

CERCETAREA PERSPECTIVELOR DE TRATAMENT PRIN METODA DE STIMULARE CEREBRALĂ PROFUNDĂ LA PACIENȚII CU MALADIA PARKINSON

**Alexandru Andrușca – student anul VI, facultatea Medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău,**

**Mihail Gavriliuc – conducător științific, profesor universitar, șef catedră,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău
tel: +3736907771; email : andrusca.alexandru@gmail.com**

Rezumat

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurologică frecventă, cu o prevalență în jur de 1 la 1000, putând ajunge la 1 la 200 în populația vârstnică. Odată cu progresarea maladiei, terapia medicamentoasă devine mai puțin eficientă, apar diverse complicații care alterează considerabil starea fizică și psihică a pacientului. Aceasta impune utilizarea unei alternative de tratament, cea mai eficientă în prezent considerându-se DBS (deep brain stimulation, din engleză- stimulare cerebrală profundă). DBS este o metodă de tratament de rutină în țările dezvoltate și demonstrată ca una din cea mai bună metodă pentru tratamentul diferitor afecțiuni neurologice inclusiv BP. Reieșind din rata mare de insucces a tratamentului

medicamentos modern, precum și lipsa acestei metode de tratament în Republica Moldova, ne-am propus următorul scop al lucrării: cercetarea posibilităților actuale și de perspectivă ale stimulării cerebrale profunde la pacienții cu boala Parkinson și determinarea candidaților pentru această metodă de tratament în baza băncii de date a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Studiul a inclus analiza a 130 de fișe a pacienților cu BP, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie în perioada anilor 2012-2013. Au fost analizate 44 de articole din baza de date PubMed care includeau informații despre criteriile de selectare a pacienților pentru DBS și perspectivele de viitor a acestei metode în tratamentul maladiei Parkinson. Din acești 130 de pacienți, 24 (18.46%) s-au inclus în criteriile pentru stimulare cerebrală profundă și ar putea beneficia de tratament neurochirurgical prin stimulare cerebrală profundă.

Cuvinte-cheie: DBS, stimulare cerebrală profundă, Parkinson, candidat, selectare

Summary. Research of treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson's Disease

Parkinson's disease (PD) is a frequent neurological disorder with a prevalence of about 1 to 1000, which may be up to 1 in 200 in the elderly. With disease progression, drug therapy becomes less effective, patients develop tolerance to the treatment and there are various other complications such as dyskinesia and motor fluctuations significantly altering physical and mental condition of the patient. This requires the use of an alternative treatment, the most effective currently considering DBS (deep brain stimulation). DBS is a routine treatment method developed and demonstrated as one of the best treatment of various neurological disorders including PD. Given the high rate of failure of modern medical treatment and the lack of this method of treatment in Moldova at present, we proposed the following purpose of the work: research of treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson's Disease and determining candidates for this method of treatment based on the patients database of the Institute of Neurology and Neurosurgery. The study included analysis of 130 records of patients with PD admitted to the Institute of Neurology and Neurosurgery in 2012-2013. 44 articles were analyzed from the database PubMed that included information about criteria for patient selection for DBS and future perspectives of this method in the treatment of Parkinson's disease. The performed clinical analysis of 130 consecutive PD referrals showed that 24 patients (18.46%) are good candidates for deep brain stimulation.

Key words: DBS, deep brain stimulation, Parkinson, candidate, selection

Резюме. Исследование возможностей лечения с помощью глубокой стимуляции головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) является неврологическим расстройством с преобладанием приблизительно от 1 до 1000, который может быть до 1 в 200 в пожилом возрасте. По мере прогрессирования заболеваний, медикаментозная терапия становится менее эффективным, у пациентов развивается устойчивость к лечению и появляются различные осложнения, такие как дискинезия и двигательных флуктуаций которые существенно изменяют физическое и психическое состояние пациента. Это требует использование альтернативного лечения, наиболее эффективного в настоящее время рассматривается DBS (deep brain stimulation на английском языке - глубокая стимуляция мозга). DBS является рутинным методом для развитых стран лечения, разработан и продемонстрирован как один из лучших способ лечения различных неврологических расстройств, включая БП. Учитывая неэффективность современного медицинского лечения и отсутствие этого метода лечения в Молдове в настоящее время, мы предложили следующую цель работы: современные исследования и будущие возможности глубокой стимуляции мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и определения кандидатов для этого метода лечения на основе базы данных Института Неврологии и Нейрохирургии. Исследование включало анализ 130 историй болезни пациентов с БП поступивших в Институт Неврологии и Нейрохирургии в период 2012-2013 годов. 44 статьи были проанализированы из базы PubMed, которые включали информацию о критериях отбора пациентов для DBS и перспективы этого метода в лечении болезни Паркинсона. Таким образом, из этих 130 пациентов, 24 (18,46%) подходят к критериям для глубокой стимуляции головного мозга и могут стать хорошими кандидатами для нейрохирургического лечения используя DBS.

