

# Stymulacja mózgu i rdzenia kręgowego w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz zespołów bólowych – podstawy teoretyczne i zalecenia praktyczne

## *Deep brain stimulation and motor cortex and spinal cord stimulation in the treatment of movement disorders and pain syndromes – the theoretical baseline and practical guidelines*

Mirosław Ząbek<sup>1\*</sup>, Jarosław Sławek<sup>2\*\*</sup>, Marek Harat<sup>3\*</sup>, Waldemar Koszewski<sup>4\*</sup>, Grzegorz Opala<sup>5\*\*</sup>, Andrzej Friedman<sup>6\*\*</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurochirurgii, CMKP w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Neurochirurgii, Akademia Medyczna w Gdańsku

<sup>3</sup>Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Szpital Kliniczny w Bydgoszczy

<sup>4</sup>Klinika Neurochirurgii, Szpital Bielański w Warszawie

<sup>5</sup>Klinika Neurologii Wieku Podeszłego, Akademia Medyczna w Katowicach

<sup>6</sup>Klinika Neurologii, Akademia Medyczna w Warszawie

\*Sekcja Stereotaksji i Neurochirurgii Czynnościowej Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów

\*\*Sekcja Scharzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2006; 40, 1: 1–9

### Streszczenie

Autorzy przedstawiają współczesne poglądy na leczenie operacyjne za pomocą stymulacji elektrycznej wybranych zaburzeń ruchowych (choroba Parkinsona, dystonia) oraz zespołów bólowych (ból ośrodkowy i neuropatyczny) opornych na leczenie farmakologiczne. Podstawą zastosowania tych metod jest właściwe rozpoznanie choroby (szczególnie dotyczy to choroby Parkinsona i dystonii) oraz wykorzystanie dostępnej i optymalnej farmakoterapii. W założeniu powinny to być zatem metody rozważane jako ostatnia opcja leczenia, z wyjątkiem dystonii uogólnionej, dla której głęboka stymulacja mózgu wydaje się być metodą z wyboru. Proponowane kryteria kwalifikacji chorych wynikają z doświadczenia różnych grup badaczy i publikowanych prac. Są one próbą uporządkowania i wdrożenia tych procedur w Polsce.

**Słowa kluczowe:** głęboka stymulacja mózgu, choroba Parkinsona, dystonia, ból ośrodkowy.

### Abstract

The authors present the current views on the use of electrical stimulation in selected movement disorders (Parkinson's disease, dystonia) and pain syndromes (central and neuropathic pain) refractory to pharmacological therapy. Stimulation should be applied in cases with an established diagnosis (especially Parkinson's disease and dystonia) and with a lack of efficacy despite the best available medical therapy. Therefore it should be the last treatment option, except of generalized dystonia, where it seems to be nowadays the treatment of choice. Suggested selection criteria are based on experience of different centers and on current medical literature. They are published to make the procedure more rational and more available in Poland.

**Key words:** deep brain stimulation, Parkinson's disease, dystonia, central pain.

Adres do korespondencji: dr n. med. Jarosław Sławek, Oddział Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego, Klinika Neurochirurgii, Akademia Medyczna, ul Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 23 51, e-mail: jaroslawek@amg.gda.pl, jaroslawek@poczta.onet.pl

Pracę otrzymano: 14.03.2005; przyjęto do druku: 24.11.2005

## Wprowadzenie

Neurochirurgia czynnościowa, a szczególnie jej część związana z implantacją stymulatorów i głęboką stymulacją mózgu należy obecnie do uznanego kanonu metod postępowania w leczeniu choroby Parkinsona (ChP), drżenia czy uogólnionych dystonii [1]. W ostatnich latach czynione są także próby zastosowania stymulacji kory mózgowej i rdzenia w leczeniu bólu ośrodkowego i neuropatycznego oraz stymulacji mózdzku w leczeniu spastyczności uogólnionej [2–6]. Powszechnie w codziennej praktyce stosowanie tych metod leczenia w wielu krajach, znaczna liczba prac pozwalających ocenić ich skuteczność oraz doświadczenia własne polskich ośrodków stały się powodem podjęcia próby ustalenia wskazań do tego typu leczenia w Polsce [7–9]. Dostępność zabiegów stymulacji mózgu jest w Polsce szczególnie utrudniona z powodu braku systemu ich finansowania. Jednakże w wielu przypadkach (np. w dystoniach uogólnionych, w przypadkach ChP – ciężkich i powikłanych zaburzeniami późnego okresu, w opornym na leczenie farmakologiczne bólu ośrodkowym) są to metody z wyboru, stanowiące jedyną szansę pomocy choremu. Uporządkowanie informacji i stworzenie systemu kwalifikacji do zabiegów może stworzyć też pole do racjonalnego wydawania środków na leczenie neurochirurgiczne tych chorych.

W 2003 r. w *Neurologii i Neurochirurgii Polskiej* ukazał się artykuł, dotyczący uzgodnień w zakresie wskazań do leczenia operacyjnego ChP [9]. Obecne opracowanie jest rozwinięciem tamtego materiału, skupiającym się na najnowocześniejszych metodach leczenia, polegających na stymulacji mózgu, które też dzisiaj wydają się przynosić najlepsze, a także długofalowe efekty.

