

---

# Gilioji galvos smegenų stimuliacija sergantiesiems Parkinsono liga

---

**A. Radžiūnas\***

**J. Šidiškis\***

**M. Urbonas\***

**K. Skauminas\*\***

**S. Lukoševičius\*\*\***

*\*LSMUL Kauno klinikų  
Neurochirurgijos skyrius  
Stereotaksijos ir funkcinės  
neurochirurgijos sektorius*

*\*\*LSMUL Neuromokslų institutas  
Neuroonkologijos ir  
genetikos laboratorija*

*\*\*\*LSMUL Kauno klinikų  
Radiologijos klinika  
Tomografijų skyrius*

**Santrauka.** Gilioji galvos smegenų stimuliacija dėl Parkinsono ligos yra taikoma apie 30 metų. Šis gydymo būdas tinka sergantiesiems idiopatine Parkinsono liga ir atsiradus levodopos terapijos šalutiniams poveikiams. Pagal vyraujančius simptomus, giluminiai elektrodai implantuojami į subtaliامينius branduolius ar vidinius blyškiuosius branduolius. Ligoniai operuojami naudojant stereotaksinę sistemą.

Šis straipsnis yra skirtas priminti gydytojams neurologams apie giliają smegenų stimuliaciją, lengvinant Parkinsono ligos simptomus. Trumpai apžvelgiamos indikacijos, ligonių atrinkimo kriterijai, kontraindikacijos, implantavimo chirurginė technika ir neuromoduliacijos principai. Straipsnio pabaigoje pateikiami duomenys ir gydymo rezultatai apie Lietuvoje išoperuotus ligonius, kuriems pradėta nuolatinė subtaliامينių branduolių stimuliacija.

*Išvados.* Per metus subtaliامينių branduolių stimuliacija yra efektyvi kontroliuojant motorinius Parkinsono ligos simptomus.

**Raktažodžiai:** STN stimuliacija, STN DBS, Parkinsono liga, motoriniai simptomai.

Neurologijos seminarai 2013; 17(55): 13-16

---

Jau apie 30 metų Parkinsono ligos simptomams palengvinti šalia gydymo vaistais yra taikoma gilioji smegenų stimuliacija (tarp gydytojų geriau žinomas angliškais trumpinys – DBS), pasirinktinai stimuliuojant subtaliامينius branduolius (STN) ar vidinius blyškiuosius branduolius (Gpi). Šiuo metu Parkinsono liga sergantiems ligoniams pasaulyje yra implantuota daugiau kaip 50 000 neurostimuliatorių. Lietuvoje ši efektyvi terapija pradėta taikyti nuo 2010 metų. LSMUL Kauno klinikų Neurochirurgijos skyriuje Stereotaksijos ir funkcinės neurochirurgijos sektoriuje 11 ligonių į subtaliامينius branduolius (STN), kartu su neurostimuliatoriumi, implantuoti giluminiai elektrodai. Nors mūsų patirtis ir menka, tačiau leidžia drąsiai teigti, kad tai ypač efektyvi terapija, tinkamai atrinktiems Parkinsono ligoniams mažinanti neįgalumą ir gerinanti gyvenimo kokybę. Šio straipsnio tikslas – supažindinti ar priminti gydytojams, dirbantiems su Parkinsono liga sergančiais ligoniais, šį gydymo būdą ir pasidžiaugti, kad ir Lietuvos ligoniai gali gauti visapusišką pagalbą.

## GILIOJI GALVOS SMEGENŲ STIMULIACIJA – KAS TAI YRA?

Patofiziologiškai Parkinsono liga yra dažniausia hipokinetinė liga, sukeliama dopaminerginių nigrostriatinių jungčių degeneracijos. Kliniškai tai pasireiškia akinezija, bradikinezija, rigidiškumu, ramybės tremoru ir posturaliniu nestabilumu. Iš pradžių Parkinsono liga gydoma levodopos agonistais, ligai progresuojant pradedama taikyti ir kombinuota levodopos terapija. Praėjus 5–10 metų nuo levodopos terapijos pradžios, šio vaisto poveikis į motoriką mažėja, todėl didinama efektyvi dozė, dėl ko atsiranda komplikacijos – diskinezijos, ryškėja „on-off“ periodai. Progresuojant ligai, kartu vystosi ne tik motoriniai, bet ir gydymui levodopa nepasiduodantys simptomai: demencija, depresija, miego sutrikimai, lėtinis nuovargis, virškinimo sistemos disfunkcija, rijimo sutrikimas ir kt.

