

**MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně**

**FUNKČNÍ STEREOTAKTICKÁ
NEUROCHIRURGIE
HISTORICKÁ VÝCHODISKA A SOUČASNÝ
STAV**

Habilitační práce

Brno 2013

MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.

Poděkování:

V terapii funkčních poruch mozku nepředstavuje neurochirurg pouze vykonavatele vůle indikujícího neurologa, algeziologa nebo psychiatra. Je členem interdisciplinárního týmu s přesně danou a nezastupitelnou úlohou v jednotlivých fázích diagnostického a terapeutického procesu, který se opírá se o spolupráci s dalšími specialisty, využívá výsledků jejich práce a poskytuje svou erudici, znalosti a zkušenosti. Z tohoto důvodu patří moje díky prof. MUDr. Ivanu Rektorovi, CSc. jako zakladateli epileptochirurgického programu a programu terapie extrapyramidových onemocnění, prof. MUDr. M. Brázdilovi, prof. MUDr. Robertu Kubovi, MUDr. Ivaně Tyrlíkové a všem dalším členům epileptologického týmu za obohacující a podnětnou spolupráci na poli využití stereotaxe u nemocných s farmakorezistentní epilepsií.

Poděkování patří i členům extrapyramidového týmu - především MUDr. Marku Balážovi, Ph.D., MUDr. Martině Bočkové, Ph.D., prof. MUDr. Martinu Barešovi a prof. MUDr. Ireně Rektorové za inspirující spolupráci a pevnou oporu při předoperačních rozvahách, intraoperační monitoraci a pooperační péči o nemocné s poruchami pohybu.

Díky inspirující spolupráci s ing. Ivo Říhou a ing. Zdeňkem Strmiskou se podařilo anatomické znalosti nutné pro přesné plánování stereotaktických operací skloubit s využitím moderního plánovacího software. Zároveň děkuji ing. Říhovi za přehlédnutí a korekturu statí, zabývajících se problematikou počítačového zpracování dat pro plánování stereotaktických výkonů.

Veškeré statistické analýzy byly provedeny pracovníky IBA LF MU (RNDr. Jarkovský, ing. Schwarz), kterým děkuji za precizní zpracování datových souborů.

Dále je mi velkou ctí vyjádřit poděkování prof. MUDr. Pavlu Nádvořníkoví, DrSc. za jeho zasvěcení do problematiky stereotaktické neurochirurgie, pevné a trpělivé vedení v období nelehkých začátků funkční stereotaktické neurochirurgie na pracovišti i cenné rady a oporu v období pozdějším. Považuji za čest, že jsem mohl být jeho žákem a navázat na velkou tradici české a slovenské stereotaktické neurochirurgie, kterou spolu s doc. Vladykou reprezentuje.

A konečně jsem hluboce zavázán prof. Zdeňku Novákovi, CSc., přednostovi neurochirurgické kliniky LF MU FN u sv. Anny. Díky jeho zájmu o minimálně invazivní neurochirurgii vznikly na neurochirurgické klinice podmínky pro rozvoj moderní funkční stereotaxe, kterou vždy podporoval svým osobním nasazením, odbornou pomocí a radou. Díky svému širokému rozhledu a spektru odborných zájmů je zdrojem poučení a jistoty nejen na poli minimálně invazivní a funkční neurochirurgie. Je mi ctí, že ho mohu považovat za svého učitele.

Závěrečné poděkování patří mé rodině, kolegům a přátelům za trpělivost a pochopení.

V Brně dne 28.10.2013

Jan Chrastina

Abstract I: Correlation of anatomical and electrophysiological target

Introduction

Although microrecording is common in subthalamic stimulation, microelectrode monitoring prolongs surgical time and may increase the risk of haemorrhagic complications. The main reason for electrophysiological mapping is the discrepancy between the calculated anatomical and final electrophysiological targets. The aim of this paper is to describe the relationship between anatomical and electrophysiological targets defined as the best electrophysiological recordings from multiple parallel electrode tracts, explaining the target discrepancy with attention paid to the role of brain shift and patient- and disease-related factors.

Materials and Methods

Subthalamic electrodes were stereotactically implanted in 58 patients using microrecording by means of parallel electrodes at defined distances. The relationship between the final electrode placement to its anatomical trajectory and the relationship between the definitive electrodes implanted on the right and left sides were analysed, as was the influence of patient age, Parkinson's disease duration, and late motor complications duration.

Results

Final electrode placement matched the anatomical trajectory in 53.4% of patients on the right side and 43.1% of patients on the left side. Electrode positions were symmetrical in 38.3% of patients. The analysis of left and right electrode positions does not prove a statistically significant prevalence of lateral and posterior final electrode trajectories as could be expected from lateral and posterior movements of the brain caused by brain shift, although there was some tendency for a larger percentage of lateral electrodes on the left side. Age, Parkinson's disease duration, and L-DOPA effect duration were not confirmed as responsible factors.

Conclusions

The difference between anatomical trajectory and final electrode placement supports the use of functional microelectrode monitoring in subthalamic deep brain stimulation. Brain shift is not the only causative factor of the difference. The possible roles of age, Parkinson's disease duration, and late motor complications duration were also not confirmed by study results.

Abstract II: Talairach's technique of stereoencephalography with planning software

Introduction

At present there are two trends in invasive encephalographic monitoring of patients suffering from pharmacoresistant epilepsy - towards reduction of patients selected for invasive monitoring because of the implementation of advanced imaging techniques into the protocol of presurgical evaluation and on the other side growing number of the most difficult patients referred for epilepsy surgery. The study presents the experience with Talairach's technique of intracerebral electrodes implantation adapted for stereotactic computer planning software.

Materials and Methods

Although the use of Talairach's stereotactic system was published in 1949, the development can be traced back to 1947. The most important feature of Talairach's system is double grid as a guide for drill, screwdriver, guiding screw and electrode to the target structure. In 1999 MRI Siemens Symphony 1,5 T with MRI compatible ceramic frame Leibinger, stereotactic planning software Praezis Plus and special double grid became available for the implantation of intracerebral electrodes. Intracerebral stereoencephalographic electrodes were implanted in 67 pharmacoresistant epilepsy patients with extratemporal origin suspected in 33 patients and temporal in 34 patients. Number of seizures per month was significantly higher in extratemporal cases. General indication for invasive monitoring was the need for exact definition of the seizure origin side that could not be achieved with non invasive techniques.

Results

In only three patients the result of completed monitoring failed to define resectable epileptogenic area. The results of temporal resections were Engel I 64,7 %, Engel II 17,6 %, Engel III 5,9 %, Engel IV 5,9 % and Engel V 5,9 %. Seizure outcomes in extratemporal cases were also satisfactory - Engel I 36,7 %, Engel II 12,1 %, Engel III 24,2 %, Engel IV 18,1 %, Engel V 3,0 % and non localising 6,0 %).

Conclusions

Despite the progress in advanced imaging technique and sophisticated non invasive electrophysiological monitoring there are patients in whom even the most detailed and comprehensive non invasive investigation fails to delineate the epileptogenic focus sufficiently for the purpose of epilepsy surgery. Talairach's system is one of the most beneficial techniques of invasive monitoring because of its precision and versatility. Modern computer planning systems eliminates tedious manual calculation. Careful patient selection

and choice of targets for sufficient exploration paying full attention to patients safety are prerequisites for successful surgery.

Obsah:

1	Úvod	6
2	Stereotaktická operační technika - základní pojmy	8
2.1	Principy stereotace.....	8
2.2	Stereotaktické operační systémy	13
2.3	Základní principy cílení ve stereotaxi.....	18
2.4	Literatura.....	21
3	Stereotaktické lezionální a stimulační operace pro poruchy pohybu	22
3.1	Parkinsonova choroba	22
3.1.1	Úvodní poznámky.....	22
3.1.2	Chirurgická terapie nemocných s Parkinsonovou chorobou.....	25
3.1.3	Neurotransplantace.....	27
3.1.4	Genová terapie.....	31
3.1.5	Lezionální stereotaktické operace.....	38
3.1.6	Stereotaktická neurostimulace.....	47
3.1.7	Hluboká mozková stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou – základní poznatky o cílových strukturách	51
3.1.8	Hluboká mozková stimulace – infekční, mechanické a hemoragické komplikace	75
3.1.9	Korelace anatomického a elektrofyziologického cíle – vlastní zkušenosti. ...	88
3.1.10	Klinické výsledky subthalamické stimulace	101
3.1.11	Závěry a perspektivy dalšího vývoje	105
3.1.12	Literatura.....	107
3.2	Dystonie	123
3.2.1	Klasifikace dystonií	123
3.2.2	Stereotaktické lezionální operace u nemocných s dystoniemi.....	124
3.2.3	Stereotaktické stimulační operace u nemocných s dystoniemi	125
3.2.4	Vztah anatomické lokalizace a výsledku elektrofyziologické monitorace – vlastní zkušenosti a literární data	130
3.2.5	Výsledky stimulační terapie u nemocných s dystonií - literární data.....	132
3.2.6	Perspektivy a závěry	135
3.2.7	Literatura.....	136
3.3	Stereotaktické stimulační a lezionální operace v terapii tremoru	139
3.3.1	Úvod.....	139
3.3.2	Stereotaktické lezionální operace pro třes	139
3.3.3	Stereotaktická neurostimulace pro třes	142
3.3.4	Cílení Vim jádra	145
3.3.5	Výsledky stimulační terapie u jednotlivých typů tremoru	148
3.3.6	Závěry a perspektivy stereotaktické terapie třesu	150
3.3.7	Literatura	152
4	Stereotaktická implantace diagnostických intracerebrálních elektrod u nemocných s farmakorezistentní epilepsií	155
4.1	Úvod a základní pojmy	155
4.2	Indikace k invazivnímu vyšetření - obecné poznámky.....	156
4.3	Vlastní provedení invazivního vyšetření.....	158
4.4	Diagnostické intracerebrální elektrody v epileptochirurgii.....	163
4.5	Možnosti stereotaktické implantace intracerebrálních elektrod.....	165

4.6	Technické aspekty, indikace a výsledky stereoencefalografie v podmínkách Centra pro epilepsie Brno.....	173
4.6.1	Technika implantace šikmých elektrod do r.1999.....	173
4.6.2	Technika implantace ortogonálních elektrod do r.1999.....	173
4.6.3	Současné možnosti implantace intracerebrálních elektrod.....	175
4.6.4	Indikace invazivního vyšetření.....	179
4.6.5	Výsledky invazivní monitorace.....	185
4.7	Diagnostická výtěžnost intracerebrálních elektrod a srovnání s elektrodami subdurálními	191
4.7.1	Obecné aspekty invazivní monitorace u nemocných s temporální a extratemporální epilepsií	191
4.7.2	Možnosti ortogonálních elektrod	192
4.7.3	Komplikace diagnostických intracerebrálních elektrod	194
4.7.4	Problematika stereotaktické invazivní explorační u dětských nemocných..	196
4.7.5	Výsledky resekčních výkonů po invazivním vyšetření.....	197
4.7.6	Srovnání intracerebrálních elektrod s elektrodami subdurálními.....	199
4.7.7	Komplikace subdurálních a intracerebrálních elektrod – srovnání	200
4.8	Závěry	202
4.9	Literatura.....	203
5	Lezionální stereotaktické operace v terapii farmakorezistentní epilepsie.....	207
5.1	Časné období lezionálních operací	207
5.2	Období po r.1990.....	209
5.3	Závěry	213
5.4	Literatura.....	214
6	Stereotaktická neurostimulace pro farmakorezistentní epilepsii.....	216
6.1	Úvod.....	216
6.2	Cerebellární stimulace.....	216
6.3	Stimulace caput nuclei caudati	219
6.4	Stimulace nucleus subthalamicus	219
6.5	Thalamická stimulace	220
6.5.1	Stimulace nucleus anterior thalami	220
6.5.2	Stimulace centromediálního thalamického jádra.....	224
6.6	Stimulace hipokampu	226
6.7	Méně obvyklé postupy	227
6.7.1	Jiné cíle	227
6.7.2	Zpětnovazebné systémy	227
6.8	Závěry	228
6.9	Literatura.....	229
7	Lezionální stereotaktické operace u psychiatrických onemocnění	232
7.1	Úvod.....	232
7.2	Výkony v oblasti thalamu.....	233
7.3	Výkony v oblasti hypothalamu	235
7.4	Výkony v oblasti amygdaly	238
7.5	Operace frontálního laloku mozku.....	239
7.5.1	Cingulotomie.....	240
7.5.2	Subkaudátová traktotomie	240
7.5.3	Limbická leukotomie.....	242

7.5.4	Přední kapsulotomie	242
7.5.5	Lezionální operace nucleus accumbens.....	243
7.5.6	Transplantace nervové tkáně	245
7.6	Současný stav a závěry	245
7.7	Literatura.....	249
8	Stereotaktická neurostimulace u psychiatrických onemocnění.....	253
8.1	Historická východiska.....	253
8.2	Indikace neurostimulační terapie v psychiatrii - obecné poznámky.....	254
8.3	Hluboká mozková stimulace pro depresi.....	255
8.4	Hluboká mozková stimulace u obsedantně kompulzivní poruchy (OCD)	259
8.5	Syndrom Gilles de la Tourette	261
8.6	Neobvyklé indikace	262
8.6.1	Agresivita	262
8.6.2	Poruchy příjmu potravy	264
8.6.3	Morbidní obezita	264
8.6.4	Vegetativní stav	265
8.6.5	Alzheimerova choroba	266
8.6.6	Kriminální sexuální deviace	267
8.6.7	Alkoholismus a drogová závislost	267
8.7	Závěry	269
8.8	Literatura.....	270
9	Stereotaktická operační technika v terapii bolesti.....	275
9.1	Možné cíle stereotaktických operačních výkonů v terapii bolesti.....	275
9.2	Lezionální výkony	277
9.2.1	Stereotaxe míchy v terapii bolesti	277
9.2.2	Stereotaktické výkony v oblasti mozkového kmene v terapii bolesti	278
9.2.3	Lezionální výkony v oblasti thalamu	279
9.2.4	Stereotaktická cingulotomie	281
9.2.5	Hypofýzektomie	282
9.2.6	Trigeminová perkutánní nukleotraktotomie	283
9.2.7	Zadní (posteromediální) hypothalamotomie	283
9.3	Neuromodulační - stimulační terapie.....	284
9.3.1	Stimulace periakveduktální/ periventrikulární šedi (PAG/PVG)	285
9.3.2	Thalamická stimulace v terapii bolesti.....	286
9.3.3	Stimulace hypothalamu	287
9.3.4	Méně obvyklé cílové struktury	288
9.3.5	Kombinovaná stimulace; práce porovnávající stimulaci více cílových struktur	289
9.3.6	Rizika hluboké mozkové stimulace pro bolest.....	291
9.4	Závěry	291
9.5	Literatura.....	293

1 Úvod

Přes přechodný útlum funkční stereotaxe v období 70.let 20.století daném rozvojem farmakoterapie dochází v současnosti k progresivnímu nárůstu indikací a počtu provedených funkčních stereotaktických výkonů. Vlastní indikaci k funkčnímu stereotaktickému výkonu je nutné vnímat v kontextu pokroku na poli neuroradiologických metod včetně počítačového zpracování obrazů, elektrofyziologických technik a biochemických vyšetřovacích metod a z toho vyplývajícího nárůstu poznatků o patofyziologii funkčních poruch centrálního nervového systému. Stereotaktická technika díky přesnému určení polohy definovaného bodu v prostoru umožňuje cílení operačního výkonu ve zvolené oblasti mozku a přináší nové poznatky o funkční anatomii mozkových struktur díky možnosti prostorové integrace výsledků vyšetřovacích metod.

Jedním z cílů práce je shrnutí současných možností funkční stereotaktické techniky na poli léčby nemocných s jinak nekontrolovatelnou bolestí, psychiatrickými onemocněními a farmakorezistentní epilepsií. V tomto přehledu není možné přejít ani historické milníky vývoje funkční stereotaxe ve výše uvedených oblastech včetně jejich průkopníků. Literární přehled doplňujeme o uvedení prvních zkušeností s chirurgickými aspekty implantace elektrod do předního thalamického jádra u nemocných s farmakorezistentní epilepsií.

V oblasti stereotaktické terapie nemocných s poruchami pohybu jsme získali rozsáhlé zkušenosti s nemocnými, u nichž byla prováděna stereotaktická stimulace subthalamického jádra pro Parkinsonovu chorobu s použitím komplexní elektrofyziologické monitorace. Dále jsme prováděli stereotaktickou implantaci intracerebrálních elektrod do globus pallidus internus u nemocných s dystonií a nucleus ventralis intermedius thalamu u nemocných s esenciálním třesem. V práci prezentujeme nové poznatky, důležité pro anatomicko funkční korelaci cílových struktur v terapii extrapyramidových onemocnění a přinášející argumenty pro současnou diskuzi o nutnosti využití peroperační elektrofyziologické monitorace.

Podobně jsme u nemocných s farmakorezistentní epilepsií získali zkušenosti s řadou technik invazivní monitorace epileptogenních struktur mozku především z pohledu chirurgické indikace, implantačních technik, minimalizujících riziko výkonu a optimalizujících diagnostický přínos, a konečně přínosu pro výsledek resekcčního výkonu s ohledem především na eliminaci záchvatů. Důraz je kladen na popis Talairachovy techniky, spojující precizní jednoduchou metodu vypracovanou koncem 40. let 20.století s možnostmi současné neuroradiologie.

Na základě získaných výsledků u jednotlivých indikací prezentujeme pohled na možný vývoj stereotaktické funkční neurochirurgie v nejbližší budoucnosti, kterou vidíme v kombinaci precizních předoperačních, intraoperačních a pooperačních neuroradiologických technik a spolehlivých přesných operačních stereotaktických systémů s peroperační elektrofyziologickou verifikací cílových struktur, vše u dobře indikovaných a kvalitně sledovaných nemocných.

2 Stereotaktická operační technika - základní pojmy

2.1 Principy stereotace

Podstatou stereotaktické metody v neurochirurgii je zasažení přesně určeného intrakraniálního cíle ve směru definované trajektorie. Základní podmínkou je znalost přesné polohy cíle v prostoru. V případě rámové stereotaktické operační techniky se poloha intrakraniálního cíle určuje ve vztahu ke středu stereotaktického rámu, pevně fixovanému na hlavě nemocného. Pomocí stereotaktického operačního systému lze přesně zavést operační nástroj a provést například biopsii mozkového tumoru, odsátí mozkového krvácení, abscesu nebo cysty. Technika ale také umožňuje termokoagulaci (nejčastěji pomocí radiofrekvenčního generátoru), kryoablaci (destrukci chladem) nebo chemodestrukci (například lokální instilací alkoholu) zvolené mozkové struktury s cílem ovlivnění neurologického nebo výjimečně psychiatrického onemocnění. V tomto případě hovoříme o funkční stereotaxi lezionální. Podobně je možné do zvolené oblasti zavést stimulační elektrodu a provádět stereotaktickou stimulaci- neuromodulaci.

Při vlastní operaci je nejprve stereotaktický rám pevně upevněn na hlavu nemocného. Následně je provedeno neuroradiologické vyšetření - v současnosti CT nebo magnetická rezonance. Na základě tohoto vyšetření určujeme polohu mozkových struktur ve stereotaktickém prostoru určeném základní rovinou stereotaktického rámu a kolmicí vztyčenou ve středu tohoto rámu (různého tvaru, pokud kruhový, lze použít termín stereotaktický kruh) pomocí systému kartézských nebo arkopolárních souřadnic.

Kartézskou souřadnicovou soustavu vytvořil francouzský filosof a matematik René Descartes (1596- 1650). Tato soustava definuje polohu bodu v prostoru pomocí vztahu ke třem na sebe kolným rovinám. Průsečíky těchto rovin byly označeny jako osy x, y a z a svírají vzájemně pravé úhly. Využití sférických neboli arkopolárních koordinát (vzdálenost bodu od středu soustavy a úhly, které tato spojnice svírá s jednotlivými rovinami) je obecně méně časté.

Pokud je možné pomocí zvolené neuroradiologické techniky cílovou strukturu přímo zobrazit (například tumor nebo hematoma), hovoříme o cílení přímém. Pokud je cílem struktura, kterou není možné dostupnými radiologickými technikami přesně zobrazit, je nutné stanovit polohu cíle vzhledem k bodům, které jsou zobrazitelné pomocí používaných radiologických technik. Tyto body označujeme jako vztažné body a soustava vztažných bodů tvoří vztažnou soustavu. Ve funkční stereotaxi jsou důležité především vztažné body

přirozené. Přirozené vztažné body jsou anatomické struktury, nacházející se buďto mimo mozek (vztažné body extracerebrální) nebo uvnitř mozku (vztažné body intracerebrální).

Extracerebrální vztažné body

Z historického hlediska představují extracerebrální vztažné body první používanou vztažnou soustavu k určení polohy cíle v nitrolebí. Jedná se o kostní útvary a body, které je možné na povrchu lebky nahmatat nebo identifikovat zrakem nebo na RTG. V kranilogii je takových bodů definováno přibližně 70. Z bodů, ležících ve střední rovině lebky, je možné zmínit nasion (nasofrontální sutura), glabelu, bregma (junkce koronární a sagitální sutury), opistokranion (bod v sagitální rovině nejvzdálenější od glabely) a inion (protuberantia occipitalis externa). Z bodů, ležících mimo středočárovou rovinu lebky, jsou nejdůležitější punctum orbitale (dolní okraj očníce), pterion (malé křídlo kosti klínové), porion (horní okraj zevního zvukovodu) a euryon (definovaný při měření šířky lebky kranimetrem jako bod, kde je mozkovina nejširší). Po zavedení RTG vyšetření byly připojeny i vnitřní extracerebrální body - například fronton a occipiton.

Vztahy extracerebrálních vztažných bodů a mozkových struktur jsou u zvířat stabilnější než u lidí. Při porovnání zvířecích druhů jsou vztahy mezi mozkovými strukturami a extracerebrálními vztažnými body stabilnější u zvířat na nižším stupni vývoje (7).

Ze vztahů extracerebrálních vnějších vztažných bodů a intracerebrálních struktur vychází orientace při některých jednoduchých neurochirurgických výkonech - například ventrikulární punkce (přístup z Kocherova bodu - přibližně 2 cm před koronárním švem a 2,5 cm laterálně od střední čáry) a Kroenleinovy body k podvazu kmene a. meningica media a jejich větví.

Pro operace intracerebrálních struktur je tento způsob orientace ovšem nedostačující a jeho využití k přesnému určení polohy funkčních kortikálních oblastí je rovněž nevyhovující pro značnou variabilitu průběhu mozkových závitů a rýh. Historické jednoduché topografické studie kranio-cerebrálních vztahů rovněž pro provádění stereotaktických operací nedostačovaly. Na tomto místě je možné uvést anatoma Rossolima, který popsal a na polosférické ploše zakreslil projekci mozkových struktur na povrch hlavy (Obr.1).

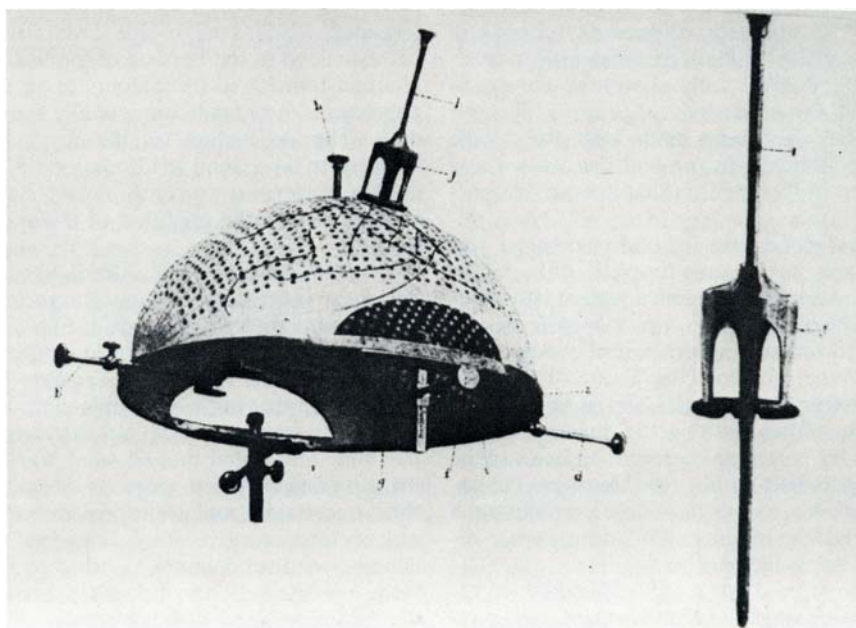


FIG. 3. A modified stereotaxic apparatus named the "brain topograph," created by Rossolimo in Moscow in 1907.

Obr.1 Systém podle Rossolima umožňující zakreslení projekce struktur mozku na povrch lebky. Převzato z (5).

Přínosem systému je geometrické určení polohy hlavních mozkových záhybů pomocí systému čar a úhlů, které bylo možné přizpůsobit tvaru hlavy (5). Dále je nutné zmínit stanovení další vztažné linie – frankfurtské horizontály (Reidovy linie), spojující dolní okraj očníce a horní okraj meatus acusticus internus.

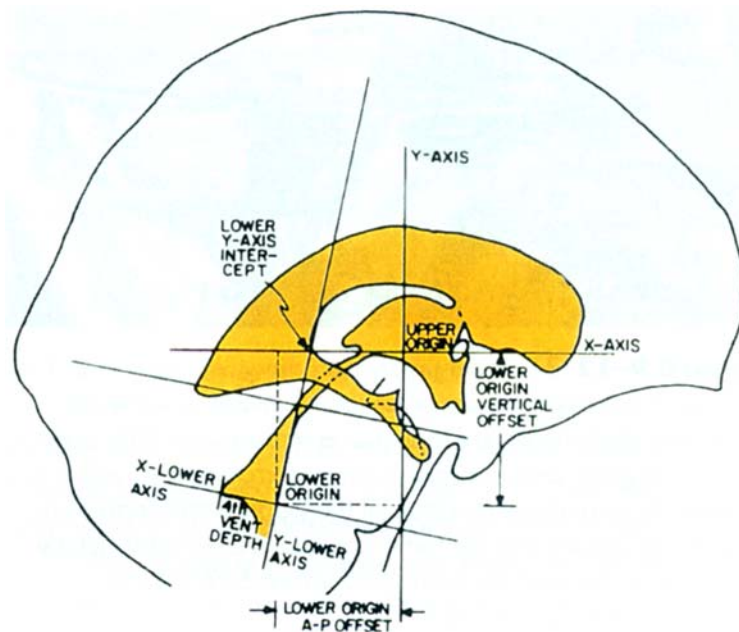
Ovšem technika extracerebrálních vztažných bodů nemá pouze historický význam. Ze vztahů množiny bodů, tvořících zevní konturu obličeje (tedy extracerebrálních vztažných bodů) a intracerebrálních struktur vychází i registrace kontur hlavy nemocného s 3D obrazem vytvořeným z výsledků zobrazovacích technik v současných neuronavigačních systémech.

Intracerebrální vztažné body

Volba intracerebrálních vztažných bodů závisela na možnostech dostupných zobrazovacích technik a na cíli operačního zákroku. Pomocí prostého RTG snímku bylo například možné zobrazit kalcifikace v epifýze. Přetlak této struktury při mozkovém nádoru nebo jiném expanzivním procesu je označován podle jednoho z neurochirurgických klasiků jako Naffzigerovo znamení. Nevýhodou je nemožnost určení přesné lokalizace kalcifikace ve vztahu k jednotlivým částem glandula pinealis a anatomii mohou zkreslit i kalcifikace v oblasti habenuární. Spiegel a Wycis proto k tomuto intracerebrálnímu vztažnému bodu

přidali zevní vztažné body – interaurikulární linii. Tato volba se později neukázala šťastnou pro velmi variabilní vztah intracerebrálních struktur k této linii.

K omezeným možnostem rentgenového snímku ovšem díky Dandymu přistoupila možnost přímého zobrazení komorového systému - ventrikulografie pomocí kontrastní látky nebo vzduchu (pneumoencefalografie). Na ventrikulografických snímcích je možné identifikovat struktury, využitelné jako orientační body pro popis anatomie komorového systému (commissura anterior, commissura posterior, horní plocha thalamu, spodina III.komory) (Obr.2). Některé tyto struktury mohou být použity jako vztažné body pro stereotaktické zobrazení, například v současnosti využívána soustava CA- CP (commissura anterior – commissura posterior), tedy interkomisurální linie, definovaná Talairachem.



Obr.2 Schéma vztažných bodů a linií ve ventrikulografickém obraze. Převzato z (1).

I když interkomisurální linie zatlačila jiné intracerebrální vztažné body do pozadí, je možné ve stručnosti některé zmínit.

Již zmíněná vztažná soustavu Spiegela a Wycise kombinovala intracerebrální a extracerebrální vztažné body. Riechertova soustava využívala jako vztažné body oblast foramen Monroi (anatomicky odpovídá přednímu okraji thalamu) a commissura posterior.

Další vztažné soustavy jsou vhodné pro určení polohy pouze některých struktur. Vztažnými body Cooperovy soustavy pro operace pallida a ventrolaterální části thalamu u nemocných s Parkinsonovou chorobou jsou zadní dolní okraj foramen Monroi a střed spojnice commissura posterior a corpus pineale. Guiotova souřadnicová soustava pro operace

pallida definovala vztažné body v oblasti předního dolního okraje corpus mamillare a zadního horního okraje commissura anterior (1,7).

S nástupem angiografie se objevila snaha využít angiograficky definované struktury jako vztažné body pro stereotaktické operace. Snaha o volbu bodů bez vztahu na komorový systém (například ve vztahu k cévám nebo subarachnoidálnímu prostoru) zatím ukázala, že vztažné ventrikulografické body nelze nahradit vztažnými body definovanými na základě angiografie. Ovšem možnost detailního zobrazení cévního systému v oblasti cíle stereotaktických operací a přístupové trajektorie podstatným způsobem snížila výskyt hemoragických komplikací.

Stereotaktické atlasy

Podstatou stereotaktických atlasů je převedení vzájemných vztahů intracerebrálních struktur a vztahů těchto struktur ke zvoleným vztažným bodům do třírozměrného prostoru. Stereotaktický atlas tedy obsahuje řezy mozkiem provedené ve třech na sebe kolmých rovinách, jejichž poloha ve vztahu ke zvoleným vztažným bodům je přesně určena.

R. 1952 Talairach definoval jako vztažné body přední (CA) a zadní komisuru mozku (CP) a jejich spojnicí označil jako interkomisurální - bazální linii. Dále určil ve vztahu k bazální linii oblasti, kde je možné s jistotou zasáhnout zvolené struktury bazálních ganglií. Na základě těchto dat vytvořil stereotaktický atlas, obsahující soustavu základních řezů mozkiem v přesném vztahu k bazální linii CA – CP. Základní řezy definoval jako řezy paralelní s horizontální rovinou v úrovni CA - CP, dělicí vzdálenost od bazální linie k vertexu (průměrně 78 mm) na osminy. Podobně vzdálenost od bazální linie po spodinu lební rozdělil horizontálními řezy na čtvrtiny. V koronární rovině rozdělil dalšími řezy vzdálenost od CA po frontální pól na čtvrtiny a stejným způsobem rozdělil i vzdálenost mezi CP a occipitálním pólem (1,7).

Atlas Schaltenbranda a Baileyho z r.1959 se dočkal širokého využití a popularity mezi stereotaktickými neurochirurgy. Ovšem jeho kritikové uváděli, že mapy byly vytvořeny na základě preparátů mozku staršího muže s lehkým hydrocefalem.

Z méně známých stereotaktických atlasů je možné zmínit atlas Spiegela a Wycise, který byl vytvořen z řezů mozkiem ženy ve věku 71 let, barvených na myelin. Pro účely statistické analýzy autoři zpracovali 30 mozků v řezech prováděných po 5 mm.

Stereotaktický atlas Andrewse s Watkinsem určuje přesné hranice jednotlivých struktur na milimetrových řezech. Pro jednotlivá jádra thalamu autoři určili i statistické odchylky jejich hranic. Na nomenklaturu a topografii thalamických jader je zaměřen i stereotaktický atlas van Burena a K.C.Borkeho z r. 1972 (1,7).

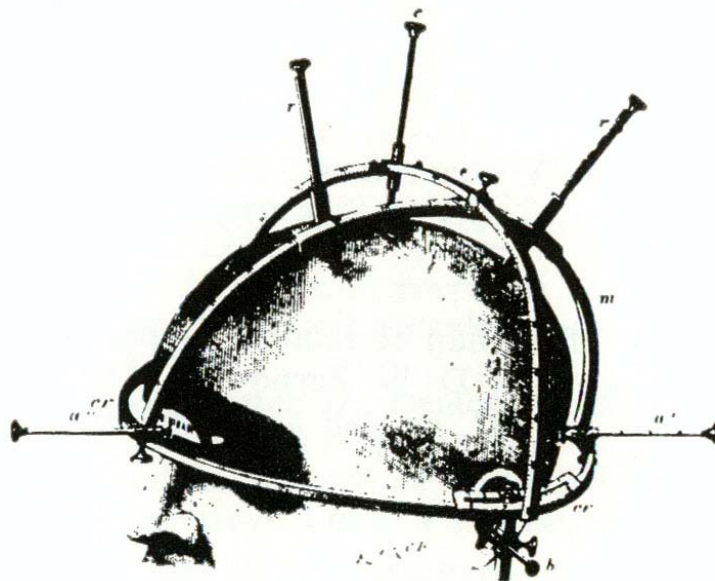
2.2 Stereotaktické operační systémy

Historické poznámky

Počátky stereotaktické operační techniky jsou spojeny s Fyziologickým ústavem prof. Ludwiga v Lipsku, kde Dittmar jako první popsal užití vodících zařízení pro zavádění sond k cílovým strukturám v nervové soustavě. Ludwigův asistent Woroschiloff r.1874 zkonstruoval zvláštní cílicí zařízení, opatřené jemným nožičkem a stimulační elektrodou, které umožňovalo přesné zasažení určité struktury míchy. Zařízení sloužilo k určení lokalizace senzitivních a motorických drah v bederní míše králíka.

Název stereotaxe pochází z počátku 20.století od neurochirurga Horsleyho a inženýra Clarka. Pro účely experimentální analýzy funkcí mozečku autoři umístili hlavu zvířete v pravoúhlé rámové konstrukci a ověřovali lokalizaci vytvořených lézí na sériových histologických řezech, vyšetřených identickým způsobem v řadě. Proto svůj přístroj označili za stereotaktický (z řeckého stereos – stejný a taxis – řada) (1,7).

Historicky první stereotaktický systém pro kraniální operace demonstroval r.1889 na schůzi Společnosti pro fyziku a medicínu Moskevské univerzity Zernov (Obr.3).



Изготовленъ фирмою „Ш. Швабе“ въ Москвѣ.

Obr.3 Zernovův stereotaktický systém - dobová kresba. Převzato z (5)

Tento pionýrský systém využíval základního vztažného kruhu, upevněného ve výši zvukovodů a kořene nosu. Pozoruhodná byla i konstrukce operačního systému, vycházející ze

dvou oblouků, připevněných v rovině interaurikulární (ekvátor) a sagitální (meridián). Po obloucích se pohybovaly sondy – radiusy. Spolu s tímto systémem vytvořil Zernov i speciální mapy kortikálních struktur a podařilo se mu určit lokalizaci některých subkortikálních jader.

Technika byla i klinicky využita. U jednoho nemocného byl pomocí Zernovova systému (encefalometr) evakuován absces v oblasti Rolandické fissury vlevo. U dalšího sice byla operace po provedené trepanaci s obnažením normálního kortexu mozku ukončena, ovšem pitevní nález prokázal přesnou polohu trepanace nad subkortikálně uloženým abscesem. U třetího nemocného encefalometr napomohl přesnému určení topografického vztahu poúrazového kostního defektu ke kortikálním strukturám (gyrus temporalis medius vlevo). Zernovův žák Altuchov systém využil pro tvorbu encefalometrických map. Za to, že tyto skutečnosti zcela nezanikly ve vývoji události po ruských revolucích, vdčíme stereotaktickému neurochirurgovi Kandelovi. Již zmíněný anatom Rossolimo Zernovův přístroj obohatil o aluminiovou polokouli s vyznačenými projekcemi důležitých kortikálních a subkortikálních struktur a otvory, kterými bylo možné pomocí inkoustového pera projekci zvolené struktury vyznačit na kůži (1,5) (Obr.1).

Jak již zmíněno výše v souvislosti se vznikem termínu stereotaxe, r.1908 neurochirurg Horsley a inženýr Clarke publikovali využití stereotaktického experimentálního systému. R. 1920 Clarke při úvaze o možnosti klinického využití Horsley Clarkova systému (Horsley zemřel r.1916 v průběhu I.světové války v Mezopotámii) definoval podmínky, nutné pro provádění stereotaktických operací na člověku:

- systém umožňující pevnou fixaci hlavy
- mechanický systém pro přímé směřování nástroje k definovanému cíli
- technika pro získávání potřebných dat pro stereotaktický operační systém
- vhodný operační nástroj (například sonda), která může být zaveden do oblasti cíle

Další stereotaktický systém byl vytvořen r. 1918 v Montrealu Mussenem, ovšem autorovi se nepodařilo přesvědčit chirurgy o jeho užitečnosti. V konstrukci přístroje a úvahách o jeho možném využití se objevuje několik velmi progresivních prvků - například zavedení elektrody do přesně definované oblasti a destrukce tumoru nebo funkční struktury galvanickým proudem. Mussen rovněž navrhoval využití mechanického operačního nástroje pro cílený výkon na tkáních v hloubi mozku (sférotom). Jako progresivní je možno hodnotit i návrh zavádět operační nástroje přes 5 mm širokou trepanaci transdurálně. Přístup vyhýbající se rozsáhlejšímu obnažení mozku bylo možné ocenit zvláště v době, kdy nebyla k dispozici antibiotika.

Ve 30. letech minulého století byla stereotaktická metoda znovuobjevena pro výzkum a následně klinické použití díky práci anatoma Ransona. Tento autor zdůrazňoval přednosti Horsley – Clarkova systému a vytvořil podmínky pro uznání jejich priority - snad i na úkor výše zmiňovaných ruských vědců.

Na znovuobjevení stereotaktické operační techniky se podílel i fyziolog Hesse, který zavedl techniku dlouhodobě implantovaných elektrod pro monitoraci a stimulaci intracerebrálních struktur, což se stalo základem moderních elektrofyziologických technik ve funkční neurochirurgii. Jeho činnost byla právem oceněna Nobelovou cenou, kterou obdržel spolu s portugalským vědcem Egazem Monizem (lobotomie).

R 1933 popsal Kirschner u nemocných s neuralgií trojklanného nervu zaměření oblasti ganglion Gasseri a operační výkony na této struktuře pomocí speciálního obloukového přístroje. Jako vztažné body využíval kostní struktury, tedy extracerebrální vztažné body. Autorovi se jako perspektivní jevila i možnost stereotaktických operací hypofýzy, kdy je rovněž možné využití stabilních kostních vztažných bodů zobrazitelných na prostém RTG snímku – např. tuberculum sellae (1,6,8).

První novodobou stereotaktickou operaci na intracerebrální struktuře – objemném dorzomediálním jádru thalamu - provedli Spiegel a Wycis r. 1946 (publikace 1947) s využitím modifikovaného Horsley Clarkova systému. Autoři opustili extracerebrální vztažné body a zaměření cílové struktury se opíralo se ventrikulografické zobrazení mozkových komor. Cílem výkonu bylo nahradit rozsáhlou leukotomií (protětí drah spojujících čelní lalok mozku s thalamem) selektivním a cíleným výkonem na dorzomediálním jádru thalamu (cílové struktuře protínaných drah). K volbě typu výkonu a cílové struktury přispěl i objem dorzomediálního jádra thalamu, který dával předpoklad úspěchu plánované operace (3,4). Jejich systém byl inspirován pravoúhlým rámovým systémem přístroje navrženého Horsleyem a Clarkem, ovšem místo fixace stereotaktického rámu ke kostem lebky autoři použili techniku fixace stereotaktického rámu k sádrovému korzetu s veškerými problémy, danými elasticitou kožního krytu, jeho posuny a především nespolehlivostí fixace.

Používané stereotaktické systémy

V době, kdy Spiegel a Wycis provedli výše popisovanou operaci improvizovaným způsobem s využitím nedokonalé a nespolehlivé sádrové fixace, měli Riechert a Mundinger již připravený přesný stereotaktický rámový systém, připomínající přístroj Zernova. Precizní doposud široce používaný Riechert Mundingerův přístroj také poněkud připomíná Zernovův systém. Pro nastavení trajektorie využívá fantomu (Obr.4).

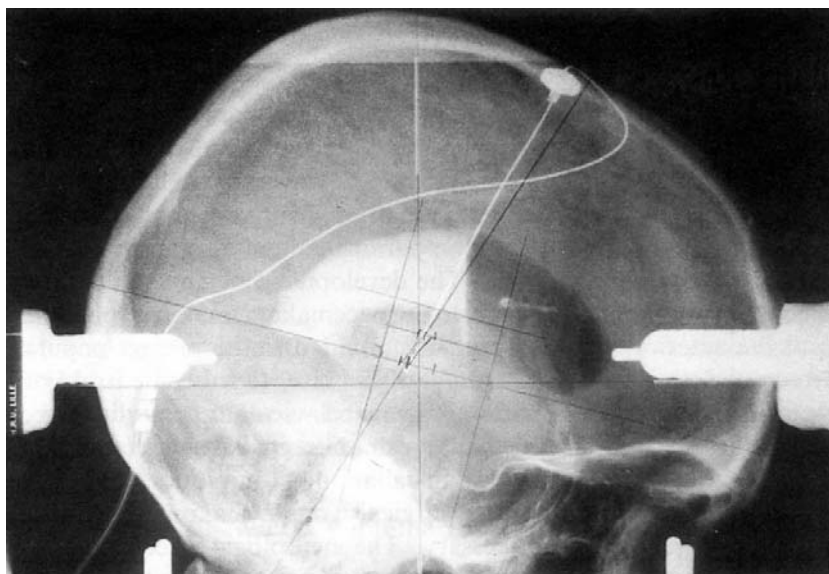


Obr.4 Riechert Mundingerův stereotaktický systém

Podobně Leksellův systém opouští pravoúhlý rámový systém Horsleyho a Clarka. Také další z modelů stereotaktických systémů navržených Spiegelem a Wycisem se skládal z kruhového rámu s držákem elektrod, který bylo možné sklonit v požadovaném směru.

Zřejmě ve snaze snížit nepříjemnost výkonu pro nemocného nahradil Narabayashi fixaci rámu šrouby upevněním s pomocí pelot. Toto řešení je na úkor přesnosti zasažení intrakraniálního cíle.

Nejdůležitějšími prvky Talairachova rámu je využití speciální dvojité mřížky pro vedení trepanačního vrtáku a operačního nástroje a možnost opakovaného nasazení rámu ve stejné poloze díky kalibrovaným fixačním šroubům (Obr.5).



Obr.5 Talairachův stereotaktický systém se snímatelnými šrouby

System mřížky je nejčastěji používán pro zavedení operačního nástroje do cíle v horizontální rovině paralelní se základním kruhem. Pokud je nutné zavedení nástroje (například intracerebrální elektrody) v jiném směru než horizontálním, využívá se systému fantomu s nastavením polohy cíle, přenesení polohy cíle na operační systém (stereometr) a zavedení nástroje do cíle pomocí takto nastaveného stereometru (6,9,10).

Oblouk Lekselova operačního přístroje je pro vlastní výkon nastaven tak, že se cíl nachází ve středu polokulové plochy, dané pohybem oblouku v prostoru. Cíl je tedy možno zasáhnout z každého bodu takto vzniklé polosféry. Na stejném principu je postaven i Leksellův gama nůž a široce využívaný jednoduchý, ale efektivní systém Zamorano Dujovny (Obr.6).



Obr.6 Stereotaktický systém Zamorano Dujovny

Stereotaktické systémy podle Austina – Lee a Randa nevyužívají základní stereotaktický kruh. Operační systém je speciálním zařízením fixován přímo k okraji trepanačního otvoru.

„Interlocking“ systémy se skládají z jednoho kruhu, přímo fixovaného ke hlavě nemocného. Na druhém rámu včetně operačního přístroje jsou nastavovány koordináty cíle a tento přístroj je poté fixován k rámu již připevněnému k hlavě nemocného. Jedná se například o systém Brown Robert Wells (1).

Od univerzálních multifunkčních stereotaktických ráků a operačních systémů je nutné odlišit cílicí systémy. Jedná se o jednoúčelová zařízení, jednoduše použitelné pro přesně definovaný typ operace, jako například Guiotův přístroj pro operace pallida. Z dalších možností je nutno zvláště zmínit přístroj Vladykův. Autor ve snaze zjednodušit punkční zmenšení intracerebrálního hematomu hypertoniků typicky postihujícího oblast bazálních ganglií analyzoval vztah zevních orientačních bodů – sutura coronaria a meatus acusticus externus k laterální projekci retrokomisurální části nucleus lentiformis. Autoři takto určili obdélníkovou oblast, poměrně snadno definovatelnou na laterogramu a AP snímku lbi, kam bylo možné pomocí cílicího systému zavést kanylu a provést zmenšení intracerebrálního hematomu v oblasti bazálních ganglií. Popsaný systém byl Vladykou a Benešem navržen a používán ještě před zavedením CT vyšetření r.1967(2). Nedávno vytvořený jednoduchý a elegantní SOP (Stereotaktický Operační Přístroj, autor prof. Nádvorník) i přes svou jednoduchost (nebo právě proto) přesahuje původně navržené použití k řešení poúrazových intracerebrálních hematomů a je využíván i v jiných oblastech afunkční stereotaxe, například pro stereotaktické biopsie (7).

2.3 Základní principy cílení ve stereotaxi

Možnosti zacílení intrakraniálních struktur vycházely z dobových možností radiodiagnostiky. Přínosem ventrikulografie bylo přesné zobrazení struktur komorového systému, z nichž některé byly využity jako vztažné body pro určení cíle v hlubokých strukturách mozku (přední a zadní komisura). Možnosti angiografie byly sice omezené, ale Talairach využil pro lokalizaci mozkových cév metodu teleradiografie se speciální mřížkou (viz dále kapitola Stereotaktická implantace diagnostických intracerebrálních elektrod u nemocných s farmakorezistentní epilepsií).

Ovšem pro další rozvoj stereotaktické techniky bylo rozhodující zavedení CT a posléze MRI a využití počítačových programů pro plánování cílových struktur a operačních trajektorií.

Počítačová tomografie byla pro plánování stereotaktických operací poprvé využita na přelomu 70. a 80. let 20. století (CT – stereotaxe). CT scany zobrazují trojrozměrnou strukturu jako sérii dvojrozměrných řezů na rozdíl od původní ventrikulografie, kdy se trojrozměrná struktura promítá do zvolené dvourozměrné roviny.

Při CT - stereotaxi byly původně ke stanovení vzdálenosti mezi rovinou řezu, kde se nachází cílový bod, a rovinou stereotaktického kruhu využívány senzory měřící posun vyšetřovacího stolu. Ovšem nepřesnosti dané například mechanickými limitacemi přesnosti posunu stolu si vynutily jiná řešení.

V současné době jsou používány především techniky určující vzdálenost roviny cílového bodu od základního kruhu ze známek identifikovatelných v axiálním obraze. Jako příklad je možné uvést systém paralelních rentgen kontrastních markerů s odstupňovanou délkou upevněný na okraji stereotaktického rámu. Výška od základní roviny stereotaktického kruhu je dána počtem markerů viditelných v CT obraze. Přesnost měření byla určena počtem použitých markerů a rozdílem v jejich délce. Technika vyžadovala přesně paralelní nastavení stereotaktického rámu s rovinou gantry CT scanneru.

R.1979 navrhl Brown se spolupracovníky spolehlivou a v současnosti široce využívanou metodu umožňující bezpečné určení výšky roviny cílové struktury nad stereotaktickým rámem. Před plánovacím vyšetřením byly na stereotaktický rám fixovaný k hlavě nemocného připevněny lokalizační systémy, sestávající se z tyčinek, uspořádaných do tvaru písmene N nebo V (Obr.7,8).



Obr.7 Příklad uspořádání zaměřovacích markerů ve tvaru písmene N - převzato z (1).



Obr.8 Příklad uspořádání zaměřovacích markerů do tvaru písmeno V.

Toto uspořádání vytvořilo na každém provedeném řezu skupinu bodů, které určovaly centrum kartézského systému stereotaktického rámu. Vzdálenost z nad základním kruhem může být při použití systému uspořádaného do tvaru N za předpokladu přesně paralelního sesazení stereotaktického kruhu a gantry CT scanneru určena na základě vzdálenosti viditelných značek pomocí jednoduchého vztahu

$$z = \text{BAR} \times L2 / (L1 + L2),$$

kde z je výška nad základním kruhem, BAR je délka paralelních ramen a L1 a L2 vzdálenosti mezi centrální značkou a 2 okrajovými značkami.

Výhodou proti výše zmiňovanému systému paralelních markerů o různé délce je skutečnost, že tyto značky jsou dobře viditelné na všech řezech. Vzdálenosti mezi značkami ve vztahu nefigurují v absolutních hodnotách, ale v poměru, což eliminuje magnifikační efekt obrazovky nebo dříve RTG filmu. Určitou nevýhodou je zobrazení šikmo probíhajících markerů na paralelních řezech jako elipsoidů, z čehož vyplývá nutnost přesného určení centra těchto eliptických značek pro výpočty (1).

80. léta 20. století jsou spojena s nástupem magnetické rezonance do radiologické diagnostiky. Z hlediska tkáňového rozlišení mozkových struktur MRI překonávala CT a přispěla k dalšímu rozvoji indikací funkčních výkonů ve stereotaktické neurochirurgii.

Vyšetření MRI využívající silného magnetického pole si vynutilo změnu materiálů, používaných ke konstrukci stereotaktických rámců a zaměřovacích markerů.

Využití neuronavigačních pracovních stanic a programů zjednodušuje nutné úkony pro volbu cíle a určení trajektorie a snižuje riziko chyby, která může být spojena s komplikovanými manuálními výpočty a geometrickými konstrukcemi. Významný posun v kvalitě obrazu a rozlišovacích možnostech zobrazovacích modalit spolu s počítačovými programy vedl k přechodu od stereotaxe bodové ke stereotaxi volumetrické. Užití navigačního stereotaktického software pro soubory předoperačních dat ulehčuje plánování úhlů přístupu, vstupního bodu a trajektorie ve vztahu k mozkovým závitům, povrchovým nebo hlubokým mozkovým cévám nebo mozkovým komorám. Tento vývoj spolu se zavedením počítačové techniky do prostředí operačních sálů vedl ke vzniku neuronavigačních systémů, které doplňují možnosti rámové stereotaxe (6).

2.4 Literatura

1. Alexander E.III, Maciunas R.J. Advanced neurosurgical navigation. New York Stuttgart: Thieme; 1999.
2. Beneš V. Mozkové krvácení hypertoniků. Praha: Avicenum; 1983.
3. Gildenberg P.L. The birth of stereotactic surgery. A personal retrospective. Neurosurgery 2004; 54:199- 207.
4. Gildenberg P.L, Tasker R.R Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York: McGraw Hill; 1998.
5. Kandel E.I, Schavinsky Y.V. Stereotactic apparatus and operations in Russia in the 19 – th century. J Neurosurg 1972; 37: 407-11.
6. Kelly P.J. Stereotactic navigation, Jean Talairach and I. Neurosurgery 2004; 54:454 – 63.
7. Nádvořník P, Fadrus P, Máca K, Smrčka V, Musil J. A simple stereotaxic surgical apparatus Rozhl Chir 2000; 79:84 - 6.
8. Novák Z, Chrástina J. Historie chirurgických zákroků pro poruchy psychiky do r.1953. Česká a slovenská psychiatrie 2007;103:184- 189.
9. Talairach J, Bancaud J. Stereotaxic approach to epilepsy : methodology of anatomical functional stereotaxic investigations .Prog Neurol Surg 1973;5: 297 - 354.
10. Talairach J, Bancaud J, Szikla G. [New approach to neurosurgery of epilepsy: stereotactic methodology and treatment results]. Neurochirurgie 1974;20: 92 – 98.

3 Stereotaktické lezionální a stimulační operace pro poruchy pohybu

3.1 Parkinsonova choroba

3.1.1 Úvodní poznámky

Patologickoanatomickým podkladem tohoto neurodegenerativního onemocnění je ztráta buněk substantia nigra, postihující především její ventrální komponentu - pars compacta. Za příčinu idiopatické Parkinsonovy choroby se považuje kombinace genetických a environmentálních faktorů. Patogeneze onemocnění zahrnuje kaskádu dějů na molekulární a buněčné úrovni, oxidativní stres a uvolnění kyslíkových volných radikálů, mitochondriální dysfunkci a apoptózu. Jako možná příčina progresu choroby a rozvoje lékové rezistence jsou zvažovány i imunologické mechanismy. Prevalence Parkinsonovy choroby se ve věkové skupině nad 65 let uvádí kolem 1 %, ovšem na základě dat z United States Census Bureau se odhaduje, že se do r.2040 výskyt Parkinsonovy choroby zvýší na čtyřnásobek (145,150).

Proces diagnostiky u nemocného s Parkinsonovou chorobou je v rukou neurologa a návrh k operační terapii je především v kompetenci specialisty na poruchy pohybu. Přesto je vhodné zopakovat některá základní data z problematiky diagnostiky u nemocných s Parkinsonovou chorobou relevantní pro operační indikace (Tab.1).

Tab.1 PD–UK PDS Brain Bank diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci (převzato z (46)).

Krok 1: Diagnóza parkinsonského syndromu

Bradykinéza (zpomalení iniciace volního pohybu s progresivní redukcí rychlosti a amplitudy repetitivních pohybů) a nejméně jeden z následujících bodů 1.svalová rigidita, 2.klidový třes s frekvencí okolo 4–6 Hz, 3. posturální nestabilita nezpůsobená primární vizuální, vestibulární, mozečkovou nebo propioceptivní poruchou

Krok 2: Vylučovací kritéria Parkinsonovy choroby

- Anamnéza opakovaných cévních příhod s postupnou progresí klinických příznaků
- Anamnéza opakovaných poranění hlavy
- Anamnéza encefalitidy
- Okulogyrní krize
- Neuroleptická terapie při vzniku příznaků
- Více než jeden postižený příbuzný
- Setrvalá remise
- Striktně unilaterální příznaky trvající déle než 3 roky
- Supranukleární porucha pohledu
- Mozečkové příznaky
- Časné těžké postižení vegetativního systému
- Časná těžká demence s postižením paměti, řeči a apraxií
- Babinského příznak
- Průkaz tumoru mozku nebo komunikujícího hydrocefalu
- Negativní odpověď na vysoké dávky levodopy (při vyloučení malresorbce)

Krok 3: Podpůrná kritéria pro Parkinsonovu chorobu (požadavek 3 nebo více pro jistou diagnózu Parkinsonovy choroby)

- Jednostranný začátek
- Přítomen klidový třes
- Progredující onemocnění
- Trvající asymetrie nejvíce postihující stranu začátku onemocnění
- Výborná odpověď na levodopu
- Těžká chorea indukovaná levodopou
- Odpověď na levodopu trvající 5 let nebo déle
- Trvání 10 let nebo více

Hodnotící škály

K popisu závažnosti postižení u nemocných s Parkinsonovou chorobou je používána poměrně jednoduchá stupnice podle Hoehnové a Yahra (88). Původně zahrnovala stupně 0 - 5, stupně 0, 1.5 a 2.5 byly doplněny dodatečně.

- *Stupeň 0: Bez známek choroby.*
- Stupeň 1: Pouze jednostranná symptomatologie
- *Stupeň 1.5: Jednostranná a axiální symptomatologie*
- Stupeň 2: Oboustranná symptomatologie. Bez poruchy rovnováhy.
- *Stupeň 2.5: Lehké oboustranné postižení, zachovaná korekce při pull testu*
- Stupeň 3: Porucha rovnováhy. Lehké až střední postižení. Fyzicky nezávislý.
- Stupeň 4: Těžké postižení, ale stále schopen chůze nebo stoje bez dopomoci
- Stupeň 5: Bez dopomoci upoutaný na vozík nebo lůžko

Další používané škály jsou složitější. Škála dle Schwaba a Englanda (Activities of Daily Living Scale) hodnotí stupeň funkčního postižení na základě vyhodnocení jednotlivých životních aktivit. Výsledný stupeň funkčního postižení se vyjadřuje v procentech v rozsahu od 100 % (zcela nezávislý, může bez potíží vykonávat veškeré činnosti) po 0 % (nefungují vegetativní funkce, ležící).

Podstatou nejčastěji používané komplexní škály UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) je bodové hodnocení položek myšlení, nálady a chování, aktivit denního života, intelektuálních poruch, motorických funkcí a komplikací léčby.

Farmakologická terapie

I když problematika farmakologické terapie kompetenci neurochirurga přesahuje, je nutné se o ní stručně zmínit především v souvislosti s indikací chirurgické terapie. Základem farmakologické terapie je léčba dopaminergní - elevace hladin dopaminu cestou zvýšené produkce a/nebo inhibicí metabolismu tohoto klíčového transmiteru, případně stimulace dopaminových receptorů podáním agonistů. Pokud počet dopaminergních neuronů v substantia nigra klesá, terapie je méně účinná a rozvíjejí se pozdní hybné komplikace (fluktuace hybnosti, zkracování účinku, choreatické dyskinézy).

Levodopa (L DOPA) je v terapii nemocných s Parkinsonovou chorobou používána od 60. let 20. století (42,90). V současnosti je L DOPA používána pouze v kombinaci s inhibitory

enzymů hrajících úlohu v metabolismu L DOPA - periferní dopadecarboxylasy nebo s inhibitorem COMT (katechol O - methyl transferasy).

Ovšem po létech příznivé léčebné odpovědi na terapii Levodopou dochází u většiny nemocných s Parkinsonovou chorobou ke zhoršení stavu a fluktuacím v oblasti motoriky. Tyto komplikace jsou společným projevem progresu choroby a dlouhodobé nepřirozené lékové stimulace dopaminových receptorů při velmi krátkém poločasu účinku Levodopy (60–90 min). Čím výraznější je ztráta neuronů v oblasti substantia nigra, tím dříve k rozvoji nežádoucích účinků dochází.

U více než 50 % nemocných s Parkinsonovou chorobou dochází k rozvoji motorických fluktuací a dyskínéz v odstupu 5 až 10 let po zahájení terapie levodopou, ale u přibližně 20–30 % nemocných se mohou motorické komplikace rozvinout i dříve než 2 roky po zahájení terapie. Téměř u všech nemocných ve věku nižším než 40 let dochází k rozvoji motorických komplikací do 6 let po zavedení Levodopy.

Dyskínézy se obvykle vyskytují buď v období maximální motorické odpovědi (peak of dose dyskinesias) nebo v průběhu celé on fáze (square wave dyskinesias), ale existuje i bifázický typ postižení. Vznik peak of dose dyskínéz je ve vztahu k vysokým plasmatickým koncentracím levodopy a tyto dyskínézy mohou být zvládnuty frakcionací dávek levodopy. Motorické fluktuace jsou v nejsilnějším vztahu k době trvání nemoci a dávce levodopy, zatímco dyskínézy jsou ve vztahu především k délce trvání terapie Levodopou (10).

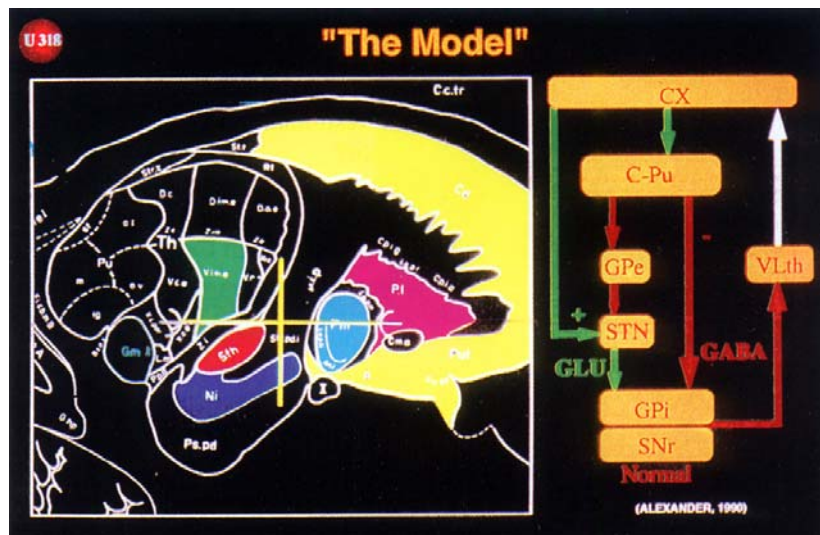
Ve velmi pokročilém stadiu se objevují také fluktuace hybnosti – kolísání mezi akineticko rigidními stavy „off“ a zlepšenou hybností „on“ bez vztahu k době podání Levodopy (on–off fenomén). Jako wearing off phenomenon se označuje progresivní zkracování doby účinku dávky Levodopy (10).

