

Przyczyny dyskwalifikacji pacjentów z chorobą Parkinsona z leczenia za pomocą głębokiej stymulacji mózgu

Marzena Zaborowska, Michał B. Rakoca, Sławomir Wawrzyniak, Zdzisław Maciejek

Klinika Neurologiczna 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Choroba Parkinsona jest schorzeniem zwyrodnieniowym ośrodkowego układu nerwowego, w którym dochodzi do zmniejszenia aktywności układu dopaminergicznego, z towarzyszącymi zaburzeniami czynności wielu innych układów neuroprzekaźnikowych w jądrach podstawy i ich połączeniach. Choroba ma charakter postępujący i mimo stosowanego leczenia po pewnym czasie prowadzi do znacznego inwalidztwa. Po wyczerpaniu możliwości modyfikacji leczenia farmakologicznego u niektórych chorych można rozważyć leczenie neurochirurgiczne, którego celem jest poprawa jakości ich życia.

Celem pracy była analiza najczęstszych przyczyn dyskwalifikacji z leczenia neurochirurgicznego za pomocą głębokiej stymulacji mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona w Klinice Neurologicznej 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy. Analizą objęto 54 osoby z chorobą Parkinsona, w tym 38 mężczyzn i 16 kobiet, w wieku 48–82 lat, badanych w latach 2012–2014. Kryteriami dyskwalifikacji z leczenia neurochirurgicznego były: wiek powyżej 70 lat, czas trwania choroby krótszy niż 5 lat oraz ponad 15 lat, niewystarczająca odpowiedź na lewodopę (poprawa stanu ruchowego w fazie *on* w porównaniu z fazą *off* w III cz. UPDRS < 33%), poprawa stanu klinicznego po modyfikacji leczenia farmakologicznego, stwierdzenie otępienia lub innych zaburzeń psychicznych, w tym depresyjnych, a także istotnych zmian naczyniopochodnych w strukturach podkorowych mózgu oraz zanik korowy mózgowia

w badaniu rezonansu magnetycznego. Najczęstszą przyczyną braku kwalifikacji do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu były istotne zmiany naczyniopochodne w mózgowiu, co stwierdzono u 9 kobiet (56,2%) i 15 mężczyzn (39,4%). Drugą najczęstszą przyczyną w obu populacjach były nasilone zaburzenia depresyjne — u 6 kobiet (37,5%) i 14 mężczyzn (36,8%). Do leczenia operacyjnego chorych kwalifikował lekarz prowadzący; decyzja ta nie wynikała z sugestii chorego ani jego rodziny.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 103–106

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, głęboka stymulacja mózgu, zespół parkinsonowski

Wprowadzenie

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinsons' disease*) jest schorzeniem neurozwyrodnieniowym, w przebiegu którego dochodzi do postępującego deficytu komórek dopaminowych istoty czarnej śródmózgowia. Jest to proces wieloletni, początkowo bezobjawowy. W przypadku obniżenia wartości dopaminy do około 30% normy pojawiają się tak zwane objawy osiowe PD. Są to głównie bradykinezja, sztywność mięśniowa i drżenie spoczynkowe. Przyczynę tych zaburzeń ruchowych stanowi zmniejszenie dopływu bodźców dopaminergicznych z części zbitej istoty czarnej do prądkowia. Celem leczenia PD jest uzupełnienie niedoboru endogennej dopaminy i w rezultacie przywrócenie zaburzonej równowagi w układzie czarnoprądkowiu. W farmakoterapii „złotym standardem” pozostaje suplementacja lewodopy. Stosuje się również inne leki, między innymi agonistów receptorów

Adres do korespondencji:

lek. Michał Rakoca

Klinika Neurologiczna

10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką

ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz

tel.: 261 416 146, faks: 261 416 147

e-mail: mrakoca@op.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 103–106

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica

dopaminowych, inhibitory transferazy katechol-O-metylowej oraz leki cholinolityczne. Po kilku latach stosowania lewodopy mogą wystąpić zmniejszenie reakcji na lek i objawy niepożądane (np. dyskinezy). Uzupełnieniem leczenia zachowawczego jest postępowanie chirurgiczne [1–3]. Głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) to jedna z metod leczenia zaawansowanej PD. Wysoka skuteczność DBS oraz stosunkowo rzadkie objawy niepożądane sprawiają, że stymulacja jądra niskowzgórzowego (STN, *subthalamic nucleus*) jest postrzegana jako najlepsza metoda inwazyjnego leczenia chorych z PD [4]. Pacjent z PD jest odpowiednim kandydatem do leczenia operacyjnego tylko wtedy, gdy korzyść wynikająca z zabiegu jest dla niego większa niż potencjalne niekorzystne konsekwencje związane z tą procedurą [5]. Celem pracy było przeanalizowanie najczęstszych przyczyn dyskwalifikacji z leczenia neurochirurgicznego za pomocą DBS u pacjentów z PD hospitalizowanych w Klinice Neurologicznej 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy w latach 2012–2014.