## INDIKACIJOS GILIAJAI GALVOS SMEGENŲ STIMULIACIJAI

Esant daugybei Parkinsono liga sergančių pacientų, kurie svarstomi kaip kandidatai DBS operacijai, tapo ypač svarbu nustatyti kriterijus, kurie galėtų iš anksto efektyviai prognozuoti operacinio gydymo rezultatus. Nors nėra pasirinkta oficialių kriterijų, patvirtintų ilgalaikėmis studijomis, tačiau tokie faktoriai, kaip amžius, kognityvinės funkcijos ir ligos stadija, yra labai svarbūs prognozuojant, kurie

---

### Adresas:

A. Radžiūnas

LSMU Kauno klinikų Neurochirurgijos klinika  
Eivenių g. 2, LT-5009 Kaunas

pacientai po operacijos turės geriausią efektą ir mažiausiai šalutinių reiškinių [1].

Sprendžiant, ar pacientui po DBS operacijos pagerės, yra atsižvelgiama į keturis faktorius. Pirmiausia pacientui turi būti diagnozuota idiopatinė Parkinsono liga (PL), o ne antrinis parkinsonizmas, kuris turi skirtingą neuropatogenezę. PL pacientams išryškėja asimetriniai simptomai, kurie gali apimti abi kūno puses, dominuoja tremoras. Paciento atsakas į levodopos preparatus prognozuoja gerą klinikinį rezultatą po DBS operacijos. Simptomai, kurie palengvėja po levodopos preparatų skyrimo, paprastai palengvėja ir po DBS operacijos, išskyrus tremorą. Motoriniai simptomai, išskyrus diskinezijas, išliekantys netgi skiriant vaistus, greičiausiai nepasikeis ir po operacijos. Dėl šios priežasties prieš operaciją yra rekomenduojama atlikti levodopos testą. Šio testo metu pacientui yra skiriama supramaksimali levodopos dozė, kuri dažniausiai 1,5 karto viršija rytinę ekvivalentinę vaistų dozę [6] ir yra skiriama ryte, prieš tai iš vakaro nutraukus levodopos skyrimą (traktuojama kaip „off“ periodas). Pacientams, netoleruojantiems levodopos, atliekant šį testą yra skiriamas ilgo veikimo dopamino agonistas apomorfinas. Motorinio įvertinimo sumažėjimas 33 % pagal UPDRS skalę (III subskalė) šio testo metu yra vertinamas kaip teigiamas atsakas į dopaminerginę stimuliaciją. Šiuo metodu galima atskirti pacientus, kuriems simptomai po vaistų skyrimo palengvės, taigi jie po DBS operacijos turės gerą klinikinį efektą, ir tuos pacientus, kuriems vaistai simptomų nepagerina, todėl greičiausiai jų klinikinė būklė nepasikeis ir po operacijos.

Paciento amžius taip pat yra svarbus faktorius sėkmingam DBS operacijos rezultatui. Bendra nuomonė yra tokia, kad kuo jaunesnis pacientas, tuo geresni operacinio gydymo rezultatai.

Kognityvinė paciento būklė yra labai svarbi, todėl prasminga atlikti kruopštų neuropsichiatrinį ištyrimą dėl demencijos, atminties, depresijos ir psichikos sutrikimų. Pagrindinė Parkinsono ligos chirurginių intervencijų įvertinimo programa (*The Core Assessment Programme for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease*) tam, kad operaciniam gydymui būtų atrinkti geriausi kandidatai, rekomenduoja atlikti kognityvinius ir elgesio testus [10].

## Indikacijos DBS

- Idiopatinė Parkinsono liga su efektyviu levodopos preparatų poveikiu į rigidiškumą ar tremorą ar bradikinezę.
- Ligos trukmė – 5–7 metai.
- Optimalios medikamentinės priemonės sukelia diskinezijas ar poveikio fluktuacijas.
- Ryškūs nuotaikos svyravimai, priklausomi nuo levodopos poveikio.
- Teigiamas levodopos iššūkio testas.