Ключевые слова: DBS, глубокая стимуляция мозга, Паркинсон, кандидат, отбор

Introducere

Boala Parkinson sau PD (din engleză, Parkinson's Disease), este o boală cronică progresivă neurodegenerativă, cauzată de degenerarea neuronilor dopaminergici și acumularea de corpi Lewis în neuronii dopaminergici reziduali. Această maladie este cea mai frecvent întâlnită, în populația generală, după boala Alzheimer, care afectează 1% din persoanele cu vârsta peste 60, până la 4% cu vârsta peste 80 de ani.

La scară mondială se estimează că ar afecta peste 4 milioane de persoane din întreaga lume. Această boală este diagnosticată la 300 000 persoane în fiecare an. Incidența și prevalența bolii cresc odată cu vârsta. Rareori, boala survine în copilărie sau adolescență. Incidența bolii este de 1,5 ori mai mare la bărbați decât la femei.

În Republica Moldova nu există statistici care să reflecte numărul real al persoanelor afectate de boala

Parkinson. Totuși, medicii specialiști de la noi estimează că unul din 350 de moldoveni o dezvoltă, iar dacă este vorba despre persoanele după 65 de ani, atunci prevalența este de 1-3 cazuri de îmbolnăviri la 100 de persoane. Extrapolând datele, putem afirma că în Moldova există aproximativ 12.000 de persoane afectate de Parkinson.

Din cauza simptomelor motorii severe a bolii Parkinson și a efectelor adverse a tratamentului dopaminergic, pacienții cu timpul nu se mai pot autodeservi. Mișcările devin atât de dizabilitante încât viața cotidiană devine un coșmar și imposibilă fără o asistență suplimentară de către o rudă sau prieten. Calitatea vieții progresiv se înrăutățește iar pacienții dezvoltă o toleranță la tratamentul medicamentos.

Argumentele de căutare a unor noi metode de tratament în BP sunt determinate de:

1. BP este o maladie degenerativă pentru care nu există metode eficiente de control al evoluției.
2. Are loc o deteriorare continuă a funcției motorii.
3. Tratamentele actuale nu asigură o calitate suficientă a vieții pacienților.

De la primele tehnici operatorii care și-au pierdut treptat actualitatea, s-a ajuns la metode mai puțin invazive, fiecare având avantajele și dezavantajele sale, însă niciuna din ele nu poate fi numită ideală dacă ținem cont de toate criteriile de valoare pe care le vizăm în momentul în care îndrumăm un pacient către operație. Decizia finală în ceea ce privește opțiunea de tratament trebuie luată de neurolog împreună cu pacientul, pentru că se iau în considerație mai mulți factori: riscul intervenției, comoditatea purtării permanente a unui dispozitiv electric, evitarea unei perioade traumatizante perioperatorii etc.

Primele operații aplicate în scopul ameliorării simptomelor motorii cardinale ale pacienților cu Boala Parkinson avansată, la care multiplele administrări medicamentoase nu mai aduceau un beneficiu real, au fost efectuate din 1990. Prima publicație privind radiochirurgia stereotactică aparține unui grup de autori (Rand în USA, Lindquist în Europa și Ohye în Japonia) în 1990. Tot Rand publică un studiu clinic efectuat pe un număr de 8 pacienți la care s-a practicat palidotomie prin radiochirurgie (prima publicație de acest gen) cu o doză totală de 120-160 Gy, 4 din acești pacienți prezentând o ameliorare semnificativă a rigidității. Lui Young îi aparține cel mai mare studiu ca număr de pacienți înrolați (102) și supravegheați pe o perioadă de 8 ani, la care s-a constatat reducerea semnificativă a tremorului (la 88% dintre pacienți) și de asemenea o analiză comparativă a radiochirurgiei (29 pacienți) cu tehnicile prin radiofrecvență (22 pacienți), ambele metode ameliorând bradikinezia și rigiditatea, cu riscul unor complicații de multe ori

permanente (confuzie, psihoză postoperatorie). Riscul de apariție unor asemenea complicații a făcut ca în timp aceste proceduri să fie limitate, existând un număr mare de rapoarte care atestau riscul unor deficit motorii permanente (hemipareze), deficite de câmp vizual, sindrom pseudobulbar, apariția altor tipuri de mișcări involuntare (hemicoree, hemibalism), prezentându-se explicație drept etiologică probabilă leziunea ischemică determinată de procedura în sine. Astăzi deja, chirurgia lezională nu mai este recomandată în tratamentul operativ al bolii Parkinson.

