

# Hlboká mozgová stimulácia v liečbe dystónie

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Zuzana Košutzká, PhD.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

<sup>2</sup>II. neurologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica akademika L. Dérera, Bratislava

<sup>3</sup>Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Hlboká mozgová stimulácia (DBS) je etablovanou liečebnou metódou dystónií refraktérnych na perorálnu medikáciu a cieleňú aplikáciu botulotoxínu. Najčastejším anatomickým cieľom je vnútorná časť globus pallidus (GPi). Mladší pacienti s kratším trvaním ochorenia sú vhodnejšími kandidátmi na tento zákrok. Najlepší efekt má DBS GPi na izolované segmentálne, resp. generalizované formy dystónie s fázickým typom dystónie. Zo skupiny získaných dystónií sú vhodnými kandidátmi najmä pacienti s tardívnym typom dystónie. Väčšina štúdií s dvojítm zaslepením udáva zlepšenie nielen motorických, ale aj nemotorických príznakov asociovaných s dystóniou. Prediktívne faktory úspechu DBS však ostávajú naďalej predmetom intenzívneho výskumu. U dystonických pacientov s obmedzenou kvalitou života napriek optimálnej liečbe, bez závažnejších komorbidít, by sa mala vždy zväžiť implantácia systému DBS v špecializovanom centre.

**Kľúčové slová:** hlboká mozgová stimulácia, DBS, dystónia.

## Deep brain stimulation in the treatment of dystonia

Deep brain stimulation (DBS) is an established treatment method in cases of dystonia that are not responding to peroral medication and/or targeted botulinum toxin therapy. The most frequently used surgical target for electrode insertion is internal part of globus pallidum (GPi). Young patients with short disease duration benefit most from this surgical method. Cases of isolated dystonia, generalised dystonia with phasic elements or tardive dystonia appear to respond most to DBS GPi. Many of the double-blind clinical studies show improvement of not only motor, but also non-motor symptoms of dystonia. Predictive factors for successful DBS in dystonia are subject of an ongoing research. In cases where dystonia limits the quality of life despite the optimised pharmacotherapy should be patients without major comorbidities referred to specialised center for DBS consideration

**Key words:** deep brain stimulation, DBS, dystonia.

## Úvod

Hlboká mozgová stimulácia (DBS – Deep Brain Stimulation) je neuromodulačný operačný výkon, ktorý sa od 90. rokov 20. storočia používa predovšetkým v liečbe extrapyramídových ochorení – najčastejšie pri Parkinsonovej chorobe (PCh), esenciálnom tremore (ET) a dystónii. Presný mechanizmus účinku tejto terapie nie je jasný, ale jej použitie vedie k masívnemu zlepšeniu symptómov pri vyššie uvedených ochoreniach. V prípade indikácie DBS pri ochorení, ktoré nemá neurodegeneratívny podklad alebo progresívny charakter môže mať – v prípade

dostatočného efektu – de facto až charakter kuratívnej liečby (niektoré prípady esenciálneho tremoru, niektoré dystónie).

## Indikačné spektrum DBS pri dystónii

DBS je vhodné zväžiť ako terapeutickú možnosť pri generalizovanej alebo segmentálnej dystónii v prípade farmakorezistencie – teda nedostatočného efektu botulotoxínu alebo inej farmakoterapie. V súčasnosti nie je k dispozícii konsenzus o dávkach farmakoterapie alebo počte aplikácií (dĺžke liečby) botulotoxínu, ktoré

by sa mali podať pred indikáciou neuromodulačnej liečby. U pacientov s rýchlo progredujúcou dystóniou a invalidizujúcim spektrom príznakov je vhodné indikovať DBS zavčasu – teda predtým než dôjde k fixácii príznakov alebo výraznému zhoršeniu kvality života (Toda et al., 2016). Špecifickou problematikou je farmakorezistentný status dystonicus, pri ktorom sa DBS považuje za život zachraňujúcu terapiu (Lobato-Polo et al., 2018).