Leczenie stymulacją mózgu wymaga interdyscyplinarnego podejścia i współpracy neurochirurga, neurologa, neuroradiologa, neurofizjologa i psychologa. Kluczowym momentem w procesie kwalifikacji jest decyzja neurologa o przekazaniu chorego do leczenia neurochirurgicznego. W przypadku drogiej procedury, jaką jest implantacja stymulatora w dystonii czy ChP, celowe wydaje się kwalifikowanie chorych tylko przez ośrodki neurologiczne, specjalizujące się w leczeniu schorzeń układu pozapiramidowego. Opracowania wskazań podjęła się więc grupa neurochirurgów i neurologów, obejmująca przewodniczących Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego<sup>2,5,6</sup> oraz Sekcji Stereotaksji i Neurochirurgii Czynnościowej Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów<sup>3</sup>, kierowników klinik neurologii i neuro-

chirurgii<sup>1,3,4,5</sup> zajmujących się leczeniem stymulacją mózgu i konsultanta krajowego w dziedzinie neurochirurgii<sup>1</sup>.

## Rola głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu choroby Parkinsona

W ChP wybór miejsc interwencji neurochirurgicznej zmieniał się w kolejnych latach (od wzgórze – TH, poprzez gałkę bladą – GPi do jąder niskowzgórzowych – STN), wraz z rozwojem wiedzy na temat organizacji jąder podkorowych i mechanizmów leżących u podłoża powstawania objawów ChP. Wbrew nazwie sugerującej pobudzenie tych struktur, mechanizm głębokiej stymulacji prądem o wysokiej częstotliwości (ang. *Deep Brain Stimulation* – DBS) polega na wyłączeniu bądź zmniejszeniu ich aktywności. Z powodu większej wrażliwości na stymulację aksonów niż ciał komórek nerwowych stymulacja powoduje także zmniejszenie wydzielania odpowiednich neuroprzekazników i wpływa na funkcje struktur odległych od miejsca stymulacji [10]. Stymulacja, w porównaniu z zabiegami ablacji, ma charakter odwracalny, pozwala na stopniowanie efektu w zależności od ustawienia parametrów stymulacji, a jej efekty są dłuższe [11]. Możliwość regulacji stymulatora może też wpływać na pojawianie się lub nie potencjalnych objawów ubocznych terapii, np. związanych ze stymulacją innych struktur, co powoduje, że ten sposób leczenia jest także bezpieczniejszy. Generalnie zabiegi DBS są bezpieczne, a liczba powikłań niewielka. W 300-osobowej grupie chorych operowanych w ośrodku w Grenoble w latach 1987–2001 zanotowano jedynie 9 przypadków krwotoków śródmózgowych (w tym 4 bezobjawowe), 3 krwiaki przymózgowe, 10 infekcji, 12 przypadków awarii systemu (rozłączenie, pęknięcie elektrod, repozycja stymulatora) i kilka innych pojedynczych powikłań (splątanie, napad padaczkowy). U 21 (na 150 chorych z obustronną stymulacją STN) zanotowano także objaw apraksji otwierania powiek [12]. Wybór miejsca interwencji (tzw. celu anatomicznego, ang. *target*) zależy od objawów klinicznych prezentowanych przez chorego. Jednakże obecna wiedza pozwala na stwierdzenie, że obustronna, jednoczasowa STN DBS przynosi najwięcej korzyści choremu. Porównanie stopnia poprawy klinicznej w zakresie skali UPDRS (cz. III) i stopnia nasilenia dyskinez wskazuje na przewagę STN DBS nad jednostronną palidotomią. W badaniach spełniających wymagania tzw. po-

ziomu I wg zasad medycyny opartej na dowodach (EBM – *Evidenced Based Medicine*) procentowa poprawa w skali UPDRS (cz. III) wynosiła wg różnych autorów 20–34% po 6 mies. od zabiegu, podczas gdy po STN DBS 27–64%. Podobnie w zakresie zmniejszenia dyskinez było to odpowiednio 33–50% i 41–86% [13]. Poprawa kliniczna przy stymulacji STN polega na zmniejszeniu hipokinezji, sztywności, skróceniu tzw. okresu wyłączenia (*off*), dystonii końca dawki, dyskinez, dobowej dawki l-dopy, drżenia i poprawie chodu [14]. Umieszczenie elektrod w STN jest technicznie dość trudne i czasochłonne z uwagi na wielkość anatomiczną tej struktury, jednakże w porównaniu z GPi DBS efekt poprawy klinicznej jest większy, a zużycie baterii (co jest ważne z ekonomicznego punktu widzenia) jest znacząco mniejsze [15,16]. STN DBS potencjalnie i teoretycznie, zmniejszając stymulację glutaminergiczną istoty czarnej (działanie neuroprotektynne?), może wpływać także na naturalny przebieg ChP [12].

Kryteria kwalifikacji chorych do zabiegu STN DBS obejmują (podobnie jak w przypadku innych zabiegów stereotaktycznych):

- właściwe rozpoznanie ChP [wykluczenie przypadków objawowego i atypowego parkinsonizmu w przebiegu takich chorób jak np. zanik wieloukładowy (MSA), zwyrodnienie korowo-podstawne czy postępujące porażenie ponadjądrowe];
- czas trwania ChP powyżej 5 lat (pozwala wykluczyć przypadki wątpliwe – większość dodatkowych objawów zwykle pojawia się po takim okresie oraz pozwala na optymalne wykorzystanie metod leczenia zachowawczego). Po tym okresie także poprawa po l-dopie, która pojawia się nawet u 25% chorych z MSA w okresie początkowym, już nie występuje;
- wykonanie badania neuroobrazowego (rezonansu magnetycznego mózgu) pozwala wykluczyć przypadki objawowego parkinsonizmu (np. wodogłowia, zmian naczyniowych) oraz ocenić stopień zaniku (nasilony zanik korowo-podkorowy jest przeciwwskazaniem do wykonania zabiegu);
- dobra odpowiedź na leczenie preparatami l-dopy (odpowiednie dawki – do 1 000 mg l-dopy z inhibitorem na dobę, przez minimum 3 mies.) oraz ocena efektu odstawienia leku (poprawa w III części skali UPDRS o co najmniej 33% po ponownym włączeniu leku). Test ten należy wykonywać tylko w warunkach szpitalnych w wyspecjalizowanych ośrodkach. Terapia farmakologiczna powinna być optymalna, dlatego też