Chirurgia funcțională reprezintă în acest moment cea mai larg folosită metodă de tratament chirurgical în marea majoritate a mișcărilor involuntare și, în mod special în Boala Parkinson, aducând cu sine un nivel de siguranță sporit și a posibilității de control și ajustare a nivelului de stimulare în funcție de necesități, neproducând o leziune permanentă ireversibilă.

Mecanismul prin care stimularea cerebrală profundă (DBS) funcționează nu este pe deplin elucidat, dar există totuși câteva studii în acest sens.

La început se considera că la baza mecanismelor de acțiune a DBS-ului este inhibiția locală a elementelor neuronale cu reducerea frecvenței de descărcare electrică [1] pe când în practică s-a demonstrat că stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic sau a porțiunii interne a globului palid inhibă impulsurile neuronilor vecini [2]. Alte studii însă au demonstrat că DBS excită la nivel local formațiunile neuronale [3] [4].

Efectul inhibitor al stimulării cerebrale profunde se descrie prin: (1) blocarea depolarizării și (2) inactivarea a canalelor voltaj-dependente [5]. Un alt mecanism posibil este activarea inhibitorie a proiecțiilor aferente GABAergice în nucleul stimulat [6]. DBS activează axonii aferenți în nucleul stimulat, iar efectele variază în dependență de compoziția inhibitorie și excitatorie a axonilor terminali.

Pe de altă parte, este logic să ne gândim la faptul că stimularea are proprietăți excitatorii a elementelor neuronale locale. Așa excitații se propagă spre nucleul țintă prin proiecțiile eferente. Studii prin fMRI și PET au demonstrat că stimularea cerebrală profundă duce la excitarea elementelor neuronale eferente [7].

Studiile contradictorii între inhibiție și excitație prin stimulare cerebrală profundă sunt cauzate de diferențele în parametrii stimulării, ansamblarea electrozilor și poziționarea lor în timpul intervenției.

Alte mecanisme mai pot fi eliberarea de dopamină la nivelul stimulării, eliberarea de ATP și glutamat de către astrocite [8], care la rândul lor modulează activitatea neuronală în nucleul [9].

Asigurarea unui beneficiu maxim la acest trata-

ment porneşte iniţial cu modul de selecţie al pacienţilor.

Selectarea pacientului pentru stimulare cerebrală profundă este veriga principală într-un rezultat bun postoperator. Pentru această intervenţie, se formează o echipă de neurologi şi neurochirurghi în care se analizează anamneza pacientului (vârsta), clinica (durata bolii, severitatea simptomelor în special în perioada de off a bolii Parkinson, severitatea diskineziei, prezenţa tremorului refractar, prezenţa dereglărilor de mers şi echilibru levodopa-rezistente, dereglările cognitive, efectele adverse non-motorii a tratamentului medicamentos antiparkinsonian), disponibilitatea pentru follow-up şi aşteptările pacientului de la operaţie. Există o serie de criterii, majore şi minore, stabilite de mai multe clinici care însă nu au ajuns la un consens sau la elaborarea unui protocol naţional sau internaţional comun pentru a facilita alegerea lor, însă permit selectarea adecvată a potenţialilor candidaţi pentru această intervenţie.

Potenţialul candidat s-ar putea încadra în criteriile majore, dar dacă acesta nu este disponibil pentru follow-up, aşteptările de la operaţie sunt mari, membrii familiei nu sunt de acord cu intervenţia sau pacientul nu se include absolut în nici un criteriu minor atunci acestui pacient nu i se recomandă intervenţia dată.

Obiective

1. Studiul rezultatelor imediate şi de lungă durată a tratamentului prin stimulare cerebrală profundă la pacienţii cu boala Parkinson în baza publicaţiilor de specialitate din ultimii 15 ani.

2. Analiza statistică a datelor accesibile ale bolnavilor cu boala Parkinson internaţi în staţionarul neurologic al Institutului de Neurologie şi Neurochirurgie în decursul anilor 2012-2013.

3. Determinarea potenţialilor candidaţi pentru tratamentul prin stimulare cerebrală profundă din baza de date a pacienţilor cu boala Parkinson din Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie în conformitate cu criteriile şi ghidurile internaţionale acceptate.

4. Estimarea costurilor de implementare a tratamentului prin stimulare cerebrală profundă în practica unei instituţii specializate în domeniu.