Z historického hlediska je nutné zmínit skutečnost, že právě po zavedení derivátů L DOPY do terapie Parkinsonovy choroby došlo k přechodnému útlumu zájmu o stereotaktickou terapii tohoto onemocnění.

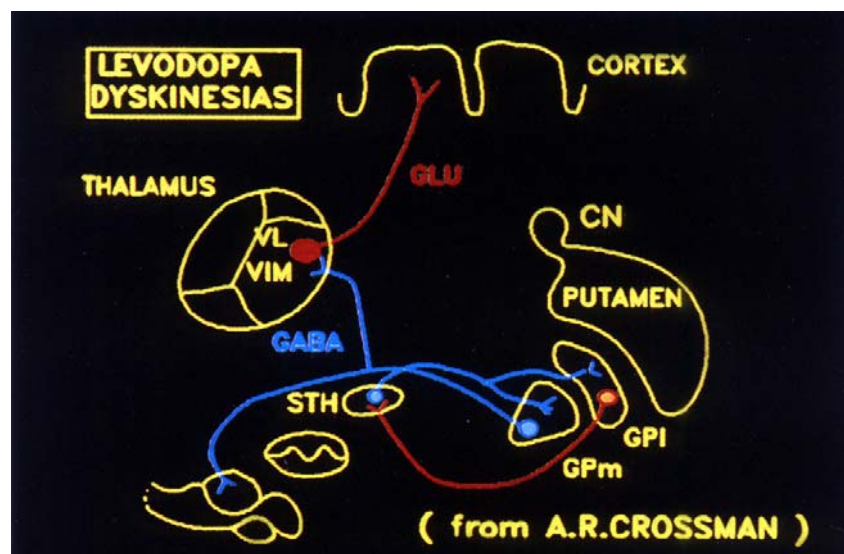
3.1.2 Chirurgická terapie nemocných s Parkinsonovou chorobou

Nárůst popularity neurochirurgické terapie po přechodném útlumu v 70. a 80. letech 20. století ovlivnily mimo zkušeností s nežádoucími účinky derivátů L DOPA také:

- model experimentálního parkinsonismu indukovaného MPTP (1 - methyl - 4 phenyl - 1,2,3,6 tetrahydropyridin), který přinesl důležité poznatky o patofyziologii Parkinsonovy choroby (Obr.1 a 2) (96,110).



Obr.1 Alexandrův graf s klíčovými strukturami bazálních ganglií, jejich funkčními vztahy a vztahem k interkomisurální linii. Nemocní s Parkinsonovou chorobou - průkaz hyperaktivity oblasti subthalamického jádra a mediální části globus pallidus. Zvýšená aktivita pallidálních neuronů způsobená desinhibicí excitatorních glutamerních neuronů z oblasti subthalamického jádra vede k thalamokortikální inhibici s rozvojem klinické symptomatologie Převezto z (38).



Obr.2 Excitační a inhibiční dráhy spojující nejdůležitější cílové struktury stereotaktických operací u nemocných s Parkinsonovou chorobou, dystonií a třesem. Převezto z (38).

- zdokonalující se stereotaktická technika, především zavedení CT a MRI navigované stereotaxe a plánovacích programů
- pokrok na poli elektrofyziologických monitorovacích a stimulačních technik
- technické možnosti implantabilních neurostimulačních systémů

Přehled chirurgických výkonů u nemocných s Parkinsonovou chorobou

Z historického a technického hlediska je možné operační výkony prováděné u nemocných s Parkinsonovou chorobou rozdělit do následujících skupin:

Neurotransplantace

Genová terapie

Výkony lezionální

- **Prestereotaktické**

- **Stereotaktické**

Stereotaktická neurostimulace

3.1.3 Neurotransplantace

Transplantační operace v neurochirurgii využívají stereotaktickou techniku pro cílenou implantaci limitovaného množství vhodné tkáně do definovaných oblastí centrálního nervového systému. Pro účely prvních transplantací u nemocných s Parkinsonovou chorobou byla transplantovaná tkáň odebrána z dřene nadledvin nemocného. Proveditelnost stereotaktické transplantace buněk dřene nadledvin do oblasti striata prokázala pionýrská práce Backlunda se spolupracovníky. Při hodnocení klinických výsledků autoři u jednoho nemocného popsali přechodné zlepšení rigidity horních končetin a u dalšího nemocného bylo výsledkem výkonu trvalé střední zlepšení rigidity a hybnosti horních končetin (8). V dalších studiích s tematikou transplantace dřene nadledvin bylo zlepšení klinického stavu popsáno u 40 % nemocných. Výkony byly zatíženy poměrně vysokou mortalitou (až 12 %), a to i v souvislosti s odběrem tkáně nadledviny (62).

Dalším možným zdrojem tkáně pro transplantaci je embryonální tkáň ventrálního mezencefala. Potenciální výhodou této techniky ve srovnání s intermitentním podáváním preparátů Levodopy je kontinuální přísun dopaminu transplantovanou tkání. Další možnou výhodou je schopnost embryonálních buněk vytvářet spoje s hostitelovými mozkovými buňkami, pokud je tkáň transplantována do odpovídající oblasti mozku příjemce (143,199). Výkon jako první v klinických podmínkách provedl Madrazo (121,143).

Zhodnocení 19 studií transplantace embryonální tkáně (typu open label, různé množství transplantované tkáně) provedených v letech 1991 - 1998 komisí expertů vedlo k závěru, že „transplantace lidské embryonální tkáně do striata nemocných s Parkinsonovou chorobou je

slibným výkonem, pokud je prováděna u nemocných s těžkou pokročilou Parkinsonovou chorobou. Protože chybějí kontrolované studie, zůstává výkonem výzkumného charakteru určeným pro nemocné s těžkou Parkinsonovou chorobou. Jedná se o slibnou techniku, protože se její účinnost v publikovaných sděleních jeví dobrá, a morbidita a mortalita je nízká“ (77).

Jako příklad hodnocené studie je možné uvést výsledky z pracoviště v Creteil (originální sdělení ve francouzském jazyce, data převzata z (38)). Autoři sdělení provedli transplantaci embryonálních dopaminergních neuronů do oblasti striata u 5 nemocných s těžkou Parkinsonovou chorobou. V pooperačním průběhu prokázali zlepšení motorických funkcí, především kontralaterálně ke straně transplantace, které bylo pozorováno časně po výkonu a přetrvávalo v dalším pooperačním průběhu. Doba imobility poklesla po operaci o 56 % (38).

Z českých zkušeností zmiňujeme data Šubrta se spolupracovníky, kteří prováděli stereotaktické transplantace embryonální mezencefalické tkáně do oblasti nucleus caudatus kontralaterálně ke straně závažnějšího funkčního postižení. Používali bloky tkání (ne buněčné suspenze) získané z embryí ve stáří 7 – 8 týdnů. Odebranou tkáň transplantovali do 3 hodin po odběru. Efekt na hypokinézy a možnost snížení dávek L DOPY na ½ až 2/3 se začaly objevovat za 3 měsíce po transplantaci. Efekt na tremor byl minimální (201).

Klinické výsledky transplantace embryonálních mezencefalických neuronů byly dále hodnoceny v randomizované studii, která byla podle provádějících pracovišť označena jako Columbia Colorado. Autoři randomizovali 40 nemocných do dvou skupin. V první skupině nemocných byla provedena transplantace. Ve druhé skupině byla provedena pouze „zdánlivá“ operace (sham surgery) – trepanace bez dalšího výkonu v nitrolebí. S odstupem 1 roku bylo u nemocných mladších 60 let přítomno střední zlepšení rigidity a pohybového zpomalení, ale za cenu pozdních nepředvídatelných a invalidizujících dyskínéz, postihujících končetiny i obličej (60,66). Tyto dyskínézy postihovaly 56 % operovaných nemocných a trvaly i po nočním vysazení dopaminergní medikace. PET studie prokázaly po transplantaci nárůst striatálního dopaminu a přežití implantovaných buněk. Dalším zjištěním byl ovšem také výrazný placebo efekt u nemocných se „sham“ operací (150). Podobně Freedova studie prokazuje u 17 z 20 nemocných po provedené transplantaci nárůst vychytávání 18 F DOPA. Vyšetření post mortem dokumentuje růst výběžků z transplantovaných neuronů (66).

Za možnou příčinu horšího efektu u nemocných ve věku nad 60 let může být považována i skutečnost, že odebraný materiál byl po dobu týdnů kultivován jako tkáňová kultura, což mohlo vést k poklesu přežití tyrosin hydroxylase pozitivních buněk a tedy k nižšímu efektu především u starších nemocných s větším deficitem dopaminu (60,66).

Transplantáty z oblasti ganglion stellatum byly opuštěny pro nutný vznik Hornerova syndromu. Jinou popsanou možností byla i transplantace buněk z glomus caroticum (227).

Dalšími možnými zdroji dopaminergních buněk mohou být prasečí ventrální mezencefalické buňky, retinální pigmentované epiteliální buňky a kmenové buňky. Srovnání možností uvedených zdrojů dopaminergních buněk pro transplantaci provedl Subramanian (199).

Embryonální mezencefalické buňky

Nevýhody: etické aspekty (interrupce), nutnost většího množství tkání (více embryí), testování na infekci časově omezeno, může být nutná imunosuprese.

Možné výhody : Imunosuprese může být jen krátkodobá nebo v nízkých dávkách, transplantovaná tkáň tvoří synaptické spoje, což může vytvářet systém podobný nigrostriální dráze. V průběhu operace není potřeba spolupráce nemocného jako při lezionálním nebo stimulačním výkonu, odpadají adjustace stimulace, možný dlouhodobý přínos s nárůstem efektu.

Prasečí ventrální mezencefalické xenotransplantáty

Nevýhody: nutnost celoživotní imunosuprese, výrazné riziko rejekce, riziko retrovirové infekce

Možné výhody: možnost testování tkání před transplantací, tkáň může tvořit synaptické spoje. Využití prasečích fetálních xenotransplantátů bylo klinicky popsáno v omezeném souboru nemocných s Parkinsonovou nemocí a Huntingtonovou choreou. U 10 nemocných s Parkinsonovou chorobou bylo za 12 měsíců po jednostranné intrastriální transplantaci přibližně 12 milionů fetálních prasečích ventrálních mezencefalických buněk popsáno mírné zlepšení při hodnocení pomocí standardní škály UPDRS v off stavu (19 %). I když bylo u několika nemocných zlepšení výraznější (i o více než 30 %), jsou tyto výsledky horší než u neurostimulačních technik nebo po transplantaci lidských embryonálních mezencefalických buněk. U 12 nemocných s Huntingtonovou chorobou autoři s odstupem 1 roku po jednostranném striální podání 24 milionů buněk nepopisují funkční deterioraci (63).

Allogenní humánní retinální pigmentové epitelální buněčné transplantáty

Nevýhody: nevytvářejí synaptické spoje

Možné výhody : tyto buňky schopné produkovat Levodopu mohou být izolovány z očních tkání zemřelých a následně kultivovány a implantovány do mozku na mikronosičích. Etické problémy jsou méně závažné než při použití fetálních transplantátů. Tkáň odebraného od jednoho donora by měly dostačovat pro více nemocných. Materiál není nutné transplantovat hned po odběru, což umožňuje adekvátní testování. Přítomnost dopaminových receptorů na buňkách umožňuje předpokládat autoregulační schopnosti transplantátu. V pilotní studii 6 nemocných (přenos přibližně 325 000 buněk na mikronosičích) bylo 12 měsíců po implantaci pozorováno při hodnocení podle UPRDS v off stavu zlepšení o přibližně 48 %. Přínos výkonu byl popsán i při hodnocení dalších položek škály UPDRS, jako jsou aktivity denního života, jeho kvalita a motorické fluktuace. Výkon nebyl zatížen off state dyskinézami (198).

Využití kmenových buněk

Dalším možným materiálem pro transplantaci u nemocných s Parkinsonovou chorobou jsou kmenové buňky. Experimentální studie prokázaly, že nediferencované kmenové buňky mohou proliferovat (potenciální riziko neoplastické transformace) a být prekurzorem dopaminergních neuronů (118). Další práce ukazují, že tyto buňky mají schopnost migrovat a usazovat se v poškozených oblastech v reakci na chemoatraktanty uvolňované v oblasti poškození (213,214). V lidském mozku byly kmenové buňky prokázány v subventrikulární zóně v okolí postranních komor. Tyto buňky jsou v závislosti na přítomnosti zevních faktorů schopné diferenciaci na dopaminergní neurony. Podobně se do různých buněčných linií včetně funkčních dopaminergních neuronů mohou diferencovat také mezenchymální kmenové buňky kostní dřeně (BM-MSCs) (213,214). Experimentální zkušenosti s využitím geneticky upravených kmenových buněk pro transplantaci v animálním modelu Parkinsonovy choroby popsal Yasuhara se spolupracovníky. Autoři využili buňky secernující katecholaminy nebo neurotrofické faktory, což ukazuje také na další možné směry klinického využití (227).

K dispozici jsou také klinické práce, popisující aplikaci kmenových buněk nemocným s Parkinsonovou chorobou. I když bylo popsáno endovaskulární podání kmenových buněk (33), z neurochirurgického hlediska zasluhuje největší pozornost jejich podání při stereotaktické operaci. Zde je možné rozebrat práce Venkataramany se spolupracovníky, využívající výše zmíněné kmenové buňky z kostní dřeně. Autoři zvolili buněčný typ, který je

primárně účinný v oblasti neuroprotektce a následně v neurogenezi. Buňky jsou schopné produkovat některé neuroprotektivní látky, jako je Glial Derived Neurotrophic Factor (GDNF) a neurturin. Tento komplexnější přístup představuje potenciál pro terapii nejen motorických příznaků choroby, ale také postižení paměti a poklesu kognitivních funkcí.

Klinické výsledky autoři shrnuli ve dvou literárních sděleních. V prvním sdělení z r.2010 bylo do prospektivní nekontrolované pilotní studie jednostranné transplantace autologních mezenchymálních kmenových buněk z kostní dřeně zařazeno 7 nemocných s Parkinsonovou chorobou ve věku od 22 do 62 let. Kmenové buňky byly stereotakticky transplantovány do laterální subventrikulární zóny. U tří ze 7 nemocných autoři v průběhu doby sledování (10 až 36 měsíců) pozorovali postupné zlepšení UPDRS pro off i on fázi. Nemocní popisovali i zlepšení mimiky, chůze a epizod freezingu. U dvou nemocných bylo po operaci možné významně snížit dávky antiparkinsonské medikace (213). V práci z r.2012 bylo hodnoceno 8 nemocných s Parkinsonovou chorobou a 4 nemocní s neurodegenerativním onemocněním z okruhu Parkinson plus. I zde byly transplantáty kmenových buněk aplikovány do subventrikulární zóny. U nemocných s Parkinsonovou chorobou bylo střední zlepšení při hodnocení pomocí UPDRS 17,92 % pro on fázi a 31,21 % pro fázi off. Výsledky léčby byly lepší u nemocných s kratší dobou trvání Parkinsonovy choroby. U nemocných s onemocněním ze skupiny Parkinson plus aplikace kmenových buněk nevedla ke zlepšení klinického stavu (214). Před dalším klinickým využitím kmenových buněk je nutné minimalizovat riziko off state dyskinéz, neoplastické transformace štěpu a samozřejmostí je stanovení precizních kritérií pro výběr nemocných (115).

3.1.4 Genová terapie

Vývoj na poli genové terapie nejen neurologických onemocnění byl poznamenán dočasným zastavením klinických studií s touto problematikou r.1999. Příčinou bylo úmrtí nemocného, léčeného pomocí virového vektoru pro deficit enzymu ornithin transkarbamylázy, na multiorgánové selhání. Ovšem následující pokrok ve vývoji a přípravě virových vektorů, data z nových experimentálních studií a regulační opatření umožnily obnovení dalšího rozvoje genové terapie, a to včetně využití u nemocných s Parkinsonovou chorobou.

Parkinsonova choroba představuje potenciálně velmi vhodný cíl genové terapie. Podstatou onemocnění je přesně definovaná porucha - degenerace dopaminergních neuronů v substantia nigra se ztrátou dopaminergního vstupu do striata. Terapeuticky je tedy možné ovlivnit hladinu dopaminu, pokusit se modulovat neuronální fenotyp a zasáhnout v oblasti

neuroprotektivních mechanismů. První podmínkou pro použití genové terapie je vhodná metoda pro aplikaci odpovídajících nukleových kyselin, tedy virový nebo non virový vektor. Při periferní aplikaci musí být takto podaný vektor schopen překročit hematoencefalickou bariéru a také disponovat dostatečnou tkáňovou specificitou. Přímé lokální podání vektoru do určených oblastí mozku vyžaduje jejich přesné a bezpečné zacílení, pro což je nejvhodnější právě stereotaxe. Techniky, které nepoužívají virové vektory, jsou pro léčbu chronického neurodegenerativního onemocnění méně vhodné, protože je obvykle dosaženo kratšího trvání exprese genu. Při eventuálním klinickém využití by bylo nutné provádět opakované intracerebrální injekce se všemi riziky. V experimentálních studiích jsou ovšem již využívány nanočástice s pomalým uvolňováním a specifické liposomy (Trojan horse liposomes) s monoklonální protilátkou proti receptorům transferinu. Praktičtější přístupem je využití virových vektorů, což díky vzniku episomu (akcesorní extrachromozomální genetický element) nebo integraci DNA do hostitelského genomu vede k dlouhodobé expresi integrovaného genu. Pro genovou terapii Parkinsonovy byla zvažována řada vektorů, nejčastěji Adeno-associated viry (jednoduché DNA viry ze skupiny Parvovirů), Lentiviry (retroviry, které účinně infikují dělicí se i nedělicí se buňky), adenoviry a virus herpes simplex.

Z hlediska mechanismu účinku terapie je možné uvažovat o třech přístupech. První možností je zvýšení hladiny dopaminu v bazálních gangliích podáním genů pro enzymy hrající úlohu v produkci nebo regulaci dopaminu. Takovými enzymy jsou tyrosin hydroxyláza (TH), amino acid decarboxylase (AADC) a GTP-cyklohydroláza-1 (GCH-1). Zde je nutné zmínit, že proces syntézy dopaminu začíná konverzí L-tyrosinu na Levodopu pomocí tyrosinhydroxylázy. Následně je Levodopa přeměněna na dopamin pomocí AADC. GCH-1 je důležitý pro syntézu tetrahydrobiopterinu (kofaktor tyrosinhydroxylázy). Principem dalšího možného přístupu je modulace funkčních okruhů postižených při Parkinsonově chorobě. Jako příklad je možné uvést zvýšení hladiny inhibičního neurotransmiteru GABA, které vede ke snížení hyperaktivity subthalamického jádra. Třetí možností je posílení syntézy neurotrofických faktorů, jako je Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) nebo neurturin, což může ovlivnit i vývoj neurodegenerativního postižení (47).

Klinické zkušenosti s jednotlivými technikami

Použití enzymů regulujících produkci dopaminu.

- Aromatic amino acid decarboxylase (AADC)

Eberling se spoluautory v rámci klinické studie fáze I aplikovali 5 nemocným se střední nebo těžkou formou Parkinsonovy choroby oboustranné intraputaminální injekce AAV-AADC. S odstupem 6 měsíců po operaci byl prokázán 30 % nárůst traceru pro AADC, čemuž odpovídalo i mírné zlepšení klinického stavu nemocných při hodnocení pomocí UPDRS. U některých nemocných bylo možné i snížit dávku Levodopy (55). Skupině dalších 5 nemocných byla již podána vyšší dávka AAV-AADC (3×10^{11} ve srovnání s 9×10^{10} vektorů v první studii). Výsledkem léčby bylo výraznější zlepšení hodnot UPDRS v on a off stavu a výrazná redukce trvání off fáze. Srovnání obou skupin prokázalo, že efekt terapie narůstá s vyšší dávkou aplikovaných vektorů. Mírná redukce nutné dávky Levodopy byla možná u 8 z 10 nemocných z obou studií. Jako závažný problém je ale nutné hodnotit vysokou četnost mozkového krvácení (3 z 10 nemocných) (93).

Kombinovaná terapie využívající AADC, GCH-1 a TH

Jak vyplývá z výše uvedeného stručného popisu, proces syntézy dopaminu může být u nemocných s Parkinsonovou chorobou narušen v několika bodech. Náhrada jediného enzymu (například výše uvedeného AADC) nemusí tedy dostačovat (7). V současnosti probíhají klinické studie (fáze I/II) preparátu Prosovin, což je lentivirový vektor pro geny TH, GCH-1 a AADC. Předběžná data od výrobce sice naznačují bezpečnost a povzbuzující klinické výsledky, ovšem definitivní data zatím nejsou k dispozici (47).

Ovlivnění hladiny GABA - Glutamic acid decarboxylase GAD

Funkcí enzymu GAD je přeměna glutamátu na GABA (gama amino butyric acid – kyselina gama amino máselná – hlavní inhibiční neurotransmitter) a CO_2 . Podstatou první klinické studie genové terapie pro neurodegenerativní onemocnění u dospělých navržené Kaplitem se spolupracovníky byla jednostranná stereotaktická aplikace AAV-2 virového vektoru s geny pro izoenzymy GAD65 nebo GAD67 do oblasti subthalamického jádra. Cílem výkonu nemělo být pouze ovlivnění příznaků Parkinsonovy choroby inhibicí zvýšené aktivity subthalamického jádra, ale také zpomalení degenerativních změn dopaminergních neuronů. Vlastní studie předpokládala implantaci stimulátorů nucleus subthalamicus u 20 nemocných.

V průběhu výkonu měl být lokálně aplikován AAV - GAD nebo placebo - roztok, který by obsahoval pouze virový vektor. V průběhu studie měl být stimulátor ponechán vypnutý. Pokud by na základě klinického sledování a vyšetření PET nebyl prokázán efekt genové terapie, stimulátor by byl aktivován. U respondérů autoři plánovali odstranění implantovaného stimulačního systému (53). Ponechání vypnutého stimulátoru se ale za předpokladu absence infekčních komplikací jeví jako jednodušší a bezpečnější.

Klinická studie publikovaná Kaplitem se spolupracovníky r. 2007 možnost současné implantace stimulátoru a aplikace virového vektoru nevyužila. Ve studii bylo zařazeno 12 nemocných s Parkinsonovou nemocí ve stadiu 3 nebo více podle Hoehnové a Yahra s významnými motorickými fluktuacemi. Nemocným byla do výrazněji postižené hemisféry mozku aplikována jednorázová injekce virového vektoru (objem 50 μ l, počet v rozmezí 1×10^{11} až 10×10^{11}). Po celou dobu sledování (nejméně 12 měsíců) nebyly zaznamenány nežádoucí účinky ve vztahu k terapii. Vyhodnocení klinického výsledku pomocí UPDRS prokázalo významné zlepšení ve stavu on i off. PET studie prokázaly významnou redukci thalamického metabolismu na operované straně a korelaci mezi klinickým efektem a zlepšením metabolismu suplementární motorické oblasti (99).

Do nedávno publikované dvojité slepé randomizované kontrolované fáze II studie AAV2/GAD bylo zařazeno 45 nemocných s pokročilou Parkinsonovou chorobou, kteří byli randomizováni do dvou skupin. U první skupiny nemocných byla do oblasti subthalamického jádra bilaterálně podána infúze AAV2/GAD a u nemocných v kontrolní skupině byla provedena sham („předstíraná“) operace. I když s odstupem 6 měsíců po operaci bylo v obou skupinách pozorováno zlepšení motorického skóre v UPRDS, motorické zlepšení bylo výraznější ve skupině s genovou terapií, kde byl i výraznější efekt při hodnocení pomocí sekundárních kritérií (například UPDRS globální skóre) (112).

Neurotrofické faktory

GDNF

R. 2008 Amsterdam Molecular Therapeutics oznámila, že získala licenci pro vývoj virového vektoru na bázi AAV pro podání genu pro GDNF jako inovativní terapie Parkinsonovy choroby. Žádné klinické výsledky ovšem doposud nebyly publikovány (47).

Neurturin

Neurturin (NTN) je neurotrofický faktor strukturálně podobný GDNF napomáhající přežití dopaminergních neuronů *in vitro* (47). Do klinické open label studie fáze I bylo zařazeno 12 nemocných s Parkinsonovou chorobou trvající po dobu nejméně 5 let, kterým byla do oblasti putamen oboustranně stereotakticky aplikována injekce AAV2-neurturin (AAV2-NTN). U tří nemocných byly popsány dyskinézy a u jednoho nemocného došlo k rozvoji halucinací. Klinické hodnocení s odstupem 12 měsíců od operace prokázalo významnou redukci hodnoty off-medication UPDRS motorického skóre ve srovnání s hodnotami před operací (125). Do další dvojité slepé randomizované kontrolované studie srovnávající efekt intraputaminální stereotaktické AAV2-NTN injekce se sham („předstíranou“) operací bylo zařazeno 38 nemocných v intervenční skupině a 20 nemocných ve skupině kontrolní. Při kontrole 12 měsíců po výkonu nebyl mezi operovanou a kontrolní skupinou při srovnání UPDRS off-medication motorického skóre prokázán významný rozdíl. Ovšem další hodnocení prokázalo výrazné zlepšení v subškále popisující mentální funkce ve fázi off (UPDRS Mental Subscore) a zlepšení aktivit denního života ve fázi on (dotazník PDQ-39). Porovnání FDG PET scanů před výkonem a s odstupem 12 měsíců významný rozdíl mezi operovanou a kontrolní skupinou neprokázaly. Hodnocení dynamiky efektu léčby (UPDRS) s odstupem 18 měsíců po operaci ovšem ukazuje na pomalejší nástup účinků terapie. Četnost nežádoucích příhod ve skupině s podaným AAV2-NTN (13 z 38 nemocných) lehce převyšuje jejich výskyt ve skupině kontrolní (4 z 20 nemocných). Je nutné zmínit zásadní skutečnost, že u tří nemocných v AAV2-NTN skupině došlo po operaci k rozvoji nádorového onemocnění. U jednoho nemocného se jednalo o glioblastom, který byl ovšem zpětně identifikován již na předoperačních neuroradiologických studiích. Dalšími prokázanými tumory byl tumor jícnu a karcinom prostaty. Ve všech případech byly bioptické vzorky při testování pomocí kvantitativního PCR negativní na AAV2-NTN. Ovšem rozvoj nádorového onemocnění byl pozorován i u dvou nemocných v kontrolní skupině (124). Výsledky postmortem studií u dvou zemřelých nemocných po podání AAV2-NTN ukázaly, že terapie vedla ke zvýšené expresi neurturinu (13). Při porovnání exprese neurturinu v těchto postmortem analýzách a experimentálních studiích hraniční exprese neurturinu v tělech buněk substantia nigra pars compacta lidského mozku kontrastuje s významnou expresí neurturinu a také zvýšenou imunoreaktivitou tyroxin hydroxylázy u primátů. Za příčinou je možné považovat například krátký interval mezi operací a úmrtím u zemřelých nemocných (v jednom případě několik týdnů), technické odlišnosti při zpracování tkání a také nedostatečný

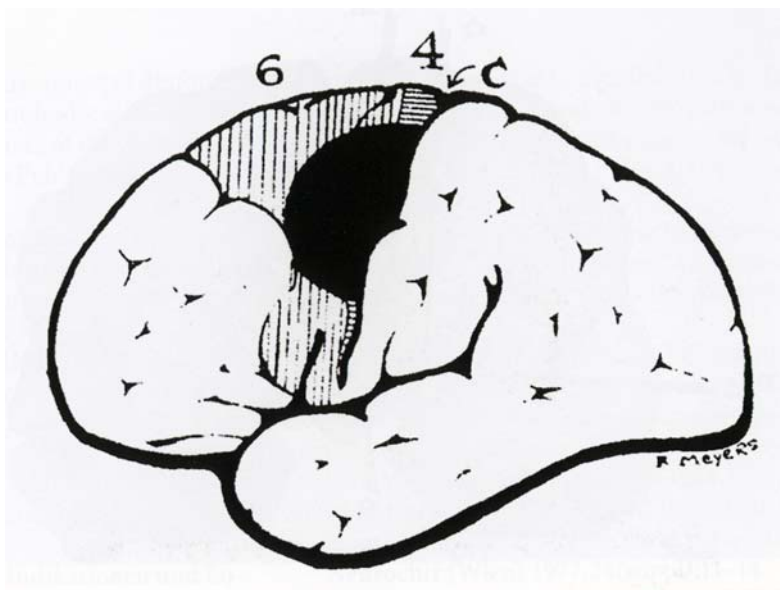
axonální transport bioaktivní látky u nemocných s Parkinsonovou chorobou. Tento fenomén byl popsán u řady neurodegenerativních onemocnění (například amyotrofická laterální sclerosis a Alzheimerova choroba), ovšem v animálních modelech nemusí být přítomný. Proto současné protokoly studie AAV2 – NTN zahrnují vyšší dávky vektoru a injekce do více cílů v oblasti substantia nigra pars compacta (13,47).

Lokální aplikace dalších neurotrofických faktorů

Pro indikaci lokálního podání neurotrofických faktorů u neurodegenerativních onemocnění je rozhodující možnost prodloužení přežití postižených buněk. Vhodným kandidátem pro lokální aplikaci u nemocných s Parkinsonovou chorobou je Glial Derived Neurotrophic Factor (GDNF), protože jeho neuroprotektivní účinky byly prokázány v animálních modelech při přímém podání i při aplikaci pomocí virového vektoru. Klinická studie, při níž byl GDNF podáván ve formě měsíčních bolusů intracerebroventrikulárně, ovšem nepřinesla pozitivní výsledky a byla zatížena významnými nežádoucími účinky (11). Patel se spolupracovníky podávali GDNF ve formě kontinuální trvalé intraputaminální infúze u 5 nemocných, s jedinou výjimkou oboustranně. Při hodnocení 24 měsíců po operaci bylo u nemocných prokázáno 57% zlepšení UPRDS skóre v off stavu a 63% zlepšení při hodnocení aktivit denního života. Klinické zlepšení bylo spojeno s významným nárůstem vychytávání 18 F-DOPA v putamen. V další studii byla jednostranná intraputaminální infúze GDNF aplikována 10 nemocným (158,159). Jiné práce ovšem ukazují, že klinický efekt netrval déle než jeden rok po ukončení infuzní léčby (69,109,158,187). Možnou perspektivu tohoto směru výzkumu ovšem potvrzuje trvajícím klinická odpověď u některých nemocných, korelující s průkazem zvýšené dopaminergní aktivity v místě aplikace GDNF (11).

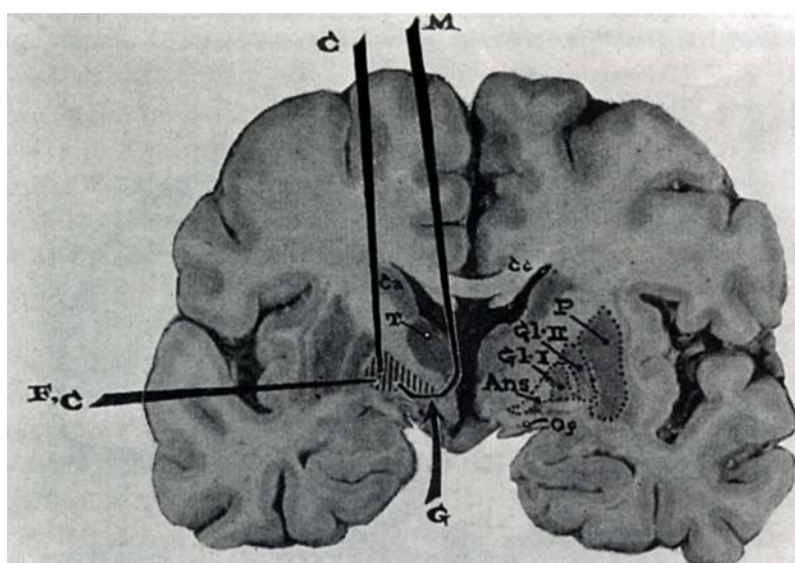
Prestereotaktické operace

Cílem prvních operačních výkonů, snažících se ovlivnit motorickou symptomatologii u nemocných s Parkinsonovou chorobou, byla oblast motorického kortexu a pyramidové dráhy. V průběhu konce 19. a první poloviny 20.století byly postupně popsány excize motorického kortexu (Horsley 1890), subkortikální protěti pyramidové dráhy (Polenov 1928, Browder 1947), medulární pyramidotomie (Putnam 1938) a pedunkulotomie (Walker 1949). Tyto výkony sice vedly k určitému zlepšení třesu a rigidity, ale jejich nutným následkem byla porucha volní hybnosti (38,151) (Obr.3).



Obr.3 Bucyho diagram znázorňující rozsah prováděné kortikální resekce v motorické oblasti u nemocných s Parkinsonovou chorobou. Převzato z (68).

Proto se zájem chirurgů z oblasti pyramidové dráhy přesunul do bazálních ganglií. Tuto změnu podpořilo i pozorování, učiněné Browderem ve 30.letech 20.století. Tento autor při frontální lobektomii u nemocného s parkinsonskou symptomatologií zasáhl při resekci daleko do oblasti nucleus caudatus. Po ukončení výkonu třes u nemocného ustal. Na konci 30.let byly prováděny exstirpace předních 2/3 caput nucleii transventrikulárním přístupem a výkony v oblasti předního raménka capsula interna, přední části putamen, globus pallidus a ansa lenticularis. Tyto výkony byly zatíženy až 40 % mortalitou (68,202) (Obr.4).



Obr.4 Rozsah přímých chirurgických intervencí v oblasti bazálních ganglií. Převzato z (68).

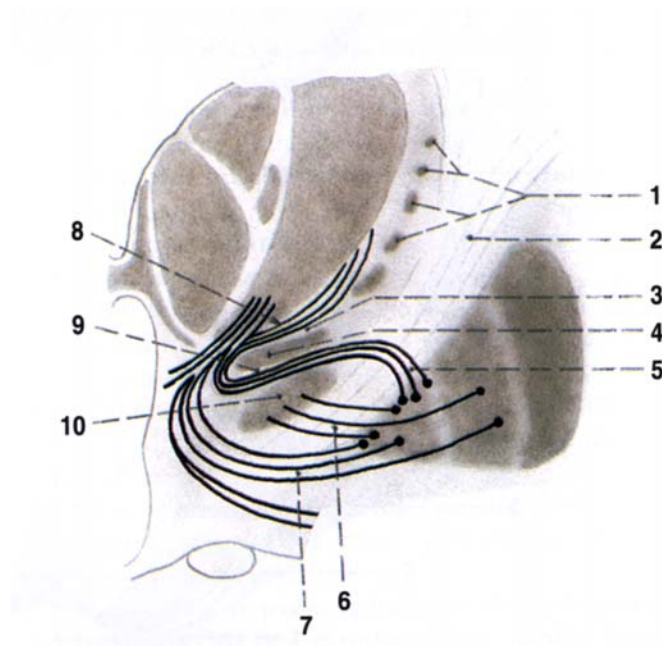
K přesunu výkonů do oblasti bazálních ganglií přispělo i pozorování Coopera z r. 1952. Prudké krvácení při prováděné pedunkulotomii u nemocného s Parkinsonovou chorobou si vyžádalo ligaturu krvácející tepny. I když autor ve výkonu dále nepokračoval, u nemocného se podařilo odstranit příznaky třesu. Pooperační angiografické vyšetření ukázalo, že krvácející tepnou byla a.chorioidea anterior (40). Ovšem vzhledem k variabilitě jejího průběhu a cévního zásobení (globus pallidus, ansa lenticularis, ventrolaterální jádro thalamu a jiné subkortikální struktury) nebyl efekt ligatury této tepny na třes konstantní. Navíc u řady nemocných došlo ke vzniku hemiplegie a mortalita byla 13 %. Na přechodu stereotaxe a otevřené neurochirurgické operace stojí Fenellonem modifikovaný leukotom pro cílenou koagulaci v oblasti ansa lenticularis (68,142).

3.1.5 Lezionální stereotaktické operace

Úvod

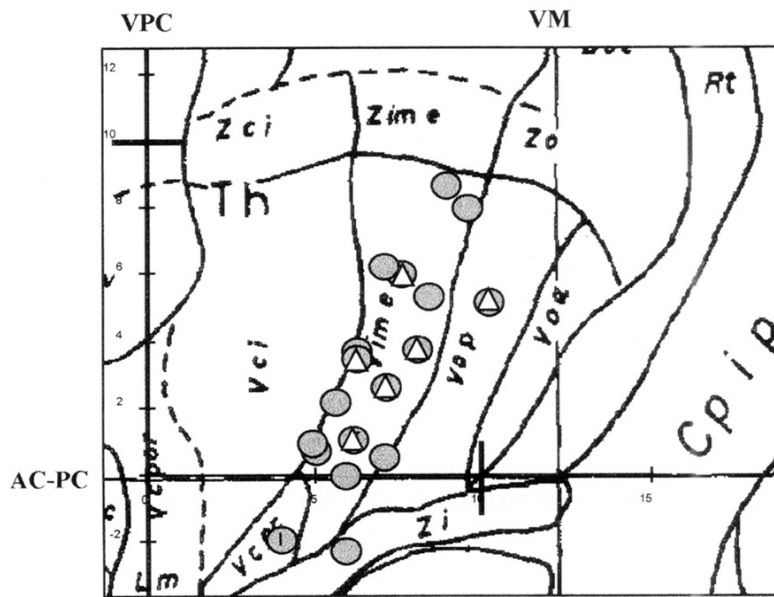
Cílem lezionálních stereotaktických výkonů byla nejčastěji oblast thalamických jader a pallida. Pro vytvoření léze byla nejčastěji používána technika termokoagulace. Z historického hlediska je ovšem nutné zmínit jednoho z předních stereotaktických neurochirurgů a proponenta operací amygdaly (Narabayashi), který prováděl léze pallida injekcí olejové směsi s prokainem. Za zmínku stojí i technika kryodestrukce, především z pohledu rozsáhlých zkušeností dalšího z pionýrů stereotaktické techniky Coopera. Tento autor provedl kryotalamotomii u 1001 nemocných s třesem při Parkinsonově chorobě s výbornými a stabilními výsledky – po operaci 90,6 % nemocných bez třesu.

Z historického hlediska je nutné zmínit, že v období počátků stereotaktické neurochirurgie autoři první stereotaktické operace mozku Spiegel a Wycis a přední představitelé německé školy Riechert a Mundinger u nemocných s Parkinsonovou chorobou prováděli výkony v oblasti ansa lenticularis a pallida (68). Další průkopníci stereotaktické techniky Leksell a Guiot prováděli výkony v oblasti anterodorzálního pallida (9,87,142,212) (Obr.5).



Obr.5 Vztah jader a drah bazálních ganglií, důležitých pro operační výkony pro Parkinsonovu chorobu (44). 1. nuclei reticulares thalami, 2. capsula interna 3. Forelovo pole H1, 4. zona incerta, 5. fasciculus lenticularis, 6. fasciculus subthalamicus, 7. ansa lenticularis, 8. fasciculus thalamicus, 9. Forelovo pole H2, 10. nucleus subthalamicus. Převzato ze (44).

Průkopníkem stereotaktických lezionálních výkonů v oblasti thalamu (ventrolaterální jádro thalamu) u nemocných s Parkinsonovou chorobou byl Hassler (1954). V počátcích stereotaktické techniky při omezených možnostech rentgenologického zacílení postihovaly velmi rozsáhlé vytvořené léze struktury všech thalamických jader, spadajících do ventrolaterálního komplexu thalamu - Voa (nucleus ventralis oralis anterior), Vop (nucleus ventralis oralis posterior) a Vim (nucleus ventralis intermedius) (Obr.6).



Obr.6 Anatomické vztahy jader Vim (Cooperův cíl), Voa a Vop (Hasslerův cíl), zona incerta (Zi) a subthalamického jádra (parasagitální řez). Převzato z (38).

Při korelaci efektu stereotaktické operace s lokalizací vytvořené léze byl patrný lepší efekt operace v oblasti Voa na rigiditu a lepší efekt lézí Vop (v blízkosti Vim jádra) a Vim jader na třes (68). Historii thalamotomií nepochybně ovlivnilo i náhodné pozorování Coopera. U jednoho z nemocných s velmi dobrým efektem operace na třes se prokázalo, že léze, která měla být v oblasti pallida, postihovala ve skutečnosti oblast nucleus ventralis intermedius thalami (Vim). Na rozdíl od léze oblastí Vim jádra thalamu není efekt operace v oblasti Voa/Vop na třes okamžitý (142).

Velmi dobré výsledky stereotaktických thalamotomií z hlediska kontroly třesu vedly k poklesu počtu výkonů na pallidu. Na druhé straně thalamotomie pouze minimálně ovlivňovala další příznaky choroby, zvláště bradykinézu. Stejně tak operace pallida nevedla k hemibalismu, který komplikoval příliš nízkou zasahující thalamotomie.

I když po zavedení Levodopy došlo k poklesu počtu prováděných stereotaktických operací, je možné označit počty do té doby publikovaných výkonů za impozantní. Do r.1968 bylo provedeno přibližně 37 000 operací pro parkinsonský tremor. Průkopník stereotaktické neurochirurgie Cooper v období let 1951 - 1968 operoval 8000 nemocných s poruchami pohybu, z toho 5000 s Parkinsonovou chorobou. Ovšem i v období útlumu stereotaktických operací a nástupu Levodopy byly stereotaktické lezionální výkony stále prováděny - především thalamotomie, pallidotomie a méně často subthalamotomie (3,87,107,189,222).

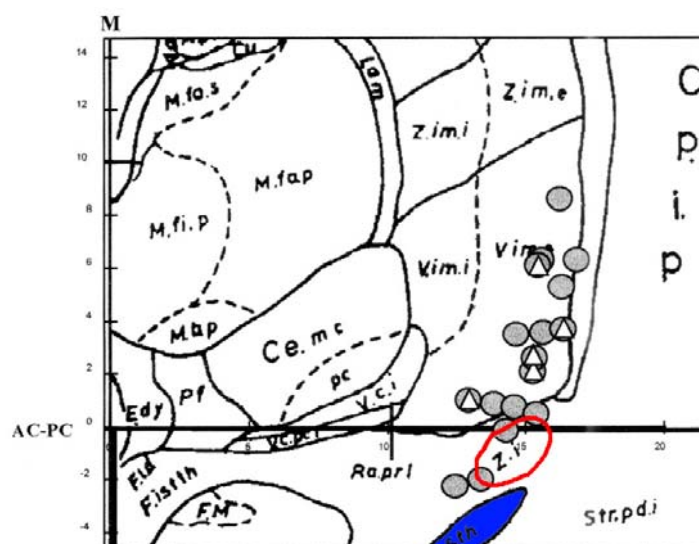
Příkladem může být práce autorů Ohye se spolupracovníky, časově spadající do éry útlumu stereotaxe a vrcholícího užití L DOPY. Autoři publikovali zkušenosti se souborem

100 nemocných s Parkinsonovou chorobou, kdy neuroradiologické techniky cílení Vim jádra thalamu doplňovali o elektrofyziologickou verifikaci - záznamy aktivity thalamického jádra a stimulační verifikaci cílové struktury. Limitovaná cílená thalamická léze vytvořená na základě detailní elektrofyziologické studie se ukázala jako efektivní a bezpečná pro terapii třesu(148).

Podobně Tasker r.1983 publikoval prospektivní studii 75 nemocných operovaných pro parkinsonský třes v období před zavedením Levodopy a v období časně a pozdní éry Levodopy. 2 roky po operaci bylo 82 % nemocných bez třesu prstů na straně kontralaterální k provedené thalamotomii, ale zlepšení rigidity a manuální zručnosti bylo méně nápadné. Operace nevedla ke zlepšení lokomoce, řeči, pohybů obličeje a rukopisu. Významné trvalé komplikace byly popsány u 8 % operovaných (203).

Stereotaktická thalamotomie

V období 70.let většina neurochirurgů preferovala u nemocných s Parkinsonovou chorobou výkony v oblasti ventrálního laterálního thalamického jádra. Léze lokalizované v předních částech nucleus ventralis lateralis (Voa a Vop jádro, Hasslerův cíl - rozhraní Voa a Vop) postihují oblast zakončení pallidofugálních drah a jsou účinnější pro terapii rigidity, i když neovlivňují bradykinézu. Léze umístěné v zadní části ventrolaterálních thalamických jader přednostně postihují mozečkové dráhy – tractus dentatorubrothalamicus - a jsou účinnější z hlediska ovlivnění tremoru (Cooperův cíl - Vim jádro thalamu) (67,107) (Obr.7,8).



Obr.7 Anatomické vztahy jader Vim (Cooperův cíl), zona incerta (Zi)- červená kontura, nucleus subthalamicus (modrá plocha) a capsula interna Cpip (koronární řez). Převzato a upraveno z (38)



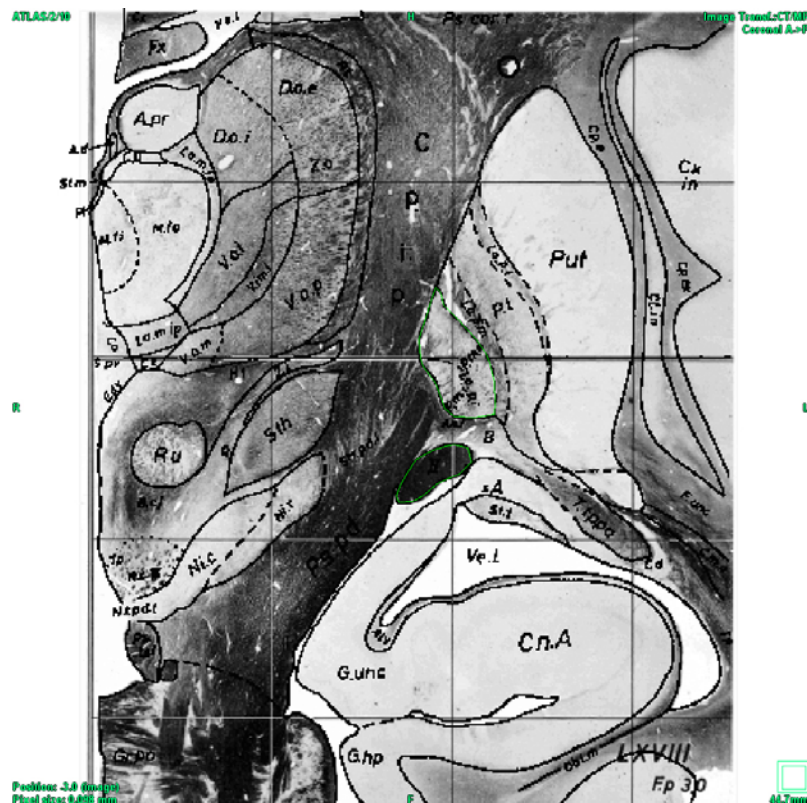
Obr.8 T1 MRI scan provedený za 2 hodiny po radiofrekvenční Vim thalamotomii (korelace vytvořené léze s naplánovanou trajektorií a cílovou strukturou)

Jak patrně z Obr.7, příliš laterálně uložené léze Vim jádra mohou postihovat dráhy capsula interna se vznikem kontralaterální hemiparézy. Léze umístěné příliš vzadu mohou být příčinou kontralaterálního senzitivního deficitu nebo dysesthesie při postižení senzitivních thalamických jader. Příčinou pooperačního hemibalismu (viz Subthalamotomie) mohou být léze zasahující pod oblast thalamu. Při příliš mediálně lokalizované lézi, zvláště při méně častých bilaterálních operacích, je možnost vzniku poruchy paměti. Dalšími komplikacemi stereotaktické thalamotomie jsou poruchy rovnováhy, potíže s chůzí a poruchy řeči. Zhoršení kognitivních funkcí je častější u nemocných nad 60 let věku, zvláště při preexistujícím deficitu - přechodně až u 10 – 15 % (65). Levostranné thalamotomie mohou vést k poruchám slovní paměti a učení. Možným nežádoucím účinkem thalamotomie vpravo je porucha vizuospatální a non verbální paměti. Provedení oboustranné thalamotomie v symetrických cílových jádrech při bilaterální symptomatologii je spojeno s řadou dalších závažných nežádoucích účinků (dysfagie, dysfonie, dysartrie) a není doporučováno (54,87,91,142).

Na druhé straně není možné ignorovat skutečnost, že náklady spojené s thalamotomií jsou nižší než cena stimulačního systému. Z tohoto hlediska lze diskutovat o možnosti provedení thalamotomie u nemocného s jednostranným třesem (velmi vzácné). Kombinace jednostranné thalamotomie a druhostranné stimulace připadá do úvahy především u nemocných, u kterých byla v minulosti již jednostranná léze provedena.

Pallidotomie

R. 1953 Narabayashi se spolupracovníky publikovali první pallidotomii u nemocného s Parkinsonovou chorobou. Pro vytvoření léze autoři využili techniku chemické destrukce. R. 1953 stereotaktickou pallidotomii provedli také Guiot a Orion, ale tito autoři využili modernější techniku elektrokoagulace. Autoři v obou případech operovali v anterodorzální části pallida, ovšem operace v této lokalizaci trvale zlepšila pouze rigiditu a neovlivnila tremor a hypokinézu. Proto Lars Leksell přesunul cílovou strukturu do posteroventrální části pallida, do oblasti, odkud vychází ansa lenticularis (oblasti odpovídající globus pallidus internus - GPi). Podkladem efektu výkonu je tedy přerušení některých pallidothalamických nebo subthalamopallidálních drah (Obr.9).



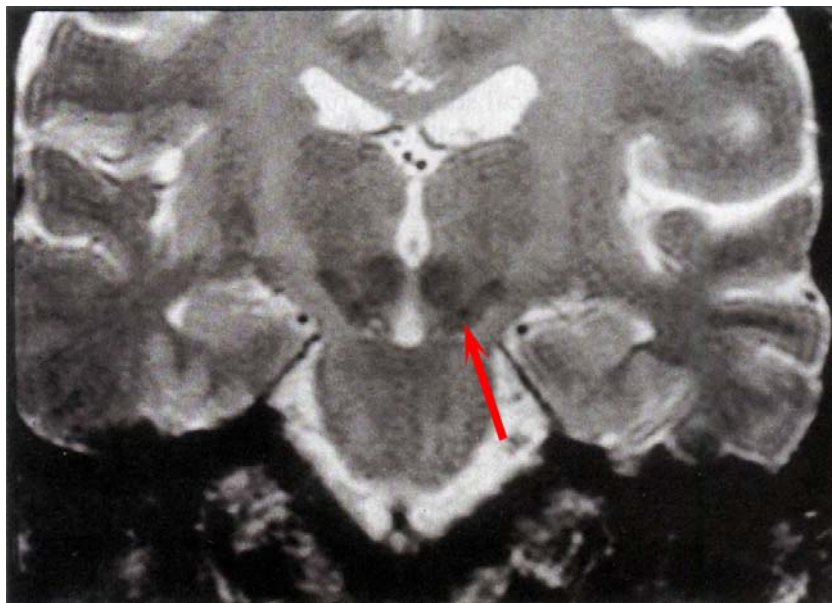
Obr.9 Anatomický vztah GPi k capsula interna, GPe, tractus opticus – elektronický atlas Schaltenbrand Bailey, koronární řez.

Přehled vývoje výkonů v oblasti pallida a vlastní výsledky posteroventrálních pallidotomií u 38 nemocných publikoval Laitinen se spolupracovníky v r. 1992. U 92 % nemocných dosáhli vymizení nebo výrazného zlepšení rigidity a bradykinézy, ale také výrazného zlepšení Levodopou indukovaných dyskínéz. Zlepšení je především kontralaterálně ke straně léze, ale je pozorován i určitý ipsilaterální efekt výkonu. Vysvětlení tohoto ipsilaterálního efektu je

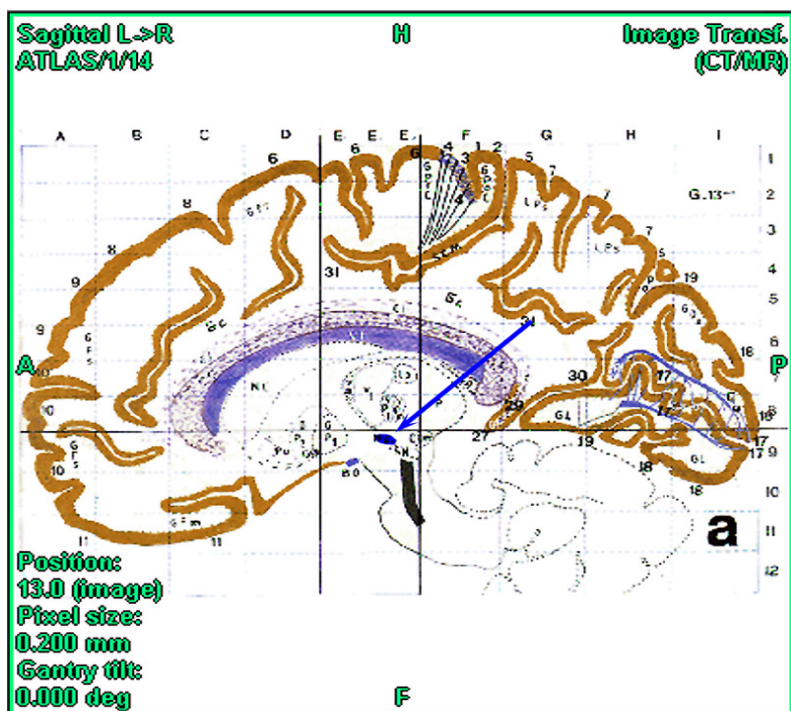
možné hledat v bilateralitě kortikálních projekcí striato – pallido - thalamokortikálních drah a bilaterálních pallidothalamických projekcích. Axiální příznaky (freezing a posturální instabilita) se zlepšily pouze minimálně. Četnost komplikací byla relativně nízká (2 - 3 %). Z možných komplikací je možné uvést kontralaterální hemiparézu, homonymní deficity zorného pole, dysfagii, dysartrii a intracerebrální krvácení. Rozsah nežádoucích účinků závisí i na objemu vytvořené léze. Ke zlepšení výsledků přispěla také elektrofyziologická monitorace s korektní identifikací anatomických struktur a peroperační stimulace s identifikací optického traktu a capsula interna (108). Baron se spolupracovníky s odstupem 6 měsíců po jednostranné pallidotomii neprokázali u nemocných ani při rozsáhlých neuropsychologických testech významné změny s výjimkou zlepšení pozornosti(12). Oboustranné léze GPi vedou ke kognitivnímu postižení, dysartrii a poruchám polykání (108).

Subthalamotomie

Objem subthalamického jádra je přibližně 140 mm^3 , což představuje 0,02 % z celkového objemu mozku. Jádro obsahuje asi 300 000 neuronů (53) (Obr.10,11).



Obr.10 Možnost přímé vizualizace nucleus subthalamicus v korónárním scanu – podlouhlá struktura (červená šipka) laterálně a pod oblým nucleus ruber (zobrazení MRI fat sat)
Převzato a upraveno z (38).



Obr.11 Nucleus subthalamicus ve stereotaktickém atlase Talairach Tournoux (označeno modrou šipkou), parasagitální řez 13 mm laterálně od střední roviny.

Faktory zodpovědné za těžké dyskinezy (hemichorea, hemibalismus) po poškození subthalamického jádra nejsou u lidí zcela známy. Starší experimentální práce prokázala, že léze vedoucí ke vzniku hemibalismu by měla postihnout alespoň 20 % objemu subthalamického jádra, ovšem se zachováním integrity vláken v jeho blízkosti (fasciculus thalamicus s pallido-thalamicými projekcemi) (206,223). V Bergmanově sdělení bylo výsledkem léze v oblasti nucleus subthalamicus v MTPT modelu Parkinsonovy choroby především zlepšení kontralaterální akinézy, rigidity a tremoru (22).

Podle Guridiho a Obesa jsou jednostranné thalamotomie zasahující do subthalamické oblasti u nemocných operovaných pro Parkinsonovu chorobu pouze vzácně příčinou těžké a trvalé hemichorey nebo hemibalismu. Příčinou může být i vyšší práh pro rozvoj hemichorey nebo hemibalismu u nemocných s Parkinsonovou chorobou. Pokud došlo po stereotaktické operaci ke vzniku těžkého hemibalismu, léze se ze subthalamické oblasti šířily dorzálně a do oblasti thalamu (76,166).

Jako příklad klinických výsledků subthalamotomií je možné uvést práce Obesa se spolupracovníky, kteří provedli oboustrannou lézi subthalamické oblasti u 18 nemocných s Parkinsonovou chorobou. 7 nemocných operovali ve dvou dobách (odstup 12–24 měsíců) a 11 nemocných v jedné době. Vyhodnocení výsledků prokázalo významnou redukci hodnoty motorického skóre UPDRS v off (49,5 %) i on (35,5 %) fázi a zlepšení aktivit denního života.

Levodopou indukované dyskinesy byly redukovány o 50 % a střední denní dávku levodopy bylo možné snížit o 47 %. Tyto výsledky byly ovšem zatíženy komplikacemi. U 13 nemocných se peroperačně nebo časně po operaci objevily dyskinezy, byť přechodné a mírné. U tří nemocných se po operaci rozvinula těžká generalizovaná chorea, která odezněla v průběhu 3 – 6 měsíců. U dalších tří nemocných po operaci vznikla velmi závažná trvalá dysartrie, u dvou spolu s těžkými dyskinezami. Podobně se u tří nemocných rozvinula výrazná ataxie pouze s částečnou regresí (145). Příčinou tohoto postižení může být šíření léze kaudálně a mediálně, což vede k postižení zkřížených vláken z pedunculus cerebelli superior a kmene, probíhajících ve Forelově poli H1 (80). Zhoršení dysartrie může být způsobena rostrolaterálním šířením léze, narušujícím kortikální projekce do motorických jader dolního kmene (106,173). V popisovaném souboru nemocných po subthalamotomiích nebyly ovšem pozorovány trvalé kognitivní problémy. Výsledek studie naznačuje, že oboustranná subthalamotomie může vést k trvajícimu a významnému zlepšení klinické symptomatologie u pokročilé Parkinsonovy choroby. Efekt výkonu a jeho nežádoucí účinky jsou dány především přesnou lokalizací a velikostí léze (145,162).

I když i jiné studie prokazují menší výskyt nežádoucích účinků výkonů v oblasti subthalamických jader při použití moderní neurochirurgické stereotaktické techniky (133), dominuje v současné době stimulace této oblasti .

V současné době je subthalamotomie při dostupnosti techniky DBS považována za možnou volbu pouze u omezeného počtu nemocných. Výkon lze zvážit u nemocných žijících ve vzdálených oblastech, kde jsou velmi obtížné pravidelné kontroly a konzultace, dále u nemocných se srdečním pacemakerem, nemocných, kteří nejsou ochotni akceptovat omezení spojená s chronickým implantátem a pacientů po infekční komplikaci nebo s intolerancí implantovaného materiálu.

Současný pohled na cílové struktury pro lezionální stereotaktické operace pro Parkinsonovu chorobu je možné shrnout do Tab.2.

Tab.2 Přehled lezionálních výkonů pro Parkinsonovu chorobu

Výkon	Indikace
Thalamotomie (Vim)	Jen tremor, ne oboustranně.
Pallidotomie (GPi)	Účinné na tremor, rigiditu, bradykinesu a L-Dopa indukované dyskinézy. Ne oboustranně.
Subthalamotomie (Stn)	Může snižovat tremor, rigiditu, bradykinesu a L-Dopa –indukované dyskinézy.

3.1.6 Stereotaktická neurostimulace

Úvod

Cílem stereotaktické stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou je řešení pozdních motorických komplikací onemocnění, které nelze ovlivnit úpravami medikace, ne zvrát průběhu neurodegenerativního onemocnění (15). Předpokladem pro indikaci chirurgické terapie je dobrá odpověď základních příznaků onemocnění (tremor, dyskinézy, rigidita) na podání L-DOPA (L-DOPA test). Méně obvyklou indikací je tremor obtížně kontrolovatelný podáním L DOPA (74,114,139). K chirurgické terapii je možné indikovat přibližně 1 – 10 % z celkového počtu nemocných s Parkinsonovou chorobou. Autoři z Messinské univerzity uvádějí, že při dodržení striktních kritérií je chirurgická terapie indikována u 1,47 % a při volnější indikaci u 4,5 % nemocných s Parkinsonovou chorobou (138).