najlepiej, aby decyzję o skierowaniu chorego na zabieg DBS podejmował lekarz w specjalistycznej poradni, zajmującej się chorobami pozapiramidowymi (wielokrotnie na zabieg kierowano chorych, leczonych przez neurologa l-dopą w dawce 300–400 mg na dobę). Zalecenie optymalnej terapii przed zabiegiem powinno być realistyczne. Znalezienie właściwego momentu na wykonanie operacji jest kluczową sprawą i powinno być przedyskutowane z pacjentem. Zabieg nie powinien być wykonany za wcześnie (przed optymalizacją rozpoznania i leczenia), ale też nie zbyt późno, kiedy chory jest starszy, bardziej narażony na ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych i współistnienie innych schorzeń. Przed zabiegiem chory przez 3 mies. powinien mieć stabilne dawki leków, a obserwacja pooperacyjna powinna obejmować kontrolę ze szczegółową oceną neurologiczną przynajmniej po 6, 12 i 24 mies. [9,17];

- wiek chorych – do 70. roku życia. Wprawdzie we wcześniejszych badaniach nie stwierdzano istotnych zaburzeń neuropsychologicznych po zabiegach STN DBS, to w jednej z ostatnich prac Saint-Cyr i wsp. stwierdzono u chorych powyżej 69. roku życia zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń czółowych, głównie w postaci zaburzeń funkcji wykonawczych [18];
- wykluczenie otępienia i depresji. Niska tzw. rezerwa kognitywna u chorych w starszym wieku stwarza ryzyko powikłań psychotycznych zarówno w czasie długotrwałego zabiegu, jak i w okresie pooperacyjnym. Otępienie występuje z częstością 20–30% w populacji szczególnie starszych chorych z ChP, dlatego też zaleca się wykonanie badań (minimum to test Mini Mental [19]) funkcji poznawczych, najlepiej przez psychologa klinicznego przed planowanym zabiegiem. Za przeciwwskazanie uznaje się obecność nawet łagodnego otępienia [14]. Należy jednak pamiętać, że wielu chorych z ChP bez otępienia ma wybiórcze deficyty poznawcze, związane głównie z zaburzeniami funkcji wykonawczych, pamięcią proceduralną czy też może charakteryzować się spowolnieniem myślenia (bradyfrenią). Depresja dotyczy nawet do 50% chorych z ChP. Ciężka depresja może wikłać przebieg operacji (brak współpracy chorego) i pooperacyjny, w końcu także wiele zaburzeń ruchowych może się poprawić wskutek efektywnego leczenia depresji. Zaleca się zatem zbadanie chorego testem Montgomery-Asberg i konsultację psychiatryczną w razie podejrzenia depresji [20]. Depresja jest głównym czynnikiem warunkującym pogorszenie jakości życia chorych z długo

trwającą ChP, dlatego też w razie jej podejrzenia należy zastosować odpowiednie leczenie, aniżeli kierować chorego na leczenie operacyjne [21];

- wskazaniem do obustronnego STN DBS jest obecność objawów obustronnych, z obecną sztywnością, spowolnieniem ruchowym i drżeniem oraz dyskinezami (płasawiczymi i/lub dystonicznymi);
- we wszystkich wskazaniach związanych z implantacją stymulatora zawsze należy uwzględnić dobrą współpracę chorego i rodziny, przestrzeganie zasad bezpieczeństwa używania stymulatora (unikanie ekspozycji na pole magnetyczne) i dostępność do ośrodka nadzorującego leczenie. Istotne jest także współwystępowanie innych chorób, które mogą utrudniać przeprowadzenie zabiegu u chorego unieruchomionego przez kilka–kilkanaście godzin na stole operacyjnym (niewydolność krążenia, zatorowość płucna), a także stabilny stan emocjonalny i motywacja, umożliwiające dobrą współpracę w czasie przeprowadzania samego zabiegu. Obecność depresji, otępienia i zaburzeń psychiatrycznych jest zatem uznawana za przeciwwskazanie [14]. Oczekiwania pacjenta i rodziny powinny być także realistyczne (np. nie może on oczekiwać wyleczenia choroby po zabiegu, a jedynie przejściowej poprawy zaburzeń ruchowych, ani też u chorych bez powikłań późnego okresu choroby nie można zalecać zabiegu w nadziei na zabezpieczenie przed tymi powikłaniami w przyszłości). Należy też brać pod uwagę objawy, które mogą nie poprawić się po zabiegu. Np. chorzy z upadkami w okresie poprawy (*on*) po l-dopie mogą być narażeni na mechaniczne uszkodzenie stymulatora.