Materiały i metody

Analizie poddano 54 chorych z PD — 38 mężczyzn i 16 kobiet w wieku 48–82 lat. Były to osoby skierowane do Kliniki Neurologicznej 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy z różnych ośrodków w Polsce w celu oceny przebiegu choroby oraz ewentualnej korekty farmakoterapii i kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego. Kryteriami wyłączenia z leczenia neurochirurgicznego były: wiek powyżej 70. roku życia, czas trwania choroby krótszy niż 5 lat oraz dłuższy niż 15 lat, niewystarczająca odpowiedź na lewodopę (oceniana za pomocą różnicy punktacji w III cz. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* [UPDRS] w stanach *on* i *off* < 33%), poprawa stanu chorych po modyfikacji leczenia farmakologicznego związana z zastosowaniem leków z innych grup (najczęściej chorzy stosowali wcześniej monoterapię), obecność otępienia lub innych zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń depresyjnych potwierdzonych w badaniu neuropsychologicznym, stwierdzenie istotnych zmian naczyniopochodnych w postaci licznych ognisk niedokrwiennych w strukturach podkorowych ośrodkowego układu nerwowego, zanik korowy mózgowia w badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Stan kliniczny chorych oceniano między innymi według skali Hoehn–Yahra oraz UPDRS.

Wyniki

Chorych badanych w latach 2012–2014 podzielono na dwie grupy — pierwszą (I) liczącą 38 mężczyzn w średnim wieku $62,2 \pm 6,3$ roku i drugą (II) złożoną z 16 kobiet w średnim wieku $64,9 \pm 12,0$ roku. Średni czas trwania choroby i jednocześnie okres stosowania w leczeniu lewodopy wynosił, odpowiednio, w grupie I — $7,8 \pm 4,24$ roku, a w grupie II — $6,0 \pm 7,0$ lat. W grupie I najczęstsza przyczyna dyskwalifikacji wiązała się z nieprawidłowościami stwierdzanymi w badaniu MR mózgowia pod postacią istotnych zmian naczyniopochodnych (15 mężczyzn, tj. 39,4%). Drugim najczęstszym powodem dyskwalifikacji były nasilone zaburzenia depresyjne różnicowane z depresją stanu *off* (14 mężczyzn, tj. 36,8%), a kolejnym — stwierdzenie zaniku korowego w badaniu MR mózgowia (u 34,2% badanych). U 12 mężczyzn, tj. 31,5%, obserwowano zdecydowaną poprawę stanu klinicznego po modyfikacji leczenia farmakologicznego z podawaniem leków dotychczas niestosowanych u tych chorych. Taka sama liczba pacjentów w grupie I przekroczyła 70. rok życia. U 10 chorych w tej samej grupie rozpoznano zespół otępienny (26,3%). Niewystarczającą odpowiedź na lewodopę stwierdzono u 9 mężczyzn, co stanowiło 23,6% badanych. U 4 chorych z grupy I okres obserwacji był zbyt krótki, tj. krótszy niż 5 lat, a u 4 przekraczał 18 lat.

W grupie kobiet najczęstszą przyczyną niezakwalifikowania do leczenia neurochirurgicznego metodą DBS były także istotne zmiany naczyniopochodne w mózgowiu w badaniu MR, co dotyczyło 9 z nich (56,2%). Drugim powodem dyskwalifikacji były nasilone zaburzenia depresyjne (6 pacjentek, tj. 37,5%). Z powodu zbyt krótkotrwałego leczenia farmakologicznego, tj. mniej niż 5 lat, zdyskwalifikowano 5 pacjentek, co stanowiło 31,2% badanych. Tyle samo kobiet przekroczyło 70. rok życia. Zanik korowy mózgowia w badaniu MR stwierdzono u 5 chorych i także u 5 kobiet wykazano słabą odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku punktacji w UPDRS w stanach *off* i *on* < 33%). U 4 kobiet (20,5%) stwierdzono poprawę stanu klinicznego po modyfikacji leczenia farmakologicznego, natomiast zespół otępienny występował u 3 badanych (18,7%). Biorąc pod uwagę obie grupy, kobiet i mężczyzn, najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji z zabiegu neurochirurgicznego metodą DBS były istotne zmiany naczyniopochodne oraz nasilone zaburzenia depresyjne. Nieprawidłowości w obrazie MR wiązały się z dłuższym czasem trwania objawów,

wystąpieniem zespołu otępiennego i niewystarczającą odpowiedzią na lewodopę — zarówno w grupie mężczyzn, jak i kobiet.