Za kontraindikace chirurgické léčby považujeme atypické symptomy, multisystémovou atrofii, mozkovou atrofii, závažný celkový stav, podávání antikoagulační terapie bez možnosti vysazení, nekontrolovatelnou depresi, halucinace a psychózu. Relativní kontraindikací je věková hranice 70 let, ovšem s přihlédnutím k biologickému stavu nemocného.

Využití stimulační terapie vycházelo z pozorování při lezionálních stereotaktických thalamotomiích, kdy byla peroperační stimulací kontrolována poloha koagulační elektrody. Při nízké stimulační frekvenci dochází k interferenci stimulace s třesem a stimulace vysokými frekvencemi vede k jeho zástavě.

R. 1972 využili Bechtěreva se spolupracovníky jako první chronickou stimulací pro terapii poruch pohybu. Tito autoři ovšem neměli k dispozici implantabilní stimulátory.

Implantabilní stimulační systémy pro použití v neurochirurgii vycházely z vývoje srdečních pacemakerů (první implantabilní bateriové pacemakery r.1960). První implantabilní

stimulátor pro tremor byl sice vyroben r.1964 (Spiegel, Wycis), ale vlastní implantace nebyla provedena. První implantaci trvalého neurostimulátoru ke stimulaci zadních provazců míchy pro terapii bolesti provedl r. 1967 Shealy. R.1980 byl implantabilní stimulátor poprvé využit u dvou nemocných s třesem při roztroušené skleróze (34,94).

R. 1982 publikoval Cooper se spoluautory sdělení, jehož dominující tematikou sice byla chronická mozečková stimulace u nemocných s epilepsií, spasticitou a agresivním chováním, ovšem autor uvádí i pozitivní zkušenosti se stimulační terapií poruch pohybu. Autor rovněž popsal reverzibilitu efektu stimulace a upozornil na možnost adjustace stimulace změnami voltáže a frekvence stimulačního proudu, což dokumentuje pomocí přímé monitorace thalamických struktur a kvantitativní analýzou pohybů (41).

K nárůstu využití mozkové stimulace u nemocných s poruchami pohybu dochází koncem 80. let 20. století. Práce Benabida z r.1987 popisuje efekt chronické stimulace nucleus ventralis intermedius na třes a r.1994 též autor popisuje stimulaci subthalamického jádra u nemocných s Parkinsonovou chorobou (17,18). R 1997 FDA schválila stimulaci thalamu pro esenciální třes a třes u Parkinsonovy choroby a r. 2001 subthalamickou stimulaci pro léčbu kardinálních příznaků Parkinsonovy choroby (16).

Podle práce z r.2009 byl stimulační systém implantován přibližně 50 000 nemocným s poruchami pohybu - především s Parkinsonovou chorobou, esenciálním třesem a dystonií (126). V současnosti představuje Parkinsonova choroba hlavní indikaci hluboké mozkové stimulace. Z hlediska trvalé morbidity a mortality se jedná o bezpečnou techniku. Analýza výsledků 1761 operačních výkonů pro Parkinsonovu chorobu, provedených v letech 1996 – 2000 v 71 nemocnicích v USA, prokázala operační mortalitu nižší než 0,2 %. Četnost trvalých neurologických deficitů byla 1,8 % (59).

Podstata účinku hluboké mozkové stimulace

Původní hypotéza vysvětlující efekt hluboké mozkové stimulace se opírala o podobnost efektu léze a vysokofrekvenční stimulace, jsou - li aplikovány na stejný cíl. Toto pozorování vedlo k úvaze o vytvoření „funkční léze“ cílové struktury jejím útlumem při stimulaci. Toto jednoduché vysvětlení není ovšem v současné době akceptováno.

Jako mechanismy účinku stimulace mozkových struktur se uvádějí následující možnosti:

1) Vysokofrekvenční stimulace tlumí neurony a aktivuje nervová vlákna. Již na celulární úrovni je popsáno odlišné působení elektrické stimulace na různé součásti neuronu - dendrity, soma, axonální hrbolk a vlastní axon. Nejcitlivější strukturou na extracelulární stimulaci ve frekvenčním pásmu odpovídajícím DBS je právě axon nervové buňky (105).

2) vysokofrekvenční stimulace moduluje funkční aktivitu neuronálních sítí a přenos signálu v nich

V nejobecnější rovině je při popisu mechanismu účinku elektrické stimulace možné hovořit o podílu excitace, inhibice a dalších, komplexnějších změn neuronální sítě. Ve prospěch inhibičních mechanismů hovoří například práce Urbana se spolupracovníky. Autoři studovali v experimentu efekt thalamické stimulace při využití podobných parametrů jako při DBS. Samotné axony adekvátně reagovaly na stimulaci pomocí vysokofrekvenčních trainů, ovšem při stimulačních frekvencích nad 60 Hz byl pozorován pokles kortikálních odpovědí (208). Dalším příkladem je práce Liu se spolupracovníky, která vychází z redukce excesivního tonického GABAergního výstupu z globus pallidus internus jako mechanismu účinku hluboké mozkové stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou. Při přímé stimulaci GPi by příčinou mohl být depolarizační blok nebo aktivace presynaptických inhibičních vláken. Podobně by subthalamická stimulace mohla redukovat excitační působení subthalamického jádra na neurony GPi. Autoři ovšem za adekvátnější vysvětlení efektu stimulace považují přerušení abnormálních výbojů v okruzích kortex – bazální ganglia – thalamus – kortex (117). Hashimoto se spolupracovníky analyzovali na modelu experimentálního parkinsonismu u primátů vliv vysokofrekvenční stimulace subthalamického jádra na neuronální aktivitu zevního a vnitřního pallida (GPi, GPe). Prokázali, že výsledkem aktivace eferentních vláken nucleus subthalamicus je změna časového vzorce výbojů neuronů GPe a GPi, která je podstatou pozitivního efektu vysokofrekvenční stimulace subthalamického jádra u nemocných s Parkinsonovou chorobou (86). Důležitost excitačních mechanismů pro efekt hluboké mozkové stimulace potvrzují data z PET a fMRI studií, které po elektrické stimulaci prokázaly zvýšený metabolismus nebo změny BOLD signálu v řadě subkortikálních struktur (putamen, pallidum, nucleus subthalamicus a thalamus). Nárůst synaptické aktivity byl ale především prokázán v kortikálních oblastech přímo napojených na stimulované subkortikální struktury (suplementární motorický kortex) (97,105).

Ovšem mechanismus účinku DBS může zahrnovat excitační i stimulační pochody. Mc Intyre a Grill toto dokumentují na příkladu různého efektu extracelulární vysokofrekvenční stimulace na neuronální elementy v závislosti na vzdálenosti od stimulační elektrody. Protože efektivní hustota stimulačního proudu klesá se vzdáleností od stimulační elektrody, může být stimulační proud v blízkosti centra stimulace (vysoká denzita stimulačního proudu) nad úrovní hranice somatické aktivace a vést k depolarizačnímu bloku somatických elementů. I když se stimulační proud dostává pod úroveň somatického prahu,

nadále aktivuje axonální elementy. Autoři zmiňují i možnost selektivní aktivace různých komponent neuronu pomocí různých tvarů impulsu (72,131).

Kromě ovlivnění excitačních a inhibičních mechanismů je nutné při popisu možných mechanismů účinku hluboké mozkové stimulace také uvést práce, které se zabývají změnami oscilačního chování ve stimulovaných sítích. Mc Intyre se spolupracovníky považují za nejpravděpodobnější mechanismus efektu hluboké mozkové stimulace stimulací indukovanou modulaci patologické aktivity neuronální sítě (131). Dostupná data ukazují, že efekt subthalamické stimulace může být alespoň částečně způsoben redukcí oscilační aktivity stimulované struktury s následným ovlivněním sítě struktur kortexu a bazálních ganglií (132). Montgomery a Baker jako možné vysvětlení efektu mozkové stimulace uvádějí teorii stochastické rezonance. Podle této teorie může být podprahový normální signál, ztracený v šumu narušené neuronální sítě, amplifikován přidáním pravidelného signálu, například hluboké mozkové stimulace (137).

3) vysokofrekvenční stimulace indukuje dlouhotrvající synaptické změny

Na složitost mechanismu působení subthalamické stimulace poukazuje práce Shena se spolupracovníky, která popisuje různé typy synaptické plasticity v reakci na elektrickou stimulaci o frekvenci 100 Hz (krátkodobá a dlouhodobá potenciace evokovaného postsynaptického proudu, dlouhodobá deprese evokovaného postsynaptického proudu) (177). Windels se spolupracovníky v experimentálním modelu prokázali významný poststimulační nárůst extracelulárního glutamátu v GPe a substantia nigra pars reticularis, zatímco nárůst GABA byl přítomen pouze v substantia nigra pars reticulata. Při analýze vztahu změn hladin neurotransmiterů ke stimulačním frekvencím prokázali, že maximum nárůstu glutamátu v pallidu a substantia nigra pars reticularis je pozorováno při stimulační frekvenci 130 Hz. Hladina GABA v pallidu se v průběhu stimulace neměnila, ale v substantia nigra pars reticularis docházelo k nárůstu hladin GABA v širokém intervalu stimulačních frekvencí mezi 60 - 350 Hz (224). Jiní autoři v experimentální studii prokázali, že vysokofrekvenční stimulace zvyšuje extracelulární hladinu glutamátu a adenosinu. Tento nárůst hladin uvedených transmiterů není inhibován látkami, které blokují jejich axonálně dependentní uvolnění (204). Podobně Bekar prokazuje úlohu non synaptického uvolnění adenosinu pro efekt thalamické stimulace pro třes (24).

3.1.7 Hluboká mozková stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou – základní poznatky o cílových strukturách

I při doposud ne zcela známém mechanismu působení hluboké mozkové stimulace je nutné zdůraznit nepřítomnost destrukce mozkové tkáně při stimulaci. Efekt stimulace je možné potencovat úpravami stimulačních parametrů. Při porovnání s nevratností efektu stereotaktické lezionální operace (se všemi nežádoucími účinky) je nutno zmínit i možnost vypnutí stimulatoru při netolerovatelných účincích stimulace (182).

Nucleus subthalamicus

V současnosti je nucleus subthalamicus (Luysi) považovaný za „univerzální cíl“ u nemocných s Parkinsonovou chorobou. Wallace se spolupracovníky dokonce uvažují o možném neuroprotektivním efektu subthalamické stimulace díky redukcí glutamátové excitotoxicity při ztrátě nebo redukcí subthalamického vlivu na substantia nigra (216). Hypotéza, že časná operační intervence může redukovat nigrální degeneraci, ovšem nebyla potvrzena (6). Z klinického pohledu subthalamická stimulace účinně ovlivňuje základní příznaky Parkinsonovy choroby - hypokinézu, bradykinézu a tremor, ale neovlivní nestabilitu chůze, freezing, hypofonii a demenci. Problematice cílení subthalamického jádra a klinickým výsledkům subthalamické stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou bude věnována detailní pozornost v dalších subkapitolách.

Vim jádro thalamu

Stimulace Vim jádra thalamu je indikována především u nemocných s esenciálním tremorem nebo tremor dominantní formou Parkinsonovy choroby. Problematice cílení Vim jádra a klinickým výsledkům Vim stimulace u nemocných s třesem při Parkinsonově chorobě bude věnována pozornost v kapitole, zabývající se stereotaktickou terapií třesu.

Globus pallidus internus

Stimulace GPi působí zvláště na dyskinezy a tremor, ale efekt na bradykinezu a rigiditu je nevýrazný. Z neuropsychologického hlediska je stimulace GPi zatížena menším množstvím nežádoucích účinků než stimulace subthalamická (9). Efekt subthalamické a pallidální stimulace na kognitivní funkce a náladu u nemocných s Parkinsonovou chorobou porovnávala prospektivní studie COMPARE, která randomizovala 52 nemocných do skupin s jednostrannou stimulací nucleus subthalamicus nebo GPi. Studie ovšem rozdílný efekt subthalamické a pallidální stimulace na náladu a kognitivní funkce při optimálním nastavení parametrů stimulace neprokázala. Na druhé straně bylo při stimulaci subthalamického jádra

pozorováno zhoršení výsledků letter verbal fluency testu (jmenování co nejvíce pojmů ze zvolené kategorie), trvající i po vypnutí stimulátoru (149). Detailně se problematice cílení GPi věnuje kapitola věnovaná léčbě dystonií a klinické výsledky stimulace GPi jsou diskutovány i v dalších subkapitolách.

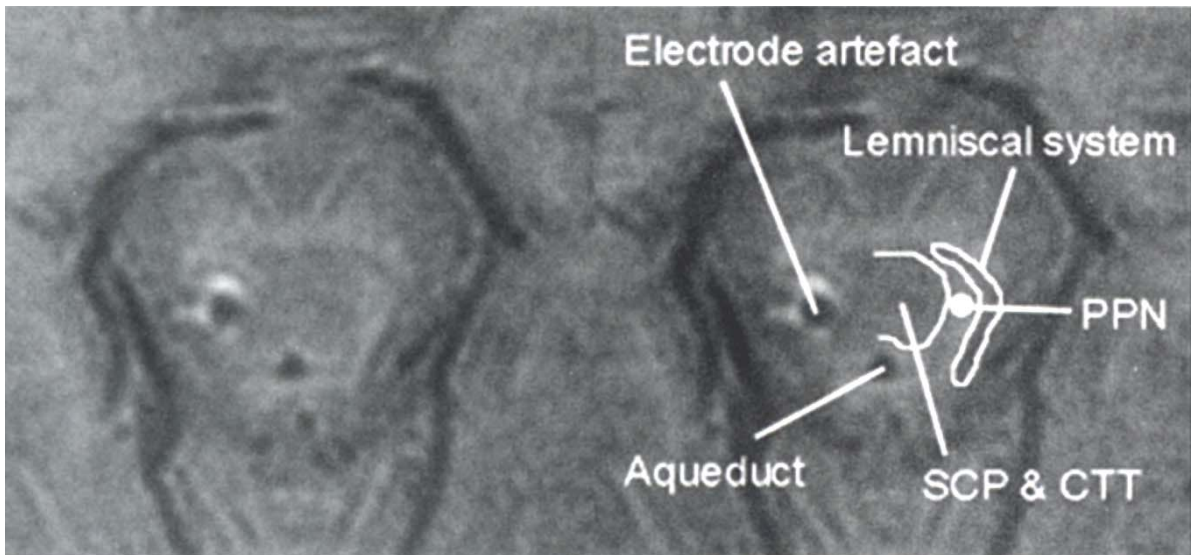
Zadní subthalamická oblast

Další možnou cílovou strukturou u nemocných s Parkinsonovou chorobou je zadní subthalamická oblast. Plaha se spolupracovníky uvádějí, že stimulace v těsné blízkosti subthalamického jádra (zadní subthalamická oblast, zahrnující také kaudální zona incerta cZI – viz Obr.6 a 7 a dále kapitola o stereotaktické terapii třesu) může být efektivnější než přímá stimulace nucleus subthalamicus. V období let 2002 – 2004 autoři u nemocných operovaných pro Parkinsonovu chorobu nejprve přesunuli cíl ze subthalamického jádra do oblasti dorzomediálně/mediálně od nucleus subthalamicus a následně do kaudální části zona incerta (cZI). Výsledky stereotaktické neurostimulace tedy mohli porovnat mezi třemi skupinami: 1.kontakty stimulační elektrody v nucleus subthalamicus (17 nemocných), 2.stimulované kontakty dorzomediálně/mediálně od nucleus subthalamicus (20 nemocných) a 3.stimulované kontakty v cZI (27 nemocných). Redukce UPDRS III byla při stimulaci cZI o 76 %, při stimulaci dorzomediálně/mediálně od nucleus subthalamicus o 61% a při stimulaci nucleus subthalamicus byla redukce 55 %. Podobné výsledky přineslo i hodnocení efektu na třes - nejlepší redukce tremoru 93 % při stimulaci cZI, 86 % redukce ve skupině se stimulací dorzomediálně/mediálně od nucleus subthalamicus a 61% redukce tremoru při stimulaci subthalamického jádra. Podobně byla také bradykinéza byla nejvíce zlepšena při stimulaci kaudální zona incerta (65 %), méně při stimulaci dorzomediálně/mediálně od nucleus subthalamicus (56 %) a při stimulaci subthalamického jádra (59 %). Při vyhodnocení dyskinéz, dávek Levodopy a stimulačních parametrů nebyl mezi jednotlivými skupinami prokázán statisticky významný rozdíl. Komplikace ve vztahu ke stimulaci byly pozorovány pouze u některých nemocných při stimulaci dorzomediálně/mediálně od nucleus subthalamicus (165). V recentní práci Blomstedta se spolupracovníky z r.2012, popisující stimulaci zona incerta u 14 nemocných s tremor dominantní Parkinsonovou chorobou, bylo popsáno zlepšení tremoru, rigidity a bradykinézy o 82,2 %, 34,3 % a 26,7 %. Efekt stimulace zona incerta na rigiditu a bradykinezu tedy nebyl výrazný (27).

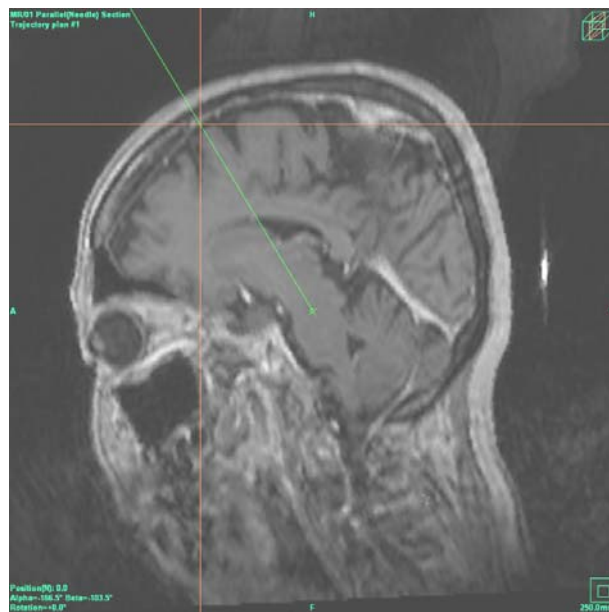
Pedunkulopontinní jádro

Při progresi Parkinsonovy choroby vystupují do popředí non dopaminerní příznaky onemocnění (porucha chůze, freezing, posturální instabilita, deprese, poruchy spánku), které nereagují na subthalamickou stimulaci. Proto je nutné zmínit i možnosti stereotaktické terapie těchto závažných příznaků. Pozitivní vliv stimulace pedunkulopontinního jádra na axiální příznaky a L DOPA resistantní poruchy stoje a chůze u nemocných s Parkinsonovou chorobou, včetně pádů a freezingu, popsali autoři z Bristolu a Říma (96,129,164). Pro porovnání efektu stimulace subthalamického a pedunkulopontinního jádra je možné uvést například data Stefaniho se spolupracovníky, popisující efekt současné stimulace obou struktur. Hodnocení efektu oboustranné stimulace pedunkulopontinního jádra frekvencí 25 Hz prokázalo bezprostřední zlepšení motorického skóre v UPRDS v off fázi o 45 %. Oboustranná stimulace subthalamického jádra o frekvenci 130 – 185 Hz vedla ke zlepšení o 54 %. Stimulace pedunkulopontinního jádra byla zvláště účinná na potíže s chůzí a posturální nestabilitou (195). Podle jiných dat vedla stimulace pedunkulopontinního jádra u nemocných s Parkinsonovou chorobou také ke zlepšení REM fáze spánku (6).

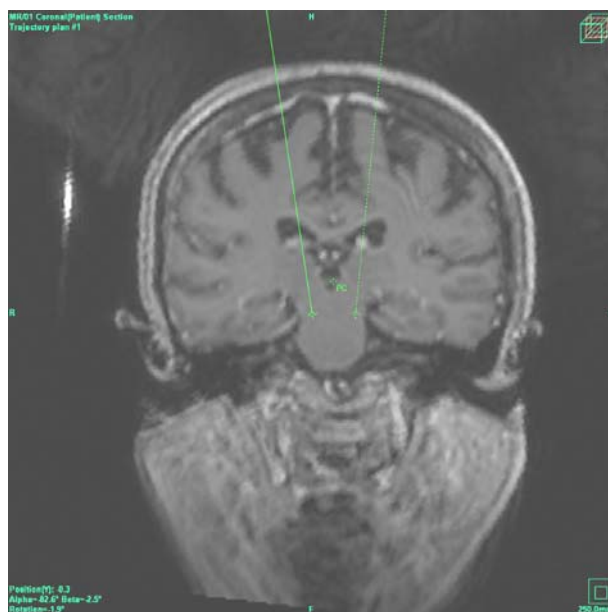
Vlastní cílová struktura se nachází laterálně od dekusace horního pedunklu mozečku a mediálně od lemniscus medialis. Pedunkulopontinní jádro je součástí motorické části mezencefalické retikulární formace. Dlouhá osa jádra v délce 6 mm probíhá paralelně s mokovodem a spodinou IV. komory. Stereotaktické koordináty cíle ve vztahu k interkomisurální linii jsou 9 - 13 mm laterálně od střední čáry, 12,5 - 13 mm pod úrovní interkomisurální linie a v předozadním směru se cíl nachází na úrovni zadní komisury. Pro cílení je vhodná kombinace axiálních proton denzitních scanů a T2 WI, ovšem dostatečnost anatomické lokalizace a nutnosti elektrofyziologického monitoringu je stále diskutována (129,230,234) (Obr.12, 13 a 14).



Obr.12 Poloha pedunkulopontinného jadra ve vztahu k lemniskálnímu systému a mokovodu. Převzato z (230).



Obr.13 Plánování trajektorie zavedení elektrody do pedunkulopontinného jadra - zobrazení ve směru trajektorie

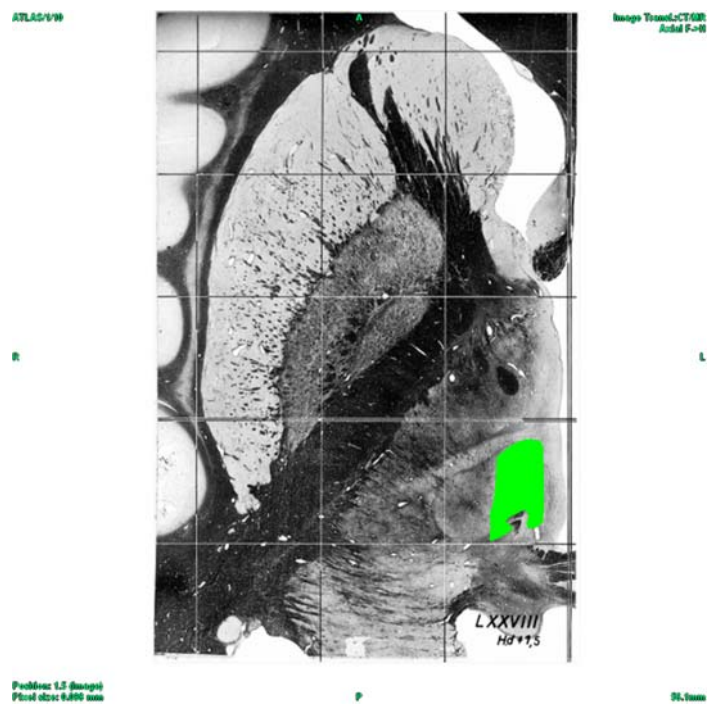


Obr.14 Plánování trajektorie zavedení elektrody do pedunkulopontinního jádra - zobrazení v koronární rovině

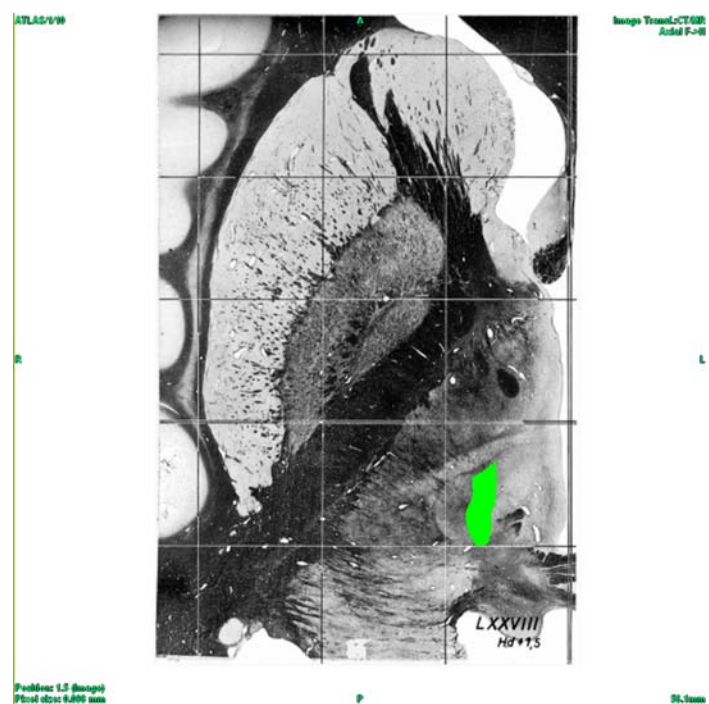
Stimulace pedunkulopontinního jádra byla doposud provedena pouze u omezeného počtu nemocných. Proto je nyní předčasné vyjadřovat kategorická stanoviska a totéž platí i pro duální stimulaci subthalamického a pedunkulopontinního jádra. Mimo současného ovlivnění L DOPA responzibilních a L DOPA non responzibilních příznaků Parkinsonovy choroby může být podle Stefaniho současná stimulace pedunkulopontinního a subthalamického jádra přínosná u nemocných s klesající odpovědí na subthalamickou stimulaci s odstupem po výkonu. Ve stavu on – medication je efekt kombinované stimulace subthalamického a pedunkulopontinního jádra ve srovnání s přínosem stimulace jednotlivých struktur zvlášť výraznější. Úvahy o kombinaci těchto cílů u jiných extrapyramidových postižení, jako je progresivní supranukleární paralýza, jsou zatím předčasné (30,154,195,196,211).

Centrum medianum /nucleus parafascicularis thalamu (CM/Pf)

Pro terapii některých příznaků Parkinsonovy choroby je možné využít i stimulaci centrum medianum /nucleus parafascicularis thalamu (CM/Pf - intralaminární thalamický komplex) (Obr.15,16)



Obr.15 Lokalizace parafascikulárního jádra ve stereotaxickém atlase Schaltenbrand Bailey (axiální řez)



Obr.16 Lokalizace centrum medianum thalamu ve stereotaxickém atlase Schaltenbrand Bailey (axiální řez)

Goff se spolupracovníky v experimentální práci prokázali, že vysokofrekvenční stimulace centrum medianum /nucleus parafascicularis thalami (130 Hz) vede k významnému

antiakinetickému efektu. I když je tento efekt méně výrazný než při subthalamické stimulaci, při stimulaci centrum medianum/nucleus parafascicularis thalami nedochází k indukci dyskinéz (70). V klinických podmínkách Stefani se spolupracovníky kombinovali stimulaci standardního cíle - např. subthalamického jádra a cíle nestandardního - CM/Pf jádro u dvou nemocných s kontralaterálním třesem resistantním na subthalamickou stimulaci a u 6 nemocných s invalidizujícími mimovolnými pohyby, které pouze částečně odpovídaly na stimulaci GPi. Při zhodnocení pomocí UPDRS stimulační CM/Pf jádra tlumí extrapyramidové příznaky, ale ne tak významně jako subthalamická nebo pallidální stimulace. U nemocných neprokázali nežádoucí kognitivní efekty a psychické poruchy a stimulace vedla ke zlepšení kvality života (195,196).

Technické aspekty hluboké mozkové stimulace

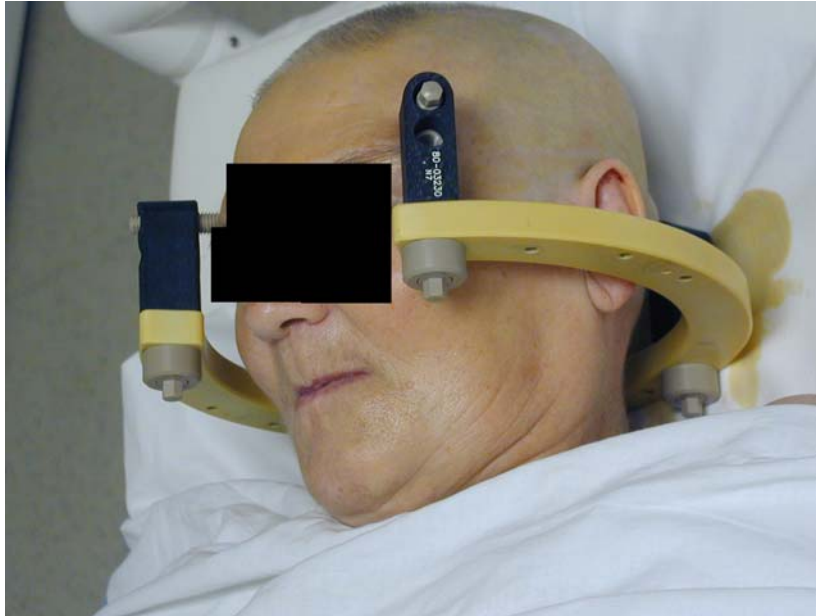
Rámová stereotaxe

Pro implantaci stimulačních elektrod do hlubokých struktur mozku se využívá řadastereotaktických rámu (Leksell, Riechert Munding, Zamorano Dujovny, CRW atd). Vzhledem k tomu, že v současnosti není k dispozici studie, která by srovnávala jednotlivé stereotaktické systémy z hlediska implantace DBS elektrod (120,170), záleží volba stereotaktického systému na možnostech a tradici jednotlivých pracovišť.

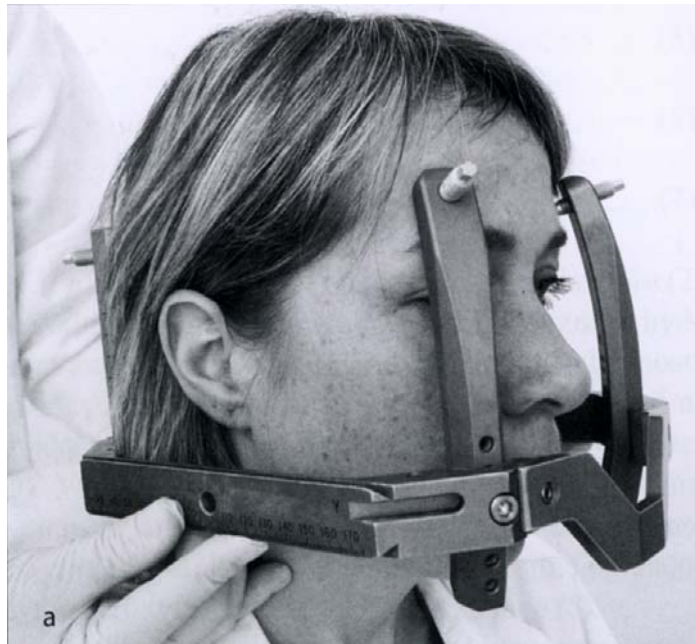
Naložení stereotaktického rámu

Časový interval mezi nasazením stereotaktického rámu a operačním výkonem by měl být co nejkratší, aby byl minimalizován dyskomfort nemocného a riziko dislokace stereotaktického rámu. Při nasazení stereotaktického kruhu je vhodné, aby rovina kruhu byla paralelní se spojnicí spodiny očníce a zevního zvukovodu, tedy aby co nejlépe odpovídala interkomisurální linii. I při možnostech současných plánovacích programů je vhodné dbát o co nejpřesnější sesazení středočárové roviny hlavy a podélné osy stereotaktického rámu. Po nasazení rámu je nutné opakovaně ověřit, že je možné nasadit zaměřovací markery a že žádná ze součástí rámu netlačí na kůži nemocného. Je nutné varovat i před možností ohnutí zaměřovacích markerů, pokud naléhají na nos, týlní nebo čelní oblast. U nemocných s makrocefalií je nutné před vlastním zahájením zákroku ověřit, že poměr velikosti hlavy nemocného a průměru stereotaktického rámu umožňuje jeho bezpečné nasazení.

Kvůli vyloučení bolestivé aplikace fixačního šroubu do průběhu n. supraorbitalis se radí fixační šrouby upevňovat přibližně 2 prsty nad supraorbitální oblouky, ovšem volba místa zavedení fixačního šroubu záleží především na délce jeho úchytů (Obr.17,18).



Obr.17 Stav po naložení stereotaktického MRI kompatibilního kruhu Leibinger



Obr.18 Stav po naložení základního kruhu Leksellova rámu - převzato ze (116).

Příliš vysoké umístění základního stereotaktického kruhu může bránit adekvátní vizualizaci cílových struktur při peroperační kontrole polohy elektrody C ramenem, protože konec elektrody může být zakrytý stereotaktickým kruhem. Zadní fixační šrouby pokud

možno neumístujeme nad průběh sinus transversus. Nedostatečné dotažení šroubů může být příčinou dislokace stereotaktického kruhu před operací nebo v jejím průběhu. Na druhé straně přílišné dotažení fixačních šroubů může vést k deformaci stereotaktického rámu (otevřené systémy) a k narušení systémů značek - fiduciál, fixovaných ke kruhu. Ojedinelou, ale možnou komplikací je prolomení kalvy fixačním šroubem s rizikem nitrolebního krvácení. Z tohoto pohledu jsou rizikovější dětští nemocní a nemocní s tenkou klenbou lební, například při chronicky zvýšeném nitrolebním tlaku.

Alternativní techniky pro implantaci stimulačních elektrod – bezrámové techniky, intraoperační MRI

Základní odlišností mezi technikou rámové stereotaxe a bezrámovými – frameless systémy je skutečnost, že u frameless systémů je stereotaktický prostor definovaný definován bez stereotaktického kruhu. Registraci výsledků zobrazovacích technik a individuální anatomie nemocného je možné provést na základě různých technik, které jsou shrnuty v následujícím přehledu.

Metoda registrace na základě

- korespondence značek
 - kontrastní markery tzv. fiduciáls, umístěné na kožní kryt kalvy pacienta nebo na stereotaktickém kruhu
 - anatomické body - tzv. „landmarks“ zevní anatomie pacienta (oblast ušního boltce, oka, kořene nosu)
- korespondence hranic (kontur) oblastí
 - segmentace obrazu
- maximální globální podobnost obrazu

Holloway srovnával přesnost implantace intracerebrálních elektrod pomocí neuronavigačního frameless systému s intraosseální implantací fiduciálních markerů s přesností klasické rámové stereotaxe. Při porovnání reálné polohy elektrod (pooperační CT) s plánovanou neprokázal mezi metodami statisticky významný rozdíl. Invazivita implantace intraosseálních markerů je ovšem srovnatelná s nasazením stereotaktického rámu i s přihlédnutím k rigidní fixaci hlavy ve stereotaktickém rámu při výkonu (89).

Jako příklad využití techniky bezrámové navigace v kombinaci s intraoperační magnetickou rezonancí pro implantaci stimulačních elektrod do oblasti subthalamického jádra je možné zmínit sdělení Starra se spolupracovníky. Techniku implantace intracerebrálních

elektrod pomocí bezrámového systému v prostředí běžného 1,5 T MRI systému ověřovali na fantómu a při afunkčních stereotaktických výkonech, jako je biopsie tumoru mozku.

Z průběhu výkonu je možné vyzvednout následující body:

- 1) Předoperační plánování, implantace elektrody a kontrola její polohy jsou provedeny v průběhu jediného pobytu nemocného v MRI scanneru
- 2) Pro implantaci elektrod využívají bezrámový systém připevněný k trepanačnímu návrtu
- 3) Koordináty pro implantaci elektrod jsou určovány ve vztahu k izocentru MRI zobrazení, ne k mozkovým strukturám nemocného
- 4) Výkon je prováděn v celkové anestezii, bez peroperační elektrofyziologie
- 5) Koordináty cíle jsou stanoveny až po provedení trepanace, tedy po vyrovnání tlakových poměrů mezi okolním prostředím a nitrolebním prostorem

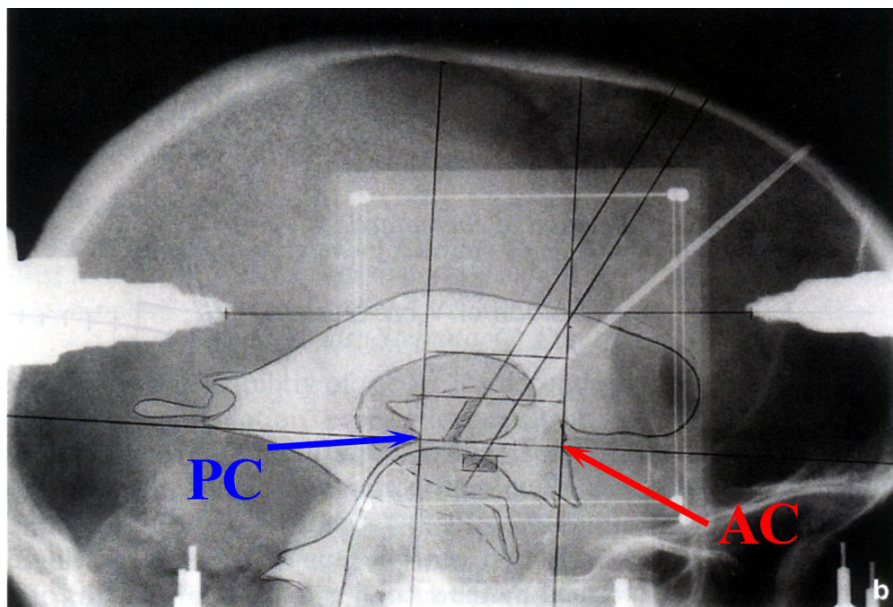
Vlastní plánovací studie pro přímou identifikaci cílové struktury jsou provedeny po naplánování vstupů, provedení trepanace a fixaci bezrámového systému. Následuje manuální nastavení zaměřovacího zařízení ve směru plánované trajektorie do cílové struktury a implantace za kontroly MRI fluoroskopie přímo v MRI scanneru (193).

Tato technika anatomického cílení subthalamického jádra předpokládá, že subthalamické jádro je možno lokalizovat na základě jeho obrazu v T2 WI (174,229). Autoři ovšem sami připouštějí, že výhodou tradičních přístupů je možnost úpravy finální polohy elektrody díky použití intraoperační elektrofyziologie. Podle autorů je tato technika striktně morfologického zaměření méně vhodná pro cíle, u kterých není jejich radiologická identifikace tak propracovaná jako u subthalamického jádra (193). Podle srovnání s vlastními výsledky při použití rámové stereotaxe vedla technika implantace elektrody v MRI scanneru k přibližně 29% zlepšení při hodnocení střední hodnoty rozdílu mezi plánovanou a skutečnou lokalizací konce elektrody. Za hlavní příčiny zlepšení přesnosti implantace považují integraci zobrazení a operačního výkonu a snažší manipulaci s cílícím zařízením. Další výhodou je vyloučení chyby registrace při provádění výkonu přímo v MRI přístroji. Na druhé straně sami autoři připouštějí obtížnost práce v gantry MRI přístroje, což by snad mohly vyřešit upravené manipulační systémy. Jiným problémem je horší kvalita obrazu při využití povrchových cívek ve srovnání s rigidními cívkami. Dalšími nevýhodami jsou zvýšené nároky na techniku obsluhujícího MRI přístroj a nutnost pořízení speciálního MRI kompatibilního monitoru pro potřeby chirurga (192,193). Podobně využívají systém intraoperační magnetické rezonance (0,2 a 1,5 T) k finální kontrole polohy implantované elektrody systémy také DeSalles se

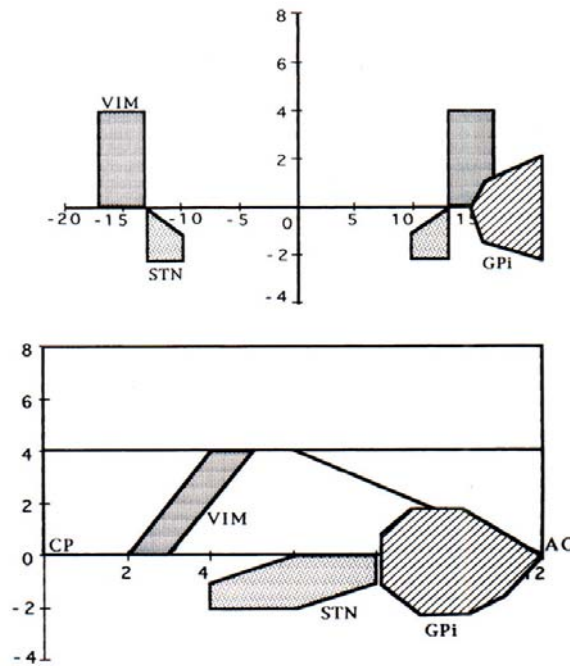
spolupracovníky. Vlastní výkon ovšem provádějí tradiční technikou na běžném operačním sále s peroperační elektrofyziologií (48).

Zobrazovací techniky pro plánování implantace stimulačních elektrod

Pro plánování stereotaktické operace je možné využít ventrikulografii, CT a MRI. I když někteří autoři považovali ventrikulografii za historický zlatý standard pro snadnou a spolehlivou identifikaci intraventrikulárních orientačních bodů (38,170), byla ventrikulografie v současnosti nahrazena technikou CT a MRI navigované stereotaxe (43,183). Za hlavní výhodu ventrikulografie byla považována přímá identifikace hranic III. komory včetně přední a zadní komisury a spodiny postranní komory, odpovídající dorzální ploše thalamu. Tyto orientační body umožňují nepřímé cílení na základě Guiotova diagramu (obr.19,20).



Obr.19 Identifikace commissura anterior(červená šipka) a commissura posterior(modrá šipka) na ventrikulografii s konstrukcí Guiotova diagramu jako vztažné soustavy pro lokalizaci cílových struktur pro funkční stereotaktické výkony. Převzato z (38)



Obr.20 Guiotův diagram, určující vztah GPi, Vim a Stn k CA CP linii. Převzato z (38)

Nevýhodou ventrikulografie je skutečnost, že při ní dochází ke zkreslení velikosti cílových struktur díky konické projekci dané divergentním průběhem rentgenových paprsků. Toto zkreslení je možné eliminovat provedením vyšetření v teleradiografických podmínkách. Stupeň zkreslení může být také určen z geometrických charakteristik uspořádání snímků nebo automatickým výpočtem z projekce značek, připevněných na stereotaktickém rámu.

Ovšem hlavní výhodou CT nebo MRI plánování proti ventrikulografii je především neinvazivita uvedených technik. Pokud jsou CT a MRI plánovací vyšetření provedena jako 3D, umožňují rekonstrukci obrazů v koronární, axiální a sagitální rovině, což usnadňuje identifikaci přední a zadní komisury a následné určení polohy cílové struktury. Při 3D zobrazení je možné korigovat i skutečnost, že rám není naložen přesně ve střední rovině. Podobně lze provést registraci těchto obrazů s digitálními stereotaktickými atlasy. Nevýhodou CT je horší rozlišení struktur šedé a bílé hmoty včetně komisur. Hlavní nevýhodou MRI je možná distorze magnetického pole, například i díky stereotaktického rámu (218).

Řada center využívá MRI registrovaného s CT, což potencuje prostorovou validitu zobrazení a kombinuje výhody obou zobrazovacích technik. Nejpřesnější registrace 3D MRI a 3D CT je dosaženo při využití registrační metody na základě kontrastních markerů, nasazených na stereotaktickém rámu. Ostatní morfometrické technologie, které se snaží adekvátně transformovat 3D MRI data, aby odpovídala viditelným strukturám na CT, takové

přesnosti nedosahují. Jako příklad přesnosti technik fúze obrazu je možné uvést práci Duffnera se spolupracovníky, kteří popisují střední chybu registrace 1,3 mm (51).

Na našem pracovišti využíváme pro funkční stereotaktické výkony techniky MRI navigované stereotaxe. Volba vyšetřovacích sekvencí při vyšetření MRI záleží na cílové struktuře a obecně i na zvyklostech a možnostech jednotlivých center. Standardně využíváme T1 WI 3D studii po podání kontrastní látky (3D GE MPR T1 WI - T1W MPR: FOV 300, TR 1870, TE 3.93, slab 1, 192 slices per slab, slice thickness 1.17 mm) a MRI angiografickou studii (žilní i arteriální fázi), které například při plánování subthalamické stimulace doplňujeme o T2 fat sat sekvenci v axiální a koronární rovině. Adekvátnímu provedení MRI plánovací studie mohou bránit právě obtížně kontrolovatelné mimovolní pohyby u některých nemocných (výrazný třes, razantní dyskinézy u nemocných s dystonií). U nemocného s Parkinsonovou chorobou je nutné medikaci upravit tak, aby vyšetření nebylo komplikováno dyskinézami. Adekvátnímu uložení nemocného může bránit také výrazná hrudní kyfosa u starších nemocných s Parkinsonovou chorobou. Problémem mohou být i spinální deformity u nemocných s dlouhotrvajícími dystoniemi svalstva trupu.

Stereotaktické CT scany doplňujeme u nemocných, kde byl dříve proveden neurochirurgický výkon (exaktní vizualizace předchozích trepanací nebo kraniotomie pro volbu vstupu intracerebrálních elektrod), při patologickém nálezů na kostech lebky nebo kalcifikacích v nitrolebí.

Využívání různých zobrazovacích modalit pro plánování implantace intracerebrálních elektrod umožňuje porovnat koordináty cílových struktur takto určené. Schuurmann se spolupracovníky porovnávali koordináty základních vztažných bodů (přední a zadní komisury) a cílových struktur pro lezionální výkony (pallidotomie, thalamotomie) a stimulační elektrody (thalamus, nucleus subthalamicus) určené na základě 3D MRI s koordinátami odvozenými z ventrikulografie. Rozdíl v poloze uvedených struktur byl 1,09, 1,13 a 1,29 mm pro CA, CP a cílovou strukturu (183). Tento rozdíl je plně akceptovatelný, protože zevní průměr stimulační elektrody je přibližně 1 mm. Cuny se spolupracovníky porovnávali rozdíl polohy cílové struktury stanovené na základě peroperační elektrofyzologie a anatomickým cílem určeným z 3D MRI ($2,61 \pm 1,17$ mm) a odvozeným z ventrikulografie ($2,85 \pm 1,19$ mm), což je zcela srovnatelné (43).

Ve shrnutí je možno konstatovat, že nejzávažnějším negativním rysem ventrikulografie je její invazivní charakter a potenciál pro vznik komplikací i při využití stereotaktické techniky. Dalším možným rizikem je únik mozkomíšního moku s posunem intrakraniálních struktur. Při použití ventrikulografie nelze kompenzovat rotaci stereotaktického rámu (38). Nevýhodou

MRI je riziko distorze obrazu včetně chyby při detekci markerů z důvodu warpingu (distorze, zborcení) magnetického pole. Uvedené nevýhody ovšem vyvažuje velmi dobrá rozlišitelnost nejen přední a zadní komisury, ale také některých cílových struktur a zásadních orientačních bodů pro plánování stereotaktických operací. CT je dobrou technikou pro identifikaci externích fiduciál, hraniční pro identifikaci přední a zadní komisury a nedostatečnou pro přímou identifikaci intracerebrálních cílových struktur ve funkční stereotaxi.

Strategie určení cílové struktury

Nepřímé cílení

Při nepřímém cílení je poloha cílové struktury určena na základě známého vztahu (i při využití stereotaktických atlasů) k identifikovatelným anatomickým strukturám (vztažným bodům) – typicky přední a zadní komisura (AC, PC), interkomisurální linie a střed interkomisurální linie – interkomisurální bod – midcommissural point (MCP). Pro nepřímé cílení může být využit také vztah cíle k jiným strukturám, zobrazitelným pomocí použité modalitě – například vztah nucleus ruber k nucleus subthalamicus, kdy přední hrana nucleus ruber v axiálním MRI odpovídá střední části nucleus subthalamicus

Hodnoty koordinát pro subthalamické jádro se ve vztahu k interkomisurální linii pohybují v rozmezí 11 – 13 mm laterálně od střední čáry, 4 – 5 mm ventrálně od interkomisurální linie a 2,5 - 4 mm za středem interkomisurální linie.

Rozmezí koordinát pro GPi je 19 – 21 mm laterálně od střední čáry, 4 – 5 mm ventrálně pod interkomisurální linií a 2 – 3 mm před středem interkomisurální linie.

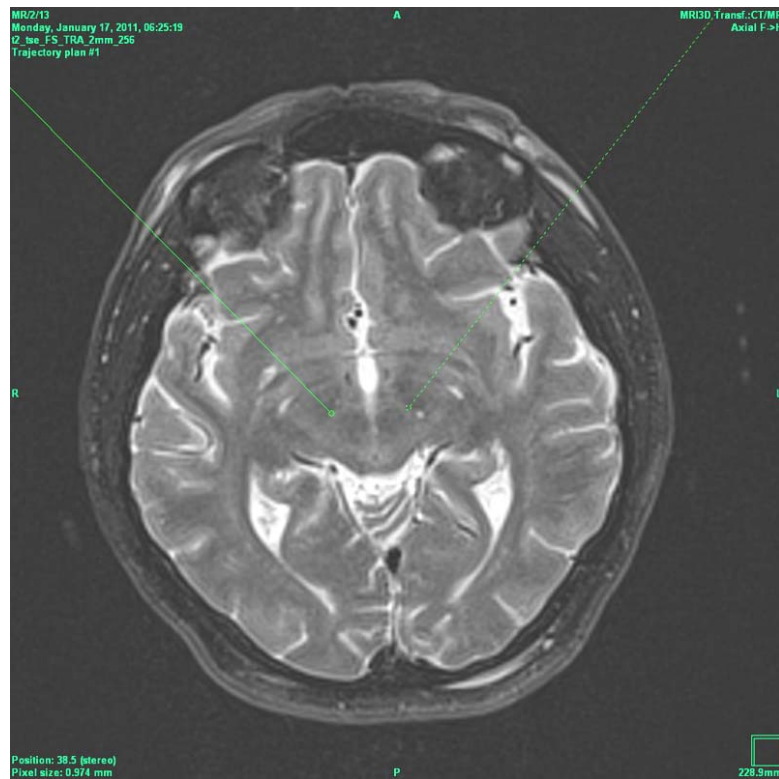
Cílový bod pro Vim jádro thalamu se obvykle nachází 11 – 12 mm laterálně od stěny III.komory na úrovni interkomisurální linie. V předozadním směru je cílová struktura lokalizována v oblasti mezi 3/12 a 2/12 délky interkomisurální linie před zadní komisurou.

Přímé cílení

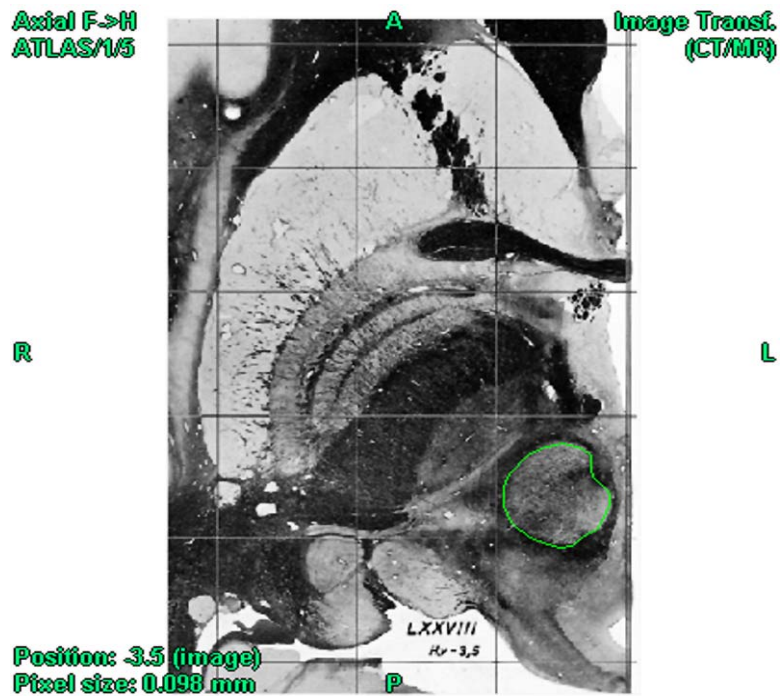
Podstatou přímého cílení je přímá identifikace cílové struktury v MRI obraze a následné určení jejich koordinát. Používané T1 3D navigační sekvence neumožňují přímé zobrazení subthalamického jádra. Zobrazení pomocí inversion recovery techniky je přínosné pro zobrazení globus pallidus. T2 vážené obrazy jsou výhodné pro vizualizaci subthalamického jádra, nucleus ruber a substantia nigra (hypointenzní ve srovnání s okolními strukturami). Vim jádro thalamu nebylo spolehlivě zobrazeno na žádné dostupné MRI sekvenci.

Přímé cílení subthalamického jádra

Cíl je volen v dorzolaterální –motorické části subthalamického jádra. Pro jeho vizualizaci jsou zvláště důležité axiální a koronární T2 WI, kde je možné jádro identifikovat díky jeho ostrému kontrastu oproti okolní bílé hmotě. Nucleus subthalamicus se nachází před a laterálně od nucleus ruber (Obr.21,22).



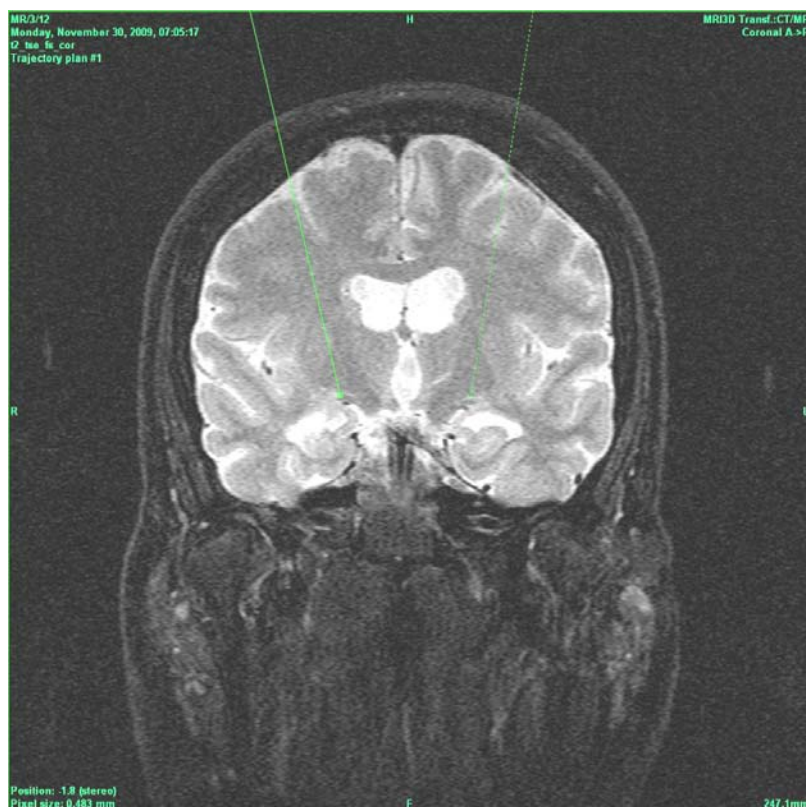
Obr.21 Plánování stimulace nucleus subthalamicus. Cílová struktura přibližně ve vrcholu rovnostranného trojúhelníku s bází ve vnitřní části corpus mamillare a nucleus ruber (definitivní cíl bude posunut laterálně)



Obr.22 Vztah nucleus ruber a nucleus subthalamicus v atlase Schaltenbrand Bailey (nucleus ruber vyznačen zeleně, nucleus subthalamicus - čočkovitá struktura před a laterálně od nucleus ruber)

Přímé cílení GPi

GPi a přilehlé struktury optického traktu (ventrálně od GPi) mohou být lokalizovány v axiálním a koronárním scanu při využití T1 a T2 vážených obrazů. Vzhledem k blízkosti cílové struktury ke kapsulárním drahám a možným nežádoucím účinkům při stimulaci capsula interna je cíl pro stimulační elektrodu ve srovnání s cílem pro pallidotomii volen více vpředu a laterálně, tedy dále od kapsulárních drah (Obr.9, 23).



Obr.23 Vztah trajektorie pro implantaci elektrody do GPi k optickému traktu a a. chorioidea anterior.

Volba místa vstupu a trajektorie elektrody

Pro výše zmíněné cíle stereotaktických operací je z hlediska bezpečnosti přístupu a zasažení cíle optimální frontální přístup. Trepanace je obvykle umístěna v blízkosti Kocherova bodu, ale její lokalizace je upřesněna s přihlédnutím ke tvaru jednotlivých cílových struktur a jejich vztahu k okolí.

Vstup elektrody do mozku je volen na vrcholu závitů tak, aby bylo minimalizováno riziko narušení cév, probíhající uvnitř záhybu mozkového kortexu (57). Plánovaná trajektorie je poté analyzována v celé její délce a v rovině kolmé na její průběh, především s ohledem na vztah trajektorie k cévním strukturám, mozkovým závitům a komorovému systému. Při implantaci elektrody do subthalamického jádra trajektorie obvykle prochází přes thalamus a zona incerta. Při ventrikulomegalii je nutné vstupní bod umístit laterálněji, aby elektroda mījela komorový systém. Mimo intraventrikulárního krvácení při poranění subependymálních cév (232) je průchod elektrody přes komoru spojen s rizikem odklonění elektrody od plánovaného směru. Dislokace elektrody mediálně při šikmém průchodu přes endym je navíc obtížně zjistitelná

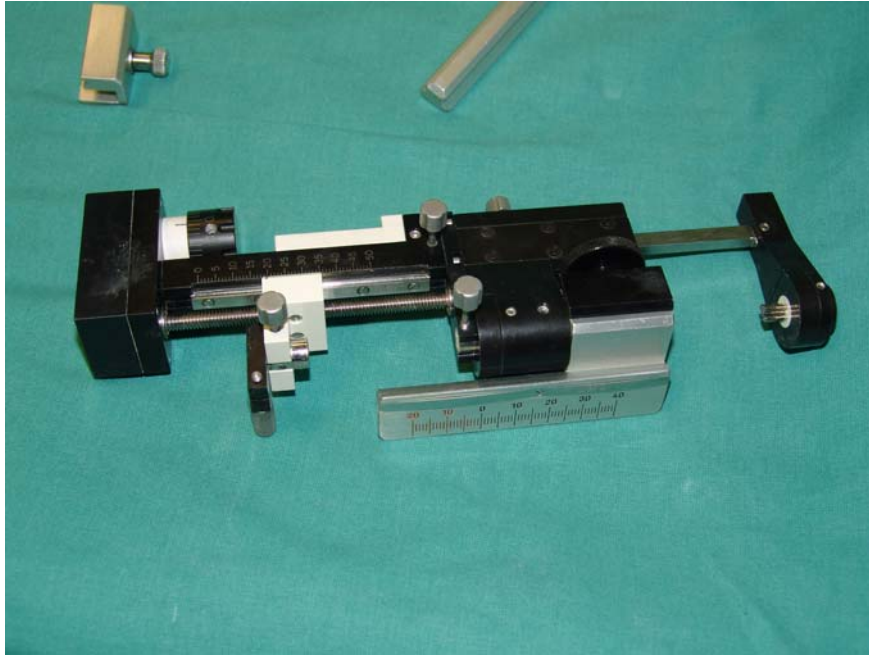
na intraoperačním laterálním RTG snímku. GPi se nachází laterálněji od střední čáry a trajektorie může probíhat paralelně se středočárovou rovinou mozku.

V současné době jsou ovšem jako cíle stereotaktické stimulační terapie využívány i struktury, nacházející se v těsné blízkosti střední čáry mozku (periaqueductální šedá hmota a zadní hypothalamus v terapii bolesti a přední thalamické jádro u nemocných s farmakorezistentní epilepsií). Při zavádění elektrody do pedunkulopontinního jádra v hloubi mozkového kmene je nutné respektovat dlouhou osu tohoto jádra. Průchod přes komorový systém je při implantaci elektrod do těchto struktur většinou nevyhnutelný. Khan se spolupracovníky problém s možnou deviací elektrody při průchodu přes komoru řeší pomocí MRI kompatibilní plastikové kanyly, která zůstává trvale implantovaná. Autoři nejprve zavádějí vodící plastikové kanylu se mandrénem a její korektní polohu potvrzují pomocí MRI. Po vynětí mandrénu zavádějí stimulační elektrodu. Plastiková kanyla končí 12 mm nad cílem, takže všechny aktivní kontakty implantované elektrody jsou mimo kanylu a mohou být využity pro stimulaci (100). Jiným řešením je zavedení elektrody přes kovovou kanylu, která je po implantaci stimulační elektrody přes tuto přetažena a odstraněna.