Material şi metode de cercetare

Studiul clinic a fost realizat în cadrul Institutului de Neurologie şi Neurochirurgie (Secţia de Vertebroneurologie, Neurorecuperare, Cefalee şi Tulburări Vegetative) şi a cuprins 130 subiecţi: 62 femei şi 68 bărbaţi. Vârsta medie - 62 de ani. A fost analizat examenul clinic primar şi neurologic al pacienţilor cu evidenţierea simptomelor motorii şi non-motorii a bolii Parkinson împreună cu investigaţiile complementare efectuate şi tratamentul urmat.

Sursa de informaţie a fost reprezentată de articolele din baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naţionale de Medicină a Institutului Naţional de Sănătate al Statelor Unite) care conţin cuvintele-cheie "DBS in Parkinson's Disease" şi "deep brain stimulation in Parkinson's Disease" (din engleză - stimulare cerebrală profundă). Din aceste articole a fost culeasă şi prelucrată informaţia ce ţine de criteriile de selectare a pacienţilor pentru stimulare cerebrală profundă şi perspectivele de viitor a acestei metode în tratamentul maladiei Parkinson.

Criteriile majore sunt:

- Să fie diagnosticat cu boala Parkinson (forma primară) minim de 4 ani.
- Prezenţa fluctuaţiilor motorii sau/şi efectelor adverse a medicaţiei.
- Răspunsul bun la medicaţia dopaminergică.
- Absenţa comorbidităţilor decompensate (cancer terminal, insuficienţă cardiorespiratorie severă etc.).
- Absenţa unei afecţiuni psihiatrice rezistentă la tratament medicamentos (depresie majoră, tulburări cognitive majore etc.).

Criteriile minore includ:

- Vârsta între 60-74 de ani
- Durata bolii între 4-7 ani
- Prezenţa fluctuaţiilor motorii special în perioada de off a bolii.
- Diskinezie care are un impact asupra vieţii cotidiene
- Lipsa dereglărilor de mers şi echilibru care nu răspunde la tratamentul cu levodopa
- Lipsa diferitor dereglări cognitive care pot interfera cu activităţile pacientului.

• Lipsa simptomelor non-motorii ca efect advers al medicaţiei antiparkinsoniene. Dacă pacientul se include în criteriile majore şi cele minore, atunci este un candidat bun pentru această intervenţie. Iar dacă pacientul se include în criteriile majore dar nu se include în niciun criteriu minor, stimularea cerebrală profundă nu se recomandă.

Au fost folosite următoarele scale:

- Scala UPDRS, pentru determinarea răspunsului la levodopa.
- Scala Hoehn & Yahr, pentru determinarea severităţii simptomelor bolii Parkinson.

Rezultate

Din 130 de pacienţi cu maladia Parkinson, internaţi în Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie, în perioada 2012-2013, 24 (18,46%) au întrunit criteriile majore şi minore. Din aceşti 24 de pacienţi: vârsta medie 59,5 ani, dintre care 11 (45,8%) sunt bărbaţi şi 13 (54,2%) femei. Durata medie a bolii este de 6,8 ani, media stadiu a bolii după Hoehn şi Yahr este 2,3. Maladia s-a manifestat prin forma tremorigenă la 22

(91,6%) pacienți și doar 1 (4,1%) asociat cu diskinezie.

Din numărul total de pacienți, 52 (40%) sunt diagnosticați cu boala Parkinson, forma primară. 52 (40%) din pacienți au răspuns pozitiv la testul cu levodopa. Deasemenea, 85 (65,3%) din pacienți nu prezintă nici o comorbiditate, iar 51 (39,2%) nu au schimbări la imaginile RMN/CT efectuate. Un pacient din numărul total de pacienți a suferit o intervenție neurochirurgicală lezională - talamotomie.

Discuții

Alegerea pacienților reprezintă un moment-cheie în obținerea unui rezultat cât mai bun. Pentru atingerea acestui scop, se creează o echipă specializată în monitorizarea pacienților prin DBS, care se ocupă de examenul pacienților - potențiali candidați pentru stimulare cerebrală profundă. În studiul de față, principalele motive de refuz pentru intervenție sunt: Parkinsonismul secundar (60%), lipsa răspunsului la levodopa (60%), prezența comorbidităților (35%), prezența modificărilor structurale pe imaginile RMN/CT (61%), dereglări cognitive (depresie majoră, anxietate severă, sindrom obsesiv-compulsiv) (26%) și din eșantionul total de pacienți - (73%) nu prezintă fluctuații motorii dizabilitante. Aceste date, ce țin de pacienții care sunt candidați pentru DBS din numărul total de pacienți, nu sunt similare cu cele înregistrate în SUA - 40% [10], Germania, Italia, Franța, Canada și Elveția ~ 33% [11]. Diferența ar putea fi cauzată de procentul înalt al comorbidităților în Republica Moldova, prezența pacienților cu boala Parkinson forma primară care nu au fost diagnosticați (nu se adresează la medic) și lipsa simptomelor motorii dizabilitante la cei deja examinați.

