

NEVROMODULACIJA PRI ZDRAVLJENJU PARKINSONOVE BOLEZNI, DISTONIJE IN ESENCIALNEGA TREMORJA *NEUROMODULATION IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE, DYSTONIAS AND ESSENTIAL TREMOR*

izr. prof. dr. Maja Trošt, dr. med.
Nevrološka klinika, UKC Ljubljana

Povzetek

Parkinsonova bolezen je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen možganov, takoj za Alzheimerjevo boleznijo. Simptomi in znake bolezni lahko učinkovito lajšamo s simptomatskimi zdravili, ki večinoma nadomeščajo manjkajoči dopamin. Ko učinki peroralnih zdravil izzvenevajo, lahko uporabimo kontinuirano zdravljenje z levodopo, kasneje pa po potrebi tudi z globoko možgansko stimulacijo. Slednje lahko uporabljamo tudi za zdravljenje distonij, esencialnega tremorja in drugih motenj. Pri odločanju za zdravljenje je zelo pomembno prepoznati bolnike, ki so primerni kandidati za tovrstno zdravljenje, slediti pa mora tudi nevrorehabilitacija.

Ključne besede:

Parkinsonova bolezen; distonija; esencialni tremor; zdravljenje; globoka možganska stimulacija; nevromodulacija

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease of the brain, after Alzheimer's disease. The symptoms and signs of the disease can be effectively alleviated with symptomatic drugs, which mostly replace the missing dopamine. When the effects of oral drugs wear off, we can use continuous treatment with levodopa, and later, if necessary, also with deep brain stimulation. The latter can also be used to treat dystonia, essential tremor and other disorders. When deciding on the treatment, it is very important to identify patients who are suitable candidates for this type of treatment, and neurorehabilitation must also follow.

Key words:

Parkinson's disease; dystonia; essential tremor; treatment; deep brain stimulation; neuromodulation

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen možganov, takoj za Alzheimerjevo boleznijo (1, 2). Prizadene približno dva odstotka oseb, starejših od 60 let, nekoliko pogostejše moške. Vzrok bolezni ni znan, vemo pa, da se v možganih obolelih prekomerno kopiči napačno zviti protein sinuklein alfa, a njegove patološke vloge ne poznamo. Pri PB v možganih degenerirajo številni nevroni, kar privede do pomanjkanja živčnega prenašalca dopamine in drugih.

PB ni ozdravljiva, lahko pa učinkovito lajšamo simptome in znake bolezni s simptomatskimi zdravili, ki večinoma nadomeščajo manjkajoči dopamin (2). Najučinkovitejše zdravilo je levodopa.

A že po nekaj letih zdravljenja z levodopo se pri večini bolnikov razvijejo motorični zapleti, ki se kažejo kot izzvenevanje učinkov levodope oziroma motorična nihanja (izmenjavanje dobrih faz ali "vklopov" in slabih faz ali "izklopov") in diskinezije. Vzrok razvoja motoričnih zapletov po levodopi je kompleksen in povezan s kratko razpolovno dobo levodope in napredujočo nevrodegeneracijo. Oboje skupaj privede do nefiziološke pulzne stimulacije dopaminergičnih receptorjev v striatumu. Motorični zapleti pomembno slabšajo bolnikovo kakovost življenja.

Motorične zaplete po levodopi lahko do določene mere zdravimo s prilagajanjem odmerkov različnih peroralnih zdravil, pri približno 15-20 odstotkih bolnikov pa je za izboljšanje slabe

kakovosti življenja, ki jo motorični zapleti povzročijo, potrebno tako imenovano kontinuirano zdravljenje (2).

Kontinuirano zdravljenje (KZ) napredovale PB temelji na enakomernem vnosu dopaminergičnih zdravil v telo na parenteralen način – bodisi levodope preko perkutane gastrotome v začetni del tankega črevesa bodisi dopaminskega agonista apomorfina v podkožje. V kratkem pričakujemo tudi podkožno infuzijo levodope. Tretji način KZ pa temelji na modulaciji možganskih funkcijskih zank, v katere so vključeni bazalni gangliji. To je globoka možganska stimulacija (GMS). Za zdravljenje PB ponavadi dražimo subtalamično jedro (STN). Pri PB zaradi pomanjkanja dopamina pride do neravnovesja med inhibitornimi in ekscitatornimi povezavami oz. deli funkcijskih zank, v katere so vključeni bazalni gangliji. STN jedro je pri PB hiperaktivno in z GMS njegovo aktivnost normaliziramo.

Pomembno je pravočasno prepoznati bolnika, ki je dober kandidat za KZ in tako ne zamuditi priložnosti za izboljšanje bolnikove kakovosti življenja. V pomoč kliniku pri prepoznavi bolnika z napredovalo PB je formula 5-2-1. Če bolnik prejema vsaj 5 odmerkov levodope dnevno, preživi vsaj 2 uri v fazi izklopa ali ima 1 uro motečih diskinezij, mu je primerno ponuditi katero od KZ. Tip KZ izberemo za vsakega bolnika posebej, v sodelovanju z bolnikom in svojci.

GLOBOKA MOŽGANSKA STIMULACIJA

GMS STN je najbolj raziskana metoda za zdravljenje napredovale PB. Raziskave kažejo, da pomembno izboljša bolnikovo izvajanje dnevnih aktivnosti, bolnikovo gibanje in tudi številne nemotorične težave bolnikov. Ublaži motorična nihanja in diskinezije. GMS STN nima pomembnega vpliva na kognitivne sposobnosti. Ker gre za invaziven način zdravljenja, so bolniki izpostavljeni neželenim učinkom, povezanim s kirurškim posegom, ki pa so večinoma reverzibilni.