V populácii pediatrických pacientov patrí DBS medzi vzácne indikované výkony. V nedávno publikovanej prehľadnej práci (Hale et



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., marek.balaz@fnusa.cz

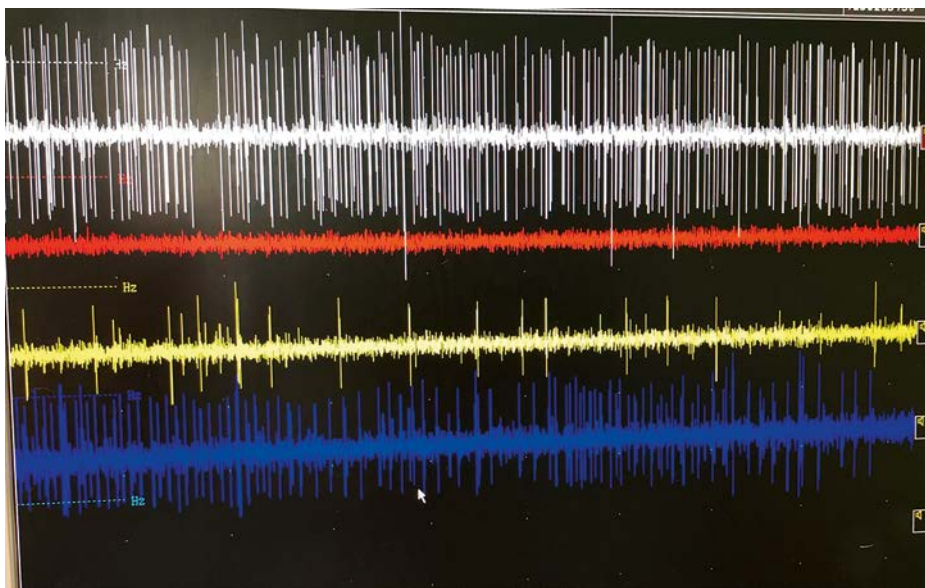
I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 27–30

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2020

**Obr. 1.** Zábber z intraoperačného elektrofyziologického monitoringu – z oblasti GPI. Najvyššie zobrazený záznam – biele farby – pochádza z centrálnej trajektórie skupiny mikroelektrod a je typický pre oblasť globus pallidum internum



al., 2018) hodnotili autori efekt DBS GPI u celkom 76 detí s dystóniou. Vek v čase operácie bol 13,8 (±SD 3,9) roka, bez ohľadu na typ dystónie došlo k zlepšeniu v motorickom skóre v škále BFMDRS (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) o 43,8 (±SD 36 %) a k zlepšeniu v skóre invalidizácie v spomenutej škále o 43,7 (±SD 31 %). Spodná veková hranica indikácie na DBS nie je definitívne určená. Podľa dostupných údajov mala do augusta 2019 najmladšia operovaná pacientka s dystóniou len dva a pol roka (<https://www.evelinalondon.nhs.uk/about-us/news-events/2019-news/20190709-world-first-neurology-team.aspx>). Na pracoviskách autorov bol zatiaľ najmladší pacient implantovaný vo veku 7 rokov a išlo práve o pacienta v spomínanom dystonickom statuse s výbornou terapeutickou reaktivitou.

DBS GPI je efektívna v liečbe izolovanej generalizovanej alebo segmentálnej dystónie (podľa staršej klasifikácie tzv. primárnej dystónie), či už hereditárnej, alebo idiopatickej (tabuľka 1). V liečbe generalizovanej dystónie nie sú obvykle farmakologické postupy efektívne, preto by mala byť pri tomto type dystónie DBS indikovaná zavčas. Efektivitu takéhoto postupu jednoznačne potvrdilo viacero randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií (Vidailhet et al., 2005; Kupsch et al., 2006; Volkmann et al., 2012).

Pri generalizovanej a segmentálnej dystónii je očakávané zlepšenie v škálach hodnotiacich dystóniu (BFMDRS) okolo 60 % (Volkmann et al., 2012) v období od 6 mesiacov do 3 rokov

od implantácie. Podľa recentne publikovanej metaanalýzy 24 prác a 523 pacientov (Moro et al., 2017) je rozsah očakávaného zlepšenia pri izolovanej dystónii medzi 60 % a 71 %.