## Levodopos iššūkio testas

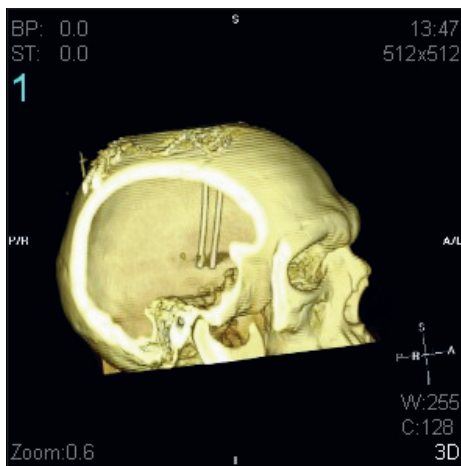
- 12 valandų nutraukiami antiparkinsoniniai vaistai (geriausia – nakčiai).
- Ryte duodama 1,5 karto didesnė levodopos preparatų dozė.
- Pagerėjimas UPRDS III turi būti > 30 % nei prieš paskiriant vaistus.

## Kontraindikacijos DBS

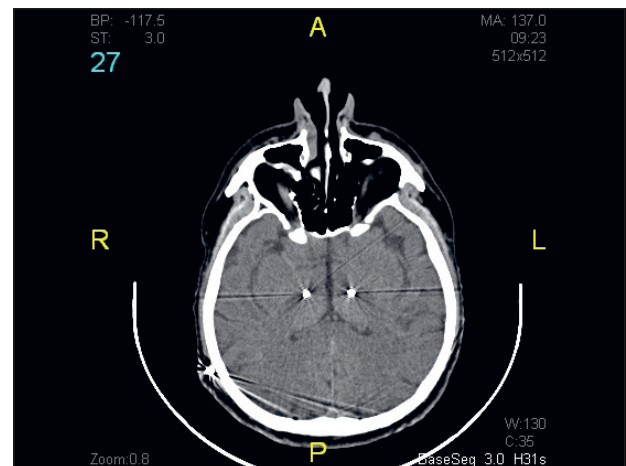
- Antrinis parkinsonizmas ar parkinsoniniai sindromai.
- Nekontroliuojama koagulopatija.
- Bloga terapinė būklė.
- Amžius – > 75 metai.
- Ryškus kognityvinis sutrikimas.
- Sunki depresija ar kita psichopatologija.
- Feromagnetiniai implantai.
- Socialinė būklė.

## GILUMINIŲ ELEKTRODŲ IR NEUROSTIMULIATORIAUS IMPLANTAVIMAS

Ligoniiui, atrinktam šiai terapijai, atliekamas galvos MRT pagal specialų stereotaksinį protokolą, po to jis pradeda ruošti operacijai. 18 valandų prieš operaciją nutraukiami visi antiparkinsoniniai vaistai; antiagregantai nutraukiami prieš 2 savaites; antihipertenziniai vaistai suvartojami operacijos dieną.



1 pav. Elektrodo pozicija po operacijos. KT rekonstrukcija.



2 pav. Elektrodo pozicija po operacijos. KT.

Operacijos dieną ligoniui ant galvos dedamas Leksell stereotaksinis rėmas ir atliekama kompiuterinė tomografija su rėmu bei koordinacių sistema, jis gabenamas į operacinę. Operacijos metu ligonis didžiąją jos dalį būna sąmoningas ir turi bendrauti su operuojančiu neurochirurgu. Atliekamas mikropotencialų registravimas, siekiant nustatyti anatomines subtaliamentinio branduolio koordinatas, ir makrostimuliacija, norint įvertinti galimus šalutinius stimuliacijos poveikius ir efektyviausius elektrodų kontaktus. Baigus šį etapą, ligonis užmigdomas. Subklavikulinėje daboje implantuojamas neurostimulatorius, kurio baterijos paprastai pakanka 3–5 metams, priklauso nuo stimuliacijos parametrų. Po operacijos atliekama kontrolinė kompiuterinė tomografija, siekiant įvertinti elektrodų poziciją (1 ir 2 pav.).