Dyskusja

Istotą PD jest zanik istoty czarnej śródmózgowia i obumieranie neuronów dopaminowych układu czarnoprążkowiowego. Konsekwencją tych zmian jest obniżenie stężenia dopaminy w istocie czarnej z nieefektywną stymulacją receptorów dopaminowych. Sposób leczenia zależy od klinicznego zaawansowania choroby [4]. Od ponad 40 lat stosowanie lewodopy niezmiennie pozostaje „złotym standardem” w PD. Wiąże się ono jednak z pojawianiem się różnych zaburzeń ruchowych (np. dyskinez płasawicznych), które występują u około 30% pacjentów już po 2 latach przyjmowania lewodopy [6]. Częściej dotyczy to młodszych pacjentów i osób, u których są stosowane większe dawki leku [7, 8]. Niedoskonałość leczenia farmakologicznego oraz występowanie uciążliwych objawów niepożądanych mogą stanowić jedną z przesłanek skłaniających do leczenia inwazyjnego [4]. Głęboka stymulacja mózgu jest jedną z metod leczenia zaawansowanej PD. Wysoka skuteczność takiego leczenia oraz stosunkowo rzadkie objawy i działania niepożądane sprawiają, że stymulację STN można uznać za najlepszą obecnie metodę leczenia operacyjnego PD [4]. Elektrody stymulujące wszczepia się do struktur podkorowych — najczęściej do STN, rzadziej do części wewnętrznej gałki bladej (GPi, *globus pallidus internus*) lub jądra brzuszego pośredniego wzgórza (VIM, *ventral intermediate thalamic nucleus*) [9]. Wybór celu zależy od wielu czynników, zwłaszcza od dominujących objawów ruchowych, a także od współistniejących objawów pozaruchowych [10]. Pacjent z PD może się kwalifikować do zabiegu DBS tylko wtedy, gdy płynąca z zabiegu korzyść przewyższa potencjalne działania niepożądane [5]. Podstawowym wskazaniem do rozważenia DBS jest zaawansowana PD z nasilonymi, opornymi na dotychczasowe leczenie farmakologiczne, powikłaniami ruchowymi, ale wciąż z dobrą odpowiedzią na lewodopę [5, 10–13]. Istnieje wiele przeciwwskazań do zabiegu DBS, spośród których najistotniejszymi wydają się upośledzenie funkcji poznawczych i zaburzenia psychiczne. Nie należy operować chorych, u których rozpoznanie PD budzi wątpliwości ani tych, u których nie obserwuje się co najmniej 33-procentowej poprawy sprawności ruchowej po podaniu lewodopy [9–12, 14, 15]. W praktyce po

przeprowadzeniu wymaganych procedur kwalifikacyjnych 3–40% chorych wstępnie kierowanych na zabieg DBS nie kwalifikuje się do tego rodzaju terapii [5]. Kryteriami wyłączenia z leczenia neurochirurgicznego są: wiek powyżej 70 lat, czas trwania choroby krótszy niż 5 lat oraz przekraczający 15 lat, niewystarczająca odpowiedź na lewodopę, poprawa stanu klinicznego chorych po modyfikacji leczenia farmakologicznego z zastosowaniem różnych grup leków, obecność otępienia lub innych zaburzeń psychicznych, w tym depresyjnych, współistniejące inne poważne choroby, istotne zmiany w jądrach podstawy, nasilony zanik korowy w badaniu MR mózgowia oraz brak świadomej zgody chorego na zabieg. W zmodyfikowanych zaleceniach Defer i wsp. [11] przy kwalifikacji do DBS uwzględniono również zdolność chorego do odbycia zabiegu, współpracę w okresach okołoperacyjnym i pooperacyjnym, odległość miejsca zamieszkania chorego od ośrodka leczącego oraz realistyczne oczekiwania chorego i jego rodziny. Dla powodzenia zabiegu DBS kluczowa jest staranna, zindywidualizowana kwalifikacja chorych. Niektórzy pacjenci mają uciążliwe dyskinezy już w przypadku stosowania niewielkich dawek lewodopy, u innych zaś objawy niepożądane występują przy podawaniu większych dawek agonistów dopaminy. Koniecznym warunkiem w kwalifikacji do DBS jest minimum 5-letni okres obserwacji chorego, gdyż w tym czasie zwykle udaje się wykluczyć atypowe postacie parkinsonizmu. Przy kwalifikacji do DBS należy zwrócić uwagę na zmiany otępienne, stopień zaburzeń emocjonalnych oraz depresję, ze względu na obserwowane niekiedy po zabiegu zaburzenia nastroju, a nawet próby samobójcze. Badania neuroobrazowe pomagają w dyskwalifikacji z DBS chorych z parkinsonizmem atypowym, umożliwiając ocenę stopnia zaniku i nasilenia zmian w istocie białej.