Pri cervikálnej dystónii možno podľa dostupnej literatúry očakávať nižší efekt DBS v porovnaní s dystóniou segmentálnou alebo generalizovanou (v štúdiu, ktorá bola kontrolovaná neaktívnou stimuláciou, sa dosiahlo zlepšenie motorického skóre cervikálnej dystónie o 28 %) (Volkmann et al., 2014).

Predikcia efektu u konkrétneho pacienta je menej jasná ako pri DBS v diagnóze Parkinsonovej choroby. Faktory zvyšujúce pravdepodobnosť dobrého klinického efektu DBS GPI na príznaky dystónie uvádza tabuľka 2. Okrem motorických príznakov DBS GPI pozitívne ovplyvní aj komplex nemotorických príznakov, ktorou je hlavne bolesť (Eggink et al., 2018).

Pokiaľ ide o fokálne dystónie, údaje o efekte palidálnej neuromodulácie priniesla 1 randomizovaná klinická štúdia (Volkmann et al., 2014) a niekoľko nerandomizovaných prác v indikácii cervikálnej dystónie. V prípadoch ťažkej cervikálnej dystónie, ktorá je rezistentná na podávanie botulotoxínu, je možné odporučiť DBS GPI v centre, ktoré má s DBS dostatočné skúsenosti. V metaanalýze 37 štúdií hodnotiacej efekt DBS v liečbe Meigovho syndrómu (blefarospazmus- oromandibulárna dystónia) bol taktiež preukázaný pozitívny účinok na motorické príznaky (Wang et al., 2019). Pozitívnym prediktívnym faktorom bolo len vyššie skóre motorického po-

**Tab. 1.** Typy dystónie vhodné na indikáciu hlbokéj mozgovej stimulácie

- Generalizovaná a segmentálna dystónia
- Fokálna dystónia nereagujúca na botulotoxín
- Kombinované dystónie rôznej etiológie
- Tardívna dystónia (tardívne dyskínezy)
- Status dystonicus – dystonická kríza

**Tab. 2.** Faktory zvyšujúce pravdepodobnosť dobrého klinického efektu DBS GPI pri dystónii (upravené podľa Toda et al., 2016; Reese et Volkman, 2017)

- Krátky čas trvania príznakov dystónie
- Nízky vek pacienta
- Izolovaná dystónia
- Dystónia postihujúca predovšetkým svalstvo končatín, trupu a krku
- Myoklonus (myoklonická dystónia)
- Neprítomnosť skeletálnych deformít, šlachových kontraktúr
- Neprítomnosť štrukturálneho poškodenia mozgu v MR obraze
- DYT1 pozitívita v genetickom vyšetrení
- Vyššia hodnota motorického skóre škály BFMDRS

stihnúť v predoperačnom sledovaní. Napriek nižšiemu množstvu dôkazov pri fokálnych dystóniách v porovnaní so segmentálnymi a generalizovanými môže indikácia DBS priniesť klinický benefit, predovšetkým u pacientov s výrazne obmedzenou kvalitou života.

V prípade závažných symptómov pri tardívnej dystónii a dyskínezach je pri – v súčasnosti – obmedzených liečebných možnostiach možné uvažovať o DBS aj v tejto indikácii. Recentná štúdia nemeckej pracovnej skupiny objektivizovala zlepšenie tardívnej dystónie/dyskínez o 41,5 % (Gruber et al., 2018). Obávanou komplikáciou môže byť dekompenzácia základného psychiatrického ochorenia, ktorá je však prekvapivo veľmi zriedkavá (Macerollo a Deuschl, 2018).

Kombinované dystónie zahŕňajú celý rad ochorení s kombinovaným fenotypom dystónie, ktorá môže byť doplnená o myoklonus, parkinsonizmus, hypotóniu, choreu alebo ataxiu. Výbornou indikačnou skupinou ostáva myoklonická dystónia, ktorá je asociovaná so signifikantným efektom na myoklonus aj dystóniu. Vzhľadom na nízky počet pacientov, ktorí podstúpili DBS v týchto diagnózach, je vhodné postupovať individuálne.