Przeciwwskazania do wykonania zabiegów STN DBS obejmują:

- ogólne przeciwwskazania chirurgiczne (np. infekcje, zaburzenia krzepliwości krwi);
- występowanie dodatkowo innych zespołów neurologicznych, poza zespołem parkinsonowskim (opuszkowy, piramidowy, mózdkowy) – konieczne jest zatem rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona, trwającej co najmniej 5 lat od pierwszych objawów;
- nasilone zmiany morfologiczne (zaniki korowo-podkorowe, zmiany naczyniowe w postaci znacznego obniżenia gęstości istoty białej okołokomorowej, licznych hiperintensywnych w czasie T2 ognisk w istocie białej lub ognisk po przebytych udarach) mózgowia w badaniu RM;
- nasilone zaburzenia poznawcze w stopniu otępienia: wynik MMSE poniżej 23 pkt;

- depresja: wynik skali Montgomery-Asberg (MADRS) powyżej 19 pkt (depresja umiarkowana i ciężka).

## Głęboka stymulacja mózgu w leczeniu dystonii uogólnionych

Dystonie to grupa chorób przebiegających z ruchami mimowolnymi o charakterze skręcającym, powolnej dynamice, powodująca z czasem utrwalenie się patologicznych ułożeń różnych części ciała, co może prowadzić do powstania trwałych deformacji stawowych. Przyczyna dystonii nie jest do końca poznana. W wielu przypadkach mamy do czynienia z dystoniami idiopatycznymi, w niektórych udaje się ustalić przyczynę w postaci mutacji genowych. Dystonie ze względu na zakres ruchów mimowolnych można podzielić na ogniskowe (kurcz powiek, kręcz karku, kurcz pisarski, dystonia krtaniowa), obejmujące jedną okolicę ciała, segmentalne (np. zespół Meige'a), obejmujące dwie sąsiednie okolice, połowicze (hemidystonie są jednak w 80% przypadków objawowe) oraz uogólnione. Dystonie ogniskowe można dziś leczyć z dobrym efektem objawowo. Metodą z wyboru jest wstrzykiwanie toksyny botulinowej do nadaktywnych mięśni [22,23]. Do najczęściej występujących dystonii uogólnionych, które słabo poddają się leczeniu farmakologicznemu (u dzieci skuteczne bywają duże dawki leków antycholinergicznymi), należy tzw. *dystonia musculorum deformans*, opisana na początku XX w. przez Oppenheima. Dystonia ta powstaje w wyniku defektu genetycznego, związanego z mutacją genu torsyny w chromosomie 9 i oznaczona jest w genetycznej klasyfikacji dystonii jako DYT1. Do dzisiaj opisano 15 różnych form dystonii o podłożu genetycznym. Warta wspomnienia jest dystonia typu 5 (DYT5), nazywana także chorobą Segawy lub dystonią z dobrą odpowiedzią na l-dopę (DRD – *dopa responsive dystonia*). Dystonia ta, choć rzadko występuje, jest ważna, ponieważ podanie nawet niewielkich dawek l-dopy powoduje całkowite i stabilne ustąpienie objawów. Wydaje się więc, że każdy chory z dystonią uogólnioną powinien przejść przynajmniej 3-miesięczny okres leczenia l-dopą z inhibitorem, w dawce przynajmniej do 800 mg/dobę [24]. W dystoniach uogólnionych, szczególnie w typie DYT1, w ostatnich latach dobre wyniki uzyskuje się po leczeniu neurochirurgicznym, polegającym na obustronnej stymulacji gałek białych. W dystonii uogólnionej również obserwowano ewolucję metod i anatomicznych celów leczenia. Do początku lat 90. XX w. preferowaną metodą leczenia była talamotomia.



Wyniki leczenia były jednak różne, dość duża liczba objawów ubocznych, szczególnie po procedurach obustronnych. Chorzy lepiej reagowali, gdy dystonia dominowała w dystalnych częściach kończyn, a gorzej gdy obejmowała mięśnie osiowe [25].

Dobry efekt palidotomii, zmniejszający znacznie objawy dystonii końca dawki u chorych z ChP spowodował zainteresowanie tym celem anatomicznym w leczeniu dystonii uogólnionej. Dystonia wymagająca leczenia operacyjnego dotyczy zwykle osób w młodym wieku, dlatego też leczeniem z wyboru wydaje się dziś odwracalna w swoich skutkach stymulacja gałek błędnych (GPi DBS), a nie zabiegi ablacyjne. W dystonii uogólnionej najlepszy efekt uzyskuje się przy operacji obustronnej, obejmującej obie gałki blade. To, jak wiemy z obserwacji u chorych z ChP, niesie zwiększone ryzyko wystąpienia dyzartrii i zaburzeń polykania. Obustronna palidotomia, wg badań opartych na klasyfikacji EBM, nie powinna być zatem wykonywana [26]. Najlepsze efekty jak dotąd (80% poprawy w skalach oceny nasilenia dystonii [27], w jednej z prac nawet 90,3% [28]) uzyskiwano u chorych z dystonią typu DYT1. Inaczej niż w ChP, efekt poprawy po implantacji stymulatora pojawia się w dystonii z opóźnieniem, trwającym niekiedy kilka miesięcy (3–6 mies.). W uogólnionych dystoniach objawowych efekty nie są tak dobre jak w idiopatycznych, chociaż tu także opisuje się w niektórych przypadkach znaczną poprawę. Jednakże mała liczba i heterogenność tych grup chorych nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [27]. W niektórych przypadkach dystonii ogniskowych (np. kręczy karku), niereagujących na leczenie toksyną botulinową opisywano także poprawę sięgającą ok. 50%, ale nie jest to metoda z wyboru w tej grupie chorych (lekiem pierwszego rzutu jest farmakologiczna denerwacja toksyną botulinową, opisuje się także dobre efekty po selektywnej operacyjnej denerwacji mięśni szyi) [22,29].

