004; 63: 612-616.
8. Blomstedt P., Hariz M.I. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten years experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 1061-1064.
9. Constantoyannis C., Berk C., Honey C.R. i wsp. Reducing hardware-related complications of deep brain stimulation. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 194-200.
10. Doshi K. Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2011; 89: 89-95.
11. Beric A., Kelly P.J., Rezai A. i wsp. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 73-78.
12. Hamani C., Lozano A.M. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a review of the published literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 248-251.
13. Ohye C., Shibasaki T., Sato S. i wsp. Gamma-knife thalamotomy for movement disorders: evaluation of the thalamic lesion and clinical results. *J Neurosurg* 2005; 102 (supl.): 234-240.
14. Ohye C. Use of selective thalamotomy for various kinds of movement disorders, based on basic studies. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 75: 54-65.
15. Duma C.M., Jacques D., Kopyov O.V. i wsp. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five year experience. *J Neurosurg* 1988; 88: 1044-1049.
16. Duma C.M., Jacques D., Kopyov O.V. i wsp. The treatment of movement disorders using gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1999; 10: 379-389.

17. Van Buren J., Choh-Luh L., Shapiro D. i wsp. A qualitative and quantitative evaluation of Parkinsonians three to six years following thalamotomy. *Confin Neurol* 1973; 35: 202-235.
18. Kelly P.J., Gillingham F.J. The long-term results of stereotactic surgery and L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1980; 53: 332-337.
19. Krack P., Pollak P., Limousin P. i wsp. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor on Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1675.
20. Young R.F., Jacques D., Mark R. i wsp. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long term results. *J Neurosurg* 2000; 93 (supl. 3): 128-135.
21. Young R.F., Li F., Vermeulen S. i wsp. Gamma knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long term results. *J Neurosurg* 2010; 112: 1311-1317.
22. Niranjan A., Kondziolka D., Baser S. i wsp. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology* 2000; 55: 443-446.
23. Kondziolka D., Ong J.G., Lee J.Y. i wsp. Gamma knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 2008; 108: 271-279.
24. Okun M.S., Stover N.P., Subramanian T. i wsp. Complications of gamma knife surgery for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1995-2002.
25. Young R.F., Shumway-Cook A., Vermeulen S.S. i wsp. Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorders surgery. *J Neurosurg* 1998; 89: 183-193.
26. Friedman D.P., Goldman H.W., Sanes J.N. i wsp. Gamma knife pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 535-538.
27. Friedman D.P., Goldman H.W., Flanders A.E. i wsp. Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation-preliminary experience. *Radiology* 1999; 212: 143-145.
28. Young R.F., Shumway-Cook A., Vermeulen S.S. i wsp. Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery. *J Neurosurg* 1998; 89: 183-193.
29. Rand R.W., Jacques D.B., Melbey R.W. i wsp. Gamma knife thalamotomy and pallidotomy in patients with movement disorders: preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 61: 65-92.
30. Limousin P., Krack P., Pollak P. i wsp. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-1111.
31. Ashkan K., Wallace B., Bell B.A. i wsp. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 1993-2003: where are we 10 years on? *Br J Neurosurg* 2004; 18: 19-34.
32. Herzog J., Volkmann J., Krack P. i wsp. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1332-1337.
33. 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.
34. Kleiner-Fisman G., Fisman D.N., Sime E. i wsp. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003; 99: 489-495.
35. Ząbek M., Sobstyl M., Koziara H. Głęboka stymulacja jądra pośredniego Vim wzgórze w leczeniu drżenia parkinsonowskiego. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 437-446.
36. Ząbek M., Sobstyl M., Koziara H. Obustronna głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego w operacyjnym leczeniu choroby Parkinsona. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 447-457.
37. Ząbek M., Sobstyl M., Koziara H. i wsp. Obustronna głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Doświadczenia własne w obserwacji pięcioletniej. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 3-12.
38. Vidakovic A., Dragasevic N., Kostic V.S. Hemibalism: report of 25 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 945-949.
39. Patel N.K., Heywood P., O'Sullivan K. i wsp. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1136-1145.
40. Sellal F., Hirsch E., Lisovoski F. i wsp. Contralateral disappearance of parkinsonian signs after subthalamic hematoma. *Neurology* 1992; 42: 255-256.
41. Alvarez L., Macias R., Lopez G. i wsp. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long term response. *Brain* 2005; 128: 570-583.
42. Gill S.S., Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1224.
43. Keep M.F., Mastrofrancesco L., Erdman D. i wsp. Gamma knife subthalamotomy for Parkinson's disease: the subthalamic nucleus as a new radiosurgical target. Case report. *J Neurosurg* 2002; 97: 592-599.