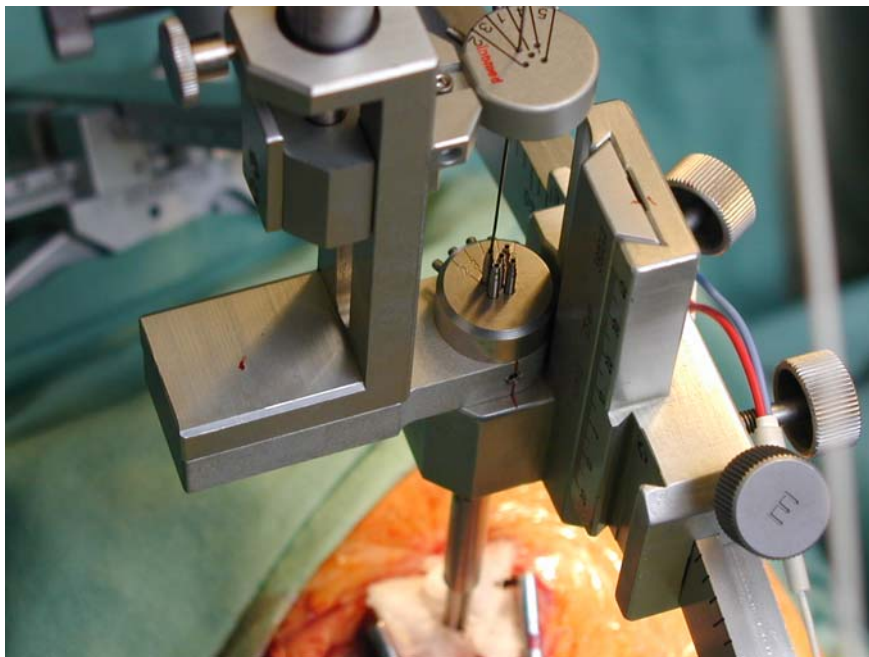
Peroperační elektrofyziologická monitorace

Techniku peroperační mikromonitorace (snímání elektrické aktivity intracerebrálních struktur pomocí tenkých mikroelektrod – 0,1 mm) zavedl do funkční stereotaktické neurochirurgie začátkem 60.let minulého století Guiot (75). V jeho době byla cílem peroperační elektrofyziologické monitorace lokalizace zvolené struktury v situaci, kdy byly možnosti neuroradiologického plánování omezeny na ventrikulografii.

V současnosti je cílem peroperační mikromonitorace identifikace fyziologicky optimálního cíle pro implantaci finální elektrody. Pro praktické provedení je možné použít různé systémy, jejichž princip je podobný – paralelní zavedení několika monitorovacích mikroelektrod s následným výběrem trajektorie s optimálním záznamem (Obr.24,25) (101).



Obr.24 Systém pro paralelní zavádění mikroelektrod Microdrive

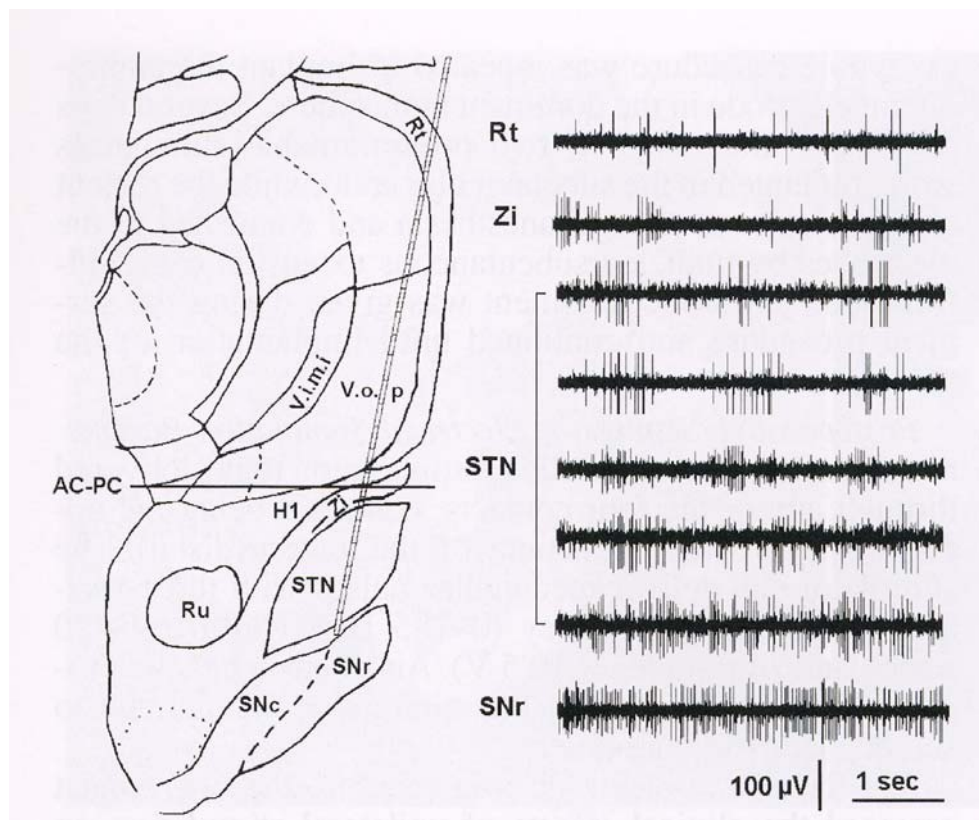


Obr.25 Systém Inomed

Subthalamické jádro má charakteristický elektrofyziologický vzorec, který je určen vysokou buněčnou denzitou v této struktuře (194). Oblast se vyznačuje charakteristickými nepravidelnými výboji o frekvenci 20-50Hz a širokou základní aktivitou (baseline, background aktivita) (170,192). Pro elektrofyziologickou monitoraci subthalamického jádra je důležitý i jeho vztah k okolním strukturám - thalamus a zona incerta nad subthalamickým

jádrem, capsula interna vpředu a laterálně od subthalamického jádra a substantia nigra (pars reticulata) pod subthalamickým jádrem (197).

V průběhu monitorace je možné nejprve pozorovat velmi nízkou základní aktivitu zona incerta. Při dosažení oblasti subthalamického jádra dochází k náhlému vzestupu základní aktivity a po výstupu z nucleus subthalamicus tato aktivita opět klesá. Jednotlivé subthalamické neurony vykazují typický nepravidelný tzv. bursty vzorec s frekvencí $42,30 \pm 22$ výbojů/sec. Vzhledem k tomu, že při mikrorekordingu většinou zachytíme hned několik neuronů, výsledný vzorec obsahuje více frekvencí. Spontánní neuronální aktivita opět vzrůstá, jakmile mikroelektrody dosáhnou oblasti substantia nigra pars reticularis (SNr). Tato aktivita však není tak výrazná, protože v oblasti SNr jsou neurony více rozptýlené. Neurony SNr mají pravidelnější tonickou aktivitu (19,20) (Obr.26).



Obr.26 Elektrická aktivita struktur mozku v průběhu trajektorie elektrody do subthalamického jádra. Převzato z (73,170)

V návaznosti na mikromonitoraci je prováděna také stimulace v oblasti blízké cílové struktuře. Při stimulaci sledujeme její klinický efekt (redukce tremoru, akinézy a případná indukce dyskínéz), ale také možné nežádoucí účinky (motorické, senzitivní, vizuální). Jedná se především o známky stimulace kortikospinální dráhy, změny řeči, parestézie (pokud jsou

přechodné, mohou být příznakem stimulace zadní části subthalamického jádra a nemusí kontraindikovat implantaci definitivní elektrody) a deviaci očních bulbů. Konjugovaná deviace svědčí pro stimulaci kortikospinální dráhy a dyskonjugovaná deviace je pozorována při stimulaci nucleus oculomotorius.

Současné studie zabývající se přínosem mikrorecordingu pro hlubokou mozkovou stimulaci jsou retrospektivní a nerandomizované. Jsou ovlivněny variabilitou technik fyziologického mapování a jiných aspektů operačních výkonů (zobrazovací technika, odlišnosti v klinickém hodnocení výsledku). Jako příklad je možné uvést přehledovou práci, zabývající se rozdílností způsobu implantace systémů hluboké mozkové stimulace, kterou publikovali Ondo se spolupracovníky. Do studie se zapojilo 36 center, která dohromady provedla 4553 implantací. Překvapivě pouze dvě z oslovených center používala systém simultánně zavedených paralelních mikroelektrod a 34 center využívalo techniku postupného zavádění mikroelektrod. Tato centra k lokalizaci cílové struktury potřebovala 2,3 +/- 1,4 měření (1-18) (152). Tématikou přínosu a rizik peroperační elektrofyziologické monitorace se dále zabýváme na stranách 97 – 102.

Mikrolezionální efekt

Jako mikrolezionální efekt označujeme situaci, kdy již po zavedení stimulační nebo lezionální elektrody dochází ke klinickému efektu, totožnému s lézí cílové struktury nebo její stimulací. Klasickým příkladem mikrolezionálního efektu je zástava třesu po pouhém zavedení koagulační elektrody do Vim jádra thalamu při thalamotomii. Při stereotaktické implantaci stimulační elektrody s elektrofyziologickou monitorací může být příčinou mikrolezionálního efektu nejen stimulační elektroda, ale také systém mikroelektrod.

K analýze efektu zavedení stimulační elektrody provedli Pourfar se spolupracovníky u 6 nemocných s Parkinsonovou chorobou před výkonem FDG PET a toto vyšetření zopakovali po implantaci elektrody bez aktivní stimulace. Ve srovnání s předoperačními nálezy byla po zavedení elektrody prokázána snížená utilizace glukózy v putamen, globus pallidus a ventrálním thalamu a zvýšený metabolismus v senzomotorickém kortexu a mozečku. Tyto změny ovšem nepřekročily práh nutný pro dosažení klinického přínosu (167).

V souvislosti s mikrolezionálním efektem je možné zmínit i ojediněle publikované popisy patologickoanatomických změn v okolí implantované elektrody u zemřelých nemocných. Příkladem je práce Suna se spolupracovníky, popisující nález u nemocného po 5 letech a 11 měsících trvající oboustranné subthalamické stimulací. Struktura glioneurální tkáně byla podobná v okolí všech kontaktů stimulační elektrody - tenká gliální vrstva s gigantobuněčnou

reakcí na cizí těleso spolu s piloidní gliózou, mikrořágy s hemosiderinem, rozptýlenými lymfocyty a Rosenthalovými fibrilami. Histologická analýza dále prokázala změny po průchodech mikroelektrod a semimikroelektrod - reaktivní gliózu a mikrocystické změny s rozptýlenými depozity hemosiderinu (200).

Porovnání technik přímého a nepřímého cílení

Porovnáním cílů stanovených na základě přímého a nepřímého plánování a jejich vztahem k výsledkům peroperační elektrofyziologické monitorace se zabývá řada studií. Acar se spolupracovníky srovnávají nepřímé techniky pro lokalizaci subthalamického jádra s technikou jeho přímé vizualizace s využitím fúze MRI 1,5T a 3T. Rozdíly cílových koordinát v jednotlivých souřadných osách byly 0,45 mm, 0,72 mm a 0,98 mm, což je méně než průměr stimulační elektrody (2).

Zonenshajn se spolupracovníky srovnávali tři možné způsoby lokalizace cíle v nucleus subthalamicus – přímou identifikaci na koronárních a axiálních T2 WI scanech, nepřímou techniku s využitím stereotaktického atlasu a 3D MRI obrazů a kombinaci uvedených technik ve vztahu k cíli určenému na základě záznamu z mikroelektrod. Na základě zkušeností ze souboru 15 nemocných autoři docházejí k závěru, že technika nepřímé lokalizace subthalamického jádra pomocí 3 D MRI je nejpřesnější, tedy nejlépe odpovídá cíli stanovenému na základě elektrofyziologických technik (rozdíl $1,5 \pm 0,8$ mm). Za nejméně přesnou považují přímou vizualizaci cíle (rozdíl $2,6 \pm 1,3$ mm) (229). Protože přesnost hodnotili na základě vzdálenosti anatomického cíle od cíle určeného pomocí elektrofyziologie, bylo by lépe hovořit o nejlepší korelaci anatomické techniky s místem optimální funkční odpovědi (229). Podle jiné práce se vzdálenost mezi cílem určeným přímým zobrazením a určeným pomocí mikroelektrod pohybovala v překvapivě širokém rozmezí $3,92 \pm 1,92$ mm (43).

Andrade – Souza se spolupracovníky srovnávají techniku přímé vizualizace subthalamického jádra, nepřímého cílení podle vztahu k interkomisurální linii a cílení podle vztahu k nucleus ruber - 3,5 mm před středem nucleus ruber a 6,5 mm laterálně (192) s cílovou strukturou určenou jako kontakt finální elektrody s optimálním klinickým efektem. Koordináty polohy kontaktu s optimálním efektem ve vztahu ke středu interkomisurální linie byly $12,12 \pm 1,45$ mm laterálně, $2,41 \pm 1,61$ mm za střed interkomisurální linie a $2,39 \pm 1,49$ mm pod interkomisurální linií. Střední vzdálenost mezi optimálním kontaktem a anatomickým cílem zvoleným dle jednotlivých technik byla $3,19 \pm 1,19$ mm pro cíl stanovený na základě vztahu k nucleus ruber, $3,42 \pm 1,34$ mm pro cíl stanovený na základě nepřímé

techniky a $4,66 \pm 1,33$ mm pro cíl stanovený na základě přímé vizualizace nucleus subthalamicus. Korelace výsledků nepřímých technik s optimálním klinickým cílem je tedy lepší než u přímé vizualizace subthalamického jádra (5). Podobně Lemaitre v práci z r.2007 považuje za zlatý standard plánování stimulace subthalamického jádra techniku nepřímého cílení. Autoři ovšem také uznávají, že principem nepřímé techniky je probabilistické stanovení polohy cíle ve vztahu ke stereotaktickým referenčním bodům, a uvádějí, že pokrok v technikách MRI umožňuje lepší využití anatomického individuálního mapování mozku a přímou vizualizaci cílových struktur. Pro další perspektivu považují za rozhodující rozvoj nových výkonnějších MRI systémů, využití MRI traktografie a počítačového modelování (111).

V současnosti jsou k dispozici pouze omezená data, zabývající se využitím 7T MRI pro zobrazení cílových struktur funkčních stereotaktických operací. Abosch se spolupracovníky publikovali práci s tematikou zobrazení cílových struktur (nucleus subthalamicus, nucleus ventralis intermedius thalamu a globus pallidus internus) ve funkční a stereotaktické neurochirurgii. V této práci ukazují, že tato technika přináší nejen významné zlepšení anatomické lokalizace a ohraničení cílových struktur, ale také zlepšuje možnost studia jejich vnitřní struktury(1). Toto je zvláště aktuální u Vim jádra thalamu, kde je doposud nutné se opírat o techniky nepřímého cílení, protože dostupné vyšetřovací techniky přímé rozlišení jednotlivých jader thalamu neumožňují.

Peroperační komplikace - základní intraoperační opatření

Peroperační rozvoj neurologického deficitu nebo zhoršení stavu vědomí je důvodem pro okamžité ukončení výkonu a převoz nemocného na CT vyšetření k vyloučení intrakraniálního krvácení. Před opuštěním operačního sálu je nutné zajištění průchodnosti dýchacích cest. Varovným signálem je i neklid nemocného, ovšem zde je nutné vzít do úvahy i vliv anestezie nebo intrakraniální hypotenzi při průniku vzduchu do nitrolebí. Jinou příčinou neklidu nemocného může být i špatná tolerance déletrvajícího výkonu. Je nutné pamatovat i na degenerativní změny páteře (hrudní kyfóza), které vedou k bolestem při dlouhodobé vynucené poloze. Pozornost je nutné věnovat i udržování adekvátního perfúzního tlaku.

Závažným varovným znamením je také výtok krve z vodící kanyly a neočekávané elektrofyzilogické ticho v průběhu záznamu z mikroelektrod. Jinou známkou, vzbuzující naléhavé podezření na nitrolební krvácení, je deviace elektrody na peroperační fluoroskopii. Známkou intrakraniálního krvácení a nitrolební hypertenze je i nekontrolovatelný vzestup arteriálního tlaku. Při srovnání lezionálních a stimulačních stereotaktických funkčních operací

Ize u lezionálních výkonů předpokládat vyšší výskyt neurologických komplikací spojených s ireverzibilitou lezionálního výkonu, protože většina nežádoucích neurologických účinků stimulace je na rozdíl od ireverzibilního efektu ablativních operací ovlivnitelná úpravou parametrů stimulace. Výskyt perioperačních komplikací ve smyslu krvácení, epileptického záchvatu nebo zmatenosti je podle Blomstedta ve skupině ablativních a stimulačních operací srovnatelný (29). Problematice hemoragických komplikací stimulačních elektrod se dále věnuje kapitola **Hluboká mozková stimulace – infekční, mechanické a hemoragické komplikace**

Malpozice elektrody – prevence a způsoby řešení

Pro minimalizaci výskytu malpozice implantované elektrody je nutné věnovat pozornost všem operačním krokům:

- spolehlivé nasazení stereotaktického kruhu, vylučující jeho dislokaci při transferech nemocného mezi operačním sálem a radiologickým pracovištěm
- vyloučení možnosti ohnutí systému zaměřovacích markerů
- opakovaná kontrola koordinát cíle a nastavení stereotaktického systému alespoň dvěma členy týmu
- alespoň orientační kontrola trajektorie elektrody ve vztahu k zevním orientačním bodům
- přesně umístěná trepanace a dostatečná durotomie, vylučující ohnutí elektrody o okraj tvrdé pleny nebo hranu kosti
- volba vstupu na vrcholu gyru a plánování trajektorie elektrody mimo mozkový sulcus
- kontrola paralelního průběhu vodicích portů pro mikroelektrody peroperačním RTG zobrazením
- opakovaná RTG kontrola při zavádění definitivní elektrody a její fixaci
- využití elektrofyziologické monitorace (210).

Podezření na výraznou malpozici je možné vyslovit již při analýze kontrolních RTG snímků pořízených při implantaci elektrody. Problémem při hodnocení peroperačně pořízených laterogramů je malpozice definitivní elektrody omezená na mediolaterální směr, která nemusí být patrna na peroperačním kontrolním RTG snímku. Vodítkem může být nesoulad očekávané polohy konce definitivní elektrody se skutečností. Je-li konec elektrody hlouběji, než by odpovídalo cíli, je nutné zvážit laterální dislokaci konce elektrody. Je-li blíže povrchu, uvažujeme především o dislokaci elektrody mediálně. K definitivní pooperační kontrole polohy elektrody ve vztahu k naplánovanému cíli je možné využít stereotaktické RTG, CT nebo MRI.

V pooperačním období je možné vyslovit podezření na malpozici elektrody při suboptimálním klinickém výsledku nebo výskytu nežádoucích účinků stimulaci při nízkých stimulačních intenzitách. Jako příklad je možné uvést kazuistické sdělení Piancentiniho se spolupracovníky. Autoři popisují situaci, kdy po implantaci elektrody do GPi došlo k dislokaci stimulační elektrody směrem dolů do blízkosti amygdaly. Klinickým korelátém byla deprese, psychotická symptomatologie a zvýšená percepce bolesti (163). Dislokaci stimulační elektrody do komory popsal Joint (98).

Při suboptimálním efektu stimulace a jasné malpozici je nutné zvažovat reoperaci. Z technického hlediska je nutné uvést, že při malpozici méně než 2 mm je vysoké riziko zapadnutí nové elektrody do kavity po elektrodě předchozí. Výsledkem explantace původních elektrod a opakované elektrofyziologické monitorace může být také vznik dutin naplněných tekutinou, což vede k nepředvídatelným změnám šíření stimulačního proudu.

Ellis se spolupracovníky indikovali reoperaci nejčastěji u nemocných s Parkinsonovou chorobou a s esenciálním třesem. Prakticky u všech nemocných s tremorem bylo výsledkem reoperace výrazné zlepšení. U nemocných s Parkinsonovou chorobou byl efekt reoperace lepší než u dystoniků. Vzdálenost mezi polohou původní elektrody a optimální cílovou strukturou byla u nemocných s Parkinsonovou chorobou 5,5 mm a u nemocných s dystonií a esenciálním třesem 6,7 a 6,1 mm. Průměrná doba mezi primoimplantací a reimplantací se pohybovala v rozmezí 2 - 108 měsíců s průměrem 28,9 měsíců (58).

3.1.8 Hluboká mozková stimulace – infekční, mechanické a hemoragické komplikace

Obecné poznámky

Boviatsis se spolupracovníky rozlišují komplikace ve vztahu k operačnímu výkonu (procedure - related) a se vztahem k implantovanému materiálu(device - related). Do první skupiny (11,3 % operovaných nemocných) řadí například nutnost přerušit výkon, respirační problémy, intrakraniální hemoragii, epilepsii a pooperační zmatenost nebo agitovanost. Komplikace ve vztahu k implantátu popsali u 8,6 % nemocných – např. infekci, narušení elektrody, její migraci a tvorbu jizvy v okolí implantovaného materiálu (32). Při analýze dat z 254 studií (Pubmed) věnovaných nežádoucím účinkům hluboké mozkové stimulace identifikovali Hamani a Lozano 10 prací, zabývajících se problematikou morbidit a komplikací ve vztahu k implantovanému materiálu. Nejčastějšími komplikacemi ve vztahu k implantovanému systému byly infekce (6,1 %), migrace nebo malpozice elektrod (5,1 %),

narušení integrity stimulačního systému (5 %) a kožní eroze nad implantovaným materiálem (1,3 %) (78).

Jiný pohled na problematiku komplikací po implantaci stimulačních systémů přinášejí Resnick se spolupracovníky. Autoři se zabývali četností a důvody ošetření nemocných se systémy hluboké mozkové stimulace na odděleních urgentního příjmu. Z celkového počtu 215 sledovaných nemocných bylo na oddělení urgentního příjmu alespoň jednou vyšetřeno 25,6 % pacientů. Nejčastějším důvodem bylo zhoršení mentálního stavu (62 %), neurologické potíže (54,6 %), infekce nebo jiná komplikace ve vztahu k funkci implantátu (27 %) a ortopedické problémy (10 %). U nemocných s dystonií byla nejčastější příčinou vyšetření bolest hlavy (52,1 %), u nemocných s esenciálním třesem dominovaly pády (27,2 %) a u nemocných s Parkinsonovou chorobou mentální změny (19,6 %) (169).

Pro přehlednost je možné chirurgické komplikace stimulačních systémů rozdělit na hemoragické, infekční a mechanické.

Hemoragické komplikace

Hemoragické komplikace stereotaktických výkonů v oblasti hlubokých mozkových struktur jsou sice vzácné, ale potenciálně fatální. Vzhledem k potenciálně devastačnímu účinku hemoragie v hlubokých strukturách mozku je nutné zdůraznit především preventivní opatření. Před výkonem je nutné vysadit antikoagulační a antiagregační terapii a jiné léky s potenciálně antitrombocytárními účinky. Antikoagulační léčbu bez možnosti vysazení považujeme za kontraindikaci funkční stereotaktické operace. Problémem je otázka znovunasazení antiagregační terapie po implantaci intracerebrálních elektrod. I když byly doposud byly popsány pouze dvě kazuistiky pozdní hemoragické komplikace funkčního stereotaktického výkonu- pozdní thalamická hemoragie po stimulačním výkonu pro esenciální třes a hemoragie v levém mozkovém pedunklu po subthalamické stimulaci, se znovunasazením doporučujeme vyčkat minimálně 3 – 6 týdnů po provedeném výkonu (185,228).

I přes veškerá uvedená opatření se výskyt hemoragických komplikací operačního výkonu uvádí v rozmezí 1 – 5 % (28,29,59). Jako nejvýznamnější rizikové faktory pro vznik intrakraniální hemoragie po implantaci intracerebrální elektrody uvádějí Sansur se spolupracovníky hypertenzi v anamnéze, starší věk, mužské pohlaví a Parkinsonovu chorobu. Poněkud překvapivě není vyšší výskyt intrakraniálních hemoragií spojený s předchozím užíváním antikoagulační terapie a četností komorbidit (175). Dalším faktorem ovlivňujícím četnost hemoragických komplikací může být i cílová struktura. Binder se spolupracovníky

uvádějí vyšší četnost hemoragických komplikací při implantaci elektrod do oblasti pallida (6,7 % z celkového počtu elektrod) než do subthalamického jádra (2,5 % z celkového počtu elektrod) (26).

Z výše uvedeného rozmezí četnosti hemoragických komplikací se vymyká práce Maldonada se spolupracovníky. Autoři ve skupině 194 operovaných nemocných se 478 implantovanými elektrodami (426 pro dystonii a 52 u nemocných s Parkinsonovou chorobou) neprokázali jedinou pooperační hemoragickou komplikaci. Při hodnocení těchto vynikajících výsledků je nutné upozornit na skutečnost, že průměrný věk nemocných je velmi nízký - 31,1 roku (pouze 62 nemocných starších 40 let), zřejmě při dominanci mladých nemocných s dystonií a menším počtu rizikovějších starších nemocných s Parkinsonovou chorobou. (123).

Jiným faktorem, potenciálně ovlivňujícím četnost hemoragických komplikací stimulačních výkonů, je užití pooperační monitorace pomocí různého počtu paralelně zavedených mikroelektrod. Touto otázkou se podrobně zabývali Zrinzo se spolupracovníky. Autoři analyzovali četnost pooperačních hemoragií ve vlastním souboru 214 nemocných, u nichž implantovali stimulační elektrody s využitím techniky rámové stereotaxe bez použití mikroelektrod. Četnost symptomatických hematomů byla pouze 0,5% a žádné z krvácení nebylo příčinou trvalého neurologického deficitu. Kromě analýzy vlastního souboru autoři také provedli systematický přehled literárních dat zabývajících se problematikou hemoragických komplikací ve stereotaktické lezionální neurochirurgii a při hluboké mozkové stimulaci za posledních 10 let. Podle tohoto přehledu byla celková četnost hemoragií 5,0 %, z toho 1,9 % asymptomatických, 2,1 % symptomatických a 1,1 % hemoragií vedlo k trvalému deficitu nebo úmrtí. V souladu s výše uvedeným sdělením Sansura považují za nejdůležitější rizikové faktory vzniku intrakraniální hemoragie ve vztahu k nemocnému věk a arteriální hypertenzi. Dalším faktorem zvyšujícím riziko nitrolebního krvácení je podle autorů také využití monitorace pomocí mikroelektrod, a to i při odečtení lezionálních výkonů (231). Problematika vztahu pooperační monitorace a četnosti hemoragických komplikací bude dále diskutována na stranách 97 - 102.

Infekční komplikace

Pro výskyt často spolu souvisejících infekčních a mechanických komplikací implantovaného systému literatura uvádí široké rozmezí 3- 50 % (23,49,83). V souboru Vogese se spolupracovníky byly právě infekce operačních ran a komplikace spojené s implantovaným materiálem hlavní příčinou prodloužených hospitalizací a opakovaných operačních výkonů (215).

Vlastní četnost infekčních komplikací je uváděna v širokém rozmezí 1 – 15 % v závislosti na zvolené definici (od minimálního lokálního zarudnutí po abscesy v operační ráně) (49,83). V časném období po operaci infekční komplikace postihuje obvykle oblast trepanace a okolí baterie. V pozdějším období infekce nejčastěji postihuje oblast spojovacích kabelů a konektorů. Nejčastější příčinou infekce je mechanické narušení kožního krytu nad implantátem. Příčinou může být astenický habitus nemocného s vulnerabilním kožním krytem, dále vysoký profil starších konektorů a systémů fixujících intracerebrální elektrodu a v neposlední řadě technická chyba chirurga (23,28,81,104). Pokud se týče lokalizace infekčních komplikací ve vztahu k jednotlivým částem systému, podle Sixel Doringa se spolupracovníky 37 % z nich postihlo oblast trepanace (obr.27,28).



Obr.27 Lokální komplikace v oblasti trepanace – úplná dislokace fixačního systému trvající po dobu 1 měsíce před vyhledáním ošetření



Obr.28 Stav po zhojení – na jedné straně nutna kompletní explantace systému, na straně druhé dosaženo zhojení s funkčním systémem.

33% komplikací bylo lokalizováno v průběhu spojovacích kabelů a oblast implantovaného generátoru postihlo 30 % komplikací. Mimo samotné Parkinsonovy choroby autoři neidentifikovali žádný rizikový faktor pro vznik těchto infekčních komplikací (186). Ovšem i ve studii zahrnující 47 nemocných s prognosticky velmi příznivou dystonií typu DYT 1 dosahovala četnost infekcí, které vyžadovaly odstranění alespoň jedné komponenty stimulačního systému, poměrně vysoké hodnoty - 8,5%. Malfunkce implantovaného systému byly prokázány také u 8,5 % nemocných. Tato čísla se pouze mírně liší od výsledků u obecně starších a rizikovějších nemocných s Parkinsonovou chorobou (157).

Časovou dynamikou manifestace infekce implantátu se zabýval Bhatia se spolupracovníky. Medián intervalu mezi implantací a klinickou manifestací infekce byl 64 dnů. 21,2 % infekčních komplikací se klinicky manifestovalo do 30 dnů po operaci, 66,7 % do 6 měsíců a 84,8 % infekčních komplikací se manifestovalo do 12 měsíců po operaci. Četnost infekčních komplikací lehce klesala s narůstajícími zkušenostmi týmu (25).

Pokud jsou elektrody pro účely testovací stimulace mimo operační sál externalizovány, je velmi důležitým rizikovým faktorem pro vznik infekční komplikace také délka této externalizační periody (39)

Všechny výše uvedené práce se zabývaly infekcemi postihujícími povrchové tkáň – kůži, podkoží a subgaleální prostor v oblasti trepanace. Unikátní kazuistiku nemocného s možným přestupem infektu z oblasti kabeláže na mozkovou tkáň popsali Jankowski se spolupracovníky. U nemocného s bilaterální stimulací pallida byla infekce oblasti baterie řešena parciální explantací stimulačního systému s ponecháním intracerebrálních elektrod. Ovšem kontrolní vyšetření MRI prokázalo v okolí jedné intracerebrální elektrody nález, který nevyklučoval možnost cerebritidy. Tento stav si vynutil explantaci zbylých komponent systému a intravenózní antibiotické krytí s regresí nálezu za 4 měsíce (95).

Z terapeutického hlediska nelze zpochybnit explantaci celého systému při jednoznačné lokální infekci. Za metodu volby ovšem považujeme snahu o sanaci infekce při zachování pokud možno funkčního systému s prioritou uchování intrakraniálních elektrod (92). Cenové faktory (baterie – až 750 000 Kč, spojovací kabely 20 000 – 40 000 Kč) rovněž podporují oprávněnost snah o zachování alespoň některých komponent původního systému. V práci Bhatii se spolupracovníky bylo kompletní odstranění systému nutné u 48,5 % nemocných. Část systému se podařilo zachovat u 21,2 % nemocných a u 30,3 % nemocných bylo možné zachránit celý systém. Pravděpodobnost nutné explantace stimulatoru byla vyšší u nemocných s hlubokými infekcemi a *Staphylococcus aureus* jako infekčním agens (25). V souboru Lyonse se spolupracovníky bylo nutné odstranit celý stimulační systém pro infekční komplikaci u 2,5 % nemocných a explantace baterie dostačovala u 3,7 % nemocných (119).

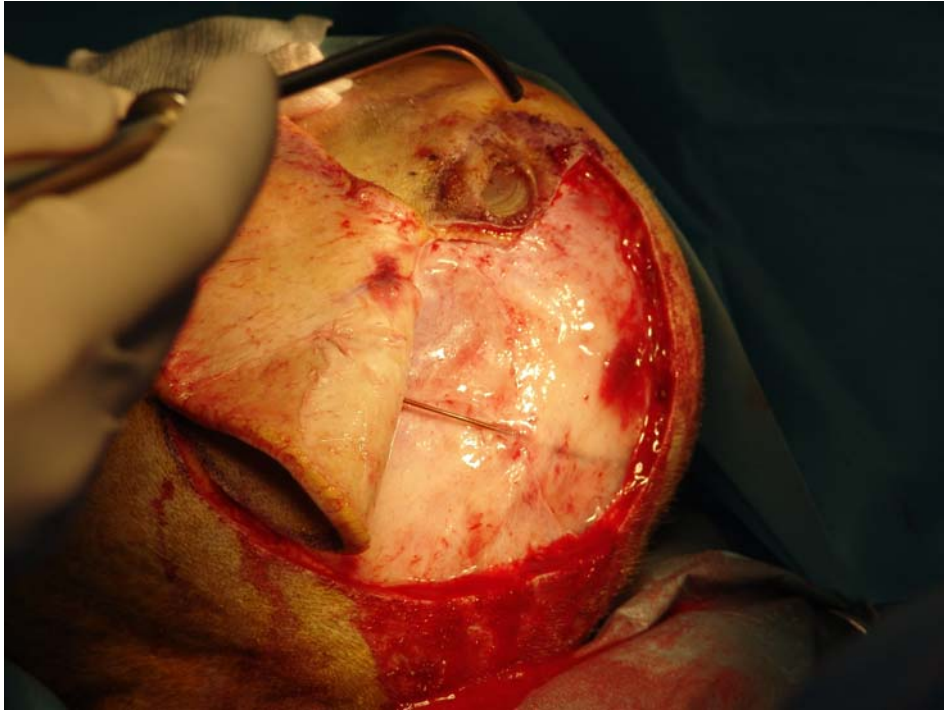
Každá zachovaná komponenta usnadňuje pozdější reimplantaci explantovaného systému po dokonalé sanaci lokálního infektu a vyloučení dalších infekčních fokusů v adekvátním individuálně stanoveném časovém odstupu od explantace - obvykle po období několika měsíců. Stav po opakovaných operačních výkonech vyžaduje u reimplantačních výkonů pečlivé plánování operačních přístupů, aby bylo minimalizováno riziko ischemie kožního krytu hlavy, především v oblasti trepanací pro zavedení intracerebrálních elektrod. Tímto problémem se zabývala také práce Spiotty se spolupracovníky. Cílem autorů bylo řešení hrozícího nebo manifestního narušení integrity kožního krytu nad fixačními systémy zajišťujícími stabilní polohu intrakraniální elektrody a strategie řešení defektů kožního krytu po explantaci infikovaných intrakraniálních elektrod, která by umožnila pozdější reimplantaci. Autoři využívali především techniky z oblasti plastické chirurgie - například temporoparietookcipitální lalok na výživné stopce a. temporalis superficialis (191). Příklad interdisciplinární spolupráce (neurochirurgie a plastická chirurgie) při řešení lokální komplikace v oblasti fixačního systému pro intracerebrální elektrodu ukazují Obr.29 – 32.



Obr.29 Defekt v oblasti trepanace, dlouhodobě léčena infekce methicilin rezistentním *Staphylococcus aureus* (MRSA), po sanaci infekce plastická operace – odstranění části fixačního systému a krytí rotačním lalokem



Obr.30 Příprava rotačního laloku pro krytí kožního defektu



Obr.31 Stav po odklopení kožně galeálního laloku, na spodině operačního pole neporušená elektroda



Obr.32 Stav po provedeném krytí defektu pomocí rotačního laloku, nemocná zhojena per primam

Nejúčinnějším opatřením ovšem zůstává prevence. Proto zdůrazňujeme nutnost komplexního došetření s identifikací a sanací infekčních fokusů. U nemocných s recidivujícími infekty je nutné došetření imunologické s předoperační přípravou (Obr.33).



Obr.33 Nemocný s imunosurgesí při maligním onemocnění diagnostikovaném s odstupem po implantaci DBS systému (patologická fraktura klíční kosti a C2). Pro sérii lokálních komplikací byla nutná kompletní explantace systému.

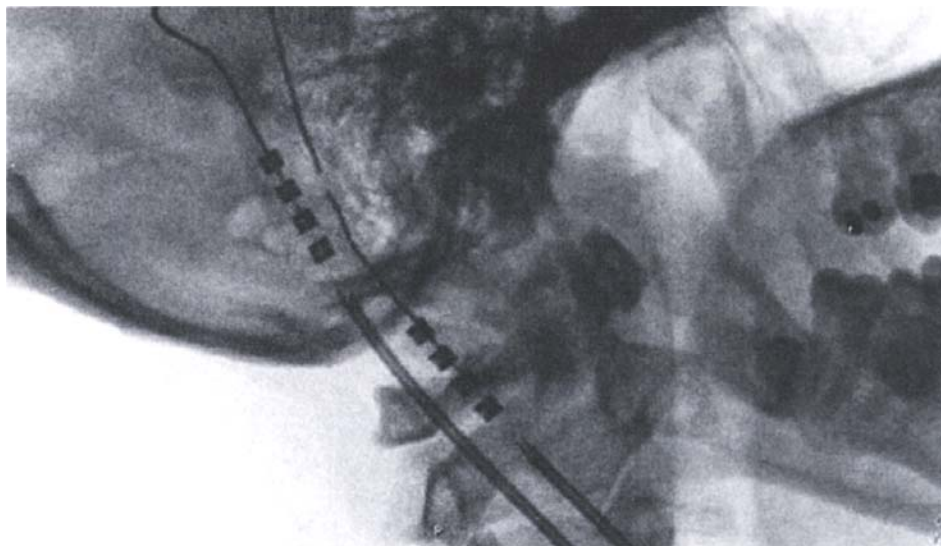
Mechanické komplikace

Mezi mechanické komplikace stimulačního systému řadíme porušení celistvosti intracerebrální elektrody nebo spojovacího kabelu, migraci elektrody, erozi kožního krytu, reakci na cizí těleso s tvorbou granulomů a seromů a bolestivost v oblasti generátoru (23,28)

Četnost mechanických problémů v komplexu chirurgických komplikací systémů hluboké mozkové stimulace je možné ilustrovat několika příklady. Ve skupině 103 nemocných s implantovaným stimulačním systémem z jednoho centra bylo nutné řešit infekční komplikaci u 7 nemocných, intracerebrální hematom u 5 pacientů, porušení elektrody u 4 nemocných a malpozici elektrody v 8 případech (205). Tento údaj je srovnatelný z daty z pracovišť v Pittsburghu (komplikace u 27 % nemocných) a Toronta (komplikace u 25,3 % operovaných), kdy autoři uváděli jako nejčastější problém narušení kožního krytu nad implantátem (104,147). Paluzzi se spolupracovníky uvádějí 8% komplikací na elektrodu a

rok. Tento autor také porovnal dobu výskytu komplikací u nemocných s DBS pro Parkinsonovu chorobu a dystonii. U nemocných s Parkinsonovou chorobou se nejčastější výskyt komplikací implantátu popisuje do 6 měsíců po operaci, zatímco u nemocných s dystonií bylo maximum komplikací v intervalu 12 - 24 měsíců po implantaci (156).

Výše uvedenými údaji z předních stereotaktických pracovišť nechceme zpochybnit úlohu zkušeností operačního týmu pro redukci počtu komplikací. Riziko komplikace je možné snížit pozorností, věnované detailům zdánlivě jednoduchého výkonu. Jedním příkladem je umístění konektorů, spojujících intracerebrální elektrody se kabely. Díky jejich mechanickému namáhání při pohybech hlavy a krku může dojít k porušení intracerebrální elektrody. Jako řešení navrhují autoři umístění konektoru nad úroveň processus mastoideus (184) (Obr.34).



Obr.34 Lokalizace konektoru intracerebrální elektrody se spojovacím kabelem pod úrovní proc. mastoideus- riziko mechanického narušení při pohybech hlavy. Převzato z (61).

Dalším někdy opomíjeným detailem je vliv tvaru incize k trepanaci pro zavedení nitrolební elektrody na četnost komplikací v místě trepanace. Někteří autoři poukazují na nižší výskyt komplikací při využití lalokového řezu ve srovnání s lineárním (39). Spíše jako perspektivu je možné vnímat minimalizaci komplikací při miniaturizaci implantovaných systémů. Pokud budou vytvořeny generátory, které bude možno umístit do oblasti trepanací pro zavedení intracerebrálních elektrod, bude možno ze systému vyloučit spojovací kabely, které představují potenciální zdroj lokálních mechanických a infekčních komplikací.

Možnost mechanického narušení systému manipulací pacientem je známa u shuntů v léčbě hydrocefalu (twiddlers), ale také u neurostimulačních systémů. Burdick et al v souboru 362 elektrod implantovaných 226 nemocným popsali malfunkci způsobenou

syndromem twiddler u 1,3% nemocných. Klinickými příznaky byly recidiva příznaků, bolesti v okolí implantátu, nárůst impedance systému a radiologické známky jeho narušení (37). Autory navrhovaná fixace implantovaného generátoru ovšem neřeší možnost manipulace s kabely a konektory. Nemocného, u něhož trichotillomania vedla k opakovaným infekcím ran po implantaci stimulačního systému, popisuje Machado(122).

Jinou možnou komplikací je napětí a nápadná prominence spojovacích kabelů, které mohou omezovat pohyblivost hlavy a obtěžovat nemocného bolestivým tahem (napětí jako tětiva luku). Touto komplikací jsou častěji zatíženy systémy, u kterých jsou oba spojovací kabely protahovány podkožím společně. Při implantaci je především nutné vyloučit propletení zaváděných spojovacích kabelů. Stav může vyžadovat i operační revizi, při níž je možné protnout jizevnatý pruh s ponecháním kabelů, změnit polohu baterie a kabelů, ale situace může vyžadovat i odstranění spojovacích kabelů (135).

Pohled Marrase se spolupracovníky na problematiku malfunkce stimulačních systémů překonává makroskopický obraz přerušené elektrody a nález nárůstu impedance při kontrole stimulatoru. Elektronmikroskopický obraz malfunkční elektrody prokázal praskliny a trhliny zevní vrstvy obalu elektrody, zasahující i do vnitřní části obalu, a poškození vodivých vnitřních drátků (127).

Jiné komplikace

Mimo výše uvedených tří hlavních typů komplikací stimulačních systémů (krvácivé, mechanické a infekční) je nutné se zmínit zvláště o pooperačním pneumocefalu. Na tento problém je možné pohlížet z několika hledisek. Prvním je posun cílových struktur při úniku mozkomíšního moku a vstupu vzduchu do nitrolebí. I když jsou hluboké struktury mozku (zvláště mozkový kmen a diencefalon) do určité míry fixovány v tentoriální incisurě, nelze významný posun mozkových hmot vyloučit.

Při vstupu vzduchu do nitrolebni je možné předpokládat posun mozkových struktur dorzálně. Po uzavření trepanace a vstřebávání pneumocefalu lze naopak možné očekávat postupný návrat posunutých struktur frontálně. Stupeň posunu mozkové tkáně při operaci může zachytit intraoperační MRI nebo CT (128). Tyto změny dokumentovali Munckhof se spolupracovníky v souboru 14 nemocných se subthalamickou stimulací pro pokročilou Parkinsonovou chorobou. U pacientů prováděli volumetrická měření pooperačního pneumocefalu a s odstupem po implantaci měřili posun zavedených elektrod. Na kontrolním CT s odstupem po operaci sice došlo k regresi pneumocefalu a návratu dorzálně stlačeného frontálního kortexu do původní pozice, ale také k posunu konce elektrody $3,3 \text{ mm} \pm 2,5 \text{ mm}$

vzhůru (141). Podobný posun cílových struktur popisují i u nemocných s pallidální stimulací Walter se spolupracovníky. Pro hodnocení stupně posunu mozkových struktur zmiňují možnost použití transkraniální sonografie (217). Dalším negativním dopadem průniku vzduchu do intrakrania jsou příznaky nitrolební hypotenze (bolesti hlavy, amence nebo spavost). Problematika posunu mozkových struktur bude diskutována ještě v dalším textu.

Z preventivních opatření je nutné zdůraznit předoperační rehydrataci nemocného, včetně parenterální. Dále je důležité co nejvíce zkrátit interval mezi durotomií a implantací definitivní elektrody. V průběhu elektrofyziologické monitorace je možné trepanaci přechodně uzavřít pomocí kostního vosku nebo tkáňového lepidla. Výhodné může být i opatrné doplňování fyziologického roztoku do trepanace. Kromě standardně používané operační polohy s mírnou elevací horní poloviny trupu (výhodné z hlediska žilní drenáže) je snad z hlediska posunu mozku při úniku moku výhodnější poloha na zádech pouze s mírnou elevací hlavy, tedy blízká poloze, v níž je prováděno plánovací vyšetření CT nebo MRI. Je nutné varovat před odsáváním mozkomíšního moku z trepanace. Samozřejmostí je pečlivá operační technika s cílem maximálního zkrácení doby operace bez negativního ovlivnění kvality výkonu.

V bezprostředním pooperačním průběhu také je nutné věnovat pozornost i možným důsledkům vysazení Levodopy před operací - syndrom parkinsonismu s hyperpyrexíí (102). Klinicky po jinak nekomplikované implantaci subthalamické elektrody dochází k rozvoji poruchy vědomí s febriliemi, tachykardií a hypertenzí. I když byly po subthalamické stimulaci literárně popsány pouze tři kazuistiky, tento problém zasluhuje zvláštní pozornost, protože náhlé předoperační přerušení nebo snížení dopaminergní medikace vytváří pro tuto komplikaci podmínky (209). Terapeuticky se využívá podání preparátů Levodopy a agonistů dopaminu nasogastrickou sondou spolu s rehydratací nemocného. Pozornost je nutné věnovat prevenci rhabdomyolýzy a renálního selhání (219).

Možný negativní vliv některých léčených a diagnostických technik na stimulační systémy

K redukci počtu komplikací implantovaných stimulačních systémů také napomáhá zvýšení povědomí o možném negativním efektu některých diagnostických a terapeutických postupů u nemocných s hlubokou mozkovou stimulací. Důrazné varování před užitím monopolární koagulace při všech chirurgických výkonech u nemocných s implantovaným systémem hluboké mozkové stimulace je zapsáno v propouštěcí zprávě a nemocný je o tomto poučen.

Je nutné varovat i před nežádoucími účinky některých technik fyzikální terapie, ale zprávy jsou pouze omezené. Kazuistické sdělení popisuje vznik přechodného neurologického deficitu u nemocného, který se za 4 roky po implantaci stimulačního systému podrobil diatermii pro recidivující bolesti krční páteře. Po druhé kúře se u nemocného objevilo dvojitého vidění a pravostranné svalové kontrakce. MRI vyšetření prokázalo otok v oblasti levé stimulační elektrody. Potíže se upravily po přechodném vypnutí stimulátoru(172).

Potenciálním rizikem vyšetření MRI u nemocných s hlubokou mozkovou stimulací je zahřátí a pohyb elektrody nebo generátoru, což může vést ke vzniku termické léze mozkové tkáně v okolí elektrody nebo poškození generátoru. Problematikou teplotních změn v 1,5T magnetické rezonanci se na modelu gelem naplněného fantomu se zavedeným stimulačním systémem zabývali Sharan se spolupracovníky. Změny teploty prostředí fantomu při využití celotělové cívky kolísaly v rozmezí 2,5 - 25,3 stupně, ovšem toto rozmezí bylo podstatně užší při využití cívky hlavové - 2,3 - 7,1 stupně (176). Studie Uittiho se spolupracovníky se v experimentálních i klinických podmínkách zabývala problémem pohybu elektrody při vyšetření v MRI scanneru 1,5T. Pro systém GE 1,5T a běžně používané stimulační elektrody autoři neprokázali významné změny polohy elektrody nebo klinického efektu stimulace po provedeném vyšetření. Zdůrazňuje ovšem nutnost vyhodnocení pro jiné elektrodové systémy a MRI scannery (207). Tyto závěry podporuje i Rezaei se spolupracovníky v práci popisující dvě kazuistiky nežádoucích účinků hluboké mozkové stimulace ve vztahu k vyšetření MRI. U jednoho nemocného došlo po provedení MRI ke vzniku lezionálního efektu a u druhého nemocného byl po vyšetření pozorován rozvoj dystonie. U obou nemocných bylo vyšetření provedeno v MRI scannerech s nízkou intenzitou pole způsobem, který neodpovídal doporučením výrobce (171). Podle sdělení výrobce je důležitým parametrem dodaná energie SAR (Specific Absorption Rate) v oblasti hlavy, která by neměla překročit 0,1 W/kg (dříve 0,4 W/kg), což nemusí dostačovat pro získání adekvátního výsledku vyšetření.

Zrinzo se spolupracovníky kontrolují polohu stimulační elektrody po implantaci v MRI, proto získali zkušenosti s celkem 262 MRI vyšetřeními u 223 nemocných s implantovanými intrakraniálními elektrodami, včetně vyšetření 45 nemocných s implantovaným generátorem. Při dodržování bezpečnostních podmínek byl v tomto rozsáhlém souboru popsán jediný přechodný nežádoucí účinek - agitace a motorický neklid. Korelátém mohl být otok v oblasti implantovaných elektrod. K vlastnímu rozsáhlému souboru autoři doplnili i přehled literárních dat. Do data publikace bylo popsáno celkem 4000 MRI vyšetření u nemocných se stimulačními systémy a k nežádoucím účinkům došlo u čtyř z tohoto počtu - dvě malfunkce

stimulačního systému, jednou dočasný a jednou trvalý neurologický deficit. V souladu s již citovanými sděleními Rezaie a Uittiho k těmto nežádoucím účinkům došlo za situací, kdy nebyla dodržována bezpečnostní opatření (233).

Kontrolní MRI vyšetření bezprostředně po implantaci intracerebrálních elektrod provádíme výjimečně. Pooperační CT vyšetření provedené za stereotaktických podmínek považujeme za dostačující. U jednotlivých nemocných bylo za nejpřísnějších bezpečnostních podmínek provedeno MRI s implantovaným stimulatorem k vyloučení možné komplikace, nedetekovatelné na CT vyšetření (například přechodný kapsulární efekt stimulace GPi u jedné nemocné s dystonií a neočekávané kognitivní zhoršení u nemocné po bilaterální subthalamické stimulaci, naštěstí pouze přechodné). Tato vyšetření proběhla bez komplikací.

Možnost využití elektrokonvulzivní terapie u nemocných s implantovaným stimulačním systémem je u nemocných s poruchami pohybu zcela výjimečná, snad by mohlo připadat do úvahy u nemocných se stimulací pro psychiatrická onemocnění. Ducharme se spolupracovníky popsali kazuistiku nemocného, u něhož byla stimulace v průběhu elektrokonvulzivní terapie přerušena pouze na velmi omezený časový interval (minuty) (52).

3.1.9 Korelace anatomického a elektrofyziologického cíle – vlastní zkušenosti.

Úvod

Pro plánování cílové struktury pro implantaci stimulační elektrody do subthalamického jádra je možné využít techniku přímého zobrazení jádra a techniku nepřímou. Nepřímá technika využívá k určení polohy subthalamického jádra známého vztahu k interkomisurální linii nebo ke snadno identifikovatelných strukturám v okolí (například nucleus ruber). Výsledky obou technik mohou být rozdílné (43). Anatomická lokalizace jádra je kombinována s daty získanými při peroperační elektrofyziologické monitoraci, která se opírá o typický záznam z oblasti subthalamického jádra a efekt peroperační stimulace. Na druhé straně elektrofyziologická monitorace prodlužuje dobu operačního výkonu a tedy zátěž nemocného. Nelze zanedbat ani možnost vyššího rizika hemoragické komplikace při zavádění několika mikroelektrod (155), i když někteří autoři statisticky významně zvýšenou četnost symptomatických intrakraniálních hemoragií při využití mikroelektrodové monitorace nepotvrzují (175). Zohlednit je nutné i práce, prezentující velmi dobré výsledky hluboké mozkové stimulace bez použití peroperační elektrofyziologické monitorace (123). Současná technika umožňuje i implantaci stimulačních elektrod přímo v MRI scanneru upraveném pro intervenční výkony nebo v prostředí operačního sálu s peroperační magnetickou rezonancí,

což provedení peroperační elektrofyziologie vylučuje nebo logisticky komplikuje (193). Proto jsme se rozhodli blíže zabývat problematikou vztahu cílové struktury, určené na základě anatomických dat a cíle, určeného na základě elektrofyziologických technik (především mikrorekordingu).

Soubor nemocných

V letech 2003 – 2009 byly implantovány oboustranné stimulační elektrody do nucleus subthalamicus u 58 nemocných s Parkinsonovou nemocí (39 mužů, 19 žen). U všech nemocných byly indikací k výkonu pozdní motorické komplikace Parkinsonovy choroby. Tab. 3 uvádí počet nemocných, jejich věk, pohlaví, dobu trvání Parkinsonovy choroby a trvání nežádoucích účinků terapie L DOPA. Spojité proměnné jsou popsány pomocí mediánu, minimální a maximální hodnoty a binární (kategoriální proměnné) procentuálním zastoupením jednotlivých kategorií.

Tab.3 Základní popis pacientů s Parkinsonovou chorobou

<i>PARAMETR</i>	<i>Popisná data</i>
Počet pacientů	58
Věk	62,0 (38,0; 74,0)
Pohlaví – ženy	19 (32,8 %)
Trvání Parkinsonovy choroby	11,0 (5,0; 24,0)
Trvání nežádoucích účinků	4,0 (1,0; 13,0)

Technika implantace elektrod

Pro plánování cíle byla využita kombinace nepřímé a přímé techniky. Standardní plánovací protokol zahrnoval T2 fat sat zobrazení v axiální a koronární rovině, MR angiografii (arteriální i žilní fáze) a 3D GE MPR T1 WI po podání kontrastní látky.

Výchozí koordináty cílové struktury pro implantaci intracerebrální elektrody do dorzolaterální – motorické části subthalamického jádra jsou ve vztahu ke středu interkomisurální linie 11 – 12 mm laterálně, 3 mm za interkomisurálním bodem a 5 mm pod tímto bodem. Cílová struktura by měla v koronární rovině odpovídat přednímu okraji nucleus ruber a v axiální rovině paralelní s interkomisurální linií by cílová struktura měla odpovídat

úrovni s největší plochou řezu nucleus ruber. Je možné sledovat vztah ke středu nucleus ruber (přibližně 4 mm před a 6,5 mm laterálně od středu nucleus ruber). Dalšími orientačními body mohou být fornix, mamillothalamická dráha a corpus mamillare. Velkou pozornost je nutné věnovat větvím a kmeni arteria cerebri posterior. Tyto cévy mohou u starších nemocných vytvářet kličky, které mohou bránit bezpečnému zavedení především přední mikroelektrody. Důležité jsou i žíly na laterální stěně postranní komory, kortikální tepny a žíly.

U všech nemocných byla prováděna peroperační elektrofyziologická monitorace - mikromonitorace (mikrorecording) a peroperační stimulace. Používaný systém Microdrive umožňuje paralelní zavedení celkem 5 mikroelektrod v definovaných pozicích, které podle vztahu ke zvolené stereotaktické trajektorii označujeme jako centrální (totožná s naplánovanou anatomickou trajektorií do cílové struktury), přední - anterior (2,5 mm před centrální trajektorií), mediální - medial (2,5 mm mediálně od centrální trajektorie), laterální - lateral (2,5 mm laterálně od centrální trajektorie) a zadní - posterior (2,5 mm za centrální trajektorií). Pro elektrofyziologickou monitoraci při implantaci elektrod do nucleus subthalamicus dostačuje elektroda přední, centrální, zadní a laterální.

Intraoperační RTG kontrolu polohy elektrod provádíme především po zavedení vodicích kanyl pro mikroelektrody a při implantaci definitivní elektrody.

Při peroperační stimulaci je u nemocného sledován efekt na tremor, rigiditu a bradykinézu. Protože peroperačně nejsou tyto změny příliš nápadné, je cílem peroperační stimulace především vyloučení nežádoucích účinků.

Vlastní peroperační mikromonitoraci zahajujeme 10 mm nad anatomickým cílem. Posun elektrody provádíme zpočátku po 1 mm a od výšky 5 mm nad cílem elektrodu posunujeme v krocích po 0,5 mm. V průběhu operace byly do jednoduchých přehledných grafických schémat specialistou elektrofyziologem označeny oblasti se záznamy odpovídajícími subthalamickému jádru. Výsledkem byl jednoduchý protokol s vyznačením délky záznamu subthalamického jádra v jednotlivých elektrodách. Vlastní délka subthalamického jádra byla měřena od úrovně, kde byla nejprve zachycena elektrická aktivita subthalamického jádra po úroveň, kde byla zachycena naposledy. Výsledky zachycuje Tab.4.

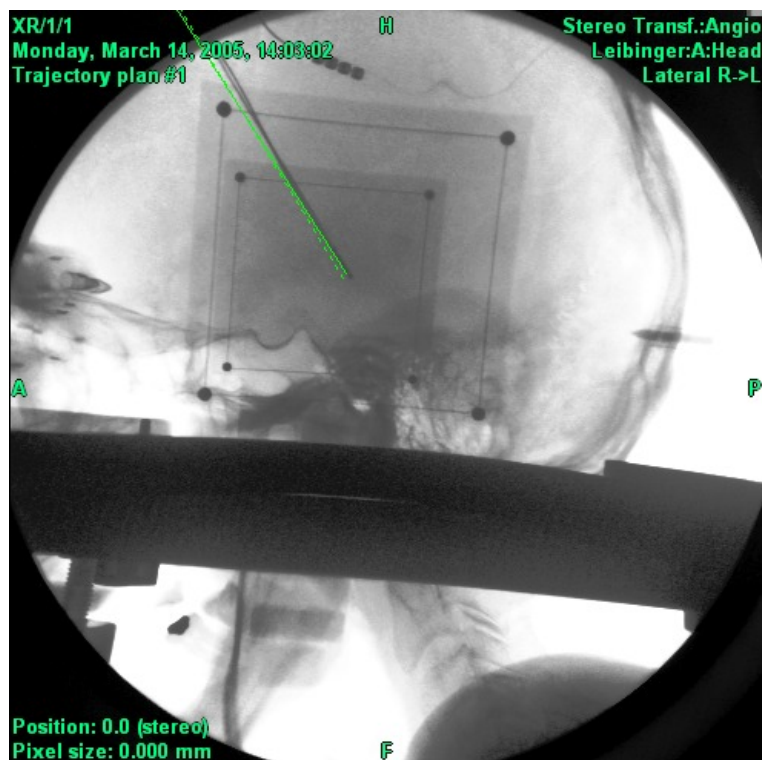
Tab.4 Délka subthalamického jádra

Délka subthalamického jádra (mm)	
Pravá strana	3,5 (2,0; 6,0)
Levá strana	4,0 (2,0; 7,0)

Po ukončení mikrorekordingu byla prováděna stimulace elektrod v lokalizaci a výšce zvolené podle výsledku záznamu z mikroelektrod. Na základě výsledku obou technik rozhodujeme o volbě trajektorie a umístění konce (posledního kontaktu) stimulační elektrody. I po vyhodnocení efektu stimulace byla definitivní elektroda u všech nemocných implantována v trajektorii s nejdelším záznamem subthalamické aktivity.

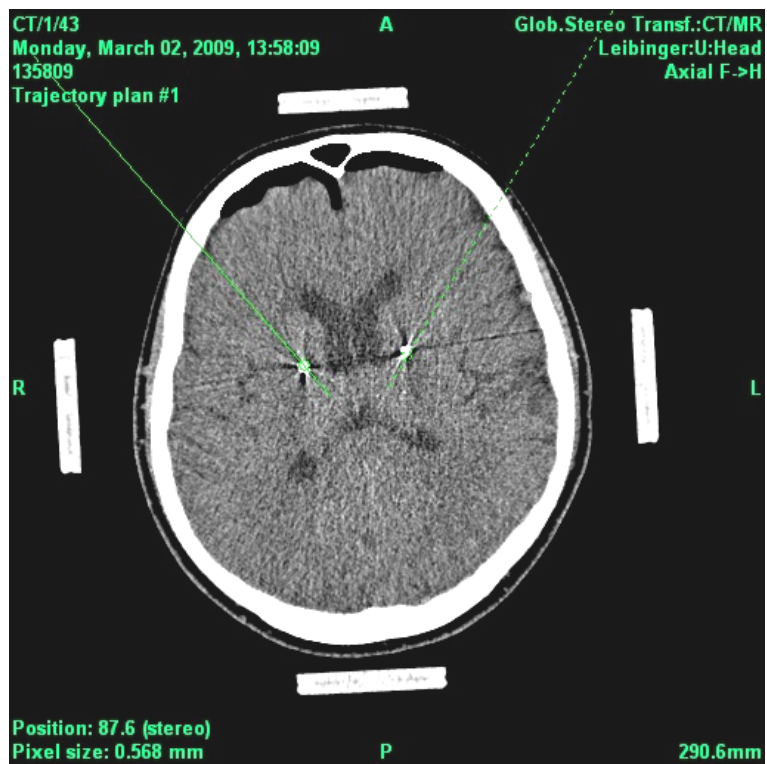
Pro určení polohy stimulovaných kontaktů ve vztahu k anatomickému cíli je nutné vzít do úvahy velikost kontaktů a vzdálenost mezi nimi (při subthalamické stimulaci elektroda typu 3389 o průměru 1,3 mm s kontakty délky 1,5 mm vzdálenými od sebe 0,5 mm). Celý postup implantace definitivní elektrody a její fixaci kontrolujeme pomocí peroperačního RTG. U všech nemocných byla nejdříve implantována pravostranná elektroda.