Kryteria kwalifikacji w terapii DBS GPi w dystoniach uogólnionych obejmują chorych:

- w wieku po 16. roku życia;
- z rozpoznaniem idiopatycznej dystonii uogólnionej, niepoddającej się leczeniu farmakologicznemu (w tym negatywny test podania lewodopy i nieskuteczne leczenie lekami antycholinergicznymi). Rozpoznanie powinno być potwierdzone w ośrodku neurologicznym, specjalizującym się w chorobach układu pozapiramidowego. Wszyscy chorzy powinni być również diagnozowani w kierunku choroby Wilsona (badanie poziomu miedzi i ceruloplazminy w surowicy i moczu, badanie okulistyczne przedniego od-

cinka oka w lampie szczelinowej w kierunku pierścienia Kayser-Fleischera). Stopień nasilenia objawów dystonii powinien usprawiedliwiać podjęcie decyzji o leczeniu inwazyjnym. Dokumentacja określająca stopień nasilenia dystonii powinna obejmować ocenę jedną z przyjętych skal klinicznych. Polecana jest skala Burke-Fahna-Marsdena [27]. Wskazane są skale oceny jakości życia, np. SF-36;

- dobrze współpracujących (podobnie jak we wskazaniach dotyczących choroby Parkinsona – patrz wyżej).

Przeciwwskazania:

- ogólne chirurgiczne (jak wyżej);
- zmiany morfologiczne mózgowia w badaniu RM;
- występowanie dodatkowo innych zespołów neurologicznych poza dystonią (opuszkowy, piramidowy);
- nasilone zaburzenia otepienne: wynik MMSE poniżej 23 pkt;
- nasiloną depresja: wynik MADRS powyżej 19 pkt.

## Zastosowanie stymulacji kory mózgu i rdzenia w leczeniu zespołów bólowych

### Stymulacja korowa

Zespół bólu ośrodkowego (*Central Pain Syndrome, CPS*) jest to ból miejscowy, spowodowany pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego, zwykle powiązany z nieprawidłową wrażliwością na temperaturę i bodźce uszkodzające [30]. W ogólnej liczbie 100 tys. chorych kwalifikowanych do tej kategorii bólu w Ameryce Północnej dwie największe grupy stanowią pacjenci, u których jest on wynikiem udaru mózgowego bądź urazu rdzenia kręgowego. Częstość występowania zespołu bólowego w tych jednostkach wynosi odpowiednio 1% oraz 10–30% [31]. CPS może być także następstwem innych chorób uszkodzających centralny układ nerwowy, np. stwardnienia rozsianego, syringomielii, nowotworów [30]. Rozpoznanie zespołu opiera się na obrazie klinicznym. Przewlekły ból z reguły jest zlokalizowany w obszarze zaburzeń czucia lub deficytów ruchowych. Odczuwany jest jako ból palący, tępy, strzelający lub gniojący o stałym nasileniu, umiejscowiony głęboko pod powierzchnią skóry. Dodatkowym objawem może być prowokowanie bólu przez czynniki fizyczne: zimno, ciepło, dotyk [30,32]. Leczenie sprawia duże trudności, nawet jeśli za cel postawimy zmniejszenie

nasilenia dolegliwości, a nie ich całkowite zniesienie. Uważa się, że ten rodzaj bólu jest oporny na leczenie lekami opioidowymi, przeciwpadaczkowymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antydepresyjnymi czy neuroleptykami [30,33].

Podjęmowane w przeszłości próby leczenia operacyjnego obejmowały wiele różnych metod (m.in. cingulotomię obustronną, talamotomię, kortektomię ciemieniową), ale były one mało skuteczne [34]. Obecnie metody ablacyjne są zastępowane stymulacją określonych struktur układu nerwowego. Jedną z technik jest stymulacja kory ruchowej (*Motor Cortex Stimulation*, MCS). Pierwsze opisy tej techniki zabiegu podali Tsubokawa i wsp. w roku 1993 [35]. Od tego czasu CPS stała się jednym ze wskazań do wszczęcia stymulatora. Dokonano także wyodrębnienia czynników, które pozwoliłyby wybrać grupę pacjentów, dla których efekt zabiegu byłby największy. Takimi czynnikami są: zmniejszenie dolegliwości bólowych o 40% po dożylnym podaniu tiamylalu [36] oraz brak dużych ubytków ruchowych (niedowład) w obszarze bólu (powinno się wykonać badanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w celu zbadania zachowania integralności dróg ruchowych) [37]. Wymóg zachowania dróg korowo-rdzeniowych wynika z postulowanego mechanizmu działania MCS. Stymulacja zwiększa przepływ krwi mierzone metodą pozytronowej tomografii emisyjnej w zakręcie obręczy, korze czołowej, pniu mózgu oraz wzgórzu [38]. Zwiększenie przepływu we wzgórzu występuje w jego brzuszno-bocznej części, gdzie kończą się ruchowe neurony drogi korowo-wzgórzowej mającej początek w korze ruchowej i przedruchowej.

Poprawę uzyskuje się u 73% z miernymi ubytkami bądź bez ubytków ruchowych oraz tylko u 15% pacjentów ze średnimi lub dużymi niedowładami [39]. Innym prawdopodobnym mechanizmem działania jest aktywacja istoty szarej okołokomorowej [40–42].