### POOPERACINIS NEUROMODULIAVIMAS

Pooperacinis DBS programavimas įvairiuose centruose gali skirtis. Dėl ryškaus mikrodestrukcijos sukkelto pirminio efekto ir besikeičiančio klinikinio atsako mūsų komanda DBS programavimą įprastai atideda, kol pacientas visiškai pasveiksta po operacijos ir klinikiniai simptomai pasiekia priešoperacinį lygmenį. Dauguma pacientų išleidžiami iš stacionaro su implantuotu išjungtu impulsų generatoriumi. Grįžta po 3–4 savaičių testavimui ir programavimui pradėti. Per šias 3–4 savaites pasibaigia pooperacinis tinnitus, po kurio stimuliacijos parametrai tampa stabilūs.

DBS programavimo esmė yra gauti maksimalų klinikinį efektą ir mažiausią šalutinį poveikį nustatant kaip galima mažesnę įtampą. Šis tikslas pasiekiamas keičiant įvairius stimuliacijos parametrus: stimuliacijos režimą, dažnį, impulso plotį, amplitudę ar kontaktus, kuriais plinta stimuliacijos impulsas. Kiekvienas iš keturių elektrodo kontaktų (0, 1, 2 ir 3) gali būti nustatytas kaip teigiamas, neigiamas ar net iš viso išjungtas. Stimuliacija gali vykti monopoliariu, bipoliariu arba multipoliariu režimu. Stimuliuojant monopoliariu režimu, impulsų generatoriaus korpusas veikia kaip žeminimas. Optimali elektrodo padėtis, norint gauti maksimalų klinikinį efektą stimuliuojant monopoliariu režimu, yra dorzalinė STN dalis arba ZI (zona incerta) sritis, esanti kaudaliau STN. Stimuliuojant bipoliariu režimu, impulsas sklinda iš neigiamo kontakto (katodo) į teigiamą (anodą). Stimuliacijos dažnis yra nustatomas ties 130 Hz, norint gauti panašų į destrukcijos efektą. Gali būti nustatytas ir iki 185 Hz. Impulso plotis įprastai yra 60–90  $\mu$ s, o amplitudė dažniausiai nustatoma tarp 2 ir 3,5 V, tačiau gali svyruoti ir nuo 0,1 V iki 10,0 V. Dėl stimuliacijos parametrų gausos ir klinikinio simptomų sudėtingumo DBS programavimas, atliekamas netgi labai patyrusių specialistų, gali užtrukti kelias valandas ir ne vieną kartą. Programavimas turi būti atliekamas tiek nutraukus vartoti vaistus, tiek juos skiriant. STN stimuliacija gali sukelti arba paryškinti diskinezijas, todėl reikalinga sumažinti skiriamą dopaminerginių vaistų dozes. Šis optimizavimo procesas, keičiant stimuliacijos parametrus ir vaistų dozes, gali užtrukti nuo kelių savaičių iki mėnesių.

### GILIOJI GALVOS SMEGENŲ STIMULIACIJA LIETUVOJE

LSMUL KK Neurochirurgijos klinikoje giluminė smegenų stimuliacija pradėta taikyti 2010 metais. Iki 2012 metų išoperuota 11 ligonių.