Pri získaných dystóniách zatiaľ DBS nezískala pevnejšie miesto pre menej predikovateľný klinický efekt v porovnaní s hereditárnymi alebo idiopatickými dystóniami. V prípade, že dystonické symptómy sú najviac invalidizujúce v kontexte získanej dystónie a pacient nemá váž-

nejšie štrukturálne zmeny mozgu v MR obraze, je vhodné zvážiť indikáciu operačného výkonu.

Výber vhodných pacientov na DBS na základe klinického obrazu alebo etiológie ostáva naďalej nezodpovedanou otázkou. V súčasnosti je identifikovaných viac ako 25 tzv. DYT mutácií, ktoré sú asociované s dystóniou a ďalšie genetické súvislosti expandujú najmä na podklade celoexómového sekvenovania. Z našich skúseností vieme potvrdiť výborný efekt primárnej izolovanej generalizovanej dystónie asociovej s mutáciou v géne DYT-1, ktorá mala u pacientov prakticky kuratívny efekt. Pacienti s myoklonickou dystóniou asociovanou s mutáciou v géne DYT-11 taktiež výrazne profitujú zo stimulácie, a to aj v dlhodobom sledovaní (Kosutka et al., 2019). Ostatné non-DYT1 asociované dystónie majú všeobecne menej uspokojivý efekt DBS, aj keď táto skupina je značne heterogénna (Andrews et al., 2010).

Bez ohľadu na typ a etiológiu dystónie inklúziou kritériom na implantáciu elektród DBS ostáva absencia závažnejších komorbidít so zreteľom na intrakraniálnu patológiu, stabilizovaný neuropsychiatrický stav a reálne očakávania pacienta.

## Anatomické ciele DBS v indikácii dystónie

Najčastejšie používaným implantačným cieľom pre DBS pri dystónie je – bez ohľadu na etiológiu – predovšetkým motorická, posteroventrálna, časť vnútorného pallida (globus pallidum internum – GPi) (Jech, 2013; Reese et Volkman, 2017).

Ďalšie implantačné ciele zmieňované v literatúre sú subtalamicke jadro (STN) a ventrálne intermediárne jadro talamu. Subtalamicke jadro bolo použité ako cieľ s dobrým efektom napríklad u časti pacientov s anamnézou lezionálnej pallidotómie (Fonoff et al., 2012), ale efekt DBS STN bol preukázaný aj v priamom porovnaní s DBS GPi pri rôznych typoch dystónie (Schjerling et al., 2013). Autori nemajú vlastnú skúsenosť s implantáciou DBS do STN v indikácii dystónie, o tomto postupe by sme uvažovali v prípade anatomických, predovšetkým

vaskulárnych, prekážok implantácie do oblasti GPi. O tomto implantačnom cieľi by bolo možné uvažovať aj u pacienta po predchádzajúcej pallidotómii.

Stimulácia talamických štruktúr priniesla podľa niektorých údajov dobrý efekt v liečbe dystonického tremoru, myoklonickej dystónie a grafospazmu (Gruber et al., 2010).

## Špecifická neurochirurgického výkonu pri dystónii

Neurochirurgický výkon pozostáva z neurofyziologického monitoringu a perioperačnej stimulácie vybraného anatomického cieľa. V závislosti od charakteru motorického postihnutia sa operačný zákrok realizuje v lokálnej alebo celkovej anestézii. Aj keď bezprostredne počas operačného výkonu nie je možné vidieť efekt na dystonické symptómy, preferovanou formou anestézie je lokálna forma, čiže pacient je počas operácie pri plnom vedomí. V celkovej anestézii by totiž mohlo dôjsť k negatívne ovplyvneniu neurofyziologického monitoringu, podľa ktorého sa určuje umiestnenie elektródy. Typická neurofyziologická aktivita v priebehu inzercie elektródy do GPi je znázornená na obrázku 1. Zároveň je perioperačne dôležitý monitoring stimuláciou indukovaných nežiaducich účinkov (fosfény, dysartria, parestézie, kontrakcie svalstva). V prípade suboptimálneho umiestnenia elektródy môžu limitovať výber stimulačných parametrov a tým aj celkový efekt stimulácie.