Osobnym czynnikiem wpływającym na powodzenie operacji jest dokładna lokalizacja powierzchniowych struktur mózgowia (kory ruchowej i czuciowej w obrębie bruzdy środkowej z jej somatotopową reprezentacją dla różnych części ciała) i precyzyjne wszczęcie elektrody. Wcześniejsze techniki polegały na umieszczeniu elektrody w jednym otworze trepanacyjnym, którego lokalizację ustalano na podstawie anatomii kości pokrywy czaszki i przedoperacyjnych przezczaszkowych somatosensorycznych potencjałów wywołanych [35]. Obecnie lepsze wyniki uzyskuje się dzięki zastosowaniu neuronawigacji, śródoperacyjnego

badania potencjałów wywołanych oraz kraniotomii zamiast otworu trepanacyjnego.

Opisywane powikłania MCS to: śródoperacyjne napady padaczkowe, zakażenie kieszonki stymulatora, krwiaki nadtwardówkowe. Teoretycznym powikłaniem może być także wywoływanie przez stymulator napadów padaczkowych w okresie pooperacyjnym, w rzeczywistości jednak nie obserwowano takiego przypadku, gdyż stymulacja jest podprogowa w stosunku do parametrów wywołujących skurcze mięśni.

Pozytywne wyniki (zniesienie bólu o ponad 50%) udaje się uzyskać w 40% do 70% przypadków [5]. Należy pamiętać, że opublikowane prace opierają się na stosunkowo małej liczbie przypadków, największe grupy, przedstawione przez J.P. Nguyen, liczą 20 oraz 32 pacjentów, chociaż z niepublikowanych źródeł (informacja ustna od autora – J.P. Nguyen) wiadomo, że liczby te obecnie sięgają blisko 80 przypadków [3,4,41]. Ponadto, MCS poza zmniejszeniem nasilenia bólu stalego zmniejsza także ból wywołany, np. dotykiem, zimnem. Stymulacja kory ruchowej wymaga jeszcze wielu badań, w szczególności w kierunku dokładnego poznania mechanizmów działania. Jednakże u chorych z zespołami bólu ośrodkowego czy bólu neuropatycznego (trigeminalgia) opornych na inne metody postępowania może być jedyną skuteczną metodą leczenia.

Kryteria kwalifikacji do zabiegu MCS obejmują:

- wiek: po 16. roku życia;
- ból o znacznym nasileniu pochodzenia centralnego lub po urazach awulsyjnych spłotu ramiennego;
- prawidłowy wynik badania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (zachowana ciągłość dróg ruchowych);
- czas trwania choroby: ból trwający minimum 6 mies.;
- brak zadowalającej reakcji na zachowawcze leczenie przeciwbólowe lub nieakceptowane objawy uboczne terapii (wskazane także leczenie przeciwdepresyjne).

Przeciwwskazania:

- ogólne chirurgiczne (jak wyżej);
- brak współpracy ze strony pacjenta;
- uzależnienie (od alkoholu lub narkotyków);
- nasilone zaburzenia otępienne: wynik MMSE poniżej 23 pkt.

## Stymulacja rdzeniowa

Podobną do MCS strategią postępowania jest stosowanie stymulacji rdzeniowej. W przeszłości stosowa-

ne były w leczeniu bólu takie metody, jak chordotomia, sympatektomia czy selektywna tylna rizotomia (tzw. DREZ-tomia). W ostatnich latach wiele z tych zabiegów wyparły metody mniej inwazyjne, jak np. dokanałowe podawanie za pomocą implantowanych pomp narkotycznych leków przeciwbólowych oraz stymulacje rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord stimulation* – SCS). Metody te znalazły szczególne zastosowanie w leczeniu bólu nowotworowego (dokanałowe podawanie morfiny), leczeniu bólu neuropatycznego, bólu określanego w piśmiennictwie jako przewlekły ból dolnej części kręgosłupa (ang. *chronic low back pain*), bólu związanego z niedokrwieniem, np. kończyn dolnych i w ostatnich latach, niepoddającego się innym sposobom leczenia – bólu wieńcowego. SCS jest dziś jednym z najczęściej stosowanych zabiegów w leczeniu bólu. Szacuje się, że rocznie na świecie implantuje się stymulatory u 15 tys. chorych, w tym w Europie u ok. 5 tys. [5,43]. Mechanizm przeciwbólowego działania procedury opiera się na znanej od wielu lat teorii tzw. bramkowania.

Tutaj sposobem wywołania tego efektu jest antydromowa aktywacja grubych włókien nerwowych w obrębie kolumn grzbietowych rdzenia. Ten mechanizm działania sugerowałby rolę SCS w leczeniu bólu nocycyptycznego, a jak wiadomo, metoda ta stosowana jest głównie w leczeniu bólu neuropatycznego. Uważa się także, że pewną rolę odgrywa wpływ stymulacji na aktywność układu GABA-ergicznego i adenozynowego rdzenia, a w przypadku leczenia bólu niedokrwiennego stymulacja pobudza wydzielanie substancji wazoaktywnych. W leczeniu bólu wieńcowego SCS może powodować zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, być może poprzez lokalną redystrybucję przepływu krwi [44,45]. Jednakże najważniejszym wskazaniem do SCS pozostaje ból neuropatyczny. Jest to rodzaj bólu najbardziej oporny na leczenie farmakologiczne. Powstaje na skutek ucisku nerwów (zespoły z uwięźnięcia, pleksopatie, radikulopatie), urazów, zmian niedokrwieniowych, metabolicznych (np. neuropatia cukrzycowa) oraz poinfekcyjnych (np. neuropatia po przebyciu półpaśca). Wskazaniem do SCS są także tzw. zespoły CRPS (*Complex Regional Pain Syndromes*) oraz bóle po zabiegach neurochirurgicznych tzw. *failed back surgery syndrome* i *post-laminectomy syndrome*. Częstość ich występowania jest trudna do oszacowania, ponieważ są to zespoły polietiologiczne, ale za pomocą SCS leczony jest tylko mały odsetek pacjentów, u których zawiodą inne metody leczenia (większość prac na ten temat to doniesienia kazuistyczne, a jedna praca randomizowana