W opisywanym badaniu oceniono łącznie 54 pacjentów z PD, którzy przebywali w Klinice Neurologicznej 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w latach 2012–2014 i nie zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego. Uwzględniając obie grupy, kobiet i mężczyzn, najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji były istotne zmiany naczyniopochodne w badaniu MR. Kolejną przyczyną były nasilone zaburzenia depresyjne. Zarówno u kobiet, jak i mężczyzn nieprawidłowości w badaniu MR mózgowia wiązały się dłuższym czasem trwania choroby, współistnieniem zespołu otępiennego i korelowały z niewystarczającą odpowiedzią na lewodopę.

Podsumowanie

Najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji z zabiegu DBS w DP są istotne zmiany naczyniopochodne w ośrodkowym układzie nerwowym w badaniu MR mózgowia oraz nasilone zaburzenia depresyjne. Nieprawidłowości w MR wiążą się z dłuższym czasem trwania choroby, współistnieniem zespołu otępiennego i korelują z niewystarczającą indywidualną odpowiedzią na lewodopę.

W analizie kwalifikacji chorych z PD do leczenia operacyjnego przeprowadzonej w Klinice

Neurologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy w latach 2003–2004, najczęstszymi przyczynami dyskwalifikacji z DBS były niewykorzystanie możliwości leczenia farmakologicznego oraz zaburzenia depresyjne. We wcześniejszym okresie decyzję o skierowaniu na zabieg DBS podejmowano często od presją chorego lub jego rodziny [16]. Obecnie kwalifikacja do takiego leczenia wynika przede wszystkim ze wskazań lekarskich.

PIŚMIENNICTWO

1. Gibb W.R.G., Lees A.J. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 388–396.
2. Huber S.J., Cummings J.L. Parkinson's disease: neurobehavioral aspects. Oxford University Press, New York 1992.
3. Kish S.J., Shannak K., Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 876–880.
4. Friedman A. Choroba Parkinsona — mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie. Wydawnictwo Czelej, Warszawa 2005: 197–215.
5. Ropiano L., Rizzone M., Bergamasco B. i wsp. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus w PD: an analysis of the exclusion casus. *J. Neurol. Sci.* 2002; 195: 167–170.
6. Holloway R., Shoulson I., Fahn S. i wsp. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1044–1053.
7. Kostic V., Przedborski S., Flaster E., Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young — onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 202–205.
8. Schrag A., Ben-Sholmo Y., Brown R., Marsden C., Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited—clinical features, natural history, and mortality. *Mov. Disord.* 1998; 13: 885–894.
9. Machado A.G., Deogaonkar M., Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: Patient selection and technical options. *Clev. Clin. J. Med.* 2012; 79 (supl. 2): S19–S24.
10. Ząbek M., Sławek J., Harat M. i wsp. Stymulacja mózgu i rdzenia kręgowego w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz zespołów bólowych — podstawy teoretyczne i zalecenia praktyczne. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40: 1–9.
11. Defer G.L., Winder H., Marie R.M. i wsp. Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies In Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). *Mov. Disord.* 1999; 4: 572–584.
12. Saint-Cyr J.A., Albanese A. STN DBS in PD: selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. *Neurology* 2006; 12: 1799–1800.
13. Von V., Kubu C., Krack P. i wsp. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov. Disord.* 2006; 21 (supl. 14): S305–S326.
14. Lang A.E., Houeto J.L., Krack P. i wsp. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov. Disord.* 2006; 21 (supl. 14): S171–S196.
15. Okun M.S., Forte K.D. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time Has come to Taylor DBS targets. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 1847–1857.
16. Tomczyk M., Betscher E. Analiza kwalifikacji chorych z chorobą Parkinsona do leczenia operacyjnego. *Aktual. Neurol.* 2007; 7: 40–44.