Po ukončení implantace obou elektrod provádíme kontrolu jejich polohy ve vztahu k naplánované trajektorii. Přímou na operačním sále je možné využít RTG snímků lebky s implantovanými elektrodami a zaměřovacími destičkami, umožňující porovnání plánované a reálné trajektorie implantované elektrody ve stereotaktickém prostoru (Obr.35).



Obr.35 Srovnání plánované (zelená čára) a reálné polohy elektrody - laterální projekce.

Polohu elektrody následně kontrolujeme pomocí stereotaktického CT vyšetření, jehož cílem je i vyloučení pooperační komplikace, především krvácení (Obr.36 a 37).



Obr.36 Srovnání plánované a reálné polohy implantované elektrody - axiální CT scan



Obr.37 Srovnání plánované a reálné polohy implantované elektrody - rekonstrukce v průběhu trajektorie implantované elektrody

Výsledky

Popsaná technika nevedla u žádného z nemocných ke vzniku hemoragické komplikace, vyžadující operační řešení. U jediného nemocného byl po nekomplikovaném operačním výkonu na kontrolním CT vyšetření bezprostředně po operaci prokázán asymptomatický subkortikální hematom o průměru 15 mm, který nebyl indikován k operačnímu výkonu.

Jako první parametr byla sledována poloha definitivní implantované elektrody ve vztahu k jednotlivým trajektoriím systému Micro Drive (Tab.5).

Tab.5 Lokalizace implantované definitivní stimulační elektrody na levé a pravé straně (první implantovaná)

LOKALIZACE¹	Levá strana (N=58)	Pravá strana (N=58)	p²
Centrální	43,1%	53,4%	0,353
Zadní	24,1%	25,9%	0,999
Přední	17,2%	13,8%	0,798
Laterální	12,1%	1,7%	0,061

Centrální - anatomická trajektorie odpovídala na pravé (nejprve implantované) straně definitivní implantované elektrodě u 53,4 % nemocných a na straně levé u 43,1 % nemocných. Tento rozdíl ovšem nedosahuje statistické významnosti (při hodnocení pomocí Fischerova exaktního testu), podobně jako rozdíly mezi počty implantovaných elektrod v dalších lokalizacích (centrální, zadní, přední, laterální), i když se vyšší podíl laterálních elektrod na levé straně ve srovnání se stranou pravou hladině statistické významnosti blíží.

Pozice implantovaných elektrod ve vztahu k jednotlivým portům systému Microdrive byla symetrická u 39,3 % nemocných. Tab.6 porovnává u nemocných s asymetricky implantovanými elektrodami (60,7 %) pozici definitivní elektrody na straně pravé a levé v rovině kolmé na dlouhou osu systému Microdrive. Jednotky posunu v řádu násobků 2,5 mm jsou dané vzdáleností jednotlivých portů systému Microdrive (Tab.6).

Tab.6 Vztah pravostranné a levostranné elektrody

Vzájemný vztah elektrod	Počet nemocných
posun o 2,5 mm dozadu	11
posun o 5 mm dozadu	2
posun o 2,5 mm laterálně	4
posun o 2,5 mm dopředu	12
posun o 2,5 mm mediálně	2
posun dopředu a laterálně o 2,5 mm	3
posun dozadu a laterálně o 2,5 mm	2
posun o 5 mm dopředu	1

Při hodnocení celého souboru byl medián délky záznamu odpovídajícího subthalamickému jádru při mikromonitoraci na pravé straně 3,5 mm (2,0 - 7,0 mm) a vlevo 4,0 mm (2,0 - 7,0 mm). U nemocných s definitivní elektrodou implantované v centrální – anatomické pozici se délka subthalamického záznamu pohybovala v rozmezí 2 - 5 mm vpravo (medián 3 mm) a 2 - 6 mm vlevo (medián 3,5 mm). Pokud trajektorie definitivní elektrody nebyla totožná s anatomickou, bylo rozmezí délky subthalamického záznamu vpravo 2 - 6 mm (medián 4 mm) a vlevo 2 - 7 mm (medián 4 mm). Přehled výsledků včetně statistického vyhodnocení ukazuje Tab.7.

Tab.7 Délka zachycené thalamické aktivity při mikromonitoraci a její srovnání mezi skupinou nemocných s implantovanou centrální elektrodou a elektrodami ostatními na straně pravé a levé

	Centrální vlevo	Jiná vlevo	p^2	Centrální vpravo	Jiná vpravo	p^2
Délka subthalamického záznamu	3,5 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 7,0)	0,337	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 6,0)	0,036

Statistické vyhodnocení délky subthalamické aktivity zachycené při mikroelektrodové monitoraci na první implantované pravé straně prokazuje významně odlišnou délku zachyceného záznamu při porovnání nemocných s finálně implantovanou centrální elektrodou a s finální elektrodou implantovanou v jiných lokalizacích (kratší záznam v centrální - anatomické elektrodě). U levostranných elektrod (implantovaných ve druhém pořadí) statistické vyhodnocení tento rozdíl neprokazuje.

Dále jsme srovnávali věk, trvání Parkinsonovy choroby a dobu trvání nežádoucích účinků terapie L DOPY u nemocných, kterým byla implantována stimulační elektroda v centrální – anatomické pozici se skupinou, kde byla finální poloha stimulační elektrody jiná (Tab.8).

Tab.8 Porovnání věku, trvání Parkinsonovy choroby a doby trvání nežádoucích účinků terapie L DOPA v závislosti na definitivní poloze implantované elektrody

PARAMETR	<i>Levá strana</i>			<i>Pravá strana</i>		
	Centrální	Jiná	p ²	Centrální	Jiná	p ²
Podíl žen	40,0%	27,3%	0,399	41,9%	22,2%	0,162
Věk (roky)	60 (47; 68)	62 (38; 74)	0,887	63 (50; 69)	60 (38; 74)	0,214
Trvání Parkinsonovy choroby (roky)	10 (5; 24)	11 (5; 22)	0,518	11 (7;19)	10 (5; 24)	0,452
Nežádoucí účinky terapie L DOPA (roky)	4 (1; 12)	4 (1; 13)	0,651	4 (1; 13)	4 (1; 11)	0,474

Statistické vyhodnocení rovněž neprokazuje významný rozdíl ve věku nemocných mezi skupinou nemocných s centrální elektrodou a skupinou, u kterých byla zvolena jiná než anatomická centrální trajektorie. Statistické vyhodnocení také neprokázalo delší dobu trvání Parkinsonovy choroby nebo vedlejších účinků terapie Levodopou u nemocných, u kterých byla implantována definitivní elektroda v jiné než anatomické trajektorii.

Druhou nejčastější použitou trajektorií pro implantaci definitivní elektrody byla po centrální – anatomické trajektorii trajektorie zadní. Ani mezi skupinou nemocných s implantovanou elektrodou v centrální (anatomické) a zadní poloze nebyl při porovnání výše uvedených parametrů prokázán statisticky významný rozdíl (Tab.9).

Tab.9 Porovnání věku, trvání Parkinsonovy choroby a doby trvání nežádoucích účinků terapie L DOPA mez skupinami s centrální a zadní elektrodou

PARAMETR ¹	<i>Levá strana</i>			<i>Pravá strana</i>		
	Centrální	Zadní	p ²	Centrální	Zadní	p ²
Podíl žen	40,0%	35,7%	0,999	41,9%	20,0%	0,195
Věk	60 (47; 68)	59 (38; 69)	0,409	63 (50; 69)	56 (38; 74)	0,119
Trvání Parkinsonovy choroby (roky)	10 (5; 24)	12 (5; 19)	0,496	11 (7;19)	10 (5; 22)	0,480
Nežádoucí účinky terapie L DOPA (roky)	4 (1; 12)	4,5 (1; 13)	0,965	4 (1; 13)	4 (1; 11)	0,329

Diskuze

Rozhodování o nutnosti elektrofyziologické monitorace nepochybně ovlivňují popisované diskrepance mezi polohou cílové struktury pro implantaci stimulační elektrody na základě různých technik přímého nebo nepřímého cílení (43,183). Dalším argumentem, podporujícím použití elektrofyziologické kontroly, je rozdíl v poloze cílové struktury, určené pomocí zobrazovacích metod, a finální lokalizací implantované elektrody určené na základě elektrofyziologických technik, včetně peroperační stimulace (43,229). Jako příklad je možné uvést sdělení Foerster a spolupracovníky, ve kterém výsledky peroperační elektrofyziologické monitorace (využití mikroelektrod, evokované potenciály a peroperační stimulace) modifikovaly operační výkon u 67 % ze 62 nemocných s thalamickými, pallidálními a subthalamickými elektrodami. Pro korektní interpretaci výsledků je ale nutné uvést, že se jedná o starší práci a sami autoři zdůrazňují stále zlepšující se možnosti neuroradiologických technik pro přesnější anatomickou lokalizaci cílové struktury (64).

Pro porovnání naplánované anatomické trajektorie a definitivní trajektorie pro implantaci stimulační elektrody do subthalamického jádra určené na základě elektrofyziologických technik zvolil Amirnovin se spolupracovníky metodiku srovnatelnou s výše popsanou. I když se technika použitá v souboru 40 nemocných se 70 elektrodami lišila od naší (zaváděli 3 paralelní mikroelektrody –přední, centrální – anatomická a zadní, vzdálené 2 mm), získaná data jsou srovnatelná. Vpravo byla definitivní elektroda implantována u 29 % nemocných v přední poloze, v centrální - anatomické poloze u 42 % nemocných a u 29 % nemocných

v zadní poloze. Vlevo byl podíl předních elektrod 35 %, centrálních -anatomických 39 % a 26 % definitivních elektrod bylo implantováno v poloze zadní. Je nutné uvést, že u oboustranných výkonů autoři jako první implantovali elektrodu levostrannou. Proto je překvapivý nižší počet anatomických - centrálních elektrod na první operované levé straně (4).

Podobně Bour se spolupracovníky porovnávali u různých cílových struktur polohu implantované stimulační elektrody s anatomickou centrální trajektorií. U subthalamických stimulací implantovali centrální elektrodu u 50 % nemocných. U nemocných se stimulací GPi pro dystonii nebo Parkinsonovu chorobu implantovali definitivní elektrodu v anatomické trajektorii u 57% nemocných. Záznam z mikroelektrod považovali především za vodítko pro volbu nejlepší trajektorie a oblasti k peroperační stimulaci. Při srovnání s vlastními výsledky považujeme za překvapivé zjištění, že pouze u 64 % subthalamických elektrod trajektorie definitivní elektrody odpovídala trajektorii s nejdelším záznamem subthalamické aktivity. Při stimulaci GPi trajektorie finální implantované elektrody odpovídala trajektorii s nejdelším záznamem z mikroelektrod u 61 % nemocných (31). V nedávné práci Recka byla definitivní elektroda zavedena v centrální – anatomické trajektorii u 73% nemocných. Při srovnání klinického výsledku nebyl mezi nemocnými s implantovanou centrální elektrodou a nemocnými s jinou než centrální elektrodou zjištěn významný rozdíl (168).

Hamid se spolupracovníky používali jinou techniku než výše uvedení autoři. Při monitoraci zaváděli jedinou mikrorekordingovou elektrodu. Pokud nebyly výsledky uspokojivé, elektroda byla odstraněna a znovu zavedena ve vzdálenosti 2 mm od první trajektorie. Autoři uvádějí, že identifikace subthalamické aktivity je snadnější na první operované straně (82).

Jednou z možných příčin rozdílu polohy cíle určeného na základě neuroradiologických technik a podle výsledků elektrofyziologických technik může být posun mozku v průběhu operace, přesněji řečeno v období mezi plánovacím vyšetřením a ukončením implantace intracerebrálních elektrod. Posun mozku (brain shift) nebo jeho pokles (brain sink) může být způsoben nejen ztrátou mozkomíšního mozku s následným vznikem pneumocefalu, ale také pohybem mozkové hmoty ve směru gravitace v závislosti na poloze hlavy a deformací mozku při zavádění dočasných monitorovacích elektrod nebo elektrody definitivní (161). Do úvahy je nutné ovšem vzít i jiné příčiny, jako je přesnost různých radiologických technik, distorze MRI obrazu, mechanická nepřesnost systému, možnost dislokace stereotaktického rámu a problémy s interpretací získaných dat. Navíc anatomická poloha subthalamického jádra nemusí zcela exaktně odpovídat uváděnému rozmezí stereotaktických koordinát ve vztahu

k AC PC linii. Daniluk se spoluautory při hodnocení variability koordinát subthalamického jádra prokázali, že laterální koordináta subthalamického jádra se pohybuje v rozmezí 8,7 - 14,5 mm, předozadní od 3,5 mm za středem interkomisurální linie po 0,5 mm před tímto bodem a vertikální koordináta od 1,3 do 6 mm pod středem interkomisurální linie. Laterální souřadnice významně korelovala s šířkou III. komory (45). Možnou příčinou uvedené variability může být i složitější embryonální původ subthalamického jádra. Vývoj jeho mediální části je odvozen od laterálního hypothalamu, zatímco laterální část je spojena s vývojem pallida (14).

Průměrné hodnoty koordinát subthalamického jádra ve vztahu AC - PC linii stanovené u thajských nemocných na základě několika různých technik jsou 11,5 mm laterálně, 3,5 mm za a 5,0 pod středem interkomisurální linie, což je pouze minimální rozdíl proti koordinátám rutinně užívaných u našich nemocných (s jedinou výjimkou evropského původu) (144). Významnou pravolevou odlišnost velikosti a orientace subthalamického jádra při hodnocení předozadní a laterální polohy struktury popsali Patel se spolupracovníky (160).

Protože nepřímé techniky vycházejí ze vztahu cíle k přední a zadní komisurě, posunem těchto vztažných struktur v průběhu stereotaktické operace se zabývala řada autorů. Miyagi se spolupracovníky prokazují větší stupeň posunu přední a zadní komisury u nemocných s oboustranně implantovanými elektrodami než po jednostranné implantaci stimulační elektrody. Střední hodnota posunu přední komisury u nemocných s jednostrannou stimulací byla 1,2 mm a při bilaterální implantaci 2,2 mm. Střední hodnota posunu zadní komisury byla podstatně menší - 0,7 mm u jednostranných implantátů a 1,0 mm při oboustranné implantaci. Podle autorů v průběhu implantace první elektrody dochází ke vniknutí vzduchu do nitrolebí s možným posunem mozku kontralaterálně. Při implantaci druhostranné elektrody je tento laterální posun vyrovnán vstupem vzduchu z druhé strany. Navíc při vstupu vzduchu do nitrolebí dochází také k posunu mozku směrem dolů (okcipitálně při poloze nemocného na zádech) (136). Pokud se tyto závěry vztáhnou k implantaci subthalamických elektrod s první implantací vpravo, podíl elektrod implantovaných v laterální nebo zadní pozici na levé straně by měl převyšovat stranu pravou. I když námi získané výsledky skutečně prokazují na levé straně vyšší podíl definitivních elektrod implantovaných v laterální poloze, tento rozdíl nedosahuje statistické významnosti. I podle Petersena se spolupracovníky je posun zadní komisury méně výrazný než přední. Ovšem nízké hodnoty posunu pro obě komisury (přední $-0,4 \pm 0,6$ mm a zadní $-0,2 \pm 0,7$ mm) je nutné srovnat s velikostí voxelu sekvence použité pro plánování (1,2 mm) a tloušťkou implantované elektrody (161). Ovšem rozmezí

posunu přední (-5,6 – 1 mm) i zadní komisury (-1,7 - 0,5 mm) zjištěné Eliasem se spolupracovníky převyšuje hodnoty ve výše citovaných sděleních. Autoři dále prokazují významnou korelaci mezi rozsahem pooperačního pneumocefalu a posunem přední komisury, ovšem vztah doby trvání operace k rozsahu pneumocefalu nebo stupni posunu mozku nebyl potvrzen (56).

Podobně Sloty se spolupracovníky nepotvrzují vztah délky operace a rozsahu pooperačního pneumocefalu. Podle autorů k rozhodujícímu vstupu vzduchu do nitrolebí dochází v časné fázi po otevření tvrdé pleny. Analýza vztahu objemu vzduchu k posunu elektrody nepotvrdila korelaci mezi množstvím vzduchu v nitrolebí a posunem elektrody (188). Winkler se spolupracovníky studovali vztah posunu frontálního kortexu a subthalamického jádra pomocí sofistikované techniky tkáňové deformace, podle které posunu frontálních subkortikálních struktur o 12 mm odpovídal posun subthalamického jádra o 2 mm. Výsledky autor doložil i pomocí dat z elektrofyziologické monitorace (225).

Protože jsme u všech nemocných jako první implantovali pravostrannou elektrodu, bylo by možné díky vstupu vzduchu do nitrolebí, ztrátě mozkomíšního moku a následnému posunu mozku očekávat na levé straně nižší počet centrálních trajektorií (31). Získané výsledky sice tento rozdíl potvrzují, ale statistická analýza neprokazuje jeho významnost. Podobně je možné za předpokladu pooperačního posunu mozkových hmot ve směru gravitace (tedy dozadu) na levé straně očekávat větší podíl zadních trajektorií definitivní elektrody (posun anatomických struktur dozadu) a menší podíl elektrod v pozici přední. Ani tento předpoklad není statistickým vyhodnocením výsledků potvrzen. Provedené jednoduché srovnání tedy nepotvrzuje, že posun mozku je jedinou příčinou rozdílu mezi anatomickým a elektrofyziologickým cílem.

Další možnou příčinou diskrepance mezi anatomickým cílem a cílem určeným pomocí elektrofyziologické monitorace mohou být strukturální změny nucleus subthalamicus při progredujícím degenerativním onemocnění a s narůstajícím věkem nemocného. Za tohoto předpokladu by bylo možné očekávat častější implantaci stimulační elektrody do anatomického cíle u mladších nemocných a nemocných s kratším trváním choroby. Analýza souboru ovšem neprokázala rozdíl ve věku u nemocných s implantovanou centrální elektrodou a elektrodami ostatními. I když doba trvání nežádoucích účinků L DOPA nemusí odrážet pouze pokročilost základního onemocnění, statistické vyhodnocení rozdíl v době trvání nežádoucích účinků terapie L DOPA mezi skupinou nemocných s centrální elektrodou a ostatními nemocnými také neprokázalo.

Při další analýze jsme srovnávali délku elektrofyziologického záznamu odpovídajícího nucleus subthalamicus u nemocných s elektrodou implantovanou v centrální pozici s nemocnými, kde byl nejdelší záznam zachycen v jiné trajektorii než anatomické. Pokud by vyhodnocení prokázalo, že délka subthalamické aktivity je u nemocných s elektrodami implantovanými v jiné než anatomické pozici významně nižší než u skupiny s elektrodou v centrální trajektorii, nabízí se jako možné vysvětlení i nekorektní volba anatomického cíle nebo odchylka stereotaktického systému od zvolené trajektorie daná například jeho nepřesností. Tato situace byla ovšem statistickou analýzou vyloučena na obou stranách.

S přihlédnutím ke způsobu měření (kroky 1 a 0,5 mm) a statistickému vyhodnocení (užití mediánu) délka změřené subthalamické aktivity přibližně odpovídá datům od jiných autorů (střední hodnoty podle Hamida se spoluautory 4,65 mm a McClellanda III se spoluautory 4,5 mm) (82,130).

Pokud se týče bezpečnosti použití systému mikroelektrod z hlediska hemoragických komplikací, data prokazující nízké riziko nitrolebního krvácení při elektrofyziologické monitoraci pomocí mikroelektrod prezentuje Palur (0,4 % hemoragických komplikací při užití mikroelektrod a 0,2 % bez jejich využití) (155). V práci Sansura se spolupracovníky je sice četnost krvácení u nemocných s peroperační mikromonitorací (3,4 %) čtyřnásobná ve srovnání s operacemi bez využití této techniky (0,75 %), ovšem nízký počet intrakraniálních hemoragií i v rozsáhlém souboru 259 nemocných s různými typy výkonů (lezionální i stimulační) validitu statistického vyhodnocení oslabuje (175). Podobná data publikoval také Gorgulho (četnost hemoragií 2,9 % u nemocných s mikromonitorací ve srovnání s 1,4 % bez mikromonitorace) (71).

Z autorů, jejichž výsledky upozorňují na možnost vyššího rizika nitrolební hemoragie u nemocných s mikrorecordingem, je nutné zmínit práci Harize se spolupracovníky. Tito autoři u nemocných s mikroelektrodovou monitorací prokazují pětinašobně vyšší pravděpodobnost hemoragické komplikace (83). Rozsáhlá práce Zrinza se spolupracovníky zahrnovala mimo vlastních zkušeností se skupinou 214 nemocných (implantace bez využití mikroelektrod) také systematický přehled literatury mladší 10 let, zabývající se problematikou hemoragických komplikací u nemocných po funkčních stereotaktických i lezionálních výkonech. Na základě vlastního souboru a obšírné literární analýzy autoři uvádějí, že četnost hemoragických komplikací je při užití techniky bez mikromonitorace (image guided a image verified) nižší. Jak ovšem autoři také korektně uvádějí, mimo použití mikroelektrod není možné ignorovat ani jiné faktory, jako je věk, hypertenze, protidestičková nebo

antikoagulační terapie a průchod trajektorie přes sulcus nebo mozkovou komoru (231,153). Navíc autory zpracovaný literární přehled zahrnuje stimulační i lezionální výkony a například Xiaowu se spolupracovníky v velmi rozsáhlém souboru popisují, že četnost hemoragických komplikací je 5,4 krát vyšší u lezionálních výkonů než u stimulačních (226). I když jiní autoři vyšší četnost hemoragických komplikací u nemocných po lezionálních výkonech neprokazují (29), zahrnutí lezionálních výkonů mohlo četnost hemoragických komplikací zvýšit. Výše uvedeným literárním datům odpovídají i naše výsledky- jeden asymptomatický intracerebrální hematoma na 116 elektrod u 58 nemocných - 0,8, resp 1,6 %.

Při diskuzi o úloze peroperační elektrofyziologické monitorace nelze zanedbat ani možnost včasné detekce chirurgického problému. Jedná se například o dislokaci stereotaktického rámu po provedení plánovací studie, chybu při plánování cílové struktury nebo při nastavení stereotaktického systému. Ve všech případech je při peroperační monitoraci zjišťován nález zcela odlišný od předpokládaného při lokalizaci elektrody. Varovným nálezem je náhlý vznik elektrofyziologického ticha, který může signalizovat intracerebrální krvácení (210).

I když Kopell uvedl, že neexistují studie srovnávající klinické výsledky subthalamické stimulace s využitím a bez využití microrecordingu (105), je nyní možné jako protipříklad uvést práce Starra se spolupracovníky. Autoři srovnávají výsledky frameless techniky implantace stimulačních elektrod v prostředí MRI scanneru bez mikrorecordingu s daty stejné autorské skupiny získanými při stereotaktické implantaci subthalamických elektrod s využitím peroperační elektrofyziologie z r.2002. Podle autorů jsou z hlediska klinického výsledku obě techniky srovnatelné (192,193). Dále je možné citovat nedávno publikovanou práci Recka se spolupracovníky. Autoři porovnávali klinické výsledky subthalamické stimulace ve skupině 32 nemocných s Parkinsonovou chorobou a využitím mikroelektrod a peroperační stimulace a 10 nemocných, u nichž byla využita pouze peroperační stimulace. Klinické výsledky hodnocené pomocí UPDRS III byly lepší u nemocných s mikrorecordingem (168).

3.1.10 Klinické výsledky subthalamické stimulace

Klinický přínos subthalamické stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou prokazují velmi rozsáhlá literární data.

Retrospektivní studie Kleiner–Fishmana se spoluautory shrnuje výsledky publikací z let 1993 – 2004 vyhledaných z databází Medline a Ovid. Oboustranná subthalamická stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou pozitivně ovlivňuje L DOPA responzibilitu

motorické příznaky, ovšem nebrání progresi neurodegenerativního onemocnění a neovlivňuje výskyt axiálních L - DOPA neresponzivních příznaků. Autoři shrnují i popisované nežádoucí efekty výkonu, jako je možné zhoršení chůze a řeči, neuropsychiatrické potíže, apraxie otevření očních víček, přibývání na váze a stimulací indukované dyskinézy. Při hodnocení kvality života autoři prokazují 50 % zlepšení (103).

Podobná literární rešerše v databázi Pubmed provedená Hamanim se spolupracovníky (klíčová slova subthalamic, nucleus a stimulation) identifikovala 624 odpovídajících prací publikovaných v letech 1996 až 2003. Do vlastní studie přínosu a negativních účinků subthalamické stimulace autoři ovšem zahrnuli pouze původní neduplikované popisy nemocných se subthalamickou stimulací pro Parkinsonovu chorobu, tedy 38 prací ze 34 center ve 13 zemích, zahrnujících 471 nemocných s oboustrannou subthalamickou stimulací. Při hodnocení pomocí UPDRS se motorické skóre ve stavu off medikace hodnocené s odstupem 6 měsíců od operace zlepšilo ve srovnání s předoperačním stavem o 50 %, po 12 měsících o 56 % a 5 let po operaci trvalo zlepšení o 49 %. S odstupem 12 měsíců po operaci bylo popsáno střední zlepšení tremoru o 81 %, rigidity o 63 %, bradykinézy o 52 %, chůze o 64 % a posturální instability o 69 %. Redukce dyskinéz dosáhla s odstupem 12 měsíců po operaci 94 % a ve stejném odstupu od výkony bylo dosaženo redukce ekvivalentu dávky Levodopy o 52 % (79).

Pro porovnání efektu optimálně nastavené medikamentózní terapie a stereotaktické neurostimulace Weaver se spolupracovníky randomizovali 255 nemocných s Parkinsonovou chorobou (Hoehn a Yahr ≥ 2 bez medikace, 25 % starších než 70 let) do skupiny chirurgické a medikamentózní léčby. Oboustranná subthalamická stimulace byla indikovaná u 60 pacientů a bilaterální stimulace GPi u 61 nemocných. Do skupiny optimální farmakologické terapie bylo zařazeno 134 nemocných. Primárním kritériem byla doba strávená v „on“ stavu, s dobrou kontrolou hybnosti, bez omezení motoriky a obtěžujících dyskinéz, hodnocená podle motorických deníků nemocného. Sekundárními kritérii byla kvalita života, neurokognitivní funkce a nežádoucí účinky léčby.

Při vyhodnocení výsledků léčby s odstupem 6 měsíců získali nemocní s hlubokou mozkovou stimulací v průměru 4,6 hodiny dobré pohybové kontroly bez komplikujících dyskinéz ve srovnání s 0 hodinami ve skupině nemocných s medikamentózní terapií. Klinicky významné zlepšení motorických funkcí bylo prokázáno u 71% nemocných s hlubokou mozkovou stimulací a u 32% medikamentózně léčených nemocných. Hodnocení kvality života prokázalo po stimulační terapii významné zlepšení ve většině hodnocených oblastí. Na druhé straně autoři u nemocných s DBS při srovnání s medikamentózní léčbou prokázali

deterioraci v některých oblastech zpracování informací. Ve skupině operovaných nemocných bylo také popsáno 39 nežádoucích událostí ve vztahu k operaci a 1 úmrtí pro intracerebrální hematom (220).

Do jiné randomizované studie z z.2006 bylo zařazeno 156 nemocných s pokročilou Parkinsonovou chorobou s těžkými motorickými příznaky. Autoři srovnávali efekt subthalamické stimulace s farmakoterapií s výsledky samotné medikamentózní terapie. Hodnocení kvality života s odstupem 6 měsíců po operaci prokázalo, že stimulace vede k výraznějšímu zlepšení především v oblasti mobility, aktivit denního života, emočního komfortu, pocitu stigmatizace a tělesného dyskomfortu. Pozitivní efekt stimulace prokázalo i hodnocení motorických funkcí pomocí dotazníku UPDRS. Závažné nežádoucí účinky léčby byly častěji pozorovány u nemocných se stimulátory (13%) ve srovnání s medikamentózně léčenou skupinou (4%), i když celková četnost nežádoucích účinků léčby byla vyšší ve skupině medikamentózně léčených nemocných (64 a 50 %) (50).

Výsledkům uvedených souhrnných prací a randomizovaných studií odpovídají i práce popisující různě rozsáhlé soubory z jednotlivých center. Liang se spolupracovníky prokazují v souboru 27 nemocných s Parkinsonovou chorobou s odstupem 12 měsíců zlepšení výsledku UPDRS ve stavu medication-off o 37%. Dopaminergní medikace byla v průběhu prvního roku snížena o 35,3%. Průměrná doba redukce trvání off stavu byla rok po operaci přibližně 40 %. Redukce tíže dyskinéz rok po operaci dosahovala 88,6% a při posledním vyšetření 68,8%, což znamená mírný pokles efektu stimulace v čase (113). Podobně Shin u operovaných nemocných popisuje s odstupem 1 roku po operaci výrazné zlepšení v motorické subškále UPDRS (57 %) (178).

I když je subthalamická stimulace prováděna dvakrát častěji u mužů než u žen (jak ukazují i vlastní data), v nedávno publikovaném sdělení prokazují Hariz se spolupracovníky srovnatelný stupeň motorického zlepšení u žen i mužů. Zlepšení kvality života bylo u žen výraznější než u mužů, ovšem příčinou může být i výraznější předoperační postižení při dyskinézách a obecně větší postižení hybnosti právě u žen (85).

Z hlediska srovnání efektu stimulace různých cílových struktur u nemocných s Parkinsonovou chorobou je možné zmínit práci Mora se spolupracovníky. Autoři porovnávali dlouhodobé výsledky pallidální a subthalamické stimulace (doba sledování 5 - 6 let) ve skupině 35 nemocných se subthalamickou stimulací a 16 nemocných se stimulací GPi. Subthalamická i pallidální stimulace vedla k výraznému zlepšení dyskinéz a aktivit denního života. Efekt subthalamické stimulace při hodnocení pomocí motorického subskóre UPDRS

převyšoval účinek stimulace GPi. Podobně byla významná redukce antiparkinsonské medikace možná pouze u nemocných se subthalamickou stimulací, ovšem u nemocných se subthalamickou stimulací byly také častější nežádoucí účinky(140).

Efekt subthalamické a pallidální stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou srovnávali v multicentrické, randomizované studii Weaver se spolupracovníky. Primárním cílem studie bylo srovnání motorického efektu stimulace ve fázi off medication/ on stimulation. Sekundárním cílem studie bylo porovnání vlivu stimulace na kvalitu života a kognitivní funkce. Hodnocení výsledků s odstupem 36 měsíců po plánovaném výkonu prokázalo stabilní pozitivní efekt stimulace na motorické funkce při stimulaci obou cílových struktur. Ovšem hodnocení efektu stimulace na kognitivní funkce prokázalo rychlejší deterioraci při subthalamické stimulaci (221). Dále je možné uvést studii Oderkerkena se spolupracovníky (65 nemocných s oboustrannou stimulací pallida a 63 a bilaterální subthalamickou stimulací), která naznačuje, že subthalamické jádro by mělo být u nemocných s pokročilou Parkinsonovou chorobou preferovaným cílem (146).

Při hodnocení výsledků hluboké mozkové stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou v dlouhodobém horizontu je nutné vzít do úvahy, že Parkinsonova choroba je progresivní neurodegenerativní onemocnění. Navíc se v průběhu onemocnění u většiny nemocných postupně rozvíjejí významné příznaky, nereagující na podávání L DOPA ani na subthalamickou stimulaci, jak je uvedeno například v subkapitole o stimulaci pedunkulopontinního jádra. Z hlediska efektu stimulace u nemocných s velmi dlouhou dobou trvání onemocnění je zajímavé sdělení, v němž Merola se spolupracovníky popisují skupinu 19 nemocných s velmi časným začátkem Parkinsonovy choroby, kterým byla subthalamická stimulace implantována po více než 20 letech trvání nemoci. Výsledky stimulační terapie byly navíc hodnoceny s průměrným odstupem 30 let od začátku onemocnění. I přes zavedenou stimulaci autoři prokazují u 64% nemocných rozvoj pádů, dysfagii u 86% nemocných, inkontinenci moči u 57% nemocných a demenci u 43% nemocných. Progresivní horšení motorické symptomatologie bylo pozorováno také ve stavu „medikace on“ / „stimulace on“ včetně redukce synergismu medikace a stimulace, ovšem určitý efekt medikace i stimulace trval. Při neuropsychologickém sledování byl rovněž přítomen postupný pokles výkonu ve všech kognitivních doménách. Počáteční postižení exekutivních funkcí bylo následováno postižením řeči, myšlení a paměti. Ve skupině dlouhodobě sledovaných nemocných byla také vyšší četnost axiálních příznaků a příznaků neresponzibilních na L DOPU (134).

Vliv subthalamické stimulace na mortalitu u nemocných s Parkinsonovou chorobou sledovali Schüpbach se spolupracovníky. Ze souboru 171 nemocných s průměrnou dobou

sledování 41 měsíců zemřelo v odstupu 8 - 83 měsíců po operaci 16 nemocných. Jediným prediktivním faktorem pro zvýšené riziko úmrtí v pooperačním období byla nižší kognitivní výkonnost před operací (181).

Získané klinické výsledky je možné srovnat i s výsledky skupin, využívajících pro implantaci intracerebrálních elektrod do nucleus subthalamicus frameless neuronavigační techniku (například systém NexFrame). Jako příklad je možné uvést práci Brontë-Stewart se spolupracovníky, kteří hodnotili klinickou účinnost subthalamické stimulace implantované s využitím bezrámového neuronavigačního systému ve skupině 31 nemocných s Parkinsonovou chorobou. Zlepšení v UPRDS III bylo 58 %, což je srovnatelné s výsledky rámových technik. Podobně lze srovnat i střední redukci medikace, která byla 50 % (36).

3.1.11 Závěry a perspektivy dalšího vývoje

V současné době probíhá diskuse mezi autory, kteří považují intraoperační monitoraci za nutnou součást funkčního stereotaktického výkonu, a autory, kteří považují za dostatečnou neuroradiologickou lokalizaci cílové struktury. Vlastní data prokazující nutnost korekce anatomické trajektorie při detailním cílení standardní struktury podporují variantu použití elektrofyziologické monitorace. Navíc perspektiva použití dalších cílových struktur a nutnost jejich funkční analýzy favorizuje spíše užití peroperační elektrofyziologie. Za protiargument nepovažujeme ani rozvoj neuroradiologických technik s lepším určením cílové struktury.

Alternativou stimulace hlubokých mozkových struktur může být také stimulace primárního mozkového kortexu, prováděná elektrodou implantovanou extradurálně kontralaterálně ke straně výraznějšího postižení. Bentivoglio se spolupracovníky při stimulaci primárního motorického kortexu s odstupem 1 roku po operaci popisují pokles hodnot motorického subskóre UPDRS v rozmezí 13,3 – 19,9 % (tedy méně výrazné než po hluboké mozkové stimulaci). I při jednostranné stimulaci je efekt na motoriku překvapivě oboustranný. Pozitivní efekt stimulace na motoriku vede i ke zlepšení života (21). Při srovnání efektu a rizik tohoto extracerebrálního výkonu a hluboké mozkové stimulace by bylo výkon možné zvážit především u nemocných rizikových z hlediska intrakraniálního krvácení a dominující jednostrannou symptomatologií. Jiným perspektivním směrem je současná stimulace více intracerebrálních struktur (například nucleus subthalamicus a pedunkulopontinní jádro pro ovlivnění různých skupin příznaků) především u nemocných s příznaky, které nejsou kontrolovatelné subthalamickou stimulací. S tímto souvisí i vývoj a použití vhodných typů elektrod pro různé cíle a speciálních multikanálových

generátorů. Perspektivní je také stimulace struktur bílé hmoty (například stimulace subthalamické oblasti u Parkinsonovy choroby a snad také u esenciálního třesu) (179). Četnost nutných výměn baterií redukuje využití dobíjitelných generátorů.

Miniaturizace generátorů povede k vytvoření systémů, které nevyžadují použití spojovacích kabelů mezi intrakraniálními elektrodami a generátorem. Za hlavní pozitivní výsledek tohoto vývoje považujeme především snížení četnosti infekčních komplikací a narušení kožního krytu nad implantovanými systémy. Další perspektivou jsou i změny v současnosti používaných stimulačních postupů – například úpravy tvaru stimulační vlny, stimulace on demand a nepravidelná stimulace (35). Podobně jako u nemocných s farmakorezistentní epilepsií je možné zmínit i stimulatory, využívající systémy uzavřených kliček se zpětnou vazbou (Closed loop feedback systems), které automaticky upravují parametry stimulace na základě snímání elektrické aktivity z hlubokých struktur mozku.

Z výzkumného hlediska je dále možné zmínit systémy WINCS (Wireless Instantaneous Neurotransmitter Concentration System), které umožňují monitoraci intracerebrálních hladin neurotransmiterů (například dopamin, serotonin, adenosin) v reálném čase. Mimo studia mechanismů odpovědných za efekt hluboké mozkové stimulace je perspektivou zpětná vazba hladin transmitterů a stimulačních parametrů (180).

3.1.12 Literatura

1. Abosch A, Yacoub E, Ugurbil K, Harel N. An assesment of current brain targets for deep brain stimulation surgery with susceptibility weighted imaging at 7 T. *Neurosurgery* 2010; 67: 1745 - 1756.
2. Acar F, Miller JP, Berk MC, Anderson G, Burchiel KJ. Safety of anterior commissure-posterior commissure-based target calculation of the subthalamic nucleus in functional stereotactic procedures. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; 85: 287-91.
3. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez.Oroz MC, Juncos JL, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson ´s disease : initial and long term response. *Brain* 2005; 128: 570 – 83.
4. Amirnovin R, Williams ZM, Cosgrove GR, Eskandar EN. Experience with microelectrode guided subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2006; 58(Suppl 1): 96 - 102.
5. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, Eltahawy H, Hoque T, Saint Cyr J, Lozano AM. Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson ´s disease. *Neurosurgery* 2008; 62(Suppl 2): 875 - 73.
6. Awan NR, Lozano A, Hamani C. Deep brain stimulation: current and future perspectives. *Neurosurg Focus* 2007; 27: 1 - 8.
7. Azzouz M, Martin-Rendon E, Barber RD, Mitrophanous KA, Carter EE, Dohol JB, Kingsman SM, Kingsman AJ, Mazarakis ND. Multicistronic lentiviral vector-mediated striatal gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase, tyrosine hydroxylase, and GTP cyclohydrolase i induces sustained transgene expression, dopamine production, and functional improvement in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience* 2002; 22: 10302–10312.
8. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutson E, Martensson A, Sedvall G, Seiger A, Olson L. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg* 1985; 62: 169 - 73.
9. Baláž M., Rektor I. Chirurgická terapie extrapyramidových onemocnění. *Neurol.pro praxi* 2009; 10: 348 - 52.
10. Bareš M. Parkinsonova nemoc - diagnostika, klinické příznaky .*Neurol. pro praxi* 2001; 2: 22 - 25.
11. Barker RA. Parkinson's disease and growth factors - are they the answer? *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3): S181-4.
12. Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y et al. Treatment of advanced Parkinson´s disease by posterior GPi pallidotomy: 1 yers results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40: 355 - 66.
13. Bartus RT, Herzog CD, Chu Z, Wilson A, Brown L, Siffert J, Johnson EM Jr, Olanow CW, Muflon EJ, Kordower JH. Bioactivity of AAV2-neurturin gene therapy (CERE-120): differences between Parkinson's disease and nonhuman primate brains. *Movement Disord* 2011; 26: 27–36.
14. Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Phillipon J, Cornu P. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson ´s disease by

- using three dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000; 92: 615 - 625.
15. Benabid AL, Chabardès S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year? *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 623-30.
 16. Benabid AL, Chabardès S, Torres N, Piallat B, Krack B, Fraix V, Pollak P. Functional neurosurgery for movement disorders : a historical perspective. *Prog Brain Res* 2009; 175: 379-91.
 17. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344-6.
 18. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffman D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson 's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 76 – 84..
 19. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollack P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *J Neurosurg* 2002; 97: 1167 – 72.
 20. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement disorders* 2002; 17(Suppl 3): S145-149.
 21. Bentivoglio AR, Fasano A, Piano C, Soleti F, Daniele A, Zinno M, Piccininni C, De Simone C, Policicchio D, Tufo T, Cioni B. Unilateral extradural motor cortex stimulation is safe and improves Parkinson disease at 1 year. *Neurosurgery* 2012; 71: 815 – 215.
 22. Bergman H, Wichmann, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436 - 38.
 23. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, Kopell B. Complications of deep brain stimulation surgery *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 73-78.
 24. Bekar L, Libionka W, Tian GF, Xu Q, Torrez A, Wang X, Lovatt D, Williams E, Takano T, Schnerrmann J, Bakos R, Nedergaard M. Adenosine is crucial for deep brain stimulation - mediated attenuation of tremor. *Nat Med* 2008; 14: 75 - 80.
 25. Bhatia S, Zhang K, Oh M, Angle C, Whiting D. Infections and hardware salvage after deep brain stimulation surgery: a single- center study and review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88: 147 - 55.
 26. Binder DK, Rau G, Starr PA. Haemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 28-31.
 27. Blomstedt F, Fytagoridis A, Astrom M, Linder J, Forsgren L, Hariz MI. Unilateral caudal zona incerta deep brain stimulation for Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 1062 – 66.
 28. Blomstedt P, Hariz M. Hardware - related complications of deep brain stimulation : a ten years experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 1061-4.
 29. Blomstedt P, Hariz MI. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 72-81.

30. Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease : clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 461 - 471.
31. Bour LJ, Contarino MF, Foncke EM, de Bie RM, van der Munckhof P, Speelman JD, Schuurman PR. Long - term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in Stn and GPi. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2010; 152: 2069 - 77.
32. Boviatsis EJ, Starinou LC, Themistocleus M, Kouvialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta Neurochir(Wien)* 2010; 152: 2053-62.
33. Brazzini A, Cantella R, De la Cruz A, Yupanqui J, León C, Jorquiera T, Brazzini M, Ortega M, Saenz LN. Intraarterial autologous implantation of adult stem cells for patients with Parkinson disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 443-51.
34. Brice J, McLellan L. Suppression of intention tremor by contingent deep brain stimulation. *Lancet* 1980; 1: 1221 – 2.
35. Brocker DT, Swan BD, Turner DA, Gross RE, Tatter SB, Koop MM, Bronte – Stewart H, Grill WM. Improved efficacy of temporally non regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013; 239: 60-7.
36. Brontë-Stewart H Louie S, Batya S, Henderson JM. Clinical motor outcome of bilateral subthalamic nucleus deep-brain stimulation for Parkinson's disease using image-guided frameless stereotaxy. *Neurosurgery* 2010; 67: 1088-93.
37. Burdick AP, Okun MS, Haq IU, Ward HE, Bova F, Jacobson CE, Bowers D, Zeilman P, Foote KD. Prevalence of Twiddlers syndrome as a cause of deep brain stimulation hardware failure. *Stereotact Funct. Neurosurg* 2010; 88: 353 - 9.
38. Caparros -Lefebvre D., Blond S, Nguyen JP, Pollak P, Benabib AL. Chronic deep brain stimulation for movement disorders. In Cohadon F (Editor in Chief) et al. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* Wien New York: Springer Verlag; 1999: 63 - 136.
39. Constantoyannis C, Berk C, Honey CR, Mendez I, Brownstone RM Reducing hardware – related complications of deep brain stimulation. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 194 – 200.
40. Cooper IS. Ligation of the anterior chorioidal artery for involuntary movements of Parkinsonism. *Arch Neurol* 1956; 75: 36 - 48.
41. Cooper IS, Upton AR, Amin I. Chronic cerebellar stimulation (CCS) and deep brain stimulation (DBS) in involuntary movement disorders. *Appl Neurophysiol* 1982; 45: 209 - 17.
42. Cotzias GC, van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374 - 9.
43. Cuny E, Guehl D, Burbaud P, Gross C, Dousset V, Rougier A. Lack of agreement between direct magnetic resonance imaging and statistical determination of a subthalamic target : the role of electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2002; 97: 591 – 597.
44. Čihák R. *Anatomie 3.* Praha: Grada Publishing; 1997.
45. Daniluk S, G Davies K, Ellias SA, Novak P, Nazzaro JM. Assessment of the variability in the anatomical position of the subthalamic nucleus among patients with advanced Parkinson's disease using magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir(Wien)* 2010; 152: 201 - 210.
46. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin* 2008; 86: 109-127.

47. Denyer R, Douglas MR. Gene Therapy for Parkinson's Disease Review Article. *Parkinson's Disease* Volume 2012; dostupný z <http://dx.doi.org/10.1155/2012/757305>.
48. DeSalles AA, Frighetto L, Behnke E, Sinha S, Tseng L, Torres R, Lee M, Cabatan – Awang C, Frysinger R. Functional neurosurgery in the MRI environment. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47: 284 – 289.
49. Deuschl G, Herzog J, Kleiner- Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, Rodriguez Oros M, Tamma F, Troster AI, Vitek JL, Volkman J, Voon V. Deep brain stimulation postoperative issues. *Movement Disorders* 2006; 21(Suppl 14): S219 - 237.
50. Deuschl G, Schade- Brittinger C, Krack P, Volkman J, Schafer H, Botel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Zimmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J. A randomised trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896 - 908.
51. Duffner F, Schiffbauer H, Breit S, Friese S, Freudenstein D. Relevance of image fusion for target point determination in functional neurosurgery. *Acta Neurochirurgica* 2002; 144: 445 – 451.
52. Ducharme S, Flaherty AW, Steiner SJ, Dougherty DD, Morales OG. Temporary interruption of deep brain stimulation for Parkinson's disease during outpatient electroconvulsive therapy for major depression: a novel treatment strategy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 194 - 7.
53. During MJ, Kaplitt MG, Stern MB, Eidelberg D. Subthalamic GAD gene transfer in Parkinson disease patients who are candidates for deep brain stimulation. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1589 - 91.
54. Dvořák M, Nádvořík P, Šramka M. Příspěvek k oboustranné stereotaktické operaci pro parkinsonismus. *Čs Neurol Neurochir* 1973; 36: 342 - 5.
55. Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, Starr P, Larson P, Bankiewicz KS, Aminoff MJ. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1980–1983.
56. Elias WJ, Fu KM, Frysinger RC. Cortical and subcortical brain shift during stereotactic procedures. *J Neurosurg* 2007; 107: 983- 988.
57. Elias WJ, Sansur CA, Frysinger RC. Sulcal and ventricular trajectories in stereotactic surgery. *J Neurosurg* 2009; 110: 201 – 207.
58. Ellis TM, Foote KD, Fernandez HH, Sudhyadhom A, Rodriguez RL, Zeilman P, Jacobson CE 4th, Okun MS. Reoperations for suboptimal outcomes after deep brain stimulation surgery. *Neurosurgery* 2008; 63: 754 - 60.
59. Eskandar EN, Flaherty A, Cosgrove GR, Shinobu LA, Barker FG 2-nd. Surgery for Parkinson disease in the United States, 1996 to 2000: practice patterns, short-term outcomes, and hospital charges in a nationwide sample. *J Neurosurg* 2003; 99: 863 – 71.
60. Fahn S, Green PE, Tsai WY, Kao R, Eidelberg D. Double blind controlled trial of human embryonic dopaminergic tissue transplants in advanced Parkinson disease. *Clinical outcomes. Neurology* 1999, 52, 405.

61. Farris S, Giroux ML. Lead wire fracture associated with normal therapeutic impedance measurements in a patient with a Kinetra neurostimulator. *Neuromodulation: technology at the neural interface* 2010; 13: 65 - 67.
62. Feler C. Adrenal medullary grafting in the treatment of Parkinsonism. In: Gildenberg PG, Tasker RR(eds):*Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw – Hill; 1998: 1213 - 1216.
63. Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL, Palmer EP, Saint-Hilaire M, Shannon K, Penn R, Starr P, VanHorne C, Kott HS, Dempsey PK, Fischman AJ, Raineri R, Manhart C, Dinsmore J, Isacson O. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant* 2000; 9: 273-8.
64. Forster A, Eljamel MS, Varma TR, Tulley M, Latimer M. Audit of neurophysiological recording during movement disorder surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 154-6.
65. Fox MW, Ahlskog JE, Kelly PJ. Stereotactic thalamotomy for Parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1991; 75: 723 - 730.
66. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710–9.
67. Gabriel E, Nashold BS. Evolution of neuroablative surgery for involuntary movement disorders: a historical review. *Neurosurgery* 1998; 42: 575 – 91.
68. Gildenberg PL. Evolution of basal ganglia surgery for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 131 - 135.
69. Gill SS, Patel NK, Hotton GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M, Brooks DJ, Svendsen CN, Heywood P. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease, *Nature Medicine* 2003; 9: 589–595.
70. Goff LK, Jouve L, Melon C, Salin P. Rationale for targeting the thalamic center-median parafascicular complex in the surgical treatment of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 (Suppl 3): S167 - 70.
71. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 2005; 105: 888-896.
72. Grill WM, McIntyre CC. Extracellular excitation of central neurons: implications for the mechanisms of deep brain stimulation *Thalamus Rel Sys* 2001; 1: 269 - 77.
73. Gross RE, Krack P, Rodriguez - Oros MC, Rezai AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Movement Disord* 2006; 21(Suppl 16): S259 - 283.
74. Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* 2000; 22: 247–258.
75. Guiot G, Hardy J, Albe -Fessard D. Precise delimitation of the subcortical structures and identification of thalamic nuclei in man by stereotactic electrophysiology. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 1962; 5: 1- 18.
76. Guridi J, Obeso JA. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain* 2001; 124: 5–19.

77. Hallett M, Litvan I. Evaluation of surgery for Parkinson's disease : a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The Task Force for Surgery on Parkinson's Disease. *Neurology* 1999; 53: 1910 - 23.
78. Hamani C, Lozano AM. Hardware-related complications of deep brain stimulators : a review of the published literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 248- 51.
79. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2008; 62 (Suppl 2): 863-74.
80. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2003; 127: 4–20.
81. Hamel W, Schrader B, Weinert D, Herzog J, Muller D, Deuschl G, Volkmann J, Mehdorn HM. Technical complications in deep brain stimulation. *Zentralblatt Neurochir* 2002; 63: 124 – 7.
82. Hamid NA, Mitchell RD, Mocoft P, Westby GW, Milner J, Pall H. Targeting the subthalamic nucleus for deep brain stimulation: technical approach and fusion of pre- and postoperative MR images to define accuracy of lead placement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 409-414.
83. Hariz MI. Complications of DBS stimulation surgery. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 3): 162 – 166.
84. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo I. Deep brain stimulation between 1947- 87: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010 Aug 29(2), E1.
85. Hariz MI, Limousin P, Zrinzo L, Tripoliti E, Aviles- Osmos I, Jahanshahi M, Hamberg K, Foltynie T. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neuro Scand* 2013; 128: 281-85.
86. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 1916-23.
87. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Gangelberger RF. Physiological observations in stereotactic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* 1960; 83: 313 - 50.
88. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427–42.
89. Holloway KL, Gaede SE, Starr PA, Rosenow JM, Ramakrishnan V, Henderson JM. Frameless stereotaxy using bone fiducial markers for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2005; 103: 404 – 13.
90. Hornykiewicz O. Dopamin in the basal ganglia. *Brit Med Bull* 1973; 29: 182 – 187.
91. Chrastina J, Zbořilová E, Smrčka V, Nádvořník P. Renaissance stereotaktické léčby parkinsonského třesu. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 1996; 59/92: 265 – 68.
92. Chrastina J, Novák Z, Rektor I, Baláž M. Chirurgické komplikace systémů hluboké mozkové stimulace - příčiny a možnosti řešení. *Neurol. pro praxi* 2008; 9: 215-217.
93. Christine CW, Starr PA, Larson PS. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73:1662–1669),
94. Israel Z. Surgery for tremor. *IMAJ* 2003; 5: 727 – 30.

95. Jankowski PF, Lessig S, Nguyen AD, Barba D. Delayed cerebritis after bilateral stereotactic implantation of globus pallidus interna electrodes for treatment of dystonia. *BMJ Case Rep* 2013; Feb 1: doi 10.1136/bcr-2012-006934.
96. Jenner P, Rupniak NM, Rose S, Kelly E, Kilpatrick G, Lees A, Marsden CD. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in the common marmoset. *Neurosci Lett* 1984; 50: 85 - 90.
97. Jech R., Urgošik D, Tintěra J, Nebuzelský A, Krásenský J, Liščák R, Roth J, Růžička E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation : a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1126 - 32.
98. Joint C, Nandi D, Parkin S, Gregory R, Aziz T. Hardware related problems of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17: 175 - 180.
99. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, Doring MJ. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) born GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet*. 2007; 369: 2097-105.
100. Khan S, Javed S, Park N, Gill SS, Patel NK. A magnetic resonance imaging-directed method for transventricular targeting of midline structures for deep brain stimulation using implantable guide tubes. *Neurosurgery* 2010; 66(Suppl 2): 234 - 237.
101. Kim MS, Jung YT, Sim JH, Kim SJ, Kim JW, Burchiel K. Microelectrode recording : Lead Point in STN - DBS surgery. *Acta Neurochir* 2006; 99: 37 - 42.
102. Kim JH, Kwon TH, Koh SB, Park JY. Parkinsonism hyperpyrexia syndrome after deep brain stimulation surgery: case report. *Neurosurgery* 2010; 66: 1029.
103. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and metaanalysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 (Suppl 14): S290-304.
104. Kondziolka D, Whiting D, Germanwala A, Oh M. Hardware related complications after placement of thalamic deep brain stimulator system. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 79: 228 – 233.
105. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia :implications for deep brain stimulation for Parkinson disease. *Movement Disord* 2006; 21(Suppl 14): S238 - 246.
106. Krack P, Batir A, Var Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 39: 1925–34.
107. Laitinen LV. Brain targets in surgery for Parkinson's disease. Results of a survey of neurosurgeons. *J Neurosurg* 1985; 62: 349 - 351.
108. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53 – 61.
109. Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penny, Brooks DJ, Hotton G, Moro E, Heywood P, Brodsky MA, Burchiel K, Kelly P, Dalvi A, Scotty B, Stacy M, Turner D, Wooden VG, Elias WJ, Laws ER, Dhawan V, Stoessl AJ, Matcham J, Coffey RJ, Trub M. Randomized controlled trial of intraputamin glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2006; 59: 459–466.

110. Langston JW, Ballard P. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11(Suppl 1): 160-5.
111. Lemaire JJ, Coste J, Ouchchane L, Caire F, Nuti C, Derost P, Cristini V, Gabrillargues J, Hemm S, Durif F, Chazal J. Brain mapping in stereotactic surgery: a brief overview from the probabilistic targeting to the patient-based anatomic mapping. *Neuroimage* 2007; 37 (Suppl 1): S109-15.
112. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, Kostyk SK, Thomas K, Sarmat A, Siddiqui MS, Tater SB, Schwalb JM, Poston KL, Henderson JM, Kurlan RM, Richard IH, Van Meter L, Sapan CV, Doring MJ, Kaplitt MG, Feigin A. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *The Lancet Neurology* 2011; 10: 309–319.
113. Liang GS, Chou KL, Baltuch GH, Jaggi JL, Loveland-Jones C, Leng L, Maccarone H, Hurtig HI, Colcher A, Stern MB, Kleiner-Fisman G, Simuni T, Siderowf AD. Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006; 84: 221-7.
114. Limousin P, Pollack P, Benazzouz A, Hoffman D, Brossoule E, Perret JE, Benabid AL. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson disease. *Mov Disord* 1995; 10: 672- 4.
115. Lindvall O, Kokaia Z. Prospects of stem cell therapy for replacing dopamine neurons in Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 260-7.
116. Liščák R. a kolektiv. *Radiochirurgie gama nožem.* Praha: Grada; 2009.
117. Liu Y, Postuma N, Falkenberg J, Anderson ME. High frequency deep brain stimulation: what are the therapeutic mechanisms? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32: 343-51.
118. Luo Y, Kuang SY, Hoffer B. How useful are stem cells in PD therapy? *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 3): S171-5.
119. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation; a series of 160 procedures. *Neurology* 2004; 63: 612 – 6.
120. Maciunas RJ, Galloway RL, Latimer JW. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery* 1994; 35: 682 -694 .
121. Madrazo I., Leon V, Torrez G. Transplantation of the fetal substantia nigra and adrenalin medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson disease. *New Engl J Med* 1967; 318: 51 - 62.
122. Machado AG, Hiremath GK, Salazar F, Rezai AR. Fracture of subthalamic nucleus deep brain stimulation hardware as a result of compulsive manipulation: case report. *Neurosurgery* 2005; 57: 1318.
123. Maldonado IL, Roujeau T, Cif L, Gonzalez V, El-Fertit H, Vasques X, Bonafe A, Coubes P. Magnetic resonance-based deep brain stimulation technique: a series of 478 consecutive implanted electrodes with no perioperative intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 2009; 65(Suppl 6):196-201.
124. Marks Jr W J, Bartus R T, Siffert J, Davis CS, Lozano A, Boulis N, Vitek J, Stacy M, Turner D, Verhagen L, Bakay R, Watts R, Guthrie B, Jankovic J, Simpson R, Tagliati M, Alterman R, Stern M, Baltuch G, Starr PA, Larson PS, Ostrem JL, Nutt J, Kiebertz K,

- Kordower JH, Olanow CW. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 1164–1172,
125. Marks Jr W J, Ostrem J L, Verhagen L, Starr PA, Larson PS, Bakay RA, Taylor R, Cahn-Weiner DA, Stoessl AJ, Olanow CW, Bartus RT. Safety and tolerability of intraputaminial delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase i trial,” *The Lancet Neurology* 2008; 7: 400–408.
126. Marks WA, Honeycutt J Acosta F, Reed M. Deep brain stimulation for pediatric movement disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16: 90-8.
127. Marras C, Rizzi M, Ravagnan L, De Benedictis A, Zorzi G, Bongiorno G, Marchesi D, Mesina G, Cordella R, Franzini A. Morphological and chemical analysis of a deep brain stimulation electrode explanted from a dystonic patient. *J Neural Transm* 2013; 120: 1425 - 1431.
128. Martin AJ, Larson PS, Ostrem JL, Keith Sootsman W, Talke P, Weber OM, Levesque N, Myers J, Starr PA. Placement of deep brain stimulator electrodes using real time high - field interventional magnetic resonance imaging .*Magn Reson Med* 2005; 54: 1107 - 14.
129. Mazzone P, Indola A, Sposato S, Scarnati E. The deep brain stimulation of the pedunculopontine segmental nucleus. *Neuromodulation* 2009; 12: 191 - 204.
130. McClelland s 3rd, Ford B, Senatus PB, Winfield LM, Du YE, Pullman SL, Yu Q, Frucht SJ, McKhann GM 2nd, Goodman RR. Subthalamic stimulation for Parkinson disease: determination of electrode location necessary for clinical efficacy. *Neurosurg Focus* 2005; 19(5): E12.
131. McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL. How does deep brain stimulation work? Prezent undestanding and future questions. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 40- 50.
132. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, Boraud T. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*. 2005; 128: 2372-82.
133. Merello M., Perez- Lloret S, Antico J, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson’s disease: initial and long - term response. *Brain* 2005; 128: 570 - 83.
134. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Ricchi V, Artusi CA, Lanotte M, Rizzone MG, Logiano L. Parkinson’s disease progression at 30 years : a study of subthalamic deep brain- stimulated patients. *Brain* 2011; 134: 2074 – 84.
135. Miller PM, Gross RE. Wire tethering or bowstringing as a long term hardware - related complication of deep brain stimulation. *Stereotactic Funct Neurosurg* 2009; 87: 353- 9.
136. Miyagi Y, Shima F, Sasaki T. Brain shift.: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. *J Neurosurg* 2007; 105: 989 - 997.
137. Montgomery EB, Baker KB. Mechnisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 2000; 22: 259 – 66.
138. Morgante L, Morgante F, Moro E, Epifanio A, Girlanda P, Ragonese P, Antonini A, Barone P, Bonucelli U, Contarino MF, Capus L, Ceravolo MG, Marconi R, Ceravolo R, D’Amelio M, Savettieri G. How many parkinsonian patiens are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus ? Result of questionnaire. Correspondence. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 266 - 67.

139. Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1695–1705.
140. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 578-86.
141. Munckhof van den, Contarino MF, Bour LJ, Speelman JD, Bie de RMA, Schuurman PR. Postoperative curving and upward displacement of deep brain stimulation electrodes cause by brain shift. *Neurosurgery* 2010; 67: 49 - 55.
142. Nádvorník P. Stereotaktická neurochirurgia. Martin: Osveta; 1973.
143. Nádvorník P, Bernadič M, Drličková V. Fyziologie mozku a jeho myšlení. Bratislava: SAP; 2009.
144. Nunta -aree S, Tuntongtip D, Sitthinamsuwan B, Srirabheebhat P, Nitising A, Witthiwej T. Accuracy of various subthalamic nucleus targeting methods and an appropriated formula for Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 1043-49.
145. Obeso JA, Rodriguez MC, Guridi J, Álvarez L, Álvarez E, Macias R, Juncos JL, DeLong M. et al. Lesion of the basal ganglia and surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1165–6.
146. Odekerken VJ, Van Laar T, StaalMJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijeden PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarin MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson´s disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 37- 44.
147. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware – related complications of deep brain stimulation .*Neurosurgery* 2002; 50: 1268 – 1274.
148. Ohye C, Maeda T, Narabayashi H. Physiologically defined VIM nucleus. Its special reference to control of tremor. *Appl Neurophysiol* 1976-1977; 39: 285-95.
149. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson CE 4th, Wang X, Gordon CW Jr, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL, Foote KD. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009; 65: 586-95.
150. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Bauery GM, Perl DB, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403–14.
151. Oliver R. Surgery in Parkinson´s disease. Division of lateral pyramidal tract for tremor. Report on 48 cases. *Lancet* 1949; 1: 910 - 13.
152. Ondo WG, Bronte-Stewart H; DBS Study Group. The North American survey of placement and adjustment strategies for deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 142-7.

153. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, Fabre N, Lotterie JA, Chaynes P, Berry I, Lazorthes Y, Rascol O. Does ageing influence deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2007;22: 457-463.
154. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson disease. *Brain* 2000; 123: 1767 - 1783.
155. Palur RS, Berk C, Schulzer M, Honey CR. A metaanalysis comparing comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J Neurosurg* 2002; 96: 1058 -62.
156. Paluzzi A, Belli A, Bain P, Liu X, Aziz TM. Operative and hardware complications of deep brain stimulation for movement disorders. *Br J Neurosurg* 2006; 20: 290 - 5.
157. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, Tagliatti M, Miravite J, Alterman RL. Deep brain stimulation in DYT 1 dystonia: A 1 years experience .*Neurosurgery* 2013; 73: 86 - 93.
158. Patel NK, Bunnage M, Plaha P, Svendsen CN, Heywood P, Gill SS. Intraputaminial infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in PD: a two-year outcome study. *Annals of Neurology* 2005; 57: 298–302.
159. Patel NK, Gill SS. GDNF delivery for Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 97(Suppl 2): 135-54.
160. Patel NK, Khan SS, Gill SS. Comparison of atlas- and magnetic-resonance-imaging-based stereotactic targeting of the subthalamic nucleus in the surgical treatment of Parkinson disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86: 153 - 61.
161. Petersen EA, Holl EM, Martinez - Torres I, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI, Zrinzo L. Minimizing brain shift in stereotactic neurosurgery. *Neurosurgery - Operative Neurosurgery* 1 2010; 67: 213 - 221.
162. Peterson EW, Magoun HW, McCulloch WS, Lindsey DB. Production of postural tremor. *J Neurophysiology* 1949; 12: 371–84.
163. Piantentini S, Romito L, Franzini A, Granato A, Broggi G, Albanese A. Mood disorder following DBS of the left amygdaloid region in a dystonia patient with a dislodged electrode. *Mov Disord* 2008; 23: 147 - 50.
164. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson disease. *Neuroreport* 2005: 16: 1883 - 87.
165. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006; 129: 1732 - 47.
166. Postuma RB, Lang AE. Hemiballism: revisiting a classic disorder. *Lancet Neurol* 2003; 2: 661–8.
167. Pourfar M, Tang C, Lin T, Dhawan V, Kaplitt MG, Eidelberg D. Assessing the microlesion effect of subthalamic deep brain stimulation surgery with FDG PET. *J Neurosurg* 2009; 110: 1278-82.
168. Reck C, Maarouf M, Wojtecki L, Gross SJ, Florin E, Sturm V, Fink SR, Schnitzler A, Timmermann L. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson´s disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. *J Neurol Surg A Centr Eur Neurosurg* 2012; 73: 377- 86.

169. Resnick AS, Foote KD, Rodriguez RL, Malaty IA, Moll JL, Carden DL, Krock NE, Medley MM, Burdick A, Haq IU, Okun MS. The number and nature of emergency departments encounters in patients with deep brain stimulators. *J Neurol* 2010;257:122 - 31
170. Rezaei AR, Kopell BH, Gross RE, Vitek JL, Sharan AD, Limusin P, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical issues. *Movement Disorders* 2006; 21(Suppl. 14): S197 – S218.
171. Rezaei AR, Philips M, Baker KB, Sharan AD, Nyenhuis J, Tkach J, Henderson J, Shellock FG. Neurostimulation systems used for deep brain stimulation (DBS). MRI safety issues and implications of failing to follow safety recommendations. *Invest Radiol* 2004; 39: 300 - 303.
172. Roark C, Whicher S, Abosch A. Reversible neurological symptoms caused by diathermy in a patient with deep brain stimulators: case report. *Neurosurgery* 2008; 62: 256.
173. Rodriguez-Oroz MC, Zamarrubide I, Guridi J, Rodriguez Palmero M, Obeso JA. Efficacy of deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double-blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1382–5
174. Saint Cyr JA, Hoque T, Pereira LCM, Dostrovsky JO, Hutchinson WD, Mikulis DJ, Abosch A, Sime E, Lang AE, Lozano AM. Localisation of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002; 97: 1152 – 1166.
175. Sansur CA, Frysinger RC, Pouratian N, Fu KM, Bittl M, Oskouian RJ, Laws ER, Elias WJ. Incidence of symptomatic haematoma after stereotactic electrode placement *J Neurosurg* 2007; 107: 998- 1003.
176. Sharan A, Rezaei AR, Nyenhuis JA, Hrdlicka G, Tkach J, Baker K, Turbay M, Rugieri P, Philips M, Shellock FG. MRI safety in patients with implanted deep brain stimulation systems (DBS). *Acta Neurochirurgica* 2003; 87 (Suppl): 141 - 5.
177. Shen KZ, Zhu ZT, Munhall A, Johnson SW. Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high frequency stimulation. *Synapse* 2003; 50: 314 - 9.
178. Shin M, Lefaucher JP, Penholate MF, Brugieres P, Gurruchaga JM, Nguyen JP. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : postoperative CT - MRI fusion images confirm accuracy of electrode placement using intraoperative multiunit recording. *Neurophysiol Clin* 2007; 37: 457 - 66.
179. Shipton EA. Movement disorders and neuromodulation *Neuro Res Int* 2012 Published online 2012 September 19 doi 10.1155/2012/39431
180. Shon YM, Chang SY, Tye SJ, Kimble CJ, Bennet KE, Blaha CD, Lee KH. Comonitoring of adenosine and dopamine using the wireless instantaneous neurotransmitter correlation system: proof of principle: laboratory investigations. *Journal of Neurosurgery* 2010; 112: 539-48.
181. Schüpbach MW, Welter ML, Bonnet AM, Elbaz A, Grossardt BR, Mesnage V, Houeto JL, Maltête D, Mallet L, Rocca WA, Mallet A, Agid Y. Mortality in patients with Parkinson's disease treated by stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2007; 22: 257-61.
182. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Eng J Med* 2000; 342: 461 – 8.

183. Schuurman PR, de Bie RM, Majoie CB, Speelman JD, Bosch DA. A prospective comparison between three dimensional magnetic resonance imaging and ventriculography for target-coordinate determination in frame based functional stereotactic neurosurgery. *J Neurosurg* 1999; 91: 911 – 14.
184. Schwalb JM, Riina HA, Skolnick B, Jaggi JL, Simuni T, Baltuch GH. Revision of deep brain stimulator for tremor. Technical note. *J Neurosurg* 2001; 94: 1010 – 12.
185. Sivakumar V, Garber ST, Schrock LE, House PA. Recurrent, delayed hemorrhage associated with edoxaban after deep brain stimulation lead placement. *Case Rep Neurol Med* 2013; 2013 : 691840. doi 10.1155/2013/691840.
186. Sixel - Doring F, Trenkwalder C, Kappus C, Hellwig D. Skin complications in deep brain stimulation for Parkinson ´s disease: frequency, time course and risk factors. *Acta Neurochir(Wien)* 2010; 152: 195 -200.
187. Slevin JT, Gash DM, Smith CD, Gerhardt GA, Kryscio R, Chebrolu H, Walton A, Wagner R, Young AB. Unilateral intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year of treatment and 1 year of withdrawal. *Journal of Neurosurgery* 2007; 106: 614–620.
188. Slotty PJ, Kamp MA, Wille C, Kinfe TM, Steiner HJ, Vesper J. The impact of brain shift in deep brain stimulation surgery: observation and obviation. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154: 2063 – 8.
189. Speelman JD, Schuurman PR, de Bie RM, Bosch DA. Thalamic surgery and tremor. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3): 103 – 6.
190. Speelman JD, Schuurman R, de Bie RM, Esselink RA, Bosch DA (2002) Stereotactic neurosurgery for tremor. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 3): S84-S88.
191. Spiotta AM, Bain MD, Deogaonkar M, Boulis NM, Rezai AR, Hammert W, Lucas AR. Methods of scalp revision for deep brain stimulation hardware: case report. *Neurosurgery* 2008; 62(3 Suppl 1): 249 - 50.
192. Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, Lindsey N, Byrd D, Mosley A, Marks WJ Jr. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *Journal of Neurosurgery* 2002; 97: 370-87.
193. Starr PA, Martin JA, Ostrem JL, Talke P, Levesque N, Larson PS. Subthalamic nucleus deep brain stimulator placement using high-field interventional magnetic resonance imaging and a skull mounted aiming device : technique and application accuracy. *J Neurosurg* 2010; 112: 479 - 90.
194. Starr PA, Vitek JL, Bakay RA. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurosurgery Clinics of North America* 1998; 9: 381-402.
195. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione, Galati S., Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L., Scarnati E, Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson disease. *Brain* 2007; 130: 1596 - 1607.
196. Stefani A, Peppe A, Pierantozzi M, Galati S, Moschella V, Stanzione P, Mazzone P. Multi target strategy for Parkinsonian patients : the role of deep brain stimulation in the centromedian - parafascicularis complex. *Brain Res Bull* 2009; 78: 113 - 8.

197. Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, Rezai AR, Kiproviski K, Kelly PJ, Beric A. Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 2002; 50: 58 – 67.
198. Stover NP, Bakay RA, Subramanian T, Raiser CD, Cornfeldt ML, Schweikert AW, Allen RC, Watts RL. Intrastratial implantation of human retinal pigment epithelial cells attached to microcarriers in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1833-7.
199. Subramanian T. Cell transplantation for the treatment of Parkinson disease. *Seminars in neurology* 2001; 21: 103 -115.
200. Sun DA, Yu H, Spooner J, Tatsas AD, Davis T, Abel TW, Kao C, Konrad PE. Postmortem analysis following 71 months of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *J Neurosurg* 2008; 109: 325 - 9.
201. Šubr O, Tichý M, Vladyka V, Hurt K. Grafting of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease. The Czech experience with severe akinetic patients. *Acta Neurochirurgica (Suppl)* 1991; 52: 51 - 53..
202. Tan AKY, Yeo TT. Stereotactic posteroventral pallidotomy for Parkinson disease. *Neurol J Southeast Asia* 1997; 2: 143 - 45.
203. Tasker RR, Siqueira J, Hawrylyshyn P, Organ LW. What happened to VIM thalamotomy for Parkinson's disease? *Appl Neurophysiol* 1983; 46: 68-83.
204. Tawfik VL, Chang SY, Hitti FL, Roberts DW, Leiter JC, Jovanovic S, Lee, KH. Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release : investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery* 2010; 67: 367 - 375.
205. Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reyns N, Duhamel A, Cottencin O, Dujardin K, Cassim F, Destee A, Defebvre L, Krystkowiak P. Exhaustive, one year follow up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single- center cohort of Parkinsonian patients. *Neurosurgery* 2007; 61: 297- 304.
206. Tseng HM, Su PC, Liu HM. Persistent hemiballism after subthalamotomy: the size of the lesion matters more than the location. *Mov Disord* 2003; 18: 1209–11.
207. Uitti RJ, Tsuboi Y, Pooley RA, Putuje JD, Turk MF, Wszolek ZK, Witte RJ, Wharen RE Jr. Magnetic resonance imaging and deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 51: 1423 - 1428.
208. Urbano FJ, Leznik E, Llinas RR. Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies. an in vitro voltage sensitive dye imaging study. *Thalamus Rel Sys* 2002; 1: 371 - 78.
209. Urasaki E, Fukudome T, Hirose M, Nakane S, Matsuo H, Yamakawa Y. Neuroleptic malignant syndrome (parkinsonism – hyperpyrexia syndrome) after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 740 – 1.
210. Urgošić D, Jech R, Růžička E. Deep brain stimulation in patients with movement disorders- stereotactic surgery and intraoperative findings. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74: 175 - 186.
211. Valkovič P. Posturální instabilita u nemocných s parkinsonovou chorobou a její léčba. *Neurol. pro praxi* 2009; 10: 363 - 68.
212. Vladyka V. Stereotaxe v neurochirurgii. Praha: SPN; 1966.

213. Venkataramana NK, Kumar SK, Balaraju S, Radhakrishnan RC, Bansal A, Dixit A, Rao DK, Das M, Jan M, Gupta PK, Totey SM. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Transl Res*. 2010; 155: 62-70.
214. Venkataramana NK, Pal R, Rao SAV, Naik AL, Jan M, Nair R, Sanjeev CC, Kamble RB, Murthy DP, Chaitanya K. Bilateral Transplantation of Allogenic Adult Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells into the Subventricular Zone of Parkinson's Disease: A Pilot Clinical Study. *Stem Cells Int*. 2012; 2012: 931902, doi 10.1155/2012/931902.
215. Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, Sturm V. Deep brain stimulation: long term analysis of complications cause by hardware and surgery - experiences from a single centre. *J Neurol Neurosur Psychiatry* 2006; 7: 868 - 72.
216. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, Benabid AL. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MTPT - treated monkeys. *Brain* 2007; 130: 2129- 45.
217. Walter U, Wolters A, Wittstock M, Benecke R, Schroeder HW, Müller JU. Deep brain stimulation in dystonia: sonographic monitoring of electrode placement into the globus pallidus internus. *Mov Disord* 2009; 24: 1538-41.
218. Walton L, Hampshire A, Forster DM, Kemeny AA. A phantom study to assess the accuracy of stereotactic localization, using T1 weighted magnetic resonance imaging with the Leksell stereotactic system. *Neurosurgery* 1996; 38: 170 – 76.
219. Ward C. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a case study. *J Neurosci Nurs* 2005; 37: 160 - 2.
220. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 63-73.
221. Weaver FM, Follett K, Stern M, Luo P, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, DeSalles A, Huang GD, Reda DJ. CSP 468 Study Group. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty –six- moths outcomes. *Neurology* 2012; 79: 55 – 65.
222. Wester K, Hauglie – Hanssen K. Stereotaxic thalamotomy – experience from the levodopa era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 427 – 30.
223. Whittier JR, Mettler FA. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiological effects of the subthalamic lesions, with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1949; 90: 319–72
224. Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M. Influence on the frequency parameter on extracellular glutamate and gama aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *Neurol Res* 2003; 72: 259 - 267.
225. Winkler D, Tittgemeyer M, Schwarz J, Preul C, Strecker K, Meixensberger J. The first evaluation of brain shift during functional neurosurgery by deformation field analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1161 - 63.

226. Xiaowu H, Xiufeng J, Xiaoping Z, Bin H, Laixing W, Yigun C, Jinchuan L, Aiquo J, Jianmin L. Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 96-100.
227. Yasuhara T, Date I. Intracerebral transplantation of genetically engineered cells for Parkinson's disease: toward clinical application. *Cell Transplant*. 2007; 16: 125-32.
228. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hoffmann M, Benes LM, Smith DA, Ward CL, Hauser RA. Delayed thalamic intracranial hemorrhage in an essential tremor patient following deep brain stimulation. *European Neurology* 2008; 59: 187 – 89.
229. Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ. Comparison of anatomic and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 2000; 47: 282-292.
230. Zrinzo L. Neuromodulation : anatomical precision is neither indious nor outdated. *Neuromodulation: technology at the neural interface* 2010; 13: 70 - 71.
231. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 2012; 116: 84-94.
232. Zrinzo L, van Hulzen AL, Gorgulho AA, Limusin P, Staal MJ, DeSalles AA, Hariz MI. Avoiding the ventricle: a simple step to improve accuracy of anatomical targeting during the deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2009; 110: 1283 - 90.
233. Zrinzo L, Yoshida F, Hariz MI, Thornton J, Foltynie T, Yousry TA, Limousin P. Clinical safety of brain magnetic resonance imaging with implanted deep brain stimulation hardware: large clinical series and review of the literature. *World Neurosurg* 2011; 76: 164 - 72.
234. Zrinzo L, Zrinzo LV, Tisch S, Limusin PD, Yousry TA, Afshar F, Hariz MI. Stereotactic localization of the human pedunclopontine nucleus: atlas - based coordinates and validation of magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain* 2008; 131: 1588 - 98.

3.2 Dystonie

Dystonie je syndrom setrvalých svalových kontrakcí, které jsou příčinou anomálních pohybů a abnormálních postur. Může se jednat o primární onemocnění, které se projevuje bez přítomnosti jiných patologických stavů, nebo se může objevit sekundárně při lézi, postihující centrální nervový systém (například iktus, úraz nebo degenerativní onemocnění).

3.2.1 Klasifikace dystonií

1. Podle příčin :

- a) primární (idiopatická) - dystonie je jediným a dominujícím příznakem
- b) dystonie plus syndrom - doprovázena další poruchou mimovolní hybnosti
- c) heredodegenerativní dystonie - doprovázena dalším neurodegenerativním onemocněním
- d) sekundární dystonie - dystonie je příznakem u jiných neurologických onemocnění (např. postnatální encefalopathie, postinfekční, tardivní – např. po neurolepticích nebo metoclopramidu)
- e) paroxysmální dystonie - dystonie se objevuje jen krátkodobě při jinak normálním neurologickém nálezu

2. Podle věku rozvoje dystonie:

- a) s časným rozvojem (do 20 let věku, častý začátek na končetině a šíří se na trup)
- b) s pozdním rozvojem (nad 20 let věku, většinou manifestace v krční oblasti se šířením kraniálně nebo na horní končetinu)

3. Podle distribuce postižení:

- a) fokální - postižení jedné svalové skupiny (například blefarospasmus)
- b) segmentální - postižení dvou a více na sebe navazujících oblastí (Siccard Meige)
- c) multifokální - postihuje více svalových skupin, které nejsou přímo anatomicky spojeny (horní a dolní končetina)
- d) generalizované - postižení prakticky celého těla
- e) hemidystonie - postižení poloviny těla (4)

Konzervativní terapie dystonie

Součástí konzervativní terapie je farmakoterapie, intratékální aplikace Baclofenu a lokální injekce botulinotoxinu u fokálních dystonií (1,4,10).

Obecné indikace stereotaktických operací u nemocných s dystonií

Obecné principy indikace stereotaktických operací u nemocných s dystonií je možné shrnout do následujících bodů (3,28):

- Primární generalizovaná dystonie a komplexní cervikální dystonie nebo dystonie trupu bez efektu farmakoterapie
- Mladší nemocní (uplatnění plasticity), bez přítomnosti ortopedických kontraktur nebo jiných deformit
- Dominující hyperkinetické a mobilní dyskinézy (fixní reagují na stimulaci pomaleji)
- Normální motorická a kognitivní funkce
- Integrita oblasti bazálních ganglií

Hodnotící škály u nemocných s dystonií

Často používaná Burke - Fahr - Marsden Dystonia Scale BFMDS se skládá ze 2 složek - Movement Scale (vyhodnocení motoriky) a Disability Scale (hodnotí běžné životní aktivity). Motorická část individuálně hodnotí z hlediska dystonického postižení celkem 9 tělesných oblastí od 0 do 4 bodů (tíže postižení, provokující faktor). U očí, úst a krku se výsledné skóre násobí 0,5, protože jejich vliv na motorické postižení je považován za méně důležitý. Hodnocení motoriky je možné provést i podle videonahrávky

Škála UDRS (Unified Dystonia Rating Score – analogie UPDRS) hodnotí 14 oblastí v rozmezí od 0 do 4 bodů, takže maximální hodnota tíže dystonie je 56 bodů.

Stupnice PGDS (Physician Global Dystonia Rating Scale) hodnotí 10 oblastí v rozmezí od 0 po 10 bodů. Pro hodnocení kvality života je možné použít dotazník SF 36

Klasické neurochirurgické výkony u nemocných s dystoniemi

Cílovou strukturou těchto výkonů byly postižené svaly nebo nervy tyto svaly inervující. Je možné zmínit například selektivní periferní denervace u cervikální dystonie a selektivní laryngeální denervace a thyreoplastiku u laryngeální dystonie.

3.2.2 Stereotaktické lezionální operace u nemocných s dystoniemi

Stereotaktické lezionální operace se u nemocných s dystonií prováděly především v 50. a 60. letech minulého století. Cílové struktury se nacházely v oblasti bazálních ganglií (thalamus, putamen a nucleus subthalamicus) a operace byly indikovány především u nemocných s generalizovanou dystonií. Volkmann sice popisuje zlepšení po lezionálních výkonech u přibližně 2/3 operovaných nemocných, ale také upozorňuje, že 16 % nemocných

se po operaci zhoršilo, a poukazuje i na nežádoucí účinky oboustranných thalamotomií (28). Podle práce Albaneseho se spolupracovníky nebyl u nemocných s dystonií prokázán významnější efekt stereotaktických výkonů kromě malého zlepšení po operaci ventrolaterálních thalamických jader. Proto byly lezionální stereotaktické operace v průběhu 80.let téměř opuštěny (2).

3.2.3 Stereotaktické stimulační operace u nemocných s dystoniemi

Možné cílové struktury

K obnovení zájmu o stereotaktické operace u nemocných s dystonií vedly také výsledky DBS u nemocných s Parkinsonovou chorobou a esenciálním třesem (15).

V současné době většina pracovišť u nemocných s dystonií preferuje bilaterální implantaci stimulačních elektrod do globus pallidus internus (GPi). Indikace stimulace pallida je u dystonie postavena na empirickém průkazu klinického zlepšení, protože úloha GPi v patofyziologii onemocnění není doposud zcela objasněna (23).

Důležitou úlohu pro rozvoj indikace pallidální stimulace u nemocných s generalizovanou nebo segmentální dystonií sehrála randomizovaná multicentrické studie Kupsche se spolupracovníky. V této studii bylo při hodnocení efektu léčby pomocí škály BFMDRS s odstupem 3 měsíců po operaci u stimulovaných nemocných popsáno zlepšení o 39,4 % ve srovnání se zlepšením o 4,3 % v kontrolní skupině (14). V současné době jsou k dispozici data prokazující efekt pallidální stimulace trvající po dobu minimálně 3 let (17).

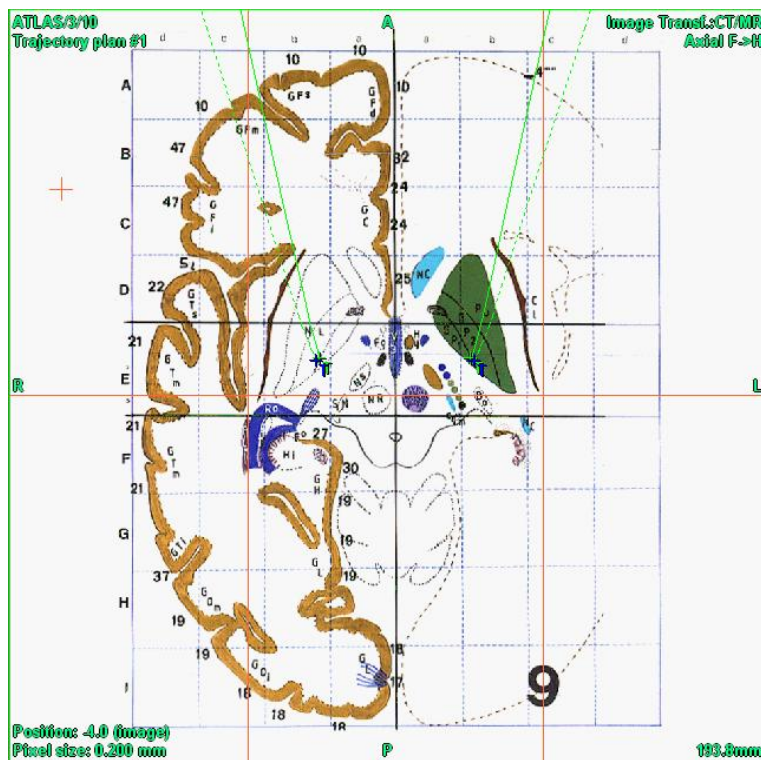
Další možnou cílovou strukturou stimulačních operací pro dystonii je thalamus. Ovšem zde jsou zkušenosti omezeny na kazuistická sdělení, popisující především stimulaci Voa jádra thalamu, například při postanoxickém postižení pallida (9,11). Krauss popsal stimulaci Vim jádra u jednotlivých nemocných s poúrazovou a postanoxickou dystonií (13).

Dalším popisovaným cílem u nemocných s dystonií je subthalamické jádro. Sun se spolupracovníky považují za výhody subthalamické stimulace především ihned patrný výsledek operace a nižší nutnou intenzitu stimulačního proudu s delší životností baterie (24). Kleinert – Fishman se spolupracovníky popsali u 4 nemocných s cervikální dystonií po subthalamické stimulaci výrazné zlepšení motoriky a mentálních funkcí. Autoři dosáhli lepších výsledků u nemocných bez fixovaných kloubních deformit (12). Fonoff se spolupracovníky indikovali oboustrannou subthalamické stimulace pro progresi dystonické symptomatologie u 4 nemocných, kterým byla dříve provedena bilaterální pallidotomie. Při vyhodnocení výsledku pomocí BFMDRS autoři prokázali funkčně významné zlepšení (o

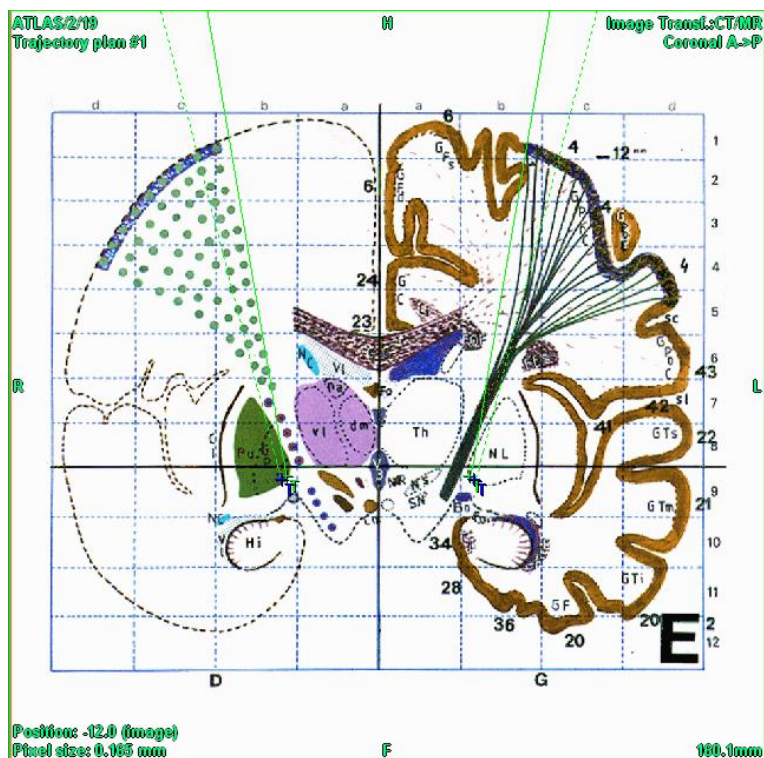
63,5 %) (7). Podobnou kazuistiku oboustranné subthalamické stimulace u nemocného se závažnou dystonií po neúspěšné levostranné pallidotomii popsali Novak se spolupracovníky. Výsledkem operace byla redukce tíže dystonické symptomatologie o 36 %, trvající po dobu 2 let po operaci (19). V kontextu těchto dat se jeví jako zajímavá perspektiva eventuální možnost určení optimálních cílů pro různé dystonické syndromy (15).

Lokalizace cílové struktury

Podobně jako u subthalamického jádra je možné k lokalizaci GPi použít přímých a nepřímých technik. Při využití nepřímé techniky je možné identifikovat cílovou strukturu podle vztahu k interkomisurální linii a pomocí stereotaktických atlasů (Obr.9,38,39).



Obr.38 Průchod trajektorie plánované elektrody do GPi v elektronickém atlase Talairach Tournoux v axiálním řezu



Obr.39 Průchod trajektorie plánované elektrody do GPi v elektronickém atlase Talairach Tournoux v koronárním řezu

Obecnou nevýhodou techniky nepřímého cílení je skutečnost, že nezohledňuje interindividuální odlišnosti anatomie nemocných. Tuto nevýhodu zcela neodstraňují ani elektronické atlasy, které je možno této individuální anatomii nemocného přizpůsobit. Proto je výhodné při stereotaktickém plánování kombinovat více způsobů. Rozsah neuroradiologických studií pro plánování stimulace pallida zahrnuje T2 WI fat sat v koronární a axiální rovině (lokalizace tractus opticus a capsula interna), tři sekvenci v koronární a axiální rovině (snaha o vizualizaci GPi) a MR angiografii. Po podání kontrastní látky následuje navigační sekvence 3D T1WI. Na této sekvenci jsou identifikovány komisury a následně zvolen iniciální cíl ve vztahu ke středu interkomisurální linie (19 - 21 mm laterálně, 2,5 mm před středem interkomisurální linie a 5 mm pod úrovní interkomisurální linie).

Starr se spolupracovníky iniciálně volí cílovou strukturu v koronární rovině při dorzolaterálním okraji optického traktu 2 mm před středem interkomisurální linie. Lokalizaci upřesňuje přímou vizualizací mediálních a laterálních okrajů GPi na IR FSE MRI. Trajektorii pro implantaci elektrody volí tak, aby v axiální rovině v úrovni interkomisurální linie procházela přibližně 1 mm mediálně od lamina medullaris interna (ploténka bílé hmoty separující GPi a GPe). Cílový bod se nachází přibližně 3 - 4 mm anterolaterálně

od pallidokapsulární hranice. Při zavedení elektrod níže než 2 mm pod spodinu pallida hrozí poškození cév ve fissura chorioidea (23) (Obr.40).



Obr.40 Při plánování cíle (axiální scan fat sat T2 WI MRI) je nutné věnovat pozornost cévní struktuře (hypointenzní ve fat sat T2W1) ve vztahu k tractus opticus

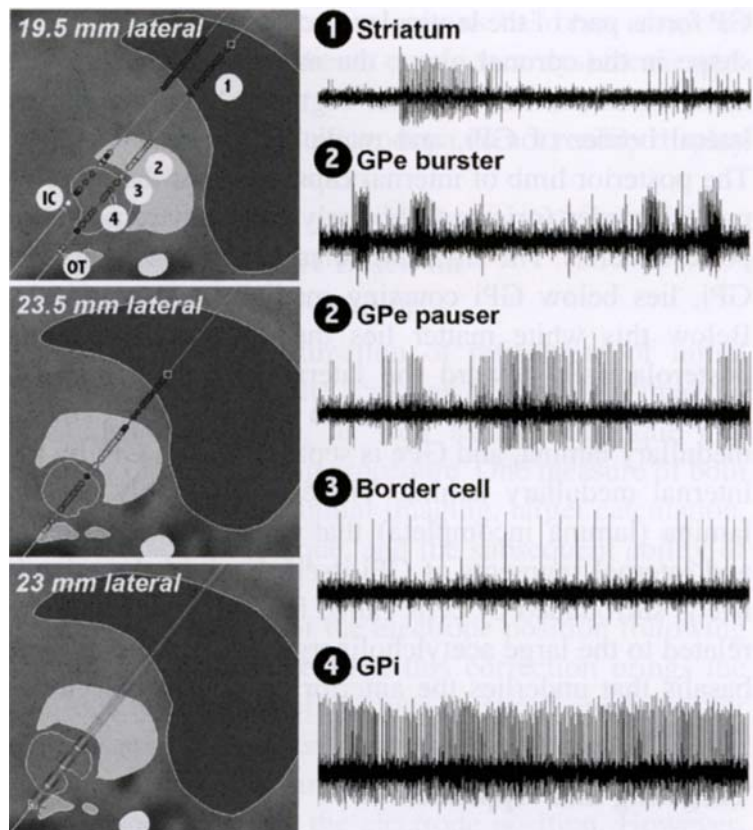
Volba vstupu a plánování trajektorie

Vstup elektrody do mozku se obvykle nachází v blízkosti Kocherovu bodu s úpravami podle navigačních scanů. Vzhledem k anatomii GPi ve vztahu k okolním strukturám se snažíme trajektorii volit tak, aby s interkomisurální linií svírala úhel přibližně 60 stupňů, protože tehdy elektroda prochází přes nejdelší část GPi. Při plánování trajektorie je nutné se vyhnout v dostatečné vzdálenosti postranní komoře kvůli potenciální deviaci definitivní elektrody při průchodu přes endyem a riziku nitrokomorového krvácení. Při plánování je nutné zohlednit i polohu dalších mikroelektrod, které se nacházejí v definované vzdálenosti od centrální elektrody (při využití systému MicroDrive 2,5 mm). Ani tyto elektrody by neměly procházet přes komoru a mozkové závitky a musí se vyhýbat mozkovým cévám.

Peroperační elektrofyziologie

Využití peroperační elektrofyziologie (záznamy mikroelektrod a makrostimulace) limituje skutečnost, že u některých nemocných s výrazným dystonickým postižením je nutné celý

výkon provádět v celkové anestezii. Záznamy z mikroelektrod je možné použít k určení hranic GPi a okolních struktur (Obr.41).



Obr.41 Elektrofyziologický záznam při průchodu elektrody jednotlivými anatomickými strukturami trajektorie do GPi. Převzato z (8).

Na rozdíl od současného zavádění paralelních mikroelektrod Starr se spolupracovníky zavádějí monitorovací mikroelektrody postupně. První trajektorii volí 2 mm mediálně od anatomického cíle, aby se zvýšila pravděpodobnost zachycení optického traktu a byl zachycen úsek odpovídající GPi v délce alespoň 5 - 6 mm. Další trajektorie volí 2 až 3 mm laterálně a dozadu od původní elektrody. Mikroelektrody nezavádějí níže než 2 mm pod spodinu pallida, protože hrozí poškození cév ve fissura chorioidea (23). Na mikromonitoraci navazuje stimulační fáze, při níž jsou sledovány především vedlejší účinky stimulační – kapsulární efekt a eventuální zrakové fenomény při stimulaci optického traktu.

Specifika pooperačního průběhu po implantaci elektrod do GPi

Protože při stimulaci GPi jsou nutné vyšší hodnoty stimulačního proudu než při stimulaci nucleus subthalamicus, je nutné věnovat pozornost nežádoucím účinkům peroperační stimulační. Rozdíl mezi prahem pro vznik kapsulárních kontrakcí a optimální hodnotou

stimulace by neměl být nižší než 1-2 V. Stimulace distálních kontaktů může vést k vedlejším efektům z oblasti optického traktu. Z dalších nežádoucích účinků je nutné věnovat pozornost parestéziím, dysartrii, přibývání na váze, apraxii otevření očních víček, zmatenosti a poklesu kognitivní výkonnosti.

V dlouhodobém časovém průběhu stimulace GPi lze u nemocných s dystonií rozlišit tři fáze. Nekonstantní zlepšení stavu ihned po zavedení elektrody díky (mikro)lezionálnímu efektu je většinou přechodné. Následuje postupná deteriorace stavu někdy i na úroveň horší, než byl stav před operací. K postupnému zlepšování stavu nemocného dochází po delším trvání stimulace (v řádu týdnů až měsíců) (23). Pokud se týče efektu stimulace na různé typy dystonických pohybů, fyzické dystonické pohyby se mohou upravit časně po operačním zákroku, ovšem úprava tonických dystonických pohybů bývá opožděná (16).

3.2.4 Vztah anatomické lokalizace a výsledku elektrofyziologické monitorace – vlastní zkušenosti a literární data

Lokalizaci finální elektrody implantované u nemocných s dystonií operovaných v letech 2007 – 2009 ve vztahu k jednotlivým trajektoriím systému MicroDrive shrnuje Tab.10. Zde je vhodné uvést, že při implantaci elektrody do GPi zavádíme mimo centrální – anatomické elektrody další monitorovací elektrody v poloze přední, laterální a mediální. U 2 nemocných byly před implantací stimulační elektrody do oblasti GPi provedeny na jiných pracovištích lezionální výkony v oblasti thalamu (v obou případech s částečným přechodným efektem). U jednoho nemocného byla provedena cervikální rhizotomie s minimálním efektem na dystonii krčních svalů.

Tab.10 Definitivní poloha elektrody u GPi stimulace

Strana operace	Poloha elektrody	Počet nemocných
Pravá strana	centrální	5 pacientů
	přední	1 pacient
	mediální	1 pacient
	laterální	0 pacientů
Levá strana	centrální	5 pacientů
	přední	2 pacienti
	mediální	0 pacientů
	laterální	0 pacientů
Symetrická poloha		4 pacienti
Asymetrická poloha		3 pacienti

Na obou stranách dosahuje četnost centrálních – anatomických trajektorií 71,4 %. Pokud bychom za příčinu anatomicko fyziologické diskrepance považovali posun struktur mozku po trepanaci a průniku vzduchu do nitrolebni, očekávali bychom na levé straně menší podíl elektrod implantovaných v přední poloze (zadní elektroda není používána). Získaná data tento předpoklad nepotvrzují, i když je hodnocen limitovaný soubor nemocných.

Z prací poukazujících na přínosnost peroperačního mikromonitoringu je možné citovat Pinskera se spolupracovníky. Autoři i při maximálním přizpůsobení cíle přímé vizualizaci kontur GPi na stereotaktických T2 nebo inversion-recovery MRI zobrazení implantovali definitivní elektrodu po provedení monitorace v trajektorii centrální elektrody pouze u 64 % nemocných. Mediální trajektorie byla optimální u 20% nemocných, přední u 9% a laterální se zadní trajektorií shodně u 3.5% nemocných. Střední zlepšení stavu nemocných se nelišilo mezi skupinou s centrální -anatomickou trajektorií (-64.15%) a skupinou s trajektorií modifikovanou podle elektrofyziologických výsledků (-63.39%) (21). V práci Boura se spoluautory byla centrální – anatomická trajektorie zvolena k implantaci definitivní stimulační elektrody do GPi u 57% nemocných. Zde je nutné také uvést, že trajektorie s nejlepším záznamem z mikroelektrod zvolena pro implantaci definitivní elektrody u 61% nemocných. Při porovnání četnosti jednotlivých trajektorií pro implantaci elektrody byla při srovnání laterální a mediální trajektorie zvolena častěji laterální. Podobně byla přední elektroda použita častěji než zadní (5). Stejně jako u subthalamické stimulace ani pro stimulaci GPi neexistují studie, které by jednoznačně prokázaly přínos peroperační

monitorace z hlediska klinického výsledku. Rovněž nejsou k dispozici data, porovnávající současné nebo postupné zavádění mikroelektrod (27).

3.2.5 Výsledky stimulační terapie u nemocných s dystonií - literární data

Při hodnocení výsledků hluboké mozkové stimulace u nemocných s dystonií je nutné zohlednit skutečnost, že dystonie představují nehomogenní skupinu onemocnění s různými intrinsickými (genetickými) a extrinsickými etiologickými faktory. Nejlepší klinické výsledky byly dosaženy u primární geneticky podmíněné generalizované a segmentální dystonie. U jiných typů dystonií jsou výsledky méně příznivé (2,4).

Primární dystonie

Prediktory dlouhodobého dobrého stabilního výsledku oboustranné pallidální stimulace u nemocných s primární generalizovanou dystonií jsou genetické faktory (pozitivita DYT I), mladší věk nemocného, kratší doba trvání onemocnění a nižší závažnost postižení (6,13,14), i když Vallderiola se spolupracovníky v menším souboru nemocných kratší dobu onemocnění a pozitivitu DYT 1 genu jako pozitivní prognostické faktory nepotvrzují (26).

V nedávno publikované práci popisují Panov se spolupracovníky u nemocných s DYT I pozitivní dystonií redukcí tíže příznaků onemocnění po oboustranné stimulaci pallida při hodnocení pomocí BFMDRS motorické škály na méně než 20% iniciální hodnoty. U 61% nemocných bylo možné vysadit veškerou medikaci ve vztahu k dystonii (20). Albanese u se spoluautory u nemocných s primární dystonií popisují zlepšení kvality života po stimulaci GPi o nejméně 50 % trvajícím po dobu minimálně 3 - 5 let. Výsledky byly podobné i u nemocných s předchozí lezionální operací (2). Wolters se spolupracovníky popisují u nemocných s primární generalizovanou nebo segmentální dystonií při hodnocení pomocí výše zmíněných evaluačních škál zlepšení o 40 – 60 % (32). Pinsker popisuje zlepšení dystonického postižení v rozmezí 20,39 - 98,52% (21). V práci Valldeorioly se spolupracovníky lze 17 ze 22 operovaných nemocných s primární dystonií a dostatečnou dobou sledování hodnotit jako respondéry nebo parciální respondéry díky prokázanému zlepšení základních motorických skóre, celkového postižení, snížení bolesti a redukcí antidystonické medikace (26).

Starr v souboru 23 nemocných sice popisuje nejlepší výsledky u idiopatické dystonie s juvenilním začátkem, ale velmi dobré výsledky i u nemocných s dystonií tardivní (23). Jeho výsledkům odpovídají i data ze souhrnné studie Kupsche se spolupracovníky, který popisuje

podobné velmi dobré výsledky u nemocných s idiopatickou generalizovanou dystonií, myoklonicko dystonickým syndromem a tardivní dystonií (14).

Pro hodnocení dlouhodobých výsledků je možné citovat recentní studii Walshe se spolupracovníky, v níž autoři prokázali dlouhotrvající efekt pallidální stimulace u nemocných s primární cervikální dystonií (střední odstup 7,7 roku po operaci) (30). Pozornost nejen z hlediska trvalejšího efektu pallidální stimulace zasluhují i nedávno publikovaná data z multicentrické randomizované prospektivně vedené studie hluboké mozkové stimulace u nemocných s dystonií. Do studie bylo zařazeno celkem 40 nemocných s primární generalizovanou nebo segmentální dystonií, sledovaných po dobu 5 let. V první fázi trávající 3 měsíce po operaci byli nemocní zařazeni do skupiny aktivní stimulace nebo bez aktivní stimulace. Po tomto období byla stimulace aktivována u všech nemocných. Primárním výstupem studie byly změny tíže dystonie hodnocené s odstupem 3 a 5 let od operace pomocí škály BFMDRS ve srovnání s předoperačním stavem a stavem 6 měsíců po operaci. Studie prokázala významné stabilní zlepšení tíže dystonického postižení ve sledovaných intervalech – za 6 měsíců o 47,9 %, o 61,1% za 3 roky a o 57,8% za 5 let po operaci. Výsledky byly zatíženy 21 závažnými nežádoucími událostmi, které byly téměř všechny ve vztahu k implantovanému stimulatoru (29).

Sekundární dystonie

Výsledky u sekundárních dystonií jsou variabilní a jejich hodnocení je limitováno i relativně malým počtem operovaných nemocných. Obecně je možné konstatovat, že účinek hluboké mozkové stimulace je nižší u sekundárních dystonií než u primárních. Nejlepší výsledky jsou referovány u dystonie tardivní, posttraumatické dystonie s pozdním nástupem a dystonie u nemocných s PKAN (dříve Hallervorden Spatz) (1,2,14).

Mentzel se spolupracovníky identifikovali v databázích Pubmed a EMBASSE 17 studií, které zahrnovaly 50 nemocných operovaných pro tardivní dystonii. Střední zlepšení v odstupu 3 – 76 měsíců od operace při hodnocení pomocí standardní BFM Dystonia Rating Scale dosahovalo 77,5%. Četnost nežádoucích psychiatrických účinků byla minimální (18).

PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration) je jedním ze subtypů neurodegenerativního postižení s progresivní akumulací železa v mozku. Hlavním příznakem onemocnění je dystonie, která jen minimálně reaguje na farmakologickou terapii. Použití oboustranné pallidální stimulace bylo publikováno ve formě kazuistik i multicentrické studie.

Tato zahrnovala 23 nemocných se zlepšením dystonických příznaků o 28,5% s odstupem 2-6 měsíců a o 25,7% s odstupem 9 – 15 měsíců (22,25).

Prognóza je horší u nemocných s dystonií postanoxickou, postencefalitickou, po perinatálním traumatu a po cévní mozkové příhodě (23). Katsakiori se spolupracovníky dosáhli ve skupině 8 nemocných s prognosticky méně příznivými sekundárními dystoniemi (po dětské mozkové obrně, postencefalitická a postanoxická) solidních výsledků – zlepšení v průměru 41,1 % v Marsden scale a 29,5 % v Disability Scale. Tyto výsledky jsou ovšem horší než u primárních dystonií (11).

Fokální a segmentální dystonie

U fokální a segmentální dystonie zůstává základem terapie aplikace botulotoxinu. Stereotaktickou techniku je možné použít především u výrazně omezujících segmentálních a fokálních dystonií nebo při rezistenci na botulotoxin(1). Příznivé výsledky stimulační terapie u nemocných se segmentální dystonií uvádí například Woehrle se spolupracovníky. Autoři implantovali stimulační elektrody do GPi u 8 ze 14 nemocných a u zbylých implantovali dočasné stimulační elektrody do dvou cílů - GPi a Vim jádra thalamu. Po testovací periodě byly u dvou nemocných ponechány stimulační elektrody implantované ve Vim jádru. Zlepšení motorické složky BFM Dystonia Rating Scale dosáhlo s odstupem 7 měsíců po operaci 53 % a zůstalo stabilní i s odstupem 16 měsíců - 57,8 %. Při vyhodnocení podškály BFM Dystonia Rating Scale celková omezení a limitace bylo při první kontrole popsáno zlepšení 43 % a s odstupem 16 měsíců byl popsán minimální pokles na přibližně 36 %. U dvou nemocných se sekundární segmentální dystonií bylo zlepšení méně výrazné. Nejlepší efekt výkonu byl na končetinách a nejhorší při dystonii obličeje (31).

Srovnatelné výsledky stereotaktické neurostimulace u nemocných se segmentální dystonií přináší i randomizovaná multicentrická studie Kupsche se spolupracovníky. Nemocní s primární generalizovanou i segmentální dystonií byli po operaci na dobu 3 měsíců randomizováni do skupiny zdánlivé (sham) nebo aktivní stimulace. Zlepšení hodnocené podle BFM Dystonia Rating Scale bylo při aktivní stimulaci významně vyšší i u nemocných s primární segmentální dystonií. Po 6 měsících aktivní stimulace již nebyl mezi oběma skupinami patrný rozdíl (14). Pozitivní efekt jednostranné mozkové stimulace u nemocného s hemidystonií popisuje Valderiolla (26).

3.2.6 Perspektivy a závěry

Dostupná literární data prokazují velmi dobrou účinnost oboustranné pallidální stimulace především u nemocných s primární generalizovanou dystonií, ale také u jiných typů dystonického postižení, například dystonie tardivní a primární segmentální. Výzvou zůstávají obtížně ovlivnitelné typy dystonií, jako například dystonie po perinatálním traumatu, po encefalitidě a po cévní mozkové příhodě. S problematikou obtížně ovlivnitelných dystonií souvisí i snaha o identifikaci prognostických faktorů onemocnění, včetně genetických. Dalším problémem je volba cílové struktury u dystonií po lezionální operaci v oblasti bazálních ganglií, především po stereotaktické pallidotomii. Alternativou mohou být například výkony v oblasti thalamu nebo subthalamických jader a podobně jako u nemocných s Parkinsonovou chorobou je možné zmínit i kortikální stimulaci.

3.2.7 Literatura

1. Adam OR, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Park Rel Dis* 2007; 13: 362 - 68.
2. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez- Alvarez P, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoirdo M, Valls -Sole J. A systematic review on the diagnostics and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS- ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433 - 444.
3. Baláž M., Rektor I. Chirurgická terapie extrapyramidových onemocnění. *Neurol. pro praxi* 2009; 10: 348 - 52.
4. Bareš M. Léčba dystonií. *Neurol. pro praxi* 2009; 10: 356 - 9.
5. Bour LJ, Contarino MF, Foncke EM, de Bie RM, van der Munckof P, Speelman JD, Schuurman PR. Long - term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in Stn and GPi. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2010; 152: 2069 - 77.
6. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frebeau P. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long - term results. *J Neurosurg* 2004; 101: 189 - 194.
7. 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 – 63.
8. Gross RE, Krack P, Rodriguez - Oros MC, Rezai AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Movement Disord Vol 21, Suppl. 16, 2006, s. S259 - 283.*
9. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Gangelberger RF. Physiological observations in stereotactic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* 1960; 83: 313 - 50.
10. Kaňovský P. Dystonie. Mechanismy, diagnostika a terapie. *Trendy soudobé neurologie a neurochirurgie. Praha: Galén; 1999.*
11. Katsakiori PF, Kefalopoulou Z, Markaki E, Paschali A, Ellul J, Kagadis GC, Chroni E, Constantoyannis C. Deep brain stimulation for secondary dystonia : results in 8 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 473 - 8.
12. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 2007; 107: 29-36.
13. Krauss JK. Deep brain stimulation for dystonia in adults. Overview and development. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 168 – 182.
14. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Muller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J. Deep brain stimulation for dystonia study group. Pallidal deep brain stimulation in primarily generalised or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978 - 1990.

15. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, Meissner W, Harnack D, Winter C, Haelbig TD, Kivi A, Arnold G, Einhäupl KM, Schneider GH, Trottenberg T. Deep brain stimulation in dystonia. *J Neurol* 2003; 250(Suppl 1): I47-52.
16. Marks WA, Honeycutt J, Acosta F, Reed M. Deep brain stimulation for pediatric movement disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16: 90 – 8.
17. Mehrkens JH, Botzel K, Steude U, Zeitler K, Schnitzler A, Sturm V, Voges J. Long - term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 8 -17.
18. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser- Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication – induced tardive dyskinesia and /or dystonia : a systematic review. *Clin Psychiatry* 2012; 73: 1434 – 8.
19. Novak KE, Nenonene EK, Bernstein LP, Vergenz S, Cozzens JW, Rezak M. Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008; 86: 80-6.
20. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, Tagliatti M, Miravite J, Alterman RL. Deep brain stimulation in DYT 1 dystonia : A 1 years experience .*Neurosurgery* 2013; 73: 86-93.
21. Pinsker MO, Volkmann J, Falk D, Herzog J, Steigerwald F, Deuschl G, Mehdorn HM. Deep brain stimulation of internal globus pallidus in dystonia : target localisation under general anaesthesia. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 751 – 8.
22. Sathe KP, Hedge AU, Doshi PK. Deep brain stimulation improves quality of life in pantothenate konase – associated neurodegeneration. *J Pediatr Neurosci* 2013; 8: 46-48.
23. Starr PA, Turner RS, Rau G, Lindsey N, Heath S, Volz M, Ostrem JL, Marks WJ Jr. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E4.
24. Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Krahl SE. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir (Suppl)* 2007; 97: 207-14.
25. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: Outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010; 133: 701- 12.
26. Valldeoriola F, Regidor I, Minguez – Castellanos A, Lezcano E, Garcia –Ruiz P, Rojo A, Salvador A, Castro A, Grandaz F, Martí MJ, Martínez- Martín P, Kulisevsky J, Relova J, Rumia J, Camara A, Burguera JA, Linazasoro G, Lopez Del Val J, Obeso J, Rodríguez – Oros MC, Tolosa E. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 81: 65 - 69.
27. Vitek JL, DeLong MR, Starr PA, Hariz MI, Metman LV. Intraoperative neurophysiology in DBS for dystonia. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl.1: S31-36.
28. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 3): S112 - 115.
29. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Muller J, Kun AA, Schneider GH, Poewe W, Hering S, Eisner W, Muller JU, Deuschl G, Pinsker O, Skogseid IM, Roeste GK, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Classen J, Naumann M, Benecke R. DBS study for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia : 5 years follow – up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1029 – 38.

30. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, Hodaie M, Poon YY, Fallis M, Moro E. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit between 5 years. *Brain* 2013; 136: 761 – 9.
31. Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K, Capelle HH, Baezner H, Grips E, Weigel R, Krauss JK. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotactic Funct Neurosurg* 2009; 87, 379 - 84.
32. Wolters A. Long term efficacy of deep brain stimulation in patients with dystonia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77(Suppl 1): S61 – 63.

3.3 Stereotaktické stimulační a lezionální operace v terapii tremoru

3.3.1 Úvod

Základní klasifikace

Třes je nejjednodušší definovat jako rytmické oscilace částí těla. Z hlediska etiologie je tremor možné klasifikovat do následujících podskupin (6,31):

Fyziologický tremor

Esenciální tremor

Tremor spojený s jiným neurologickým onemocněním

- *cerebellární tremor*
- *Holmesův tremor*
- *dystonický tremor*
- *tremor při polyneuropathii*
- *tremor při strukturální lézi mozku*

Polékový tremor

Tremor při jiných onemocněních

Psychogenní tremor

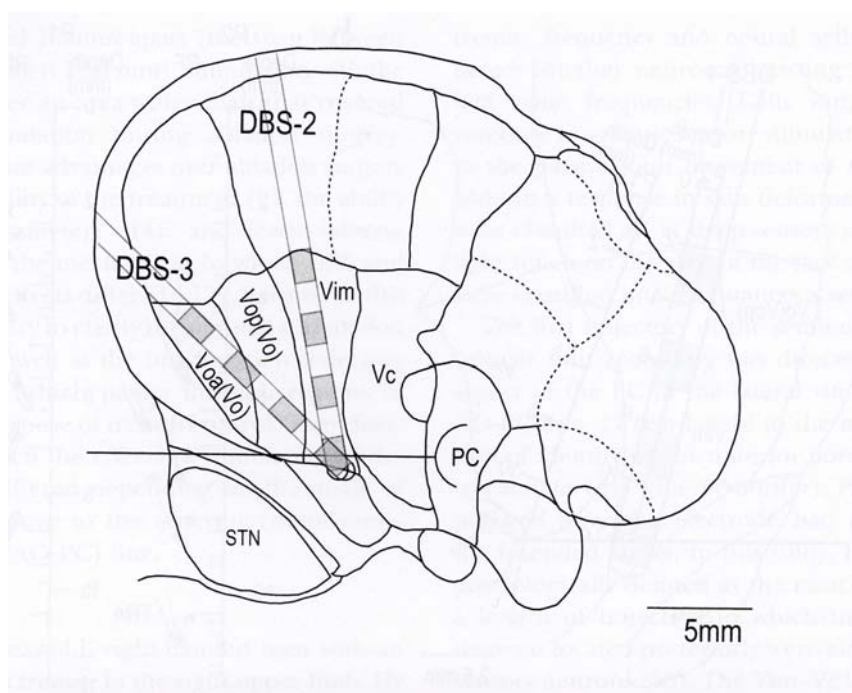
Hodnotící škály

Pro hodnocení tíže třesu a efektu léčby se často používá rozsáhlá stupnice Fahn - Tolosa – Marin s celkem 21 položkami. Prvních 9 položek hodnotí postižení jednotlivých částí těla třesem v rozmezí 0 - 4 body (0 - bez třesu, 1 – lehký třes - může být intermitentní, 2 - střední amplituda třesu - může být intermitentní, 3 - výrazná amplituda třesu, 4 - velmi vysoká amplituda třesu). Další položky hodnotí rukopis, schopnost kresby daných obrazců, přelévání vody, řeč, příjem tuhé potravy, příjem tekutin, hygienu, oblékání, psaní a vliv třesu na pracovní schopnosti. Jinou škálou je Essential Tremor Rating Scale (ETRS). Dopad tremoru na aktivity denního života hodnotí škála Tremor Activities of Daily Living Scale.

3.3.2 Stereotaktické lezionální operace pro třes

Stereotaktická thalamotomie byla do terapie třesu zavedena před více než 40 lety. Nejdůležitější cílovou strukturou pro terapii tremoru je Vim jádro thalamu (Obr.42). Využití

cíle v oblasti Voa – Vop (Hasslerův cíl) je méně časté. Efekt pallidotomie u nemocných s tremorem je omezený (3) a užití subthalamotomie je popisováno pouze výjimečně (1).



Obr.42 Poloha cílových struktur pro stereotaktickou thalamotomii (Voa, Vop, Vim) a jejich vztah při různých úhlech zavádění intracerebrální elektrody převzato z (20)

I v období útlumu stereotaktické terapie poruch pohybu byly publikovány práce, poukazující na dobré výsledky lezionálních stereotaktických operací pro třes. Mimo již dříve citovaných prací Ohyeho a Taskera (28,38) je možné zmínit práci Nagesakiho se spoluautory, kteří publikovali dlouhodobé výsledky Vim thalamotomií pro třes u nemocných s Parkinsonovou chorobou (27 nemocných) a s třesem esenciálním (16 nemocných). Autoři dále hodnotili vztah velikosti léze a klinického výsledku operace. Zde je možné předpokládat, že výsledkem rozsáhlejší léze bude lepší a stabilnější efekt na třes za cenu vyššího rizika nežádoucích účinků výkonu. I když byl u 14 nemocných s třesem při Parkinsonově chorobě rozsah léze menší než 40 mm^3 , dlouhodobé výsledky z hlediska kontroly třesu se u těchto nemocných s méně rozsáhlými lézemi nelišily od časných (10 bez třesu, 3 minimální třes, pouze jediný nemocný reoperován). Podobně byl rozsah léze nižší než 40 mm^3 u 11 nemocných s esenciálním třesem a i tyto výsledky byly v čase stabilní (6 nemocných bez třesu, 4 minimální třes, jeden reoperován 2 roky po první operaci). Léze o objemu 40 mm^3 je objemově menší než objem krychle velikosti $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}$ (64 mm^3) a je lehce větší než objem koule o průměru 4 mm (přibližně 32 mm^3). Tento relativně malý objem léze tedy

dostačoval ke stabilnímu dobrému výsledku u 23 ze 25 operovaných nemocných. Při hodnocení celého souboru byly výsledky dosažené u nemocných s třesem při Parkinsonově chorobě lehce lepší než u nemocných s esenciálním třesem (27). Jankovic se spolupracovníky sledovali vztah příčiny třesu a výsledku stereotaktické thalamotomie. Po střední době sledování v trvání 53,4 měsíců po výkonu bylo dosaženo úplného vymizení, výrazné a střední redukce třesu u 86 % nemocných s Parkinsonovou chorobou, 83 % nemocných s esenciálním tremorem, 67 % nemocných s mozečkovým tremorem a 50 % s tremorem poúrazovým. Výsledky byly ale zatíženy vysokým počtem komplikací (hemiparéza 34 % nemocných, dysartrie 29 % a zmatenost u 23 % nemocných), byť se většinou jednalo o přechodné postižení (17). Četnost komplikací po oboustranné thalamotomii je navíc výrazně vyšší než po jednostranném výkonu. Jako příklad je možné uvést, že problémy s řečí různé doby trvání jsou popsány u 60 % po oboustranné thalamotomii, zatímco po jednostranném výkonu je jejich četnost 30 % operovaných nemocných (37).

Ani v současném období nejsou stereotaktické lezionální výkony pro třes zcela opuštěny. Ve sdělení z r.2008 Schuurman se spolupracovníky srovnávali účinnost thalamické stimulace a thalamotomie pro terapii tremoru při Parkinsonově chorobě (45 nemocných), esenciálním třesu (13 nemocných) a třesu při roztroušené skleróze (10 nemocných). Kombinace lezionálního a stimulačního výkonu byla provedena u 34 nemocných. Hodnocení s odstupem 5 let po výkonu bylo možné provést u 48 nemocných. Z hlediska stability potlačení třesu byly výsledky stimulačních i lezionálních operací u nemocných srovnatelné. Při hodnocení dopadu operace na celkový stav nemocných byla thalamická stimulace lehce efektivnější a hodnocení spokojenosti nemocného s výsledkem operace vyznělo lépe pro stimulační výkony. Lezionální výkony byly podle očekávání zatíženy vyšším podílem neurologických komplikací. Na druhé straně byl u poloviny nemocných s esenciálním třesem a třesem při roztroušené skleróze pozorován postupný pokles účinnosti stimulace. Komplikace ve vztahu k implantovanému stimulačnímu systému bylo nutné řešit u 6 nemocných (33).