i kontrolowana obejmowała jedynie kilkudziesięciu chorych) [46,47]. W kilku pracach dokonano długofalowej oceny efektów SCS i uznano, że w dobrze wyselekcjonowanej grupie chorych można uzyskać zmniejszenie bólu o ok. 50%, a zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych oraz poprawę jakości życia u ok. 60–70% pacjentów [5]. W pojedynczych doniesieniach ta poprawa utrzymywała się nawet 15–20 lat. W jednym z większych badań (badanie belgijskie) ocenie poddano 153 chorych z SCS, po średnio 4 latach od zabiegu i stwierdzono bardzo dobrą subiektywną poprawę u 68% chorych [48].

W przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa (tzw. *low back pain*) w metaanalizie z lat 1967–1994 SCS była skuteczna u 59% pacjentów, przynosząc zmniejszenie nasilenia bólu o ponad 50% [49], w chorobie niedokrwiennej kończyn dolnych poprawa dotyczyła nawet 67% pacjentów [50].

W 1998 r. na konferencji w Brukseli opublikowano kryteria kwalifikacji chorych do zabiegu SCS (tzw. *consensus statement*) [43].

Kryteria kwalifikacji do zabiegu SCS obejmują chorych:

- u których leczenie zachowawcze jest nieskuteczne lub leczenie choroby podstawowej, leżącej u podłoża dolegliwości, zakończyło się;
- dobrze współpracujących i należycie poinformowanych o metodzie, jej skuteczności i potencjalnych objawach ubocznych;
- z zachowaną przynajmniej częściowo funkcją sznurów tylnych.

Przeciwwskazania:

- przeciwwskazane jest implantowanie SCS u chorych mających już założone rozruszniki serca i inne stymulatory (ten pogląd w ostatnich latach ulega zmianom);
- za przeciwwskazanie uznaje się także ciężkie schorzenia przebiegające z zaburzeniami krzepności lub zespoły zaburzeń immunologicznych (niedoborów);
- uzależnienia lekowe powinny być leczone przed założeniem stymulacji rdzeniowej.

Według autorów opracowania ból jest zjawiskiem wieloczynnikowym i leczenie SCS powinno stanowić element kompleksowej terapii. Szczególnie w bólu przewlekłym, a taki jest przedmiotem leczenia metodą SCS, istotną rolę odgrywają czynniki psychologiczne. Założenie SCS powinno więc być poprzedzone wnikliwą analizą psychologiczną.

Przed implantacją SCS należy wykluczyć:

- aktywną psychozę,
- ciężką depresję,
- zachowania hipochondryczne,
- nadużywanie alkoholu i leków.

Zrozumienie istoty leczenia i oczekiwania chorego także mogą być lepiej ocenione w trakcie badania psychologicznego. Podejmując leczenie, należy także uwzględnić oczekiwany czas przeżycia chorych. Według uczestników spotkania brukselskiego powinien on być dłuższy niż rok [43]. Według autorów niniejszego opracowania zespół bólowy powinien trwać minimum 6 mies. przed rozważeniem implantacji SCS.

## Podsumowanie

W przypadkach powikłanej ChP w późnym okresie, po wyczerpaniu dostępnych metod leczenia farmakologicznego, zabiegi DBS mogą być jedyną szansą chorego na przedłużenie okresu dobrej sprawności ruchowej i poprawę jakości życia. Z podobną sytuacją mamy do czynienia w przypadku zabiegów MCS i SCS w opornych na leczenie farmakologiczne zespołach przewlekłego bólu ośrodkowego i neuropatycznego. W dystonii uogólnionej DBS wydaje się dziś metodą leczenia z wyboru. Zdaniem autorów zabiegi te powinny być również dostępne w Polsce, a ich przeprowadzanie oparte na wspólnie przyjętych i restrykcyjnie przestrzeganych kryteriach kwalifikacji chorych.