## Pooperačný manažment a komplikácie

Aj u pacientov s dystóniou sa môže v bezprostrednej pooperačnej perióde objaviť tzv. mikrolezionálny efekt, čiže zlepšenie symptómov bez zapnutej stimulácie. V aktuálnych literárnych zdrojoch nie je vytvorený konsenzus optimálneho načasovania spustenia stimulácie. Programovanie stimulačných parametrov DBS pri dystónii je o niečo zložitejšie v porovnaní s PCh a ET, pri ktorých je vidieť stimulačný efekt v priemere v priebehu niekoľkých minút. Pri dystónii môže latencia klinickej odpovede trvať

niekoľko dní až týždňov, čo je pravdepodobne ovplyvnené odlišnou neuroplasticitou. Nájdenie optimálnych stimulačných parametrov môže byť zdĺhavé (niekedy aj 12 mesiacov), čo si vyžaduje trpezlivosť hlavne zo strany pacienta.

Pooperačné komplikácie spojené s hardvérom (zalomenie a migrácia elektródy) sú aj pri dystónii zriedkavé, avšak v porovnaní s ostatnými indikačnými skupinami sú o niečo vyššie (Yianni et al., 2004). Dôvodom je pravdepodobne cervikálny a axiálny komponent dystónie, ktorý mechanicky viac zaťažuje hardvér. Pri dystónii sa môžu vyskytovať aj stimuláciou indukované nežiaduce účinky. Najčastejšie sa vyskytuje dysartria, parkinsonizmus a poruchy chôdze (Mahlknecht et al., 2018; Schrader et al., 2011). Väčšinou súvisia so stimuláciou okolitých štruktúr a po úprave parametrov vymiznú.

V porovnaní s ostatnými indikačnými skupinami na DBS sú stimulačné parametre pri dystónii relatívne vyššie, od čoho sú odvodené aj vyššie nároky na kapacitu batérie. Preto sú u dystonických pacientov vhodnejšie nabíjateľné systémy DBS, ktoré majú dlhšiu životnosť a nie je tak nutná častá výmena neurostimulátora.

V porovnaní s PCh nie sú dostupné presné dáta ohľadom postoperačnej redukcie medikácie, pohybuje sa však približne pri 50 % v prípadoch generalizovaných foriem dystónie (Isaia et al., 2009). Pri dystónii nedochádza k interferencii medikácie a stimulácie, preto je možné chronickú medikáciu ponechať, resp. znížiť až pri maximálnom účinku stimulácie. Pri suboptimálnej odpovedi na stimuláciu je možné v pooperačnom manažmente pokračovať v aplikácii botulotoxínu.

## Záver

DBS jednoznačne zlepšuje motorické príznaky v prípade niektorých hereditárnych, sekundárnych, ako aj idiopatických dystónií, ktoré sú rezistentné na adekvátnu farmakoterapiu vrátane liečby botulotoxínom. U pacientov s dystonickým syndrómom akejkolvek etiológie, ktorý negatívne ovplyvňuje kvalitu života, je vhodné uvažovať o tomto výkone a pacienta konzultovať v DBS centre.

## LITERATÚRA

1. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A meta-regression of individual patient outcomes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2010; 81(12): 1383–1389.

2. Eggink H, Szuflik S, Coenen MA, van Egmond ME, Moro E, Tijssen MAJ. Non-motor effects of deep brain stimulation in dystonia: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders* 2018; 55: 26–44.

3. Fonoff ET, Campos WK, Mandel M, Alho EJ, Teixeira MJ.

Bilateral subthalamic nucleus stimulation for generalized dystonia after bilateral pallidotomy. *Mov Disord*. 2012; 27: 1559–1563.