S přihlédnutím k uvedeným výsledkům je možné lezionální výkon zvažovat především u nemocných s jednostranným postižením, se známou intolerancí kovu nebo jiných materiálů implantátu a s imunologickým postižením. Ve srovnání s radiochirurgickým výkonem nebo novou technikou HIFUS (High Intensity Focused Ultrasound) je výhodou lezionálního výkonu možnost peroperační elektrofyziologické monitorace včetně stimulace k verifikaci efektu léze. Radiochirurgickou techniku je možné považovat za výhodnější například u nemocných s poruchou hemostázy, včetně iatrogenních.

3.3.3 Stereotaktická neurostimulace pro třes

Úvaha o využití stimulační terapie vycházela z pozorování učiněného v průběhu stereotaktických thalamotomií, že vysokofrekvenční stimulace Vim jádra thalamu (100 Hz) je schopna zastavit tremor. Cílem zavedení stimulační terapie bylo snížení četnosti nežádoucích účinků lezionálních operací, především oboustranných.

Thalamická stimulace

V souvislosti s počátky stimulační terapií třesu jsou obvykle citovány práce Benabida se spolupracovníky (4,5). Ovšem je nutné zmínit i pionýrské publikace jiných neurochirurgů, především Briceho a Mazarse (11,25). I když bylo v Mazarsově práci primárním cílem chronické stimulace senzitivního nucleus ventralis posterior lateralis (VPL) thalamu řešení chronické bolesti, thalamická stimulace vedla také ke kontrole abnormních pohybů, postihujících oblast bolesti. Ovšem stimulace VPL selhala v souboru 12 nemocných s třesem, který nebyl spojen se senzoricou deaferentací(25).

Benabid se spolupracovníky v práci z r. 1987 popisující použití chronické stimulace Vim jádra thalamu u nemocných s Parkinsonovou chorobou a medikamentózně neovlivnitelným třesem poukazovali na výhodnost stimulační terapie u nemocných s oboustranným třesem. Výsledkem stimulace thalamu bylo významné snížení třesu, ale ne jeho kompletní potlačení. Jednu z možných příčin viděli v omezení stimulační frekvence na 130Hz, protože za optimální frekvenci pro supresi tremoru považovali 200 Hz (5). V další práci z r.1991 Benabid se spolupracovníky publikovali výsledky stimulace u 26 nemocných s třesem při Parkinsonově chorobě a 6 nemocných s esenciálním třesem, včetně 11 oboustranných výkonů. U 88 % nemocných dosáhli trvalého úplného nebo výrazného potlačení třesu (4). V podobném období publikovali dlouhodobé výsledky stimulace Vim jádra (frekvence 130 Hz) také Blond se spolupracovníky. Autoři operovali 10 nemocných s třesem při Parkinsonově chorobě a čtyři s esenciálním tremorem. U tří nemocných s Parkinsonovou chorobou byla před stimulačním výkonem již provedena thalamotomie. Výrazného a stabilního zlepšení bylo dosaženo u 11 ze 14 operovaných nemocných. U 4 z 5 nemocných s tremorem při Parkinsonově chorobě nemocných vedla thalamická stimulace ke zlepšení Levodopou indukovaných dyskinéz. Autoři popisují dva důležité problémy thalamické stimulace pro třes. U 6 nemocných bylo nutné stimulaci ponechat aktivní i v nočních hodinách kvůli výraznému rebound fenoménu, který se objevil ihned po vypnutí stimulátoru. Dalším problémem Vim thalamické stimulace je habituace – pokles účinku stimulace v čase

s nutnou změnou stimulačních parametrů, především zvýšení stimulačního proudu (10). Problémem poklesu efektu stimulace thalamu v čase se v retrospektivní studii z let 1994 – 2009 zabývali Shih se spolupracovníky. Ve studii zahrnující 45 nemocných s esenciálním třesem prokázali pokles efektu stimulace u 73 % z nich. Střední hodnota intervalu mezi implantací stimulačního systému a popisovaným poklesem efektu stimulace byla 18 měsíců (rozmezí 3 – 75 měsíců) (32).

I když je Vim jádro thalamu nejčastěji používanou strukturou pro stereotaktickou terapii třesu, není jediným možným cílem. Zvláštní zmínku zasluhují data o stimulaci zadní subthalamické oblasti. Využití ostatních cílových struktur bude dále rozebíráno v subkapitolách popisujících výsledky stereotaktické stimulaci u různých typů třesu.

Stimulace zadní subthalamické oblasti

Zadní subthalamická oblast je ohraničena zepředu zadním okrajem subthalamického jádra, shora ventrálními thalamickými jádry, dole dorzální hranicí substantia nigra, vzadu strukturami lemniscus medialis, posteromediálně anterolaterálním okrajem nucleus ruber, posterolaterálně ventrokaudálním jádrem a laterálně zadním raménkem capsula interna. Do zadní subthalamické oblasti patří zona incerta (kaudální zona incerta cZi) a svazek nervových vláken, označovaný jako prelemniskální radiace (Radiatio praelemniscalis - Raprl). Tato struktura je od subthalamického jádra oddělena vmezeřenou zona incerta. Zona incerta obsahuje do thalamu směřující vlákna z retikulární formace mezencefala a vzestupná cerebellothalamická vlákna. Dorzálně od nucleus subthalamicus a bezprostředně před zadní subthalamickou oblastí se nachází Forelovo pole H1 (fasciculus thalamicus) a H2 (fasciculus lenticularis).

Stimulace zadní subthalamické oblasti byla poprvé popsána Mundingerem r.1977(26). Dobré výsledky výkonu popsali r. 1980 Brice a McLellan (11) a r.1983 Andy (2). Ovšem díky úspěchu stimulace Vim jádra byla zadní subthalamická oblast odsunuta do pozadí. Nový zájem o stimulaci zadní subthalamické oblasti (zona incerta) podnítili Kitagawa se spolupracovníky publikací práce o využití stimulace zona incerta pro potlačení intenzivního a dystonického třesu, který nebyl kontrolovatelný výkonem v oblasti Vim (19).

Xie se spolupracovníky r.2012 identifikovali v databázi Pubmed 30 publikací zabývajících se problematikou stimulace zadní subthalamické oblasti – posterior subthalamic area (PSA). Publikovaná sdělení prokazují pozitivní výsledky stimulace zvláště u tremoru,

kteřý nereaguje dobře na stimulaci Vim jádřa, jako je například proximální posturální tremor, distální intenční tremor, třes při roztroušené skleróze, posttraumatický tremor, cerebelární a Holmesův tremor. Většina autorů cílila oblast kaudální zona incerta. Protože strukturu není možné přímo identifikovat na běžně používaném 1,5 T MRI, cílení se opírá o nepřímé principy. Polohu cíle je možné určit podle vztahu k nucleus subthalamicus (vzadu a mediálně od zadního výběžku nucleus subthalamicus v úrovni největšího průměru nucleus ruber) nebo Vim jádřa (2-3mm pod ventrální hranou Vim jádřa thalamu) (40). Při určování polohy cílové struktury ve vztahu k interkomisurální linii a jejímu středu bodu Hemel se spolupracovníky uvádějí koordináty pro cZi 12.7 mm laterálně, 7.0 mm za interkomisurálním bodem a 1.5 mm ventrálně od interkomisurálního bodu (16). Nežádoucí účinky stimulace cZi jsou mírné a přechodné, není popisována trvající nebo výrazná dysartrie, poruchy rovnováhy a tolerance stimulace s nutností navyšování stimulačních parametrů. Pouze u 25 % nemocných byla stimulační elektroda zavedena oboustranně (40).

Z prací zapracovaných ve výše uvedeném přehledovém sdělení Xie se spoluautory je možné zvláště uvést publikace Blomstedta a Plahy. Blomstedt se spolupracovníky provedli jednostrannou stimulaci zadní subthalamické oblasti u 5 nemocných s třesem různé etiologie, včetně typů obtížně kontrolovatelných Vim stimulací (dystonický třes, primární písářský třes, mozečkový a neuropatický třes). U nemocných byl při operaci a časně po výkonu pozorován nápadný mikrolezionální efekt. Stimulace zadní subthalamické oblasti u dvou nemocných s dystonickým třesem vedla i ke zlepšení dystonických příznaků a bolesti postižené paže. Efekt na neuropatický třes byl střední (7,9).

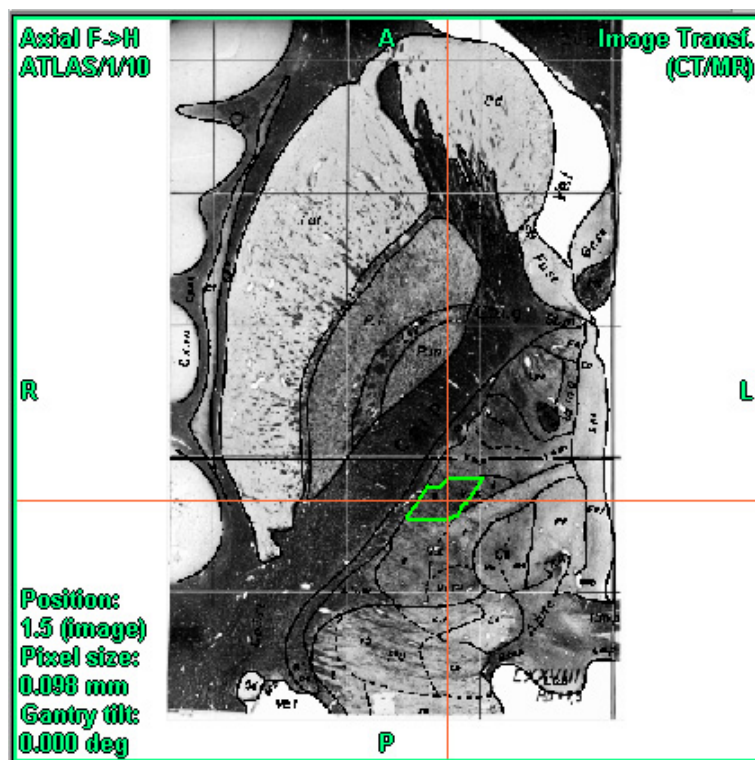
Plaha se spolupracovníky implantovali stimulační elektrody do cZi u 5 nemocných s třesem při Parkinsonově chorobě a u 13 s tremorem jiné etiologie (Holmesův tremor, mozečkový tremor, esenciální třes, třes při roztroušené skleróze a dystonický třes). Výsledky prokázaly dobrý efekt stimulace na třes při Parkinsonově chorobě (zlepšení o 94,8 %) a třes posturální (zlepšení o 88,2 %). Ovšem efekt u jiných typů tremoru byl méně výrazný. Skóre třesu u nemocných s esenciálním třesem se zlepšilo o 75,9 %, což je méně, než odpovídá hodnotám při stimulaci Vim jádřa thalamu. Redukce třesu u nemocných s Holmesovým tremorem byla o 70,2 %, u proximálního mozečkového tremoru o 60,4 % a u proximálního třesu při roztroušené skleróze o 57,2 % (30). Z výše uvedených sdělení vyplývá, že stimulace zadní subthalamické oblasti je vhodná především u jiných typů třesu než třes esenciální, kde je lepší efekt stimulace Vim jádřa. Další možnou výhodou stimulace zadní subthalamické oblasti je menší habituace, nižší nutná intenzita stimulačního proudu a z toho vyplývající delší životnost baterie a nižší četnost nežádoucích účinků stimulace.

3.3.4 Cílení Vim jádra

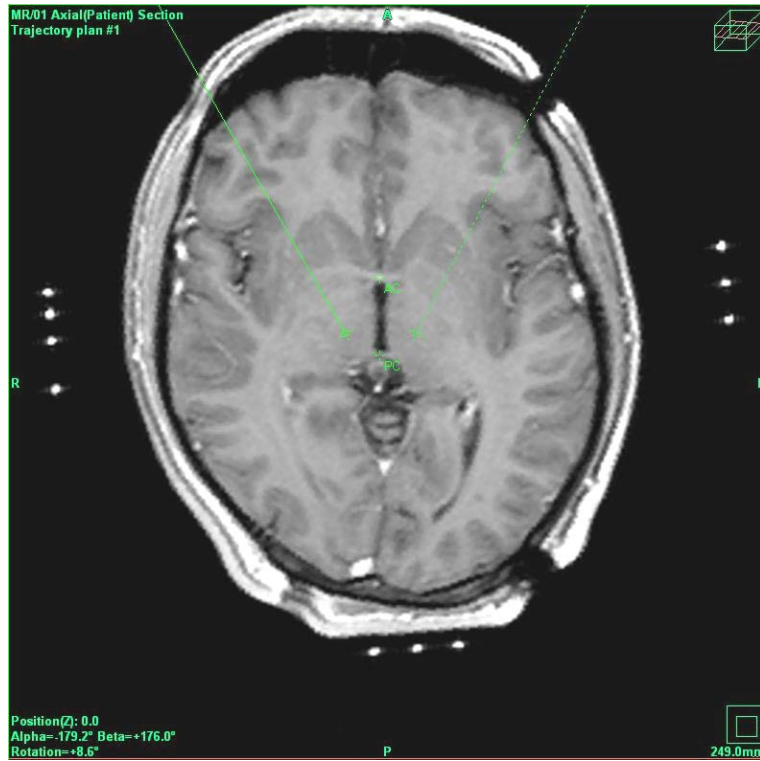
Stereotaktické koordináty cílové struktury

Pro cílení Vim jádra je možné využít pouze nepřímých technik, protože doposud žádná používaná MRI sekvence není schopna zobrazit rozdělení thalamu na jednotlivá jádra (21).

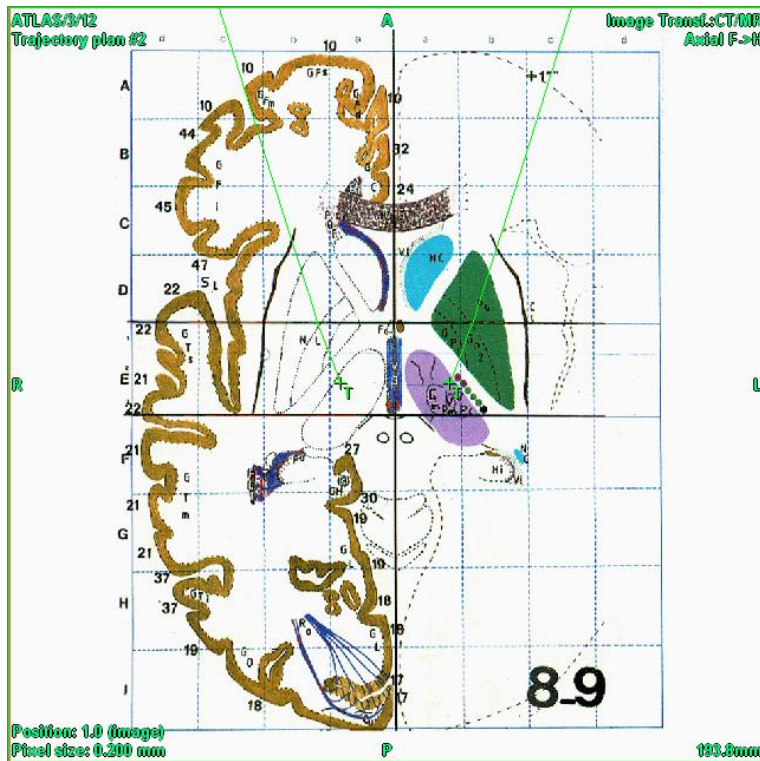
Cíl pro stereotaktický výkon v oblasti Vim jádra thalamu je obvykle volen v axiální rovině odpovídající interkomisurální linii a 11 - 12 mm laterálně od stěny III.komory. Hodnotu laterální souřadnice je nutné přizpůsobit šíři komorového systému a předpokládanému průběhu capsula interna. V předozadním směru je cíl pro výkon ve Vim jádru obvykle volen mezi 2/12 a 3/12 interkomisurální vzdálenosti před commissura posterior (Obr.43,44,45,46).



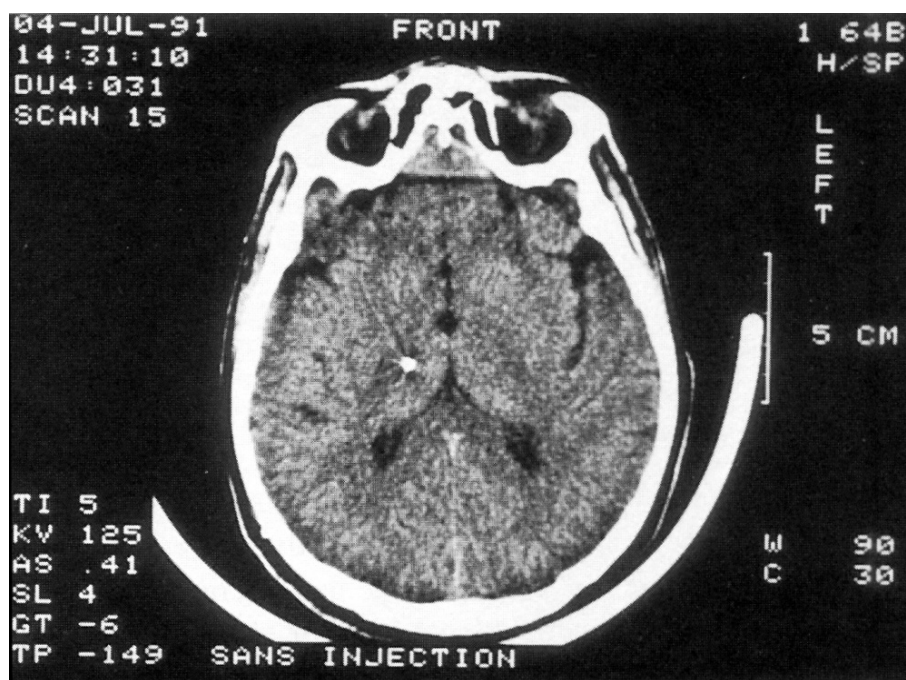
Obr.43 Lokalizace Vim jádra thalamu ve stereotaktickém elektronickém atlase Schaltenbrand Bailey



Obr.44 Volba cíle pro oboustrannou implantaci elektrod do Vim jader thalamu v T1 WI (axiální scany v interkomisurální rovině) mediálně od hranice capsula interna a thalamu



Obr.45 Volba cíle pro oboustrannou implantaci elektrod do Vim jader thalamu - korelace v elektronickém stereotaktickém atlasu Talairach Tournoux



Obr.46 Stav po jednostranné implantaci elektrody do Vim jádra thalamu. Převzato z (12).

Pro plánování cíle je důležitá i somatotopie Vim jádra thalamu. Část odpovídající dolní končetině zaujímá laterální část jádra a mediální část jádra odpovídá obličejí. Mezi těmito dvěma oblastmi se nachází část odpovídající horní končetině, která je z hlediska funkčního výsledku z hlediska kontroly třesu nejdůležitější.

Volba trajektorie elektrody

Pro implantaci elektrody volíme paraventriculární přístup. Při volně úhlu trajektorie je nutné zohlednit i úhel dlouhé osy Vim jádra ve vztahu k interkomisurální linii. Pokud je úhel trajektorie nižší, prochází implantovaná elektroda před vstupem do Vim jádra přes oblast Voa a Vop jader (Obr.42). I když je cílová struktura pro lezionální výkony a stimulaci Vim jádra stejná, strategie plánování se v některých aspektech liší. Úspěch thalamotomie je podmíněn přesným zasažením oblasti, kde se nacházejí neurony zodpovědné za tremor. Tyto neurální elementy se mohou mimo Vim jádro nacházet i v jiných strukturách, například v oblastech, které přesahují z Vim jádra do nucleus ventralis oralis posterior a anterior (Vop a Voa) (18). Na rozdíl od lezionální chirurgie může být díky vhodné volbě kontaktů stimulována i rozsáhlejší oblast, než odpovídá prostorově limitovanému lezionálnímu výkonu. Možným ukazatelem budoucího efektu stimulace je i mikrolezionální efekt. I když samotný mikrolezionální efekt limituje výtěžnost peroperační stimulace, svědčí pro správnou lokalizaci stimulační elektrody. Navíc Sitburana se spolupracovníky prokázali, že

u nemocných s mikrolezionálním efektem dostačovaly k dosažení efektu stimulace nižší parametry stimulačního proudu (včetně amplitudy a šířky pulsu), což je možné vysvětlit přesnou polohou elektrody v oblasti koncentrace zodpovědných neuronů (34).

3.3.5 Výsledky stimulační terapie u jednotlivých typů tremoru

Tremor u nemocných s Parkinsonovou chorobou

U nemocných s Parkinsonovou chorobou je v současnosti nejčastěji prováděna stimulace nucleus subthalamicus, protože pozitivně ovlivňuje také další příznaky Parkinsonovy choroby mimo třesu (hypokinéza a rigidita). Vim stimulace je indikována pouze u nemocných s tremor dominantní formou Parkinsonovy choroby(35). Multicentre European Study of Thalamic Stimulation in Parkinsonian and Essential Tremor (110 nemocných ve 12 centrech) prokázala, že u 85 % nemocných s Parkinsonovou chorobou bylo s odstupem alespoň 12 měsíců po operaci dosaženo redukce třesu alespoň o 2 body (při hodnocení 0 – 4 jako ve škále Fahn - Tolosa – Marin). Tato redukce třesu je v čase stabilní. Zlepšení se netýkalo třesu hlasu a hlavy. Dalším výsledkem Vim stimulace bylo také ne zcela očekávané střední zlepšení akinézy a rigidity končetin. (15,24). Pahwa se spolupracovníky do své práce zahrnuli vedle 26 nemocných s esenciálním třesem také 19 nemocných operovaných pro třes při Parkinsonově chorobě. Překvapivým zjištěním je vyšší průměrný věk operovaných nemocných s esenciálním třesem (70,2 let) ve srovnání s nemocnými s třesem při Parkinsonově chorobě (66.3 let). V souboru jsou relativně časté nežádoucí účinky stimulace, kdy u jednostranných implantátů dominují parestázie (45 % nemocných) a bolest (41 % nemocných). Při oboustranné thalamicke stimulaci autoři popisují dysartrii u 75 % nemocných a poruchy rovnováhy u 56 % pacientů. Častý výskyt nežádoucích účinků oboustranné implantace oslabuje jednu z výhod stereotaktické neurostimulace proti lezionální chirurgii - možnost oboustranného provedení. Chirurgická revize stimulačního systému byla nutná u 27 % nemocných. Pro hodnocení výsledků je nutné vzít do úvahy relativně vysoký průměrný věk nemocných především ve skupině s esenciálním třesem, kde převyšuje hranici 70 let věku, někdy považovanou za limit pro implantaci stimulatoru (29).

Esenciální třes

Esenciální třes je nejčastější poruchou pohybu. Postihuje až 5,5 % populace starší 65 let. V rámci již citované Multicentre European Study of Thalamic Stimulation in Parkinsonian and Essential Tremor bylo redukce třesu alespoň o 2 body (hodnocení 0 – 4) dosaženo u 89 % nemocných s esenciálním třesem (24). Příznivé výsledky stimulace Vim jádra

v souboru 34 operovaných nemocných sledovaných po dobu průměrně 56,9 měsíců z hlediska kontroly třesu i funkčního dopadu výkonu popsali například Zhang se spolupracovníky. Zlepšení tremoru dosahuje 80,4 % a odráží se i ve zlepšení schopnosti písma, což je důsledkem zlepšení funkce dominantní horní končetiny (69,7 %). Pro stabilní efekt výkonu sice hovoří porovnání klinického výsledku s odstupem 57,3 a 90,7 měsíců po operaci, ale autoři upozorňují na nutnost postupného navyšování stimulačních parametrů k udržení pozitivního efektu stimulace především v průběhu prvních 5 let po operaci. Četnost komplikací a nežádoucích účinků je poměrně vysoká - 23,5 % (42). Podobně Blomstedt se spolupracovníky prokázali při sledování efektu jednostranné stimulace Vim jádra thalamu pro esenciální třes s odstupem 1 a 7 let po operaci pokles efektu stimulace, který si vyžádal navýšení stimulačních parametrů (8). Ovšem podle výsledků multicentrické evropské studie zaměřené na dlouhodobou stabilitu thalamické stimulace pro esenciální třes je možné u většiny stimulovaných nemocných zajistit trvalou dobrou redukci třesu (36).

Třes při roztroušené skleróze

Tremor postihuje 25-58 % nemocných s prokázanou roztroušenou sklerózou. Často se jedná o komplexní postižení s několika typy třesu. Ke zhodnocení výsledků thalamotomie a thalamické stimulace u nemocných s třesem při roztroušené skleróze provedli Yap se spolupracovníky analýzu dat z databází MEDLINE a EMBASS. I když vzhledem k charakteru práce nebylo možné u všech nemocných použít standardizovaná kritéria hodnocení, publikované výsledky prokazují účinnost thalamotomie i hluboké mozkové stimulace z hlediska úpravy třesu i bezpečnost obou typů výkonů. Velmi optimisticky vyznívají především časně pooperační výsledky. Eliminace třesu byla po thalamotomii i stimulaci popsána u 96 % nemocných. Ovšem thalamotomie vedla k funkčnímu zlepšení pouze u 47,8 % operovaných. Podíl zlepšených nemocných po stimulaci byl 85,2 % (41). Ve sdělení z r.2010 publikovali Torres se spolupracovníky méně optimistická data. Autoři implantovali 10 nemocným s invalidizujícím třesem při roztroušené skleróze stimulační systém do Vim jádra thalamu. U 9 nemocných provedli jednostranný výkon. I když s odstupem 1 roku po operaci byla průkazná redukce třesu přítomna u 5 nemocných (u tří více než 50 %), při hodnocení s odstupem 3 let trval efekt stimulace jen u 3 nemocných a pouze u dvou byl efekt stimulace lepší než 50 % redukce třesu. Za příčinu různorodosti výsledků autoři považují především variabilitu rozsahu a lokalizace demyelinizačních lézí (39). Z uvedených dat vyplývá nutnost stanovení přesných kritérií pro indikaci operace a volbu cílové struktury pro stimulační terapii u nemocných s třesem při roztroušené skleróze.

Ostatní typy třesu

Mimo třesu u Parkinsonovy choroby a esenciálního třesu je Vim stimulace potenciálně výhodnou léčebnou technikou také u jiných typů třesu (13). Dle Speelmana se spolupracovníky mohou být stimulace Vim jádra thalamu efektivní také například u nemocných s dystonickým, posttraumatickým a Holmesovým tremorem (35). Efekt stimulace Vim jádra thalamu u dvou nemocných s Holmesovým tremorem a dalších dvou s thalamickým tremorem popisuje také Diederich se spolupracovníky. Ovšem i u stimulovaných nemocných částečně přetrvával intenzivní třes a proximální myoklonicko-dystonické pohyby. Navíc u jednoho s nemocného s thalamickým třesem nebyl stimulátor po neúspěšné testovací periodě implantován. Perzistence redukce třesu po selhání baterie u jednoho nemocného umožňuje úvahu o roli lezionálního efektu (14). U nemocných s jinými typy třesu než esenciální a při Parkinsonově chorobě se nabízí varianta odlišné cílové struktury, jako je například již diskutovaná zadní subthalamická oblast, subthalamické jádro nebo jiná thalamická jádra než je Vim. Především určité pozitivní výsledky stimulace zadní subthalamické oblasti se jeví jako perspektivní.

3.3.6 Závěry a perspektivy stereotaktické terapie třesu

Transplantace neurální tkáně

Transplantace neurální tkáně je z hlediska terapie třesu problematická. Zkušenosti s transplantací dopaminergních nebo kmenových buněk u nemocných s Parkinsonovou chorobou ukazují, že výkon vede především ke zlepšení bradykinéz a on-off fluktuací, nikoliv tremoru (23).

Stimulace on demand

Jak ukazují výše uvedená data, u nemocných s se stimulací Vim jádra pro tremor může dojít k rozvoji významné tolerance stimulace se snížením její efektivity a nutným navýšením stimulačního proudu. Toto zvýšení může mimo zkrácení životnosti baterie také vést k akcentaci nežádoucích účinků stimulace. Možným řešením je využití stimulace on demand, tedy pouze v situaci, kdy nemocný potřebuje potlačit třes (například možnost vypnutí stimulátoru na období spánku). V práci Kronebuergera se spolupracovníky si nemocní stimulaci levého Vim jádra aktivovali pouze před plánovaným využitím pravé horní končetiny. Doba aktivní stimulace byla tak snížena na $22,0 \pm 13,5$ % dne. V omezeném souboru nebyl pozorován rebound fenomén ani pozdní selhání stimulační terapie (22).

Závěry

Velmi dobré výsledky thalamické stimulace u nemocných s esenciálním třesem podporují její využití v této indikaci. Hlavními výhodami stereotaktické thalamické neurostimulace ve srovnání s lezionální stereotaxí jsou reverzibilita stimulace, možnost oboustranného výkonu a modulace efektu stimulace změnami kontaktů a parametrů stimulace. Indikace thalamické stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou jsou omezeny na tremor dominantní formu nemoci, i když i zde je nutno vzít do úvahy, že subthalamická stimulace mimo komplexnější kontroly poruch pohybu u nemocných s Parkinsonovou chorobou poskytuje i možnost redukce třesu. Stereotaktické výkony pro třes u nemocných se sclerosis multiplex sice u omezeného počtu operovaných nemocných přinesly dobrou kontrolu třesu, ale funkční postižení je zde komplexnější. Data týkající se púrazového třesu a třesu při jiných neurodegenerativních onemocněních jsou omezená na jednotlivé kazuistiky nebo malé skupiny nemocných s nejednoznačnými výsledky a dostupné výsledky ukazují na možnou výhodnost stimulace jiných cílových struktur.

3.3.7 Literatura

1. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez.Oroz MC, Juncos JL, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson 's disease : initial and long term response. *Brain* 2005; 128: 570 – 83.
2. Andy OJ. Thalamic stimulation for control of movement disorders. *Appl Neurophysiol.* 1983; 46:107–111.
3. Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1 yers results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40: 355 - 66.
4. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-6.
5. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987; 50: 344-6.
6. Benetin J. Tremor - klasifikácia, diferenciálna diagnóza a terapia. *Neurologie pro praxi* 2001; 1: 36 - 38.
7. Blomstedt P, Fytagoridis A, Tisch S. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151: 31-6.
8. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *Br J Neurosurg* 2007; 21: 504-9.
9. Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of Essentials tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 1350 - 6.
10. Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F, Assaker R, Petit H, Guieu JD, Christiaens JL. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg* 1992; 77: 62-8.
11. Brice J, McLellan L. Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation. *Lancet.* 1980;1: 1221-2.
12. Caparros -Lefebvre D., Blond S, Nguyen JP, Pollak P, Benabis AL. Chronic deep brain stimulation for movement disorders. In Cohadon F (Editor in Chief) et al. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* Wien New York: Springer Verlag; 1999: 63 - 136.
13. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of non Parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl.3): S41-8.
14. Diederich NJ, Verhagen Metman L, Bakay RA, Alesch F. Ventral intermediate thalamic stimulation in complex tremor syndromes. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008; 86: 167-72.
15. Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, Johansson F, Johnels B, Meyerson BA, Nguyen JP, Pinter M, Pollak P, von Raison F, Rehcrona S, Speelman JD, Sydow O, Benabid AL. Multicentre Europea study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 years follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:694 – 99.
16. Hemel W, Herzog J, Kopper F, Pinsker M, Weinert D, Muller D, Krack P, Deuschl G, Mehdorn HM. Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus

- ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 749–758.
17. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurg* 1995; 37: 680-6.
18. Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T. Difference in surgical strategies between thalamotomy and thalamic deep brain stimulation for tremor control. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 4): IV17-IV22.
19. Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, Sawamura Y, Saito H, Sasaki H, Tashiro K. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology* 2000; 55: 114–116.
20. Kobayashi K, Katayama Y, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Oshima H, Fukaya Ch, Yamamoto T, Atsumi H. Effect of electrode implantation angle on thalamic stimulation for treatment of tremor. *Neuromodulation: technology at the neural interface* 2010; 13: 31 - 36.
21. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia :implications for deep brain stimulation for Parkinson disease. *Movement Disord* 2006; 21(Suppl 14): S238 - 246.
22. Kronenbuerger M, Fromm C, Block F, Coenen VA, Rohde I, Rohde V, Noth J. On-demand deep brain stimulation for essential tremor: a report on four cases. *Mov Disord* 2006; 21: 401-5.
23. Kupsch A, Earl C. Neurosurgical interventions in the treatment of idiopathic Parkinson disease : neurostimulation and neural implantation. *J Mol Med* 1999; 77: 178 – 84.
24. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M, and study collaborators Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 289–296.
25. Mazars G, Merienne L, Cioloca C. Control of dyskinesias due to sensory deafferentation by means of thalamic stimulation. *Acta Neurochir(Wien)* 1980; 30(Suppl): 239-43.
26. Munding F. New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system. *Med Klin* 1977; 72: 1982–1986.
27. Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T, Kawashima Y, Hirato M, Wada H, Miyazaki M, Ohye C. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg* 1986; 65: 296-302.
28. Ohye C, Maeda T, Narabayashi H. Physiologically defined VIM nucleus. Its special reference to control of tremor. *Appl Neurophysiol* 1976-1977; 39: 285-95.
29. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK Jr, Ondo WG, Tarsy D, Norregaard T, Hubble JP, Smith DA, Hauser RA, Jankovic J. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 2006; 104: 506-12.
30. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 504-13.
31. Rektor I, Rektorová I. Parkinsonova nemoc a příbuzná onemocnění v praxi. Praha: Triton; 1999.

32. Shih LC, Lafaver K, Lim C, Papavassiliou E, Tarsy D. Loss of benefit in Vim thalamic deep brain stimulation (DBS) for Essentials tremor (ET): How prevalent is it? *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 676 - 9.
33. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008; 23: 1146-53.
34. Sitburana O, Almaguer M, Ondo WG. A pilot study: Microlesion effects and tremor outcome in the ventrointermediate deep brain stimulation (VIM-DBS). *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 106-9.
35. Speelman JD, Schuurman R, de Bie RM, Esselink RA, Bosch DA (2002) Stereotactic neurosurgery for tremor. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 3): S84-S88.
36. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a 6 years follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1387 – 1391.
37. Tagliati M, Alterman R. Surgical Treatment of Tremor. *eMedicine*. Eds. Robert A. Hauser, et al. 13 Nov. 2003. *Medscape*. 21 Oct. 2004
<<http://emedicine.com/neuro/topic582.htm>>.
38. Tasker RR, Siqueira J, Hawrylyshyn P, Organ LW. What happened to VIM thalamotomy for Parkinson's disease? *Appl Neurophysiol* 1983; 46: 68-83.
39. Torres CV, Moro E, Lopez-Ríos AL, Hodaie M, Chen R, Laxton AW, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lozano AM. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2010; 67: 647- 651.
40. Xie T, Bernard J, Warnke P. Post subthalamic area deep brain stimulation for tremors: a mini review. *Transl Neurodegener* 2012; 1: 20.
41. Yap L, Kouyialis A, Varma TR. Stereotactic neurosurgery for disabling tremor in multiple sclerosis: thalamotomy or deep brain stimulation? *Br J Neurosurg* 2007; 21: 349-54.
42. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 2010; 112: 1271-6.

4 Stereotaktická implantace diagnostických intracerebrálních elektrod u nemocných s farmakorezistentní epilepsií

4.1 Úvod a základní pojmy

Přibližně 20 – 30 % nemocných s nově diagnostikovanou epilepsií je farmakorezistentních a tito nemocní jsou potenciálními kandidáty epileptochirurgického výkonu. Indikace k operačnímu výkonu se opírá o rozhodnutí interdisciplinárního týmu, který zahrnuje neurologa se specializací v epileptologii, neurochirurga, neuroradiologa, neuropatologa se specializací na problematiku nemocných s epilepsií, neuropsychologa a sociální pracovníci. Klinické zhodnocení stavu nemocného včetně prezentace výsledků neuroradiologických vyšetření a video EEG monitorace se semiinvazivním EEG u indikovaných nemocných (například sfenoidální elektrody) je v kompetenci indikujícího epileptologa. I po komplexním zhodnocení je resekční výkon možný přibližně u pouze 20 – 30 % nemocných s farmakorezistentní epilepsií (10,11,24,44).

Epileptogenní oblast – kortikální oblast, jejíž resekce nebo dekonexe (odpojení) je nutná a postačující pro kontrolu záchvatů

Zóna morfologické léze - odpovídá strukturální lézi prokázané zobrazovacími metodami

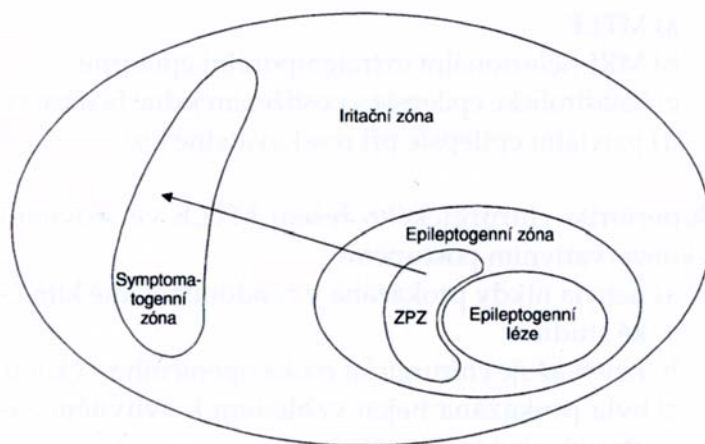
Iritační zóna – kortikální oblast generující interiktální epileptické výboje

Zóna počátku záchvatu (ictal onset zone) – zóna, v níž se záchvatová aktivita v EEG objeví nejdříve

Iktální symptomatogenní zóna – odpovídá klinické symptomatologii v průběhu záchvatu

Zóna funkčního deficitu – oblast zodpovědná za interiktální neurologický nebo psychologický deficit. Oblasti odpovídá zpomalení EEG aktivity, hypoperfúzi na SPECT a hypometabolismu na PET (Obr.1)

Farmakorezistence: Pacient s epilepsií může být považován za farmakorezistentního, jestliže u něho do 2 let od zahájení léčby není dosaženo uspokojivé kompenzace záchvatů při použití nejméně dvou a nejlépe tří správně volených antiepileptik, podávaných v maximálních tolerovaných dávkách, ať již v monoterapii nebo v kombinacích (10,11)



Obr.1 Součásti a vztahy epileptogenní zóny. Převzato z (10)

4.2 Indikace k invazivnímu vyšetření - obecné poznámky

I při využívání nejmodernějších neinvazivních vyšetřovacích technik zůstává řada nemocných s farmakorezistentní epilepsií, u nichž není dosaženo splnění požadavku pro indikaci operačního výkonu, což je konkordance výsledků klinického vyšetření, zobrazovacích a elektrofyziologických technik pro lokalizaci epileptogenního ložiska (28).

U nemocných s extratemporální epilepsií, zvláště non lezionální, jsou výsledky resekčních výkonů obecně horší než po temporálních resekcích. Navíc u nemocných s extratemporální epilepsií je nutné očekávat zvýšené riziko komplikací pro možné postižení funkčního kortexu mozku při nutnosti provádění rozsáhlejších resekcí k dosažení žádoucího výsledku(16). Dále je nutné upozornit i na problematiku temporal plus epilepsie. U atypických non lezionálních temporálních epilepsií, postihujících temporální lalok a struktury v jeho bezprostřední blízkosti, jako je frontoorbitální kortex, insula, frontální a parietální operkulum a temporooccipitální junkce je adekvátní diagnostika pouze na základě klinické symptomatologie a MRI nálezu obtížná a nespolehlivá (3).

Pokud nemůže být epileptogenní ložisko adekvátně lokalizováno pomocí neinvazivních technik, je nutné zvážení invazivního vyšetření pomocí elektrod zavedených do nitrolebí, nejčastěji přímo do mozkové tkáně (elektrody intracerebrální) nebo subdurálně(24). Tyto elektrody umožňují snímání elektrické aktivity přímo z povrchu mozku nebo jeho hlubokých struktur, což mimo možnosti přímé monitorace definované struktury překonává nevýhody skalpového EEG, jako je zeslabení signálu kostní tkání, tvrdou plenou, mozkomíšním mokem, měkkými tkáněmi a také svalovými artefakty.

V současném období jsou v indikaci invazivního vyšetření patrné dvě tendence. Díky rozvoji neuroradiologických technik a možností neinvazivních diagnostických technik je možné u většího počtu nemocných s farmakoresistentní epilepsií stanovit indikaci k operačnímu výkonu bez invazivního vyšetření. Na druhé straně je do epileptochirurgických center odesíláno více diagnosticky a léčebně obtížně řešitelných nemocných, u kterých je provedení invazivního vyšetření nutné (32,41).

Četnost nemocných s farmakoresistentní epilepsií, u kterých je nutné invazivní vyšetření, je možné dokumentovat daty z některých předních světových pracovišť. V souboru 5000 nemocných s farmakoresistentní epilepsií operovaných v některém ze 17 francouzských center v průběhu posledních 50 let bylo invazivní vyšetření provedeno u 3000 (60 %) (27). Podobně je možné uvést i podíl nemocných indikovaných k invazivnímu vyšetření ve sděleních některých předních epileptologů - Isnard 50 % (33), Brekelmans 30 % (13), Cossu 45 % (19) a McGonigal 20 % (40).

Invazivní encefalografie je prováděna pouze u nemocných, připravovaných k epileptochirurgické operaci. Za obecné indikace invazivního vyšetření lze považovat diskrepanci mezi výsledky klinického vyšetření, neinvazivního a semiinvazivního video EEG monitoringu, nutnost určení vztahu elokventních oblastí k předpokládané epileptogenní lézi a MRI prokázanou duální patologií s nejasným vztahem k záchvatovému onemocnění. Brekelmans se spolupracovníky indikují invazivní vyšetření v situaci, kdy výsledky neinvazivních technik nedostačují k lokalizaci epileptogenní oblasti, při diskordanci výsledků neinvazivních studií, při předpokládaném extratemporálním postižení u nemocných s temporální epilepsií, pro přesné určení vztahu elokventních oblastí k epileptogenní zóně a vztahu epileptogenní zóny ke strukturální lézi (13). Cossu se spolupracovníky shrnují indikace k invazivní monitoraci do následujících bodů (19,20):

- normální MRI nález, iktální nebo interiktální EEG neodpovídá klinické symptomatologii
- abnormální MRI nález, EEG a klinická symptomatologie naznačuje postižení mimo prokázanou lézi
- iktální semiologie nekoreluje s lokalizací EEG nálezu, je přítomno rychlé šíření záchvatové aktivity do druhé hemisféry
- výsledek vyšetření MRI, iktální EEG nález nebo semiologie záchvatu vyslovuje podezření na možnost časného postižení elokventních oblastí mozku
- MRI obraz difúzních, hemisferických nebo bilaterálních abnormit, ale iktální EEG a klinický nález naznačují lateralizovaný nebo lokalizovaný počátek záchvatů

Autoři z Nemocnice na Homolce indikují invazivní vyšetření u nemocných s výraznými artefakty ve skalpovém EEG (zvláště excesivní svalové a pohybové artefakty), které znemožňují lateralizaci a lokalizaci záchvatu, ale dokonce potvrzení jeho epileptické povahy (47).

4.3 Vlastní provedení invazivního vyšetření

Typy používaných elektrod

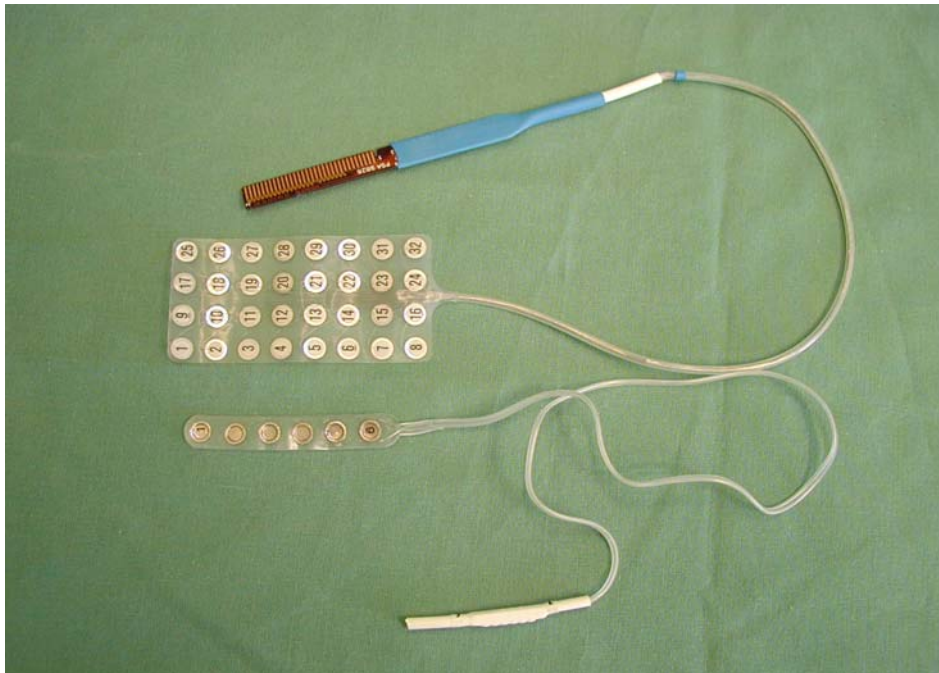
Pro invazivní monitoraci je možné použít následující typy elektrod:

a) elektrody epidurální

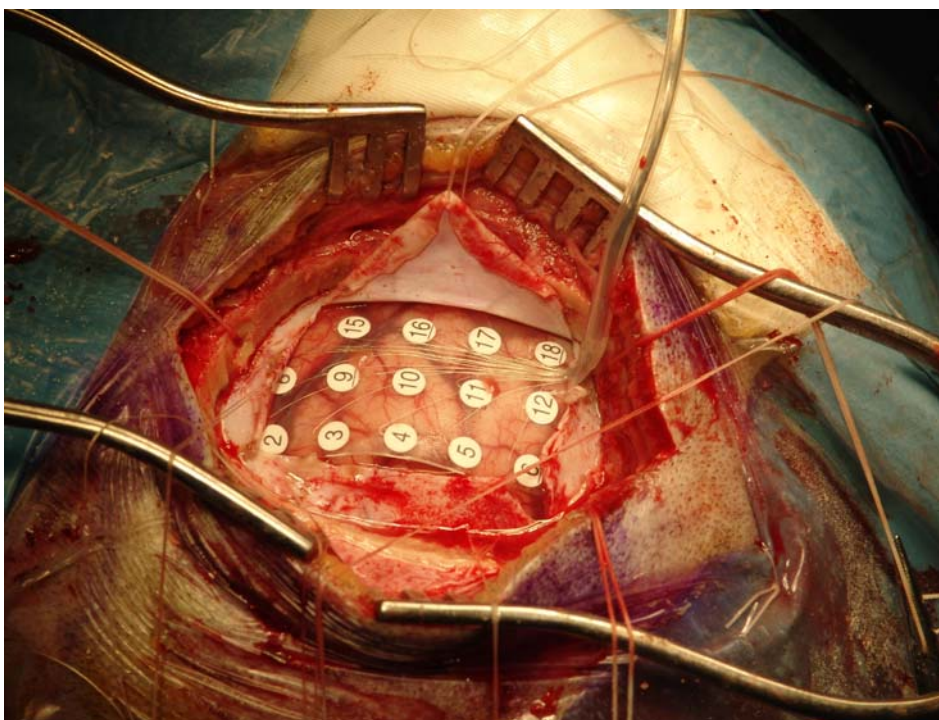
O jejich využití je možné uvažovat snad pouze v situaci, kdy nelze použít jiný způsob monitorace například pro přítomnost cévních struktur nebo rozsáhlé subdurální adheze. Tyto limitace je ovšem nutné vyřešit při eventuálním operačním výkonu. Dále je nutné zmínit nižší kvalitu EEG záznamu ve srovnání se subdurálními elektrodami

b) elektrody subdurální (stripové, gridové) (Obr.2,3)

Stripové elektrody jsou u většiny nemocných zaváděny z trepanace. U nemocných se silnou kalvou je výhodné poněkud zkosit okraj trepanace tak, aby po této šikmé ploše strip snadno sklouznul subdurálně v požadovaném směru. Při durotomii je výhodné nepoškodit arachnoidální vrstvu. Stereotaktická technika nebo neuronavigace umožňuje výhodné umístění trepanace, do určité míry umožňuje kontrolovat směr zavádění stripu a určit polohu jednotlivých kontaktů. Rizikem výkonu je zavedení stripové elektrody do mozkového záhybu nebo parenchymu.



Obr.2 Subdurální gridová a stripová elektroda



Obr.3 Subdurální grid (implantace z kraniotomie)

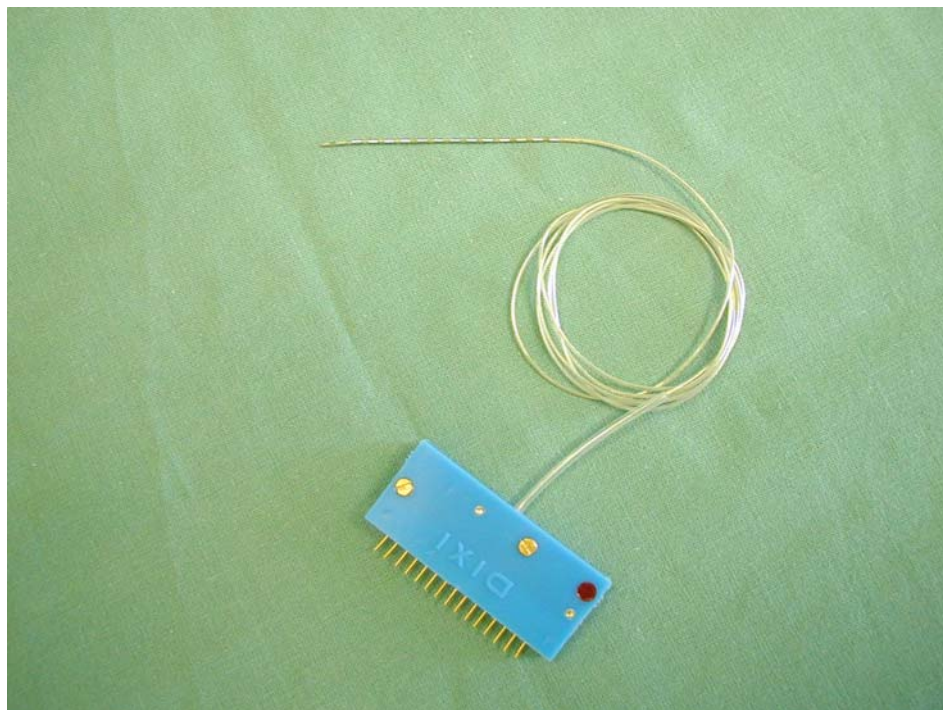
Implantace subdurálního gridu vyžaduje provedení kraniotomie přiměřeného rozsahu. Pozici jednotlivých kontaktů gridové elektrody ve vztahu k povrchu mozku je možné přesně určit pomocí neuronavigačního bezrámového zařízení. Rámová stereotaxe je pro plánování implantace gridové elektrody méně vhodná. Subdurální grid umožňuje exploraci rozsáhlých

oblastí kortexu mozku především na jeho konvexitě v plošném rozsahu, který přesahuje možnosti intracerebrálních i stripových elektrod.

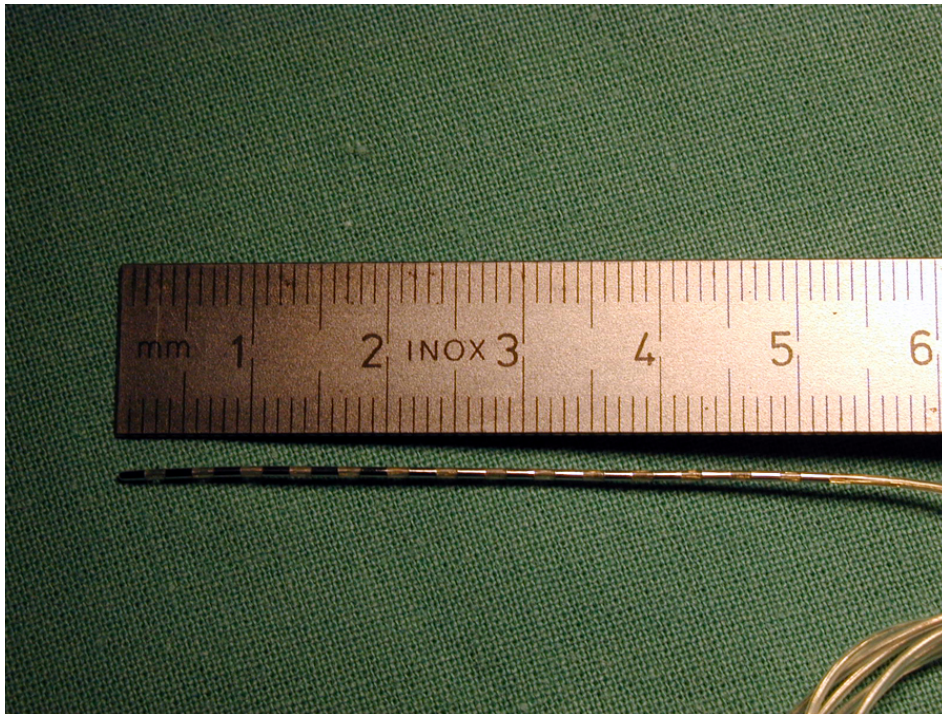
Zavedení gridových elektrod do interhemisferia omezují především drénující žíly vstupující do sinus sagitalis superior, proto pro exploraci interhemisferické oblasti mohou být použity elektrody stripové nebo intracerebrální. Podobná omezení drénujícími žilami vstupujícími do žilních splavů platí i pro bazi temporálního a okcipitálního laloku. I zde je možné využít kombinaci intracerebrálních elektrod se subdurálními stripy. Pro exploraci spodiny frontálního laloku je možné využít intracerebrální elektrody nebo subdurální stripy.

Mimo EEG monitorace je možné subdurální elektrody využít pro stimulaci definovaných oblastí mozku na jeho povrchu. Gridová elektroda umožňuje určení polohy elokventních oblastí mozku pomocí stimulace jednotlivých kontaktů gridu v průběhu video EEG monitorace.

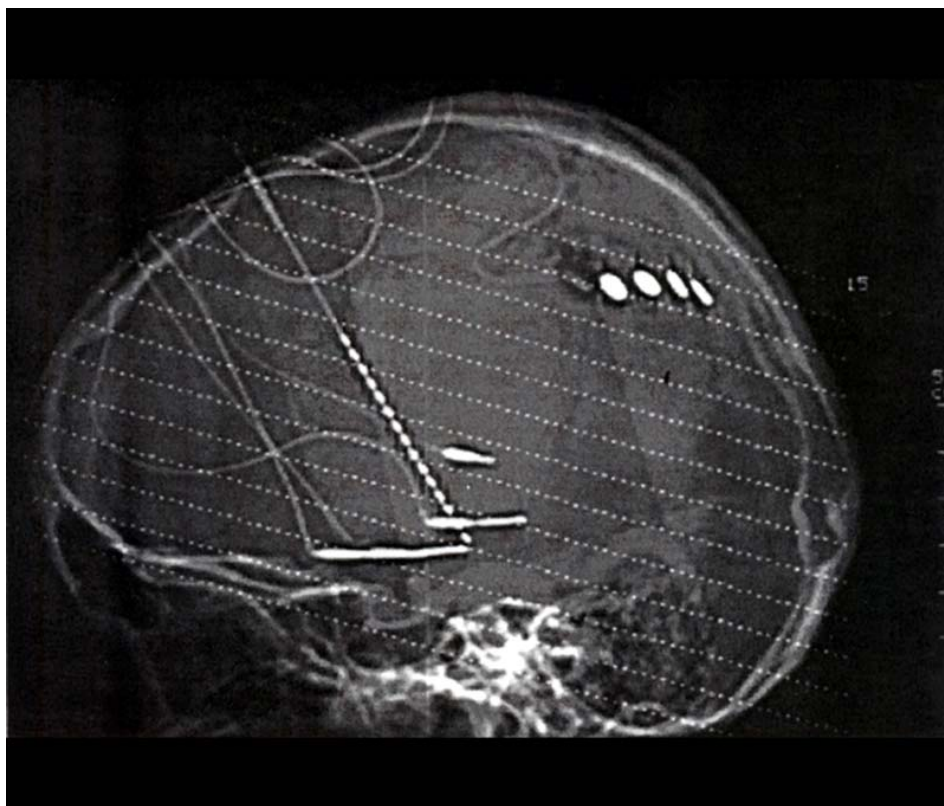
c) elektrody intracerebrální (Obr.4,5,6)



Obr.4 Intracerebrální elektroda (15 kontaktů) včetně spojovací části



Obr.5 Detailní obraz intracerebrálně zaváděné části elektrody (15 kontaktů, délka aktivní části 51 mm), průměr 0,9 mm.

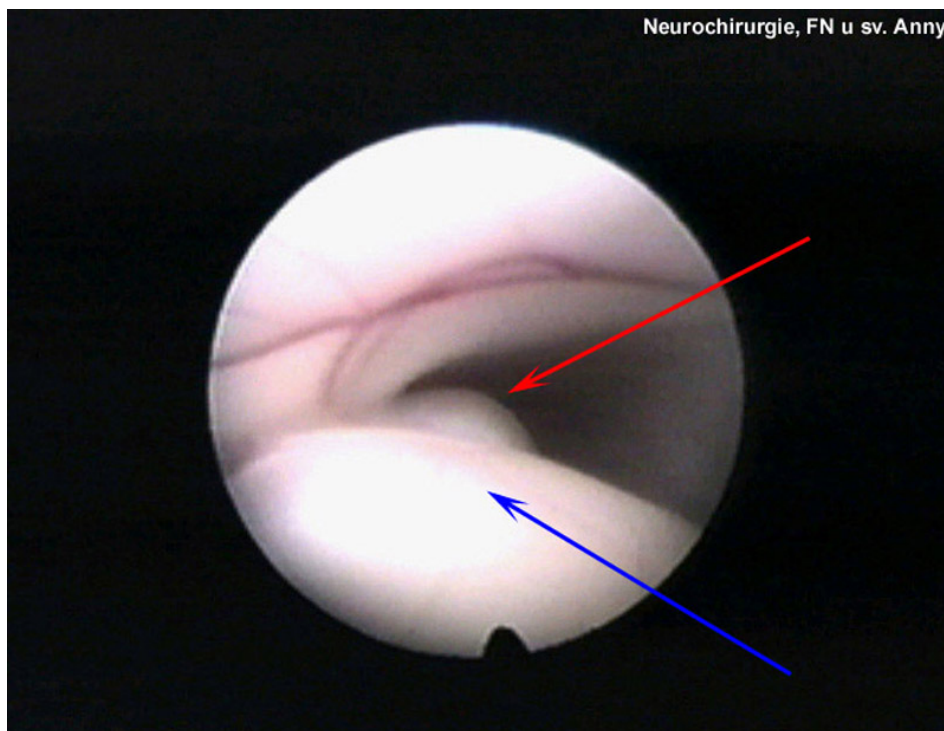


Obr.6 RTG lbi po implantaci kombinace intracerebrálních elektrod se subdurálním stripem

Možnosti intracerebrálních elektrod jsou sice limitovány jejich tvarem, ovšem na druhé straně je možné při jejich využití monitorovat a stimulovat oblasti, které nejsou dostupné pro subdurální elektrody (například mesiotemporální struktury).

d) elektrody intraventrikulární

Zkušenosti s endoskopickým zaváděním elektrod do oblasti temporálního rohu (Obr.7) popisuje Song se spolupracovníky v souboru 8 nemocných. I když je oblast hipokampu poměrně dobře přístupná endoskopické inspekci, u jednoho nemocného byla popsána malpozice elektrody do těla postranní komory(53). Nejdůležitější indikací užití neuroendoskopie v epileptochirurgii je ale chirurgické řešení hypothalamického hamartomu (odstranění nebo dekonexe léze a cílené zavedení elektrody) (39).



Obr.7 Endoskopický obraz hipokampu při zavedení endoskopu přístupem z trigona postranní komory (šípkami vyznačena oblast předního hipokampu)

e) elektrody intravaskulární

I v tomto případě se jedná o okrajovou možnost. Boniface se spoluautory popsali transarteriální zavedení elektroencefalografické elektrody v průběhu amygdalového cestu u dvou nemocných. U jednoho nemocného se podařilo zachytit epileptiformní spiking na straně se sníženým objemem hipokampu a skalpovými změnami v EEG obraze. I když autoři uvádějí, že využití intravaskulárního EEG v průběhu prováděného amygdalového testu je

méně invazivní než intrakraniální EEG, techniku nelze využít pro dlouhodobou monitoraci (komplikace v místě punkce tepny, trombózy v okolí katétru, vasospasmus) (9).