## Piśmiennictwo

1. Deuschl G., Krack P., Volkmann J. Deep brain stimulation for movement disorders (special supplement). *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3).
2. Harat M., Rudaś M. Chirurgiczne metody leczenia spasty czności. *Neurol Neurochir Pol* 2002; 36: 539-552.
3. Nguyen J.P., Keravel Y., Feve A. i wsp. Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir Suppl* 1997; 68: 54-60.
4. Nguyen J.P., Lefaucheur J.P., Decq P. i wsp. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 1999; 82: 245-251.
5. Meyerson B.A. Neurosurgical approaches to pain treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1108-1113.
6. Nguyen J.P., Sławek J., Ręclawowicz D. i wsp. Stymulacja kory ruchowej w zespole bólu ośrodkowego. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39: 237-240.
7. Ząbek M., Sobstyl M., Koziara H. Obustronna stymulacja jąder niskowzgórzowych (STN) w leczeniu chirurgicznym choroby Parkinsona. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 2: 447-455.
8. Sławek J. Zabiegi stereotaktyczne w chorobie Parkinsona – zasady kwalifikacji chorych w świetle dotychczasowych badań. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 1: 215-227.
9. Friedman A., Harat M., Opala G. i wsp. Konsensus w zakresie wskazań do leczenia operacyjnego choroby Parkinsona. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37 (supl. 5): 11-17.
10. Dostrovsky J.O., Lozano A.M. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3): S63-S68.
11. Haberler C., Alesch F., Mazal P.R. i wsp. No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 48: 372-376.
12. Pollak P., Fraix V., Krack P. i wsp. Treatment results: Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3): S75-S83.
13. Metman L.V., O'Leary S.T. Role of surgery in the treatment of motor complications. *Mov Disord* 2005; 20 (supl. 11): S45-S56.
14. Lang A.E., Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3): S94-S101.
15. The Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956-963.
16. 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.
17. Defer G.L., Widner H., Marie R.M. i wsp. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572-584.
18. Sain-Cyr J.A., Trepanier L.L., Kumar R. i wsp. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 2091-2108.
19. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
20. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-389.
21. Ząch M., Friedman A., Sławek J. i wsp. Quality of life in Polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 6: 667-672.
22. Domżał T. Toksyna botulinowa w praktyce lekarskiej. *Wyd. Czelej*, Lublin 2002.
23. Sławek J. Dystonie – współczesne poglądy na etiopatogenezę, diagnostykę i leczenie. *Past Psych Neurol* 1996; 5: 315-319.
24. Sławek J., Friedman A., Bogucki A. i wsp. Dystonia z dobrą odpowiedzią na l-dopę (choroba Segawy) – analiza kliniczna 7 przypadków z późnym rozpoznaniem. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37 (supl. 5): 117-126.
25. Tasker R.R., Doorly T., Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 615-631.
26. Goetz C.G., Koller W.C., Poewe W. i wsp. Management of Parkinson's disease: An evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 4): S128-S147.



27. Volkmann J., Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002, 17 (supl. 3): S112-S115.
28. Coubes P., Roubertie A., Vayssiere N. i wsp. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000; 355: 2220-2221.
29. Cohen-Gadol A.A., Ahlskog J.E., Matsumoto J.Y. i wsp. Selective peripheral denervation for the treatment of intractable spasmodic torticollis: experience with 168 patients at the Mayo Clinic. *J Neurosurg* 2003; 98: 1247-1254.
30. Dobrogowski J., Wordliczek J. Medycyna bólu. *PZWL*, Warszawa 1996, ss. 270-272.
31. Bonica J.J. Introduction: Semantic, epidemiologic, and educational issues. W: Casey K.L. [red.]. *Pain and Central Nervous System disease: The central pain syndromes*. Raven Press, New York 1991, ss. 17-25.
32. Casey K.L. Pain and central nervous system disease: A summary and overview. W: Casey K.L. [red.]. *Pain and Central Nervous System disease: The central pain syndromes*. Raven Press, New York 1991, ss. 2-4.
33. Leijon G., Boivie J. Pharmacological treatment of central pain. W: Casey K.L. [red.]. *Pain and Central Nervous System disease: The central pain syndromes*. Raven Press, New York 1991, ss. 257-266.
34. Sjölund B.H. Role of transcutaneous electrical nerve stimulation, central nervous system stimulation and ablative procedures in central pain syndromes. W: Casey K.L. [red.]. *Pain and Central Nervous System disease: The central pain syndromes*. Raven Press, New York 1991, ss. 257-266.
35. Tsubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T. i wsp. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 52: 137-139.
36. Yamamoto T., Katayama Y., Hirayama T. i wsp. Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997; 72: 5-12.
37. Brown J.A. Motor cortex stimulation. *Neurosurg Focus* 2001; 11: 1-5.
38. Peyron R., Garcia-Larrea L., Deiber M.P. i wsp. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 1995; 62: 275-286.
39. Katayama Y., Fukaya C., Yamamoto T. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998; 89: 585-591.
40. Garcia-Larrea L., Peyron R., Mertens P. i wsp. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 68: 141-148.
41. Nguyen J.P., Lefaucher J.P., Le Guerinel C. i wsp. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch Med Res* 2000; 31: 263-265.
42. Nandi D., Smith H., Owen S. i wsp. Peri-ventricular grey stimulation versus motor cortex stimulation for post stroke neuropathic pain. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 557-561.
43. Gybels J., Erdine S., Maeyaert J. i wsp. Neuromodulation of pain. A consensus statement prepared in Brussels 16-18 January 1998 by the following task force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). *Eur J Pain* 1998; 2: 203-209.
44. Jessurun G.A.J., Meeder J.G., DeJongste M.J.L. Defining the problem of intractable angina. *Pain Reviews* 1997; 4: 89-99.
45. Mannheimer C., Eliasson T., Andersson B. i wsp. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993; 307: 477-480.
46. Turner J.A., Loeser J.D., Deyo R.A. i wsp. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain* 2004; 108: 137-147.
47. Raphael J.H., Southall J.L., Gnanadurai T.V. i wsp. Long-term experience with implanted intrathecal drug administration systems for failed back syndrome and chronic mechanical low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3: 17.
48. Van Buyten J.P., Van Zundert J., Vueghs P. i wsp. Efficacy of spinal cord stimulation: 10 years of experience in a pain centre in Belgium. *Eur J Pain* 2001; 5: 299-307.
49. Turner J.A., Loeser J.D., Bell K.G. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. *Neurosurgery* 1995; 37: 1088-1095.
50. Spiegelmann R., Friedman W. Spinal cord stimulation: a contemporary series. *Neurosurgery* 1991; 28: 65-70.