Za dober uspeh zdravljenja z GMS STN je ključnega pomena pravilen izbor bolnikov. Najpomembnejši napovednik dobrega izida zdravljenja je dober terapevtski učinek levodope v preteklih letih. Izjema je tremor, ki se posebej dobro odzove na GMS STN, tudi če ga levodopa ni pomembno ublažila. Pomembna je tudi starost bolnika; po 70. letu starosti zdravljenje z GMS STN uvajamo redkeje. Kontraindiciranosti za uvedbo so: huda atrofija možganov (ki kirurgu onemogoča varno pot elektrode do STN jedra), demenca, nezdravljena depresija in psihoza.

Več raziskav je potrdilo učinkovitost GMS STN tudi na nemotorične simptome bolezni, kot so npr. spanje, utrudljivost in motnje uriniranja. Odmerek peroralnih dopaminergičnih zdravil se po uvedbi GMS STN zniža za približno polovico. Zdravljenje z GMS STN je učinkovito vrsto let, raziskave kažejo da vsaj 15. Za vsaj 5 let pa se kakovost življenja izboljša nad raven pred operacijo. Nekaterim bolnikom, predvsem tistim z začetnim kognitivnim upadom, lahko uvedemo stimulacijo v drugo jedro: v interni del globusa palidusa.

Poleg izbora bolnika je za dobro kakovost življenja velikega pomena tudi obravnava po operaciji, predvsem nevrorehabilitacija po uvedbi zdravljenja, ki zaradi modulacije motoričnih funkcijskih zank spremeni patofiziologijo bolnikovega gibanja.

Distonija je motnja gibanja, pri kateri prihaja do nehotenih mišičnih krčev in nepravilnih položajev dela ali celega telesa (3). Vzrok za distonijo je motnja v delovanju bazalnih ganglijev in funkcijskih zank, v katere so vpeti. Nekatere oblike distonij so dedno pogojene, večina pa je idiopatskih. Razvrščamo jih glede na življenjsko obdobje, ko se pojavijo, ali pa glede na del telesa, ki je prizadet. Distonije zdravimo simptomatsko, s peroralnimi zdravili ali pa injekcijami toksina botulina v prizadete mišice (3). Če je zdravljenje z zdravili malo ali neučinkovito, lahko bolniku uvedemo zdravljenje z GMS internega dela globusa palidusa (GPi). GMS GPi jeder je še posebej učinkovita pri nekaterih oblikah dednih distonij. Poln učinek zdravljenja se pogosto pokaže z zamikom nekaj tednov ali mesecev po uvedbi GMS. Pri nekaterih bolnikih se je izkazala za učinkovito tudi GMS STN, ki je sicer običajna tarča pri Parkinsonovi bolezni.

Zdravljenje z GMS je zelo učinkovito tudi za zdravljenje precej pogostega esencialnega tremorja, če zdravljenje z zdravili tresenja ne izboljša zadovoljivo (4). Esencialni tremor se kaže s tresenjem rok in/ali glave, izjemno redko nog. Tresenje se za razliko od Parkinsonove bolezni pojavlja med aktivnostjo, zato je za bolnika zelo moteče. Moti bolnikovo hranjenje, pisanje in osebno nego. Zdravili izbora sta propranolol in primidon ali njuna kombinacija. Nekaterih bolnikom pa ne pomagata dovolj in v takih primerih bolniku uvedemo GMS v ventralno intermediatno jedro talamusa.

Indikacije za zdravljenje z GMS se iz leta v leto širijo. Poleg različnih motenj gibanja (tiki, horeja) z GMS lahko zdravimo tudi epilepsijo in nekatere psihiatrične bolezni, kot npr. obsesivno kompulzivno motnjo (5). Nekaj manjših raziskav je pokazalo tudi izboljšanje znakov Alzheimerjeve demence.

ZAKLJUČEK

Za uspešno zdravljenje z GMS je nujno sodelovanje različnih strokovnjakov v usklajenem timu. Poleg nevrologa, ki prepozna ustreznega bolnika in fazo bolezni, ko je smiselno uvesti GMS, ima ključno vlogo specializirana medicinska sestra, ki bolniku in svojcem predstavi kako mora bolnik preverjati delovanje baterije stimulatorja, da pravočasno opazi, kdaj jo je potrebno zamenjati oziroma kako jo redno polniti, če ima bolnik vstavljen polnilni tip baterije oz. stimulatorja. V načrtovanju in izvedbi posega pa sodelujejo še nevropsiholog in po potrebi psihiater, ki s pregledom preverita morebitne kognitivne ali razpoloženjske kontraindiciranosti za poseg, nevrolog, anesteziolog in nevrokirurg. Po uvedbi in vklopu GMS se bolnikov stanje pomembno izboljša. Za dober izid zdravljenja pa je posebnega pomena tudi nevrorehabilitacija, ki bolniku pomaga zaživeti z novim, izboljšanim načinom gibanja.

Literatura:

1. Eisinger RS, Cernera S, Gittis A, Gunduz A, Okun MS. A review of basal ganglia circuits and physiology: application to deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;59:9-20.
2. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review. *JAMA.* 2020;323(6):548-60.
3. Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep brain stimulation treating dystonia: a systematic review of targets, body distributions and etiology classifications. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:757579.
4. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ.* 2019;366:l4485.
5. Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg.* 2019;131(2):333-42.