Operuotų ligonių vidutinis amžius – 49,5  $\pm$  10,5. UPDRS III balai po 6 mėnesius trukusios STN stimuliacijos sumažėjo 48,3 % ir 55,2 % po vienerių metų stebėjimo ( $p < 0,001$ ), lyginant ligonių būklę, esant įjungtai stimuliacijai ir nevartojant vaistų, su būkle prieš operaciją, kai nevargota antiparkinsoninių vaistų. Tokia pat metodika vertintos ir atskiros UPDRS III dalys: tremoras, rigidiškumas, brakinezija, posturalinis stabilumas, eisena. Tremoras sumažėjo: 57,6 % – po 6 mėnesių ( $p = 0,02$ ) ir 73,1 % – po 1 metų ( $p = 0,09$ ); rigidiškumas sumažėjo: 58,2 % – po 6 mėnesių ( $p = 0,001$ ) ir 63,4 % – po 1 metų ( $p = 0,001$ ); bradikinezija pagerėjo: 49,2 % – po 6 mėnesių ( $p = 0,001$ ) ir 55,4 % – po 1 metų ( $p = 0,001$ ); posturalinis stabilumas pagerėjo: 60,2 % – po 6 mėnesių ( $p = 0,003$ ) ir 58,4 % – po 1 metų ( $p = 0,003$ ); eisena pagerėjo: 60,2 % – po 6 mėnesių ( $p = 0,001$ ) ir 45,4 % – po 1 metų ( $p = 0,004$ ). Vertinant kalbą, STN stimuliacija jos nepagerino. Nustatėme, kad LED sumažėjo 48,8 % – po 6 mėnesių (prieš operaciją vartota: 1425 – 843 mg; po operacijos: 730 – 488 mg;  $p = 0,001$ ) ir 42,4 % – po 1 metų.

### APTARIMAS

Pats svarbiausias faktorius, atrenkant ligonius, tinkamus giliajai galvos smegenų stimuliacijai, nustatyti, ar ligonis serga tipiniu idiopatinu Parkinsonu, ar nėra antrinio parkinsonizmo. Nelabai tinka ir sergantieji atipine Parkinsono liga. Po elektrodų implantavimo į subtaliamentinius branduolius operacijos tipiniams PL pacientams motoriniai simptomai daug labiau pagerėja nei atipiniams pacientams, ir patiriama mažiau kognityvinių defektų. Atipiniams PL pacientams pasireiškia labiau simetriniai simptomai, eisenos sutrikimai, kognityviniai defektai ir demencija, lyginant su PL pacientais (54 % prieš 16,5 %) [2]. Šie simptomai po operacijos nepalengvėja ir gali komplikotis kognityviniais ir elgesio sutrikimais taikant giliają smegenų stimuliaciją [3]. Būtent todėl yra labai svarbu teisingai nustatyti Parkinsono ligos diagnozę. Apskritai neteisingos klinikinės Parkinsono ligos diagnozės dažnis svyruoja nuo 8 % iki 25 % [4]. Neabejotinai patvirtinti Parkinsono ligos diagnozę galima tik autopsijos metu, todėl, atrenkant pacientus gydyti, klinikinė neurologo patirtis yra ypač svarbi [5].

Dažnai yra diskutuojama dėl amžiaus ribos, iki kurios yra indikuotina gilioji smegenų stimuliacija. Tačiau tik viena studija oficialiai įvertino amžiaus įtaką DBS operacijos klinikiniam efektui. Toje studijoje [7] pateikiama, kad 6 iš 11 pacientų, praėjus vieneriems metams po operacijos, išryškėjo kognityviniai defektai. Visi šie pacientai buvo vyresni nei 69 m., todėl daroma prielaid-

da, kad kognityvinių funkcijų sutrikimai yra labiau linkę atsirasti vyresnio amžiaus pacientams. Dauguma mokslininkų amžių, vyresnį nei 70 metų [8] ar 75 metus [9], laiko išskyrimo kriterijumi. Keletas veiksnių yra susiję su šiuo amžiaus apribojimu. Pirmiausia vyresni pacientai sunkiau toleruoja kūno sustingimą operacijos metu. Vyresniems pacientams taip pat dažniau pasitaiko posturalinis nestabilumas ir sustingimas [9], todėl vyresni pacientai, kuriems yra svarstoma operacinio gydymo galimybė, turi būti dar kruopščiau ištirti nei jaunesni.

Pasaulinėje praktikoje yra priimta visiems kandidatus atlikti detalų neuropsichologinį ištyrimą. Yra taikomi įvairūs testai, skirti įvertinti priešoperacinę depresiją, demencijas, vykdomąsias funkcijas, tokias kaip verbalinės kalbos sklandumas, momentinė ir uždelsta atmintis, gebėjimas mąstyti. Dabartiniai duomenys teigia, kad jau esantys šie kognityviniai defektai po DBS operacijos gali pablogėti. Kiti pacientų išskyrimo kriterijai yra patologiniai radiniai, atliekant galvos smegenų radiologinius tyrimus, sutrikusi kraujo krešėjimo sistema ir kiti gretutiniai susirgimai, tokie kaip nekontroliuojamas cukrinis diabetas, negydoma arterinė hipertenzija ar ortostatinė hipotenzija.