4.4 Diagnostické intracerebrální elektrody v epileptochirurgii

Historické poznámky a současný stav

Potenciál stereotaktické neurochirurgie pro monitoraci elektrické aktivity mozku pomocí elektrod přesně zavedených do definovaných struktur začal být využíván koncem 40. let 20.století. Již r. 1947 byl R.Haynem a F.Gibbsem využit jeden z prvních stereotaktických systémů (Horsley - Clarkův) k implantaci elektrod pro monitoraci elektrické aktivity hlubokých mozkových struktur. Autoři pro lokalizaci kortikálního nebo subkortikálního cíle (thalamus) využívali méně přesného plánování na základě vztahu cílové struktury k zevním vztahným bodům. Lokalizaci elektrody potvrzovali a upřesňovali pomocí pneumoencefalografie (36). V tomto pionýrském období bylo hlavním cílem určení vztahu monitorovaných struktur k petit mal epilepsii (55,56,65) a takzvané centrencefalické epilepsii (63). Do stejného období spadá i využití peroperačních záznamů při epileptochirurgických operacích – Walker 1947, Penfield a Baldwin 1954 (24).

Do období konce 40.let 20.století je datován i počátek rozvoje speciální precizní techniky stereotaktické explorační mozku spojený s francouzskou školou (Talairach, Bancaud, Szikla). Metodika, označovaná jako stereoencefalografie, byla podle Devauxe (27) vypracovávána v nemocnici St.Anne v Paříži již od r.1947, tedy od roku, kdy byla publikována data o první stereotaktické operaci (57,58).

Důležitou součástí Talairachova stereotaktického systému byly mikrometricky kalibrované fixační šrouby, kterými byl rám fixován do předem připravených otvorů vyvrtaných v kosti. Po nasazení rámu byla za teleradiografických podmínek (dostatečná vzdálenost rentgenky od nemocného) provedena stereotaktická ventrikulografie v předozadní a boční projekci. Vhodné polohování nemocného umožnilo zobrazení celého komorového systému. Po ventrikulografii následovalo provedení mozkové angiografie, rovněž s využitím teleradiografie. Ortogonální a šikmé projekce v úhlu 6 stupňů umožnily vytvoření stereoskopického angiogramu. Stereoskopie umožnila odlišit cévy probíhající po povrchu mozku od cév, které se zanořují do hloubky mozkového závitu. Díky odlišení povrchových a hlubokých cév bylo možné na stereoskopické angiografii vytvořit obraz gyrifikace povrchu mozku.

Díky zaznamenanému nastavení fixačních šroubů mohl být rám v odstupu do 3 měsíců znovu nasazen v identické pozici, proto byla vlastní implantace s využitím vodící dvojité mřížky prováděna ve druhé době po provedených výpočtech polohy elektrod. Dvojitá mřížka umožnila implantaci elektrod po perkutánní trepanaci a zavedení vodícího šroubu. Pro bezpečnost bylo rozhodující, že díky dokonalé angiografii volili autoři trajektorie plánovaných elektrod v dostatečné vzdálenosti od cévních struktur.

Proces vytvoření obrazu mozku s funkčními a patologickými strukturami ve stereotaktickém prostoru integrací výsledků zobrazovacích (RTG lbi, ventrikulografie, angiografie) a elektrofyziologických metod Talairach označuje obtížně přeložitelným termín „*Réperage*“ (38). Pod pojmem *réperage direct* autoři rozuměli stanovení polohy ve stereotaktickém prostoru pro struktury, které mohou být přímo zobrazeny zvolenými zobrazovacími metodami (v Talairachově době ventrikulografií a angiografií) nebo jejich poloha může být odvozena z těsného vztahu k zobrazitelným strukturám (vztah mozkových závitů k cévám). Pojem *réperage indirect* znamenal určení polohy struktur, které nejsou přímo zobrazitelné použitými metodami. V době neuronavigace a počítačového zpracování obrazu jsou tyto termíny předchůdcem pojmů jako registrace, image fusion, direct a indirect targeting.

Podle Talairachova pojetí není cílem stereotaktické operace bod, ale třírozměrná struktura umístěná ve stereotaktickém prostoru. Tento třírozměrný pohled předznamenal Kellyho koncept volumetrické resekce a položil základ pro pozdější neuronavigační techniky (38).

Stereoencefalografie umožňuje díky přesné lokalizaci jednotlivých kontaktů implantovaných elektrod ve stereotaktickém prostoru vytvoření dynamického prostorového a časového modelu epileptické aktivity. Proto klinicko – elektrofyziologické určení epileptogenní zóny podle Talairacha a Bancauda postavené na výsledcích stereoencefalografického vyšetření bere v úvahu nejen počátek záchvatu a šíření primárního výboje, ale také způsob, jak dochází ke vzniku průvodních klinických příznaků. Toto pojetí zdůrazňuje nutnost analýzy časové a prostorové dynamiky epileptického záchvatu, nejen určení oblasti jeho začátku. Proti tomu poněkud zjednodušující americký pohled označuje jako epileptogenní zónu oblast, jejíž resekce je nutná a postačující k dosažení bezzáchvatovosti (37).

Kromě výše zmíněných zahraničních průkopníků využití stereotaktické techniky je možné zmínit i přínos autorů domácích, především doc.Vladyky a prof. Nádvorníka (43,62). Původní sofistikované složité plánování ovšem zásadním způsobem ovlivnilo využití MRI. Ovšem

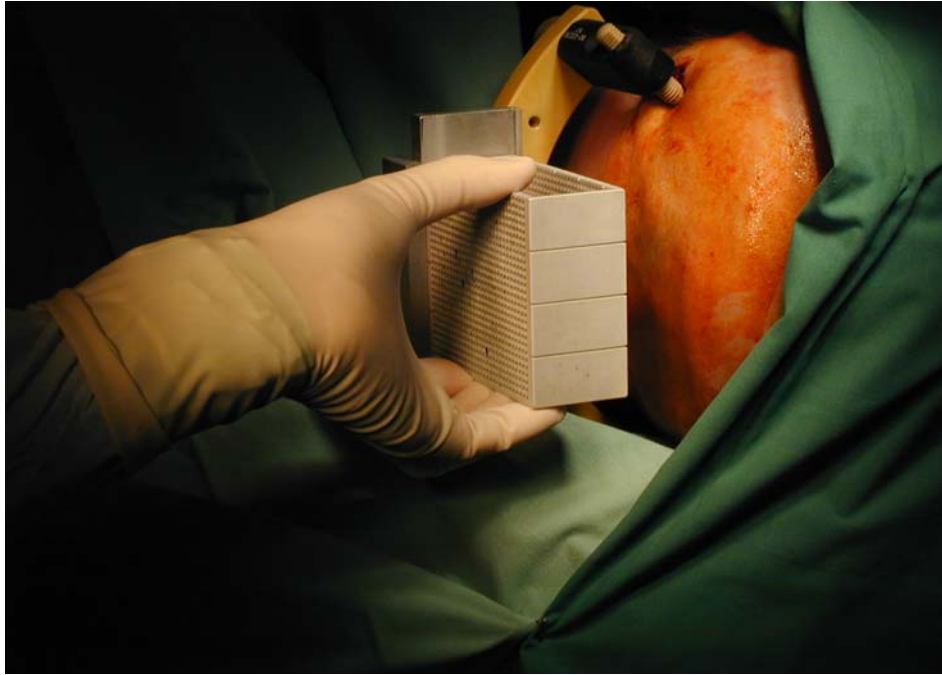
i při využití MRI s jeho rozlišovacími schopnostmi může být problémem identifikace konkrétních zvolených gyrů v dvourozměrných MRI scanech.

Ke zlepšení identifikace zvolených struktur Musolino s Talairachem kombinovali dvourozměrné MRI s teleangiografickými snímky. Jako anatomické záchytné body používali obě komisury, corpus callosum nebo vhodné cévní struktury (42). I v současné době milánští autoři Cossu se spolupracovníky stále používají angiografické snímky, ovšem spolu s MRI scany. Vlastní implantaci intrakraniálních elektrod prováděli podobně jako francouzští průkopníci ve dvou fázích. V první fázi je po nasazení stereotaktického rámu provedeno neuroradiologické vyšetření včetně angiografie. Po ukončení vyšetření je stereotaktický rám sňat a v mezidobí je vytvořen 3 D model mozkových struktur, na kterém jsou naplánovány intracerebrální elektrody. Popsanou techniku použili u 419 nemocných (19,20).

Ovšem u posledních 81 nemocných autoři způsob operace změnili. Základními rozdíly bylo provedení 3D angiografie a magnetické rezonance bez stereotaktického rámu nebo zaměřovacích markerů, využití techniky multimodalitního plánování a roboticky asistovaná implantace intracerebrálních elektrod pomocí systému NeuroMate (15). Další vývoj stereoencefalografie nepochybně ovlivní zavádění počítačových plánovacích systémů (například schopných navrhnout optimální trajektorii po rámcové volbě oblasti cíle a vstupu elektrody, vyhýbající se cévním strukturám, trigonu a cella media postranní komory s definicí parametrů určujících vztah k mozkovým záhybům a cévám), vývoj nových rámových i bezrámových systémů, využití robotických systémů a také spojení intracerebrálních elektrod s mikrodialyzačními technikami analyzujícími hladiny biochemických markerů (17,25).

4.5 Možnosti stereotaktické implantace intracerebrálních elektrod

V současné době jsou pro zavedení intracerebrálních elektrod využívány dva způsoby. Jedná se o techniku diagonálních – šikmých elektrod a elektrod ortogonálních, implantovaných kolmo na středočárovou rovinu mozku s pomocí speciální dvojité mřížky odvozené od Talairachova systému (Obr.8). Jak již bylo uvedeno výše, často používaný termín stereoencefalografie byl zaveden pro použití ortogonálně implantovaných elektrod, i když se používá i v obecnější rovině.



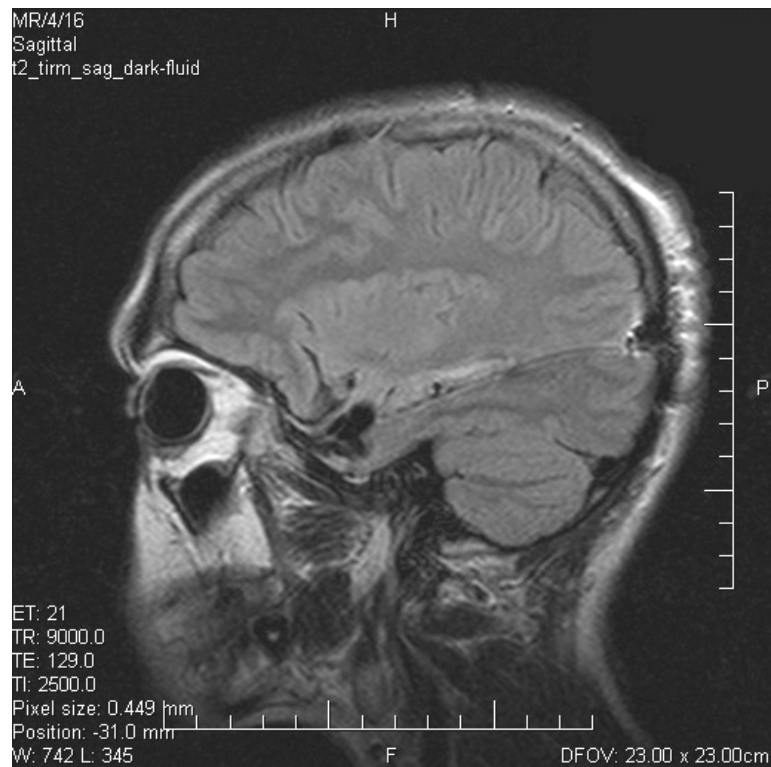
Obr.8 Dvojitá mřížka připevněná k MRI kompatibilnímu stereotaktickému kruhu

Šikmé – diagonální elektrody

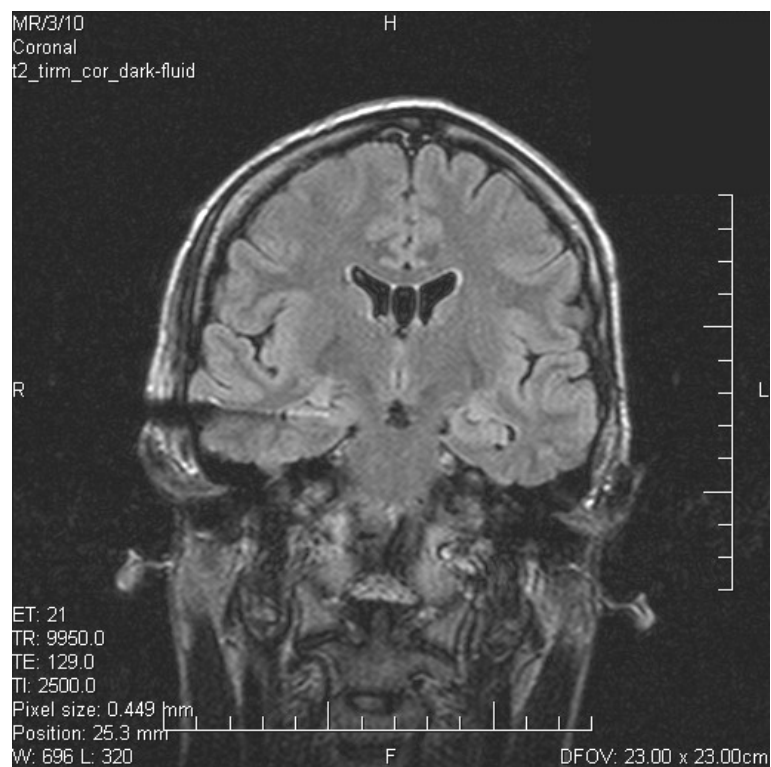
Pro stereotaktickou implantaci elektrod do mesiotemporálních struktur je možné využít přístup z parietookcipitální trepanace v blízkosti lambdového švu a z frontální oblasti (7,8,54). Oba způsoby využívají k zavedení elektrody trajektorii, procházející na hranici vaskulárních teritorií a.cerebri anterior a a.cerebri media (frontální trepanace) nebo a.cerebri posterior a a.cerebri media (parietookcipitální trepanace). Tento postup snižoval riziko krvácivé komplikace v období, kdy nebyla k dispozici MRI a počítačové programy, umožňující rekonstrukci trajektorie v prostoru a její analýzu z hlediska vztahu k cévním strukturám.

Přístup z parietooccipitální trepanace

Elektroda zavedená z parietookcipitální trepanace kopíruje dlouhou osu hipokampu a umožňuje snímání elektrické aktivity v jeho téměř celé délce podle zvoleného úhlu přístupu. Implantovaná elektroda probíhá pod okcipitálním rohem postranní komory, nad úrovní gyrifikace baze temporálního laloku a laterálně od cisterna ambiens (Obr.9,10).



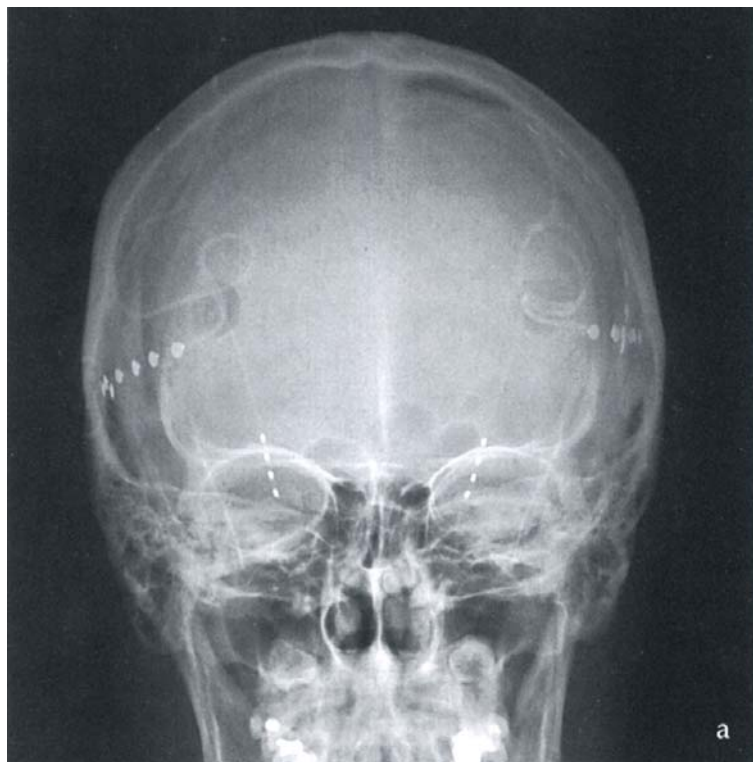
Obr.9 Průběh trajektorie elektrody zavedené do oblasti hipokampu z parietookcipitální trepanace v sagitální rovině



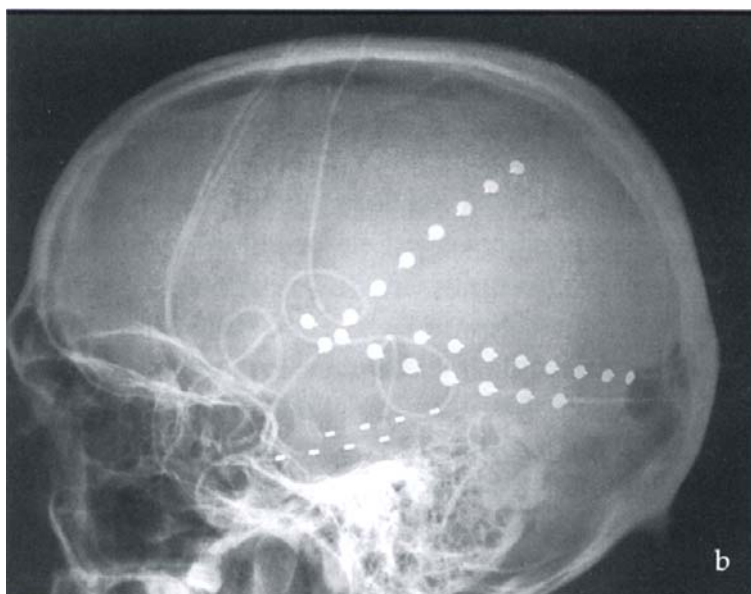
Obr.10 Průběh trajektorie elektrody zavedené do oblasti hipokampu z parietookcipitální trepanace v koronární rovině (na levé straně, vpravo zavedeny elektrody ortogonální)

Zavedení elektrody z parietookcipitálního přístupu umožňuje současnou exploraci těla a hlavy hipokampu u 96 % nemocných a hipokampu spolu s amygdalou u 75 % nemocných (34). Uvedený přístup také umožňuje provedení koagulace mesiotemporálních struktur - stereotaktickou amygdalohipokampektomií.

Autoři z Nemocnice na Homolce při implantaci elektrody do mesiotemporálních struktur volili cíl v oblasti odpovídající amygdale (21 mm od střední čáry a 5 mm pod úroveň chiasmatu) a trajektorii plánovali tak, aby odpovídala podélné ose hipokampu. Implantaci intracerebrálních elektrod z parietookcipitální trepanace kombinovali se zavedením subdurálních stripů z téže trepanace (47) (Obr.11,12).



Obr.11 Stav po oboustranné implantaci šikmých elektrod do amygdalohipokampálního komplexu v kombinaci se subdurálními stripy - předozadní projekce. Převzato z (10).



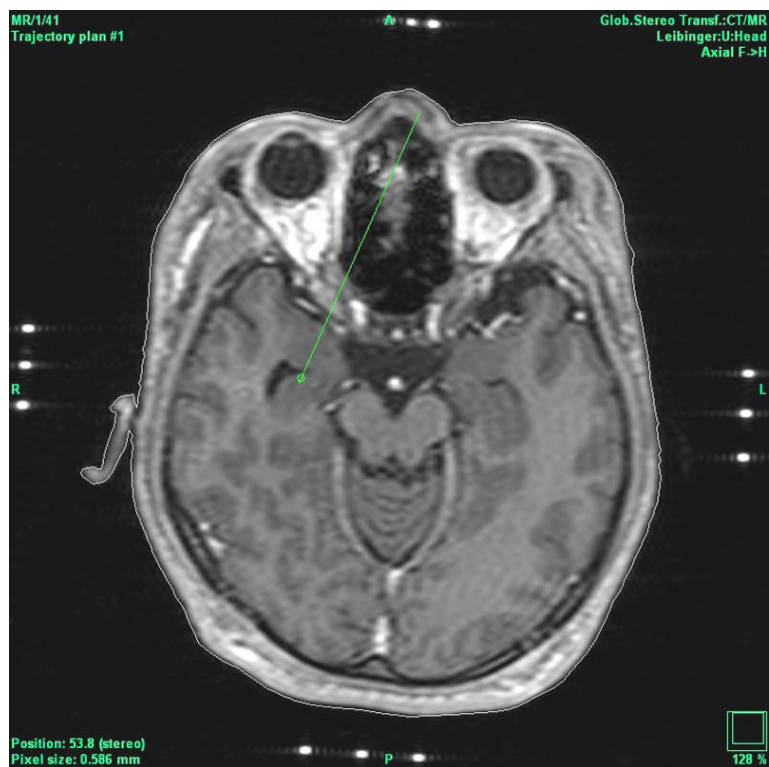
Obr.12 Stav po oboustranné implantaci šikmých elektrod do amygdalohipokampálního komplexu v kombinaci se subdurálními stripy - laterální projekce. Převzato z (10).

Přístup z parietookcipitální oblasti lze také využít pro stereotaktickou implantaci elektrody do insuly. Cíl je zde volen v přední části inzuly. Při adekvátní volbě trajektorie elektroda míjí větve a.cerebri media, probíhající na povrchu inzuly (50).

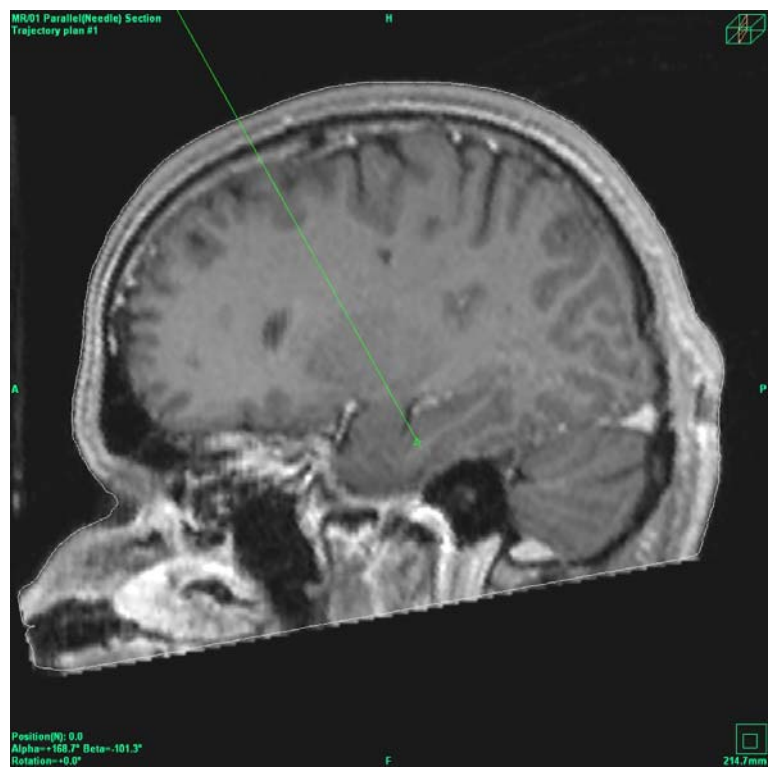
Placantonakis se spolupracovníky kombinují šikmé elektrody se stripovými elektrodami zavedenými vějířovitě z frontodorzálních trepanací, které mohou pokrýt velkou část konvexity hemisféry mozku (48).

Přístup z frontální trepanace

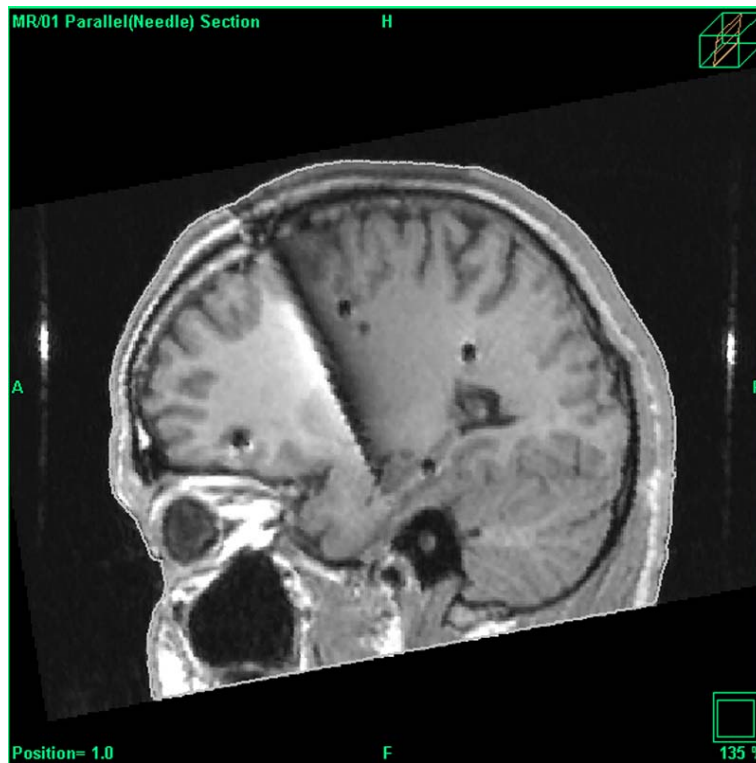
Implantace elektrody do oblasti předního hipokampu z frontální trepanace umístěné přibližně v oblasti odpovídající Kocherovu bodu neumožňuje exploraci delšího úseku mesiotemporálních struktur. Při průchodu hlubokými strukturami elektroda v závislosti na zvolené trajektorii prochází přes struktury bazálních ganglií, což nepochybně přináší zajímavé poznatky pro základní výzkum, zabývající se rolí bazálních ganglií u nemocných s epilepsií (Obr.13,14,15) (50). Není ovšem možné ignorovat vztah zavedené elektrody ke větvím proximálního úseku a. cerebri media zásobujícím bazální ganglia.



Obr.13 Cílová struktura pro implantaci elektrody do oblasti předního hipokampu z frontálního přístupu (zeleně vyznačena projekce trajektorie v axiální rovině)

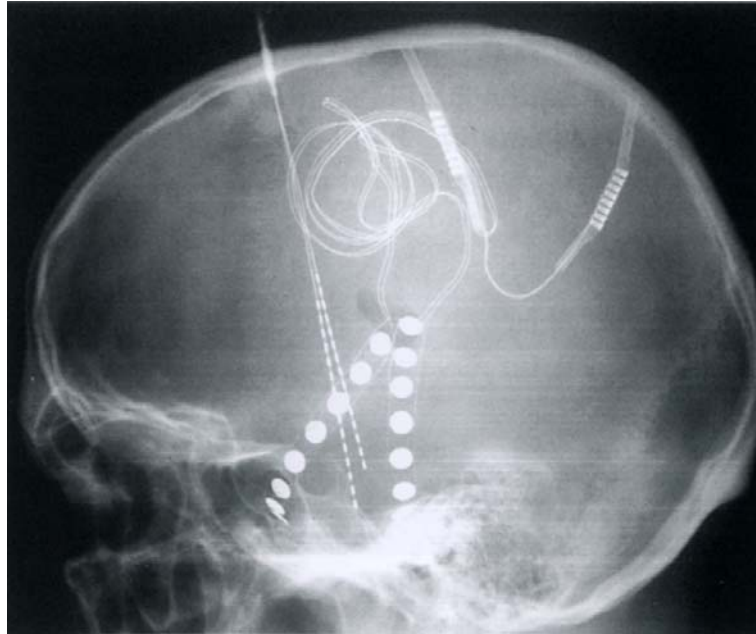


Obr.14 Projekce trajektorie elektrody do předního hipokampu v sagitální rovině



Obr.15 MRI po implantaci intracerebrální elektrody z frontálního přístupu v kombinaci s elektrodami ortogonálními.

Desai se spolupracovníky u 29 nemocných implantovali z frontálního přístupu i elektrody do inzuly. U 8 nemocných bylo možné zavést do explorované inzuly dvě elektrody, u zbylých zaváděli jedinou elektrodu. Vlastní implantace nebyla zatížena morbiditou nebo mortalitou. Ovšem žádný nemocný s insulárním fokusem nebyl operovaný a u 5 nemocných s časným specifickým insulárním postižením byl proveden inzulu šetřící výkon s konečným výsledkem Engel I (26). Také při tomto přístupu může být využito kombinace intracerebrálních elektrod se subdurálními stripy (Obr.16).



Obr.16 Kombinace oboustranných intracerebrálních elektrod do oblasti hipokampu se subdurálními stripy explorujícími pól a laterální kortex spánkového laloku

Autoři z Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Programme zaváděli elektrody z frontálního přístupu nejen do oblastí amygdalohipokampálního komplexu, ale také do mediálního frontálního kortexu. Intracerebrální elektrody kombinovali se subdurálními stripy, kterými pokrývali frontopolární, frontoorbitální, frontolaterální, temporální laterální a subtemporální kortex (13). Intracerebrální elektrody implantované do mesiotemporálních struktur bilaterálně z frontálního přístupu kombinovali se subdurálními stripy také Blatt se spolupracovníky. Jejich postup je ovšem poměrně invazivní. Kožní řez se rozsahem blíží bitemporálnímu s výjimkou kožního můstku nad střední čarou. Z trepanace nad zygomatickým výběžkem temporální kosti zaváděli stripy subtemporálně směrem dopředu a dozadu. Stripy na frontoorbitální kortex implantovali z jiné trepanace (8).

4.6 Technické aspekty, indikace a výsledky stereoencefalografie v podmínkách Centra pro epilepsie Brno

4.6.1 Technika implantace šikmých elektrod do r.1999.

Na neurochirurgickém pracovišti byla před zavedením MRI navigované stereotaxe pro implantaci šikmých elektrod do mesiotemporálních struktur využívána CT stereotaxe se systémem Riechert Mundinger.

Při plánování implantace elektrody z frontálního přístupu byla po provedení navigační studie na pracovní stanici CT přístroje vytvořena sagitální rekonstrukce v úrovni hipokampu paralelně se středočárovou rovinou mozku. Na této rekonstrukci byly stanoveny koordináty cíle na přechodu amygdaly a hipokampu a tyto byly přeneseny do odpovídajícího axiálního scanu. Následně byl podobným způsobem zvolen i vstupní bod v blízkosti koronárního švu. Po nastavení obou bodů na fantómu a přenesení na Riechert Mundingerův přístroj byl po transkutánní trepanaci zaveden vodící dutý šroub a tímto šroubem do definované hloubky implantována elektroda.

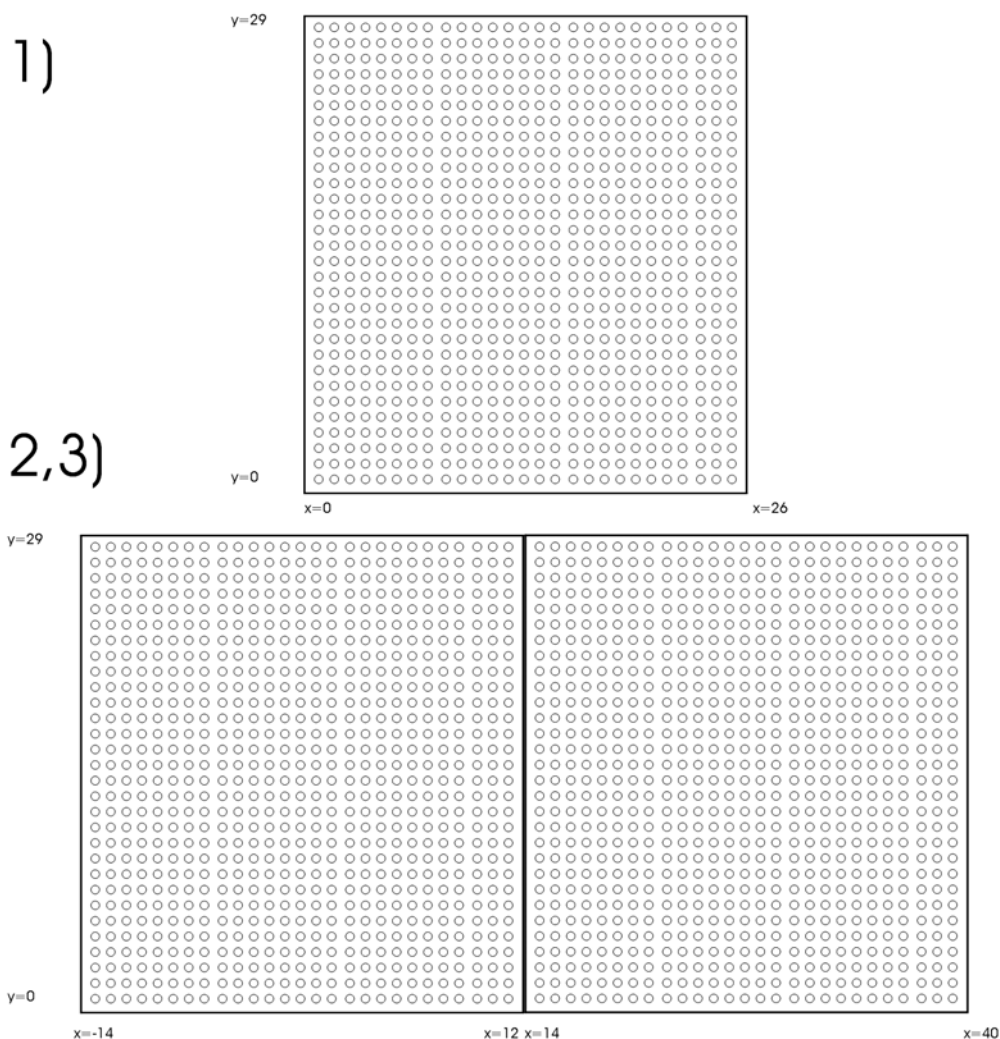
Při implantaci elektrody do hipokampu z parietookcipitálního přístupu se používal podobný postup. Po volbě vhodného cíle v předním hipokampu byla vytvořena sagitální rekonstrukce v rovině odpovídající dlouhé ose hipokampu. Na této rekonstrukci byly odměřeny koordináty pro místo vstupu tak, aby elektroda co nejpřesněji kopírovala dlouhou osu hipokampu. Další postup byl podobný jako při implantaci elektrody z frontálního přístupu.

4.6.2 Technika implantace ortogonálních elektrod do r.1999.

Podstatou implantace ortogonálních intracerebrálních elektrod (Talairachova technika) je využití speciální dvojité mřížky, připevněné ke stereotaktickému rámu. Mřížka umožňuje provedení bodové trepanace vrtákem zavedeným přes odpovídající otvory v obou částech dvojité mřížky a zavedení dutého vodícího šroubu pro implantaci elektrody kolmo na povrch mřížky. Při plánovací studii jsou stanoveny koordináty cílové struktury v prostoru vzhledem ke středu stereotaktickému rámu. Pomocí manuální kalkulace nebo počítačového software je možné polohu bodu určit i ve vztahu k dvojité mřížce upevněné na stereotaktickém rámu v přesně definované poloze. Výška cíle nad základní rovinou kruhu a vztah bodu ke střední rovině kruhu jsou určeny souřadnicemi otvoru v mřížce (konvenčně souřadnice x - vzdálenost od předního okraje mřížky definovaná číslem odpovídajícího otvoru v mřížce, y - výška nad

základní rovinou kruhu definovaná číslem odpovídajícího otvoru v mřížce) a vzdálenost cílového bodu od zevní plochy mřížky určuje souřadnici z (Obr.17).

Indexovanie dier Talairachovej mriežky v strednom(1), lavom (2) a pravom (3) uchytení.



Obr.17 Odpočet koordinát na Talairachově mřížce

Podobně důležité bylo naplánování sagitálních MRI scanů přesně paralelně se středočárovou rovinou hlavy. Grafický program Adobe Photoshop umožnil fúzi uvedených modalit a naplánování elektrod s ohledem na zasažení plánovaných struktur a dostatečnou vzdálenost od cévních struktur.

Protože pracoviště nedisponovalo původním Talairachovým rámem, byl používán adaptovaný Riechert Mundingerův rám, který umožňoval bezproblémovou fixaci upravené mřížky. Ovšem na rozdíl od původní Talairachovy techniky byl celý výkon od nasazení stereotaktického rámu přes provedení angiografie, fúzi obrazů, stereotaktické plánování a implantaci elektrod po konečnou CT kontrolu prováděn v jedné době v neuroleptanalgézií a lokální anestezii. Výkon bylo možné kombinovat i s implantací šikmých elektrod z frontálního nebo parietookcipitálního přístupu. Kontrolní MRI vyšetření k potvrzení polohy implantovaných elektrod bylo prováděno v jiném zařízení nejčastěji druhý den po výkonu. Popsaná technika byla v období let 1995 – 1998 využita u 26 nemocných.

4.6.3 Současné možnosti implantace intracerebrálních elektrod

Úvod

R.1999 bylo nutné pro selhání jediné angiografické linky umožňující teleradiografické zobrazení vytvořit novou techniku pro plánování a implantaci intracerebrálních elektrod. Vzhledem k dosavadním pozitivním zkušenostem jsme se přidrželi techniky ortogonálních elektrod.

Scanner MRI Siemens Symphony 1,5T instalovaný r.1999 umožňoval 3 D T1 WI vyšetření (3D GE MPR T1 WI - T1W MPR: FOV 300, TR 1870, TE 3.93, slab 1, 192 slices per slab, slice thickness 1.17 mm) v kvalitě dostačující pro vizualizaci mozkových struktur i cév. Pro zavedení techniky bylo nutné pořídit také MRI kompatibilní keramický stereotaktický rám Leibinger se systémem markerů s náplní síranu měďnatého a software Praezis Plus (Tatamed Bratislava). Pro zavádění intracerebrálních elektrod byla používána modifikovaná Talairachova mřížka (Leibinger).

Různé typy používaných platinových, MRI kompatibilních elektrod se liší tloušťkou (do 1mm), počtem kontaktů (5 – 18 kontaktů, nejčastěji 5, 10 a 15 kontaktů), délkou aktivní části (5 kontaktů - 16 mm, 10 kontaktů - 33 mm a 15 kontaktů - 51 mm). Elektrody jsou používány výlučně jednorázově pro možnost přenosu Jacob Creuzfeldovy choroby (6,31).

Soubor nemocných – základní charakteristika

Stereotaktická implantace diagnostických intracerebrálních elektrod byla v letech 1999 - 2009 indikována u 67 nemocných s farmakorezistentní epilepsií (34 temporální, 33 extratemporální). Tabulka č.1 prezentuje přehled základních dat charakterizujících soubor nemocných.

Parametr	Celkem	Extratemporální epilepsie	Temporální epilepsie	P hodnota ²
Ženy %	37,7	38,2	37,1	0,999
Věk (roky)	31,0 (16,5; 48,5)	29,0 (17,0; 48,0)	34,0 (16,0; 54,0)	0,095
Trvání záchvatů(roky)	16,0 (4,5; 38,5)	19,0 (5,0; 40,0)	15,0 (4,0; 37,0)	0,764
Počet záchvatů/měsíc	10,0 (3,0; 155,0)	12,0 (3,0; 300,0)	10,0 (4,0; 22,0)	0,011*

Tabulka č.1: Přehled nemocných s implantovanými intracerebrálními elektrodami

- medián a 5 - 95 percentilový rozsah v případě spojitých proměnných; procentuální zastoupení u binárních proměnných
- statistická významnost testována Mann - Whitney u testem v případě spojitých proměnných a Fisherovým přesným testem v případě kategoriálních proměnných

Statistické srovnání nepotvrzuje významný rozdíl v zastoupení mužů a žen mezi skupinou nemocných s temporální a extratemporální epilepsií. Dále nebyl prokázán rozdíl ve věku nemocných a délce trvání záchvatů při srovnání nemocných s temporální a extratemporální epilepsií. Průměrný měsíční počet záchvatů je u nemocných s extratemporální epilepsií významně vyšší než u nemocných s epilepsií temporální.

Typy záchvatů

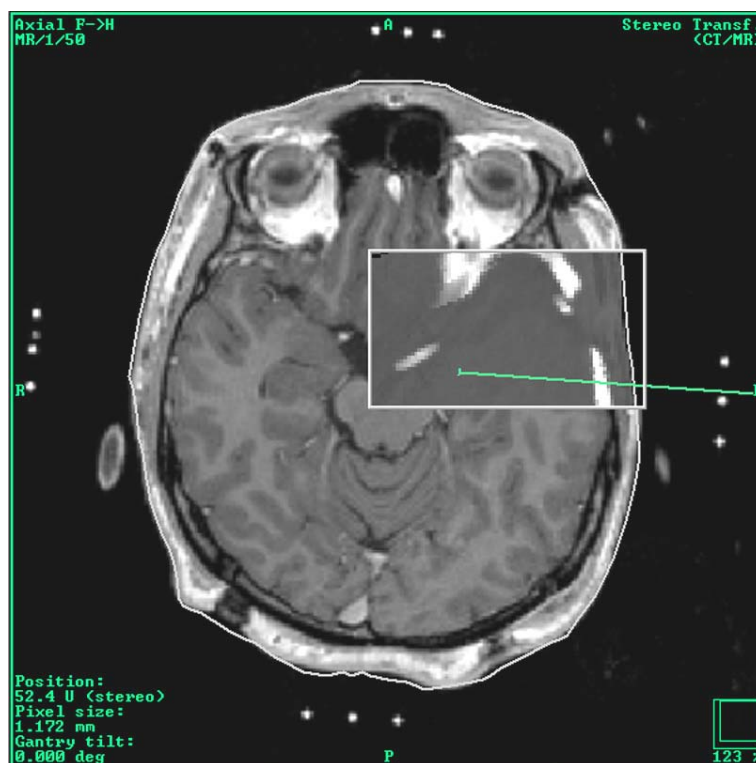
V souboru byli nejčastěji zastoupeni nemocní s komplexními parciálními záchvaty (complex partial seizures – 57 nemocných). K sekundární generalizaci docházelo u 30 nemocných z této skupiny. Simplexní parciální záchvaty byly výrazně méně časté (6 nemocných). Kombinace simplexních a komplexních parciálních záchvatů byla popsána u jediného nemocného. U jednotlivých nemocných klinický obraz zahrnoval kombinaci sekundárně generalizovaných komplexních parciálních záchvatů se záchvaty atonickými, generalizované tonickoklonické záchvaty spolu se simplexními parciálními a komplexními parciálními záchvaty a atypické záchvaty připomínající absence s generalizací.

Neurochirurgické výkony před invazivní monitorací

Při zvažování indikace invazivního vyšetření u nemocných s přetrvávajícími farmakologicky nekontrolovatelnými záchvaty po předchozí neurochirurgické operaci je nutné rozlišit dvě situace. V prvním případě byla sice neurochirurgicky vyřešena strukturální léze, ovšem výkon nebyl proveden jako epileptochirurgický (např. bez předchozího komplexního došetření z hlediska záchvatů nebo peroperační kortikografie). Ve druhém

případě byl již primárně proveden epileptochirurgický výkon (včetně například peroperační kortikografie), ovšem efekt výkonu nespĺňuje očekávání a je zvažována reoperace.

Před invazivním vyšetřením byla neurochirurgická operace provedena u 11 nemocných (16,4 %). 3 nemocní se podrobili operaci pro arachnoidální cystu střední jámy lební. První nemocný byl dlouhodobě léčen pro komplexní parciální záchvaty s časnou generalizací a ve věku 33 let mu byla provedena endoskopická operace pro rozsáhlou arachnoidální cystu střední jámy lební vlevo. Cysta byla drénována do bazálních cisteren. Výsledkem výkonu byla sice výrazná redukce objemu arachnoidální cysty a vymizení generalizovaných záchvatů (Obr.18), ovšem četnost komplexních parciálních záchvatů (10/měsíc) se nezměnila. Protože Wada test prokázal dominanci levostranných mesiotemporálních struktur pro paměť, bylo cílem invazivního vyšetření co nejpřesnější vymezení epileptogenní oblasti s ohledem na rozsah nutné resekce mesiotemporálních struktur i laterálního temporálního neokortexu.



Obr.18 Plánování intracerebrálních elektrod po endoskopické operaci pro arachnoidální cystu temporálně vlevo – potvrzení korektní polohy drénu a rozsahu operačního přístupu.

U druhého nemocného byla provedena endoskopická revize nefunkčního cystoperitoneálního shuntu zavedeného v časném dětství nemocného, jeho odstranění a fenestrace cysty do arachnoidálních cisteren. I po operaci ovšem přetrvávaly četné komplexní

parciální záchvaty se sekundární generalizací (až 20/měsíc). Detailní vyšetření MRI provedené po explantaci shuntu prokázalo vícečetné kortikosubkortikální léze, diferenciálně diagnosticky především vícečetné kortikální dysplázie a tuberózní skleróza.

Ani u poslední nemocné nevedla implantace cystoperitoneálního shuntu do arachnoidální cysty střední jámy lebni provedená na jiném pracovišti k ovlivnění počtu záchvatů.

U jednoho nemocného byla na jiném pracovišti provedena stereobiopsie předpokládaného subkortikálního tumoru frontálně vlevo, která vyloučila nádorový původ léze.

Jiný nemocný s frontálními záchvaty byl před zařazením do epileptochirurgického programu operován pro parasellární epidermoid. U dvou nemocných byla před invazivní monitorací provedena resekce benigního tumoru temporálního laloku, ovšem efekt této jednoduché lezionektomie na počet záchvatů byl minimální. Žádná z těchto resekcí nebyla provedena jako epileptochirurgický výkon.

Epileptochirurgický výkon byl před invazivní monitorací proveden u čtyř nemocných. U jednoho nemocného byla začátkem 80.let 20.století provedena pro poúrazovou farmakorezistentní epilepsii kombinovaná celková a lokální hypotermie mozku s výslednou mírnou redukcí počtu záchvatů. S odstupem více než 20 let se nemocný podrobil implantaci vagového stimulátoru. Výkon nevedl k redukcí počtu záchvatů a proto bylo zvažováno další řešení. U jedné nemocné nevedla na jiném pracovišti provedena přední callosotomie a implantace vagového stimulátoru k redukcí počtu nebo tíže záchvatů. U nemocné s podezřením na epilepsii parietálního laloku byl na jiném pracovišti proveden pokus o implantaci subdurálního gridu. Ovšem pevná kortikomeningeální jizva výkon znemožnila a další průběh byl navíc komplikován osteomyelitidou s nutným odstraněním kostního laloku a následnou plastikou defektu. U posledního nemocného byla provedena rozšířená resekce gangliogliomu gyrus cinguli vlevo s peroperační kortikografií, ovšem pouze s minimální redukcí tíže a počtu záchvatů.

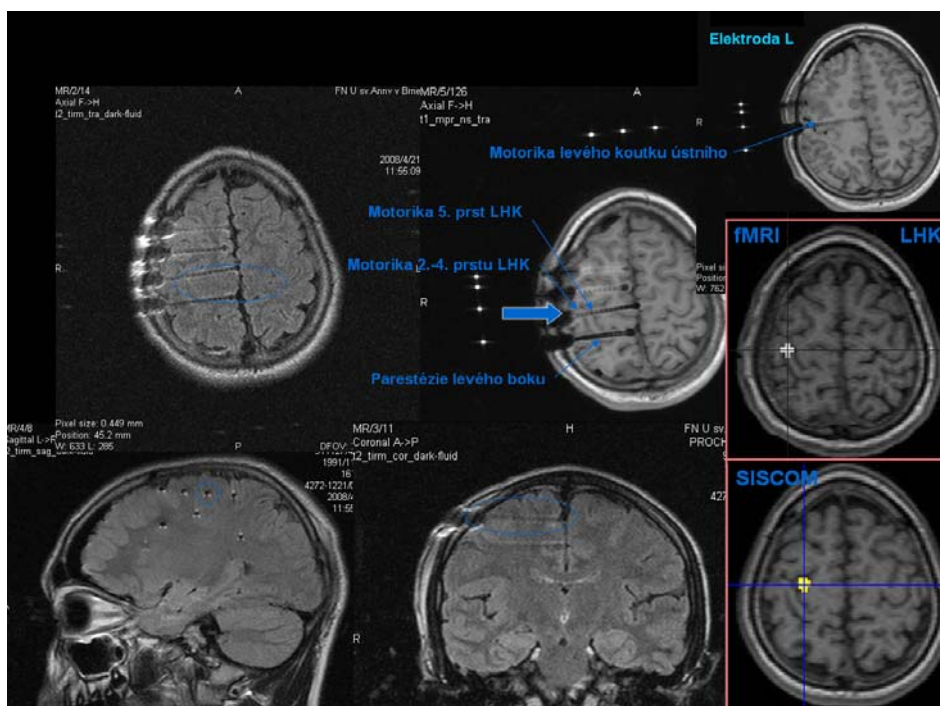
4.6.4 Indikace invazivního vyšetření

Temporální epilepsie

U nemocných s předpokládanou temporální epilepsií bylo stereoencefalografické vyšetření nejčastěji indikováno v situaci, kdy ani detailní předoperační vyšetření neumožnilo vyloučit významnou úlohu extratemporálních struktur při vzniku a šíření záchvatu (15 nemocných). U dalších 6 nemocných neinvazivní a semiinvazivní vyšetření nevylučovalo možnost bitemporální epilepsie. U 9 nemocných bylo nutné mimo explorační obou temporálních laloků vzít do úvahy i možné extratemporální postižení. U dvou nemocných s epilepsií dominantního temporálního laloku bylo invazivní vyšetření indikováno k upřesnění rozsahu resekce laterálního neokortexu a mesiotemporálních struktur. U posledních dvou nemocných s předpokládanou temporální epilepsií neuroradiologické vyšetření prokázalo strukturální lézi, přesahující temporální lalok. Cílem stereoencefalografie byl určení rozsahu rozšíření lezionektomie o resekci okolního temporálního a extratemporálního kortexu.

Extratemporální epilepsie

Nejčastější indikací k implantaci intracerebrálních elektrod u nemocných s extratemporální epilepsií byla non lezionální extratemporální epilepsie (18 nemocných). Úlohou stereoencefalografického vyšetření u 6 nemocných s předpokládaným benigním tumorem v blízkosti elokventních oblastí mozku a dlouhotrvající epilepsií bylo stanovení rozsahu nutné resekce perilezionální tkáně a upřesnění vztahu léze k elokventním oblastem. Invazivní explorační byla dále indikována u 6 nemocných s extratemporální lézí typu kortikální dysplázie nebo glióza (Obr.19). Předpoklad vícečetných epileptogenních fokusů při prokázané strukturální lézi s dlouhotrvající epilepsií byl indikací pro invazivní explorační u 3 nemocných. Vícečetné strukturální léze (kortikální dysplázie) postihující extratemporální oblasti byly indikací k invazivnímu vyšetření u dvou nemocných).



Obr.19 Analýza vztahu implantovaných elektrod k motorice a výsledkům funkčního zobrazení u nemocného s non lezionální pericentrální epilepsií (předpokládána kortikální dysplázie). Lokalizace funkčního kortexu pro ústní koutek (fMRI) lehce dorzálně od oblasti předpokládané zóny počátku záchvatů lokalizované pomocí SISCOM byla potvrzena pomocí stereoencefalografické explorační – s úpravou převzato z (12).

Určení rozsahu explorační

Předběžná lokalizace intracerebrálních elektrod byla stanovena na interdisciplinární indikační schůzce komise Centra na základě epileptologem vytvořené hypotézy o lokalizaci epileptogenní zóny. Definitivní poloha byla určena při předoperačním plánování bezprostředně před výkonem. Zásadnější úpravy proto původnímu plánování byly dány individuálními anatomickými rysy nemocného (anomální vaskulární struktury znemožňující bezpečnou implantaci naplánované elektrody, přesnější identifikace strukturální léze na detailní 3D T1 WI studii).

Operační technika

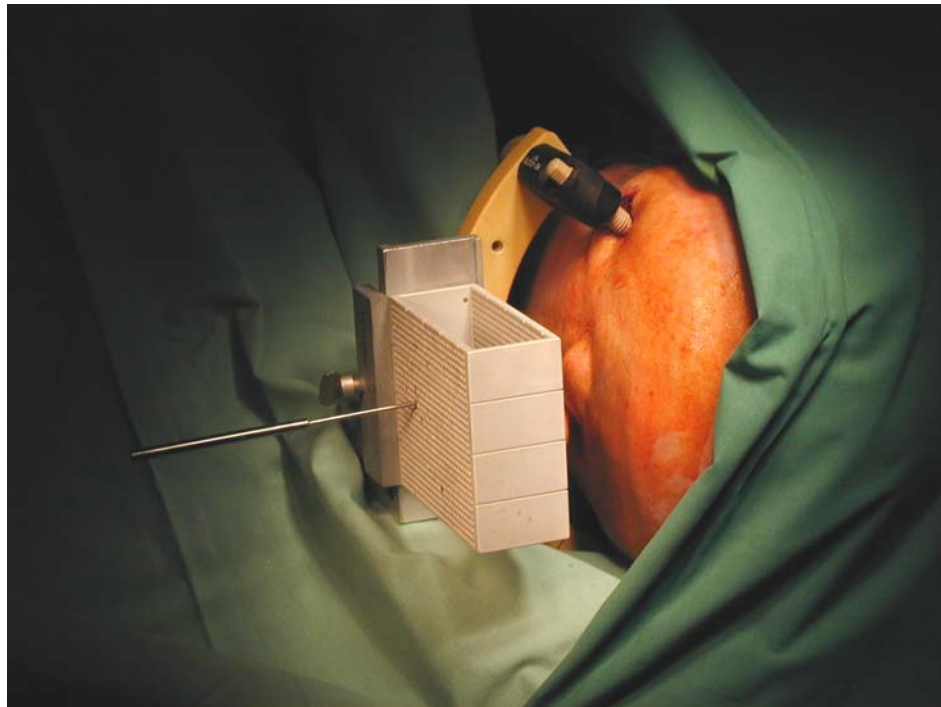
Implantace ortogonálních elektrod

Vlastní operační výkon je zahájen bezpečnou fixací stereotaktického rámu Leibinger na hlavu nemocného. Rám je nutné fixovat symetricky a dostatečně nízko, aby bylo možné implantovat elektrody do amygdaly, hipokampu, temporálního pólu a bazálních částí

spánkového laloku. Pokud je indikována explorace frontoorbitálního kortexu a pólu frontálního laloku, je nutné věnovat pozornost umístění čelních fixačních šroubů. Na tuto fázi navazuje provedení plánovacího MRI vyšetření, jehož součástí jsou vždy postkontrastní T1 WI 3D sekvence. O zařazení dalších sekvencí rozhodujeme individuálně.

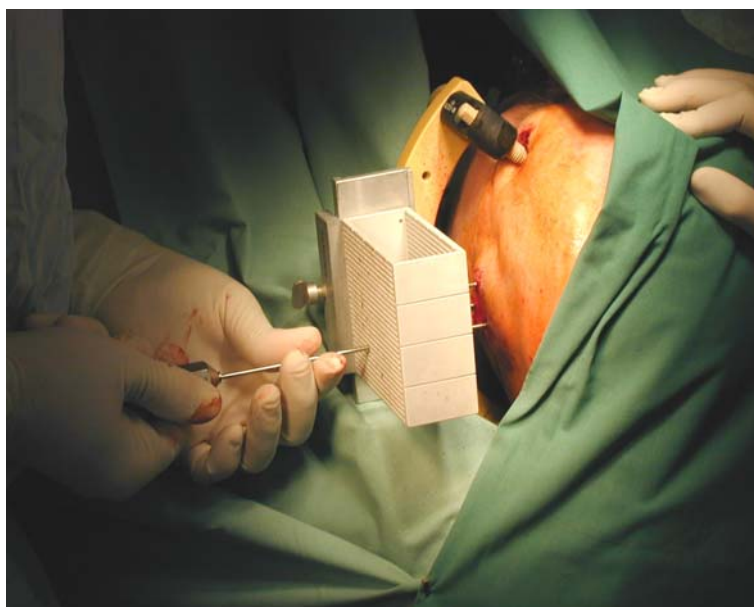
Jednoduchou filozofií stereotaktického plánování je co nejdokonalejší zasažení zvolené struktury a zároveň co největší bezpečnost pro nemocného z hlediska vztahu plánované trajektorie k identifikovaným mozkovým cévám. Pozornost je nutné věnovat i arteria meningica media. Výsledkem stereotaktického plánování je dvojice koordinát, určující otvor pro provedení trepanace a zavedení šroubu v Talairachově mřížce (x – poloha otvoru mřížky v předozadním směru a y – výška otvoru mřížky od stereotaktického kruhu). Posledním plánovacím krokem je stanovení vzdálenosti cíle od zevní plochy dvojité mřížky a volba adekvátní elektrody z hlediska počtu kontaktů.

Vlastní výkon provádíme v lokální anestezii a neuroleptanalgezi. Po aplikaci lokálního anestetika incidujeme měkké pokrývky lebky hrotnatým skalpelem v délce přibližně 3 - 4 mm. Trepanace lebky je prováděna speciálním vrtáčkem o průměru přibližně 2 mm (Obr.20).



Obr.20 Odpočet koordinát (otvorů v mřížce)

Po provedení trepanace zavádíme šroubovák s nasazeným dutým vodícím šroubem přes stejný pár otvorů, které byly použity pro provedení trepanace (Obr.21).



Obr.21 Zavedení dutého vodícího šroubu pro implantaci intracerebrální elektrody

Po zavedení vodícího šroubu provádíme perforaci tvrdé pleny. Při výraznějším úniku mozkomíšního moku dutinu šroubu přechodně uzavíráme kouskem vosku, který odstraňujeme před zavedením elektrody. Pokud je v odtékajícím moku příměs krve, vyčkáme s aplikací vosku do vyčištění odtékající tekutiny. Intracerebrální elektrody implantujeme po zavedení všech vodících šroubů (Obr.22).



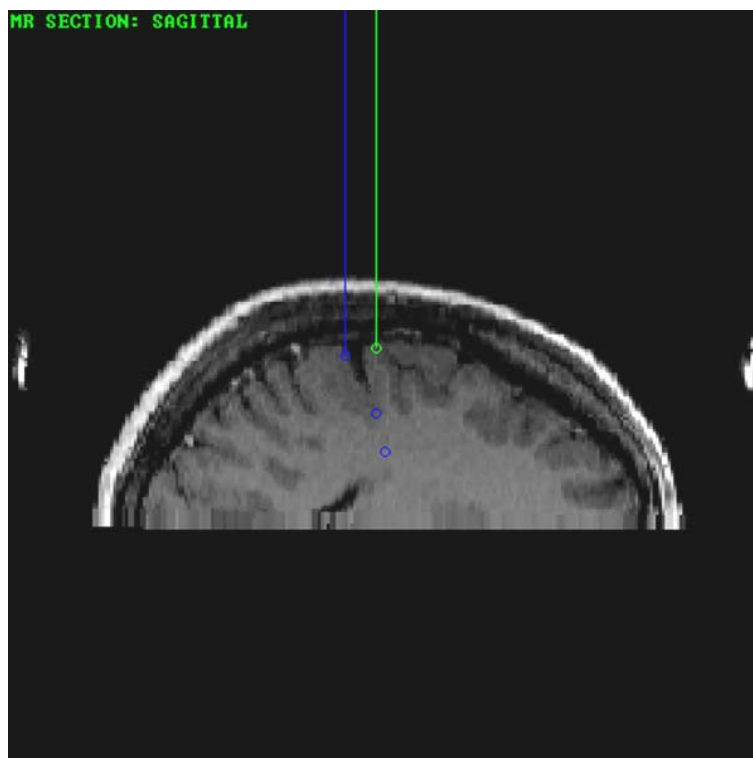
Obr.22 Stav po zavedení dvou intracerebrálních elektrod do mesiotemporálních struktur, zadní šroub připraven pro implantaci elektrody

Intraoperační fluoroskopickou kontrolu polohy elektrod provádíme výjimečně. Ve vzdálenosti 2 cm od konce šroubu upevňujeme na elektrodu značku, aby bylo možné jednoduše detekovat posunutí elektrody například při záchvatu. Bezprostředně po výkonu je operačním sálem provedena kontrola funkce elektrod pomocí přenosného EEG přístroje. Navazuje kontrolní vyšetření magnetickou rezonancí (FLAIR sekvence ve 3 rovinách). Pokud je poloha elektrod vyhovující a není přítomné nitrolební krvácení, snímáme stereotaktický kruh. Do rána následujícího dne je nemocný hospitalizován na neurochirurgické JIP a odtud je předán na monitorovací jednotku I. neurologické kliniky.