Un motiv de discuție deasemenea este costul acestei intervenții, fiind motivul refuzului a unor categorii de pacienți. Însă după un studiu efectuat pe baza unui follow-up de 8-10 ani, s-a demonstrat că costul per total a fost mult mai mic datorită scăderii considerabile a dozei de levodopa (~50%) [12].

Concluzii:

1. Din lotul de pacienți cu boala Parkinson din perioada de 2012-2013, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, 24 de pacienți (18,46%) ar putea beneficia de tratament neurochirurgical prin stimulare cerebrală profundă.

2. Este necesară introducerea unei fișe de evaluare a pacienților cu boala Parkinson spitalizați în INN cu scopul determinării unei eventuale posibilități de tratament prin DBS.

3. Avantajele DBS constau în:

- Reversibilitate completă
- Reducerea dozei de levodopa
- Îmbunătățirea calității vieții pacientului

- Reducerea costurilor pentru tratament.

4. Atât globul palid cât și nucleul subthalamic sunt țintele de elecție pentru stimularea cerebrală profundă pentru tratamentul simptomelor motorii. Astfel selectarea țintei pentru stimularea cerebrală profundă poate fi determinată pe baza simptomelor non motorii celor mai importante așa ca:

1. Anosmia
2. Constipațiile
3. Dereglarea somnului

5. Datele din fișele de observații analizate nu conțin toate datele complete necesare pentru recomandarea către DBS și anume: severitatea fluctuațiilor motorii, diskineziilor, caracterul tremorului și impactul acestor simptome asupra activității și vieții pacientului.

Bibliografie

1. Moran A., Stein E., Tischler H., Belevsky K., Bar-Gad I., Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate, 2011, Front Syst Neurosci, 5, p. 21.
2. Lafreniere-Roula M., Kim E., Hutchison W.D., Lozano A.M., Hodaie M., Dostrovsky J.O., High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra, 2010, Exp Brain Res, 205, p. 251-261.
3. Reese R., Leblois A., Steigerwald F., Potter-Nerger M., Herzog J., Mehdorn H.M., Deuschl G., Meissner W.G., Volkmann J., Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity, 2011, Exp Neurol, 229, p. 517-521.
4. Montgomery E.B. Jr, Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity, Clin Neurophysiol, 2006, 117, p. 2691-2702.
5. Shin D.S., Samoilova M., Cotic M., Zhang L., Brochie J.M., Carlen P.L., High frequency stimulation or elevated K⁺ depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus, 2007, Neuroscience, 149, p. 68-86.
6. Deniau J.M., Degos B., Bosch C., Maurice N. (2010) Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition, 2010, Eur J Neurosci, 32, p. 1080-1091.
7. Boertien T., Zrinzo L., Kahan J., Jahanshahi M., Hariz M., Mancini L., Limousin P., Foltynie T., Functional imaging of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease, 2011, Mov Disord, 26, p. 1835-1843.
8. Tawfik V.L., Chang S.Y., Hitti F.L., Roberts D.W., Leiter J.C., Jovanovic S., Lee K.H., Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release: investigation into the role of astrocytes, 2010, Neurosurgery, 67, p. 367-375.
9. Jantz J.J., Watanabe M., Pallidal deep brain stimulation modulates afferent fibers, efferent fibers, and glia, 2013, J Neurosci, 33, p. 9873-9875.
10. Coleman R.R., Kotagal V., Patil P.G., Chou K.L. Validity and Efficacy of Screening Algorithms for As-

sing Deep Brain Stimulation Candidacy in Parkinson Disease, Dec 2014, *Mov Disord Clin Pract* (Hoboken), 1(4), p. 342-347.

11. Elena Moro, Niels Allert, Roberto Eleopra, Jean-Luc Houeto, Tra-Mi Phan, Herman Stoevelaar, A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease, 2009, *J Neurol*, 256, p. 83-88.

12. Simon Eggington, Francesc Valldeoriola, K. Ray Chaudhuri, Keyoumars Ashkan, Elena Annoni, Günther Deuschl, The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease, 2014, *J Neurol*, 261, p. 106-116.