Mūsų gauti rezultatai patvirtina giliosios smegenų stimuliacijos efektyvumą, kontroliuojant Parkinsono ligos simptomus [1]. Stebimas rezultatų gerėjimas per metus sietinas su optimalių stimuliacijos parametrų nustatymu. Neuromoduliacinis programavimas atskirais atvejais trunka nuo keleto vizitų per 2 savaites iki 7 mėnesių. Reikia pažymėti, kad tremoras, buvęs 4 ligoniams, buvo jautrus levodopai, t. y. sumažėdavo panaudojus levodopos preparatus. Pradėjus subtaliadinių branduolių stimuliaciją, pagerėjo visi Parkinsono ligos simptomai, kurie pagerėdavo po levodopos pavartojimo. Tai leidžia numatyti galimą stimuliacijos efektyvumą ir poveikį atskiriems simptomams. Literatūroje skelbiama, kad STN stimuliacija neturi poveikio kalbai, kartais netgi ją pablogina ne tiesiogiai dėl stimuliacijos įtakos, bet dėl sumažintos levodopos dozės [11].

Levodopos ekvivalentinė dozė per metus turi tendenciją būti didinama. Manome, kad LED didės per 5 metus. Tai yra sietina su stimuliacijos efektyvumo mažėjimu kai kuriems ligoniams dėl Parkinsono ligos progresavimo ir dėl aplink elektrodus esančio smegenų audinio randėjimo, dėl impedanco didėjimo, kas reikalauja didesnių stimuliacijos parametrų.

## IŠVADOS

Subtaliadinių branduolių stimuliacija yra efektyvi kontroliuojant Parkinsono ligos simptomus ligoniams, kuriems jau atsirado levodopos terapijos šalutinių reiškinių.

Gauta:  
2012 11 12

Priimta spaudai:  
2013 01 31

## Literatūra

1. Groiss SJ, Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2(6): 20–8.
2. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Archives in Neurology* 1996; 53(6): 538–42.
3. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar J, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 2091–108.
4. Broggi G, Franzini A, Marras C, Romito L, Albanese A. Surgery of Parkinson's disease: Inclusion criteria and follow-up. *Neurological Sciences* 2003; 24(Suppl. 1): S38–40.
5. Rajput DR. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1993; 43(8): 938–9.
6. Deuschl G, Fogel W, Hahne M, Kupsch A, Müller D, Oechsner M, et al. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2002; 249: 36–9.
7. Limousin L, Krack E, Pollak E, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 1998; 339A: 1105–11.
8. Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumia J, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson's disease. *Archives in Neurology* 2001; 58: 1223–7.
9. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation. *Movement Disorders* 2002; 17(Suppl 3): S94–101.
10. Defer GL, Widner H, Marie RM, Reny P, Levivier M, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders* 1999; 14: 572–84.
11. Weaver FM, Follett KA, Stern M. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012; 79(1): 55–65.

A. Radžiūnas, J. Šidiškis, M. Urbonas, K. Skauminas, S. Lukoševičius

## DEEP BRAIN STIMULATION FOR PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

### Summary

Deep brain stimulation for Parkinson's disease is used for 30 years. This therapy is indicated for Parkinsonian patients who have idiopathic Parkinson's disease and side effects from L-DOPA therapy. Depending on the symptoms Subthalamic nucleus or Globus pallidus internus might be stimulated. Patients are usually operated using stereotactic system.

*Aim* of this article is remind neurologists about deep brain stimulation for Parkinson disease as an option to control Parkinson's disease symptoms. A brief overview is given about indications, patient selection criteria, contraindications, surgical techniques and post operative neuromodulation strategy. At the end we present short results about STN DBS for Parkinson's disease in Lithuania.

*Conclusion.* The study provides evidence that STN DBS reduces L-dopa therapy dosage, its motor complications, and significantly improves motor functions in PD patients for an inspected period of one year after surgery.

**Keywords:** STN DBS, Parkinson's disease, motor symptoms.