4. Gruber D, Kühn AA, Schoencker T, Kivi A, Trottenberg T, Hoffmann KT, Gharabaghi A, Kopp UA, Schneider GH, Klein C,

## HLAVNÍ TÉMA

### HLBOKÁ MOZGOVÁ STIMULÁCIA V LIEČBE DYSTÓNIE

Asmus F, Kupsch A. Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Mov Disord.* 2010; 25: 1733–1743.

5. Gruber D, Südmeyer M, Deuschl G, Falk D, Krauss JK, Mueller J, DBS study group for dystonia. Neurostimulation in tardive dystonia/dyskinesia: A delayed start, sham stimulation-controlled randomized trial. *Brain Stimulation* 2018; 11(6): 1368–1377.

6. Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ. Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2018. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10143-018-1047-9>.

7. Jech R. Hluboká mozgová stimulace u dystonií. *Neurol. praxi.* 2013; 14(5): 238–242.

8. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Archives of Neurology* 2009; 66(4): 465–470.

9. Kosutcka Z, Tisch S, Bonnet C, Ruiz M, Hainque E, Welter M-L, Vidailhet M. Long-term GPI-DBS improves motor features in myoclonus-dystonia and enhances social adjustment. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2019; 34(1): 87–94.

10. Kupsch A, Benecke R, Muller J, and DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1978–1990.

11. Lobato-Polo J, Ospina-Delgado D, Orrego-González E, Gómez-Castro JF, Orozco JL, Enriquez-Marulanda A. Deep Brain Stimulation Surgery for Status Dystonicus: A Single-

-Center Experience and Literature Review. *World Neurosurg.* 2018; 114: e992–e1001.

12. Macerollo A, Deuschl G. Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 2018; 389: 55–60.

13. Mahlknecht P, Georgiev D, Akram H, Brugger F, Vinke S, Zrinzo L, Limousin P. Parkinsonian signs in patients with cervical dystonia treated with pallidal deep brain stimulation. *Brain: A Journal of Neurology* 2018; 141(10): 3023–3034.

14. Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin JP, Walleser Autiero S, Brionne TC, Vidailhet M. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017; 24: 552–560.

15. Reese R, Volkmann J. Deep Brain Stimulation for the Dystonias: Evidence, Knowledge Gaps, and Practical Considerations. *Mov Disord Clin Pract.* 2017; 4(4): 486–494. doi: 10.1002/mdc3.12519. eCollection 2017 Jul–Aug. Review.

16. Schjerling L, Hjermind LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, Løkkegaard A, Karlsborg M. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg.* 2013; 119: 1537–1545.

17. Schrader C, Capelle H-H, Kinfe TM, Blahak C, Bänzner H, Lütjens G, Krauss JK. GPI-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology* 2011; 77(5): 483–488.

18. Toda H, Saiki H, Nichida N, Iwasaki K. Update on Deep Brain

Stimulation for Dyskinesia and Dystonia: A Literature Review. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; 56: 236–248.

19. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, Krystkowiak P, Benabid A-L, Cornu P, and French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(5): 459–467.

20. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, and DBS study group for dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication refractory cervical dystonia: a randomised, sham controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 875–884.

21. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, and DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5 year follow up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 1029–1038.

22. Wang X, Zhang Z, Mao Z, Yu X. Deep brain stimulation for Meige syndrome: individual patient data. *J Neurol* [Internet]. 13.07.2019; Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09462-2>.

23. Yianni J, Nandi D, Shad A, Bain P, Gregory R, Aziz T. Increased risk of lead fracture and migration in dystonia compared with other movement disorders following deep brain stimulation. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2004; 11(3): 243–245.

24. Available at: <https://www.evelinalondon.nhs.uk/about-us/news-events/20190709-world-first-neurology-team.aspx>.



# 1.

## dny praktické neurologie

17.–18. 9. 2020  
ÚSTÍ NAD LABEM



MÍSTO KONÁNÍ  
CLARION CONGRESS  
HOTEL ÚSTÍ NAD LABEM

VÍCE INFORMACÍ NA  
[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)  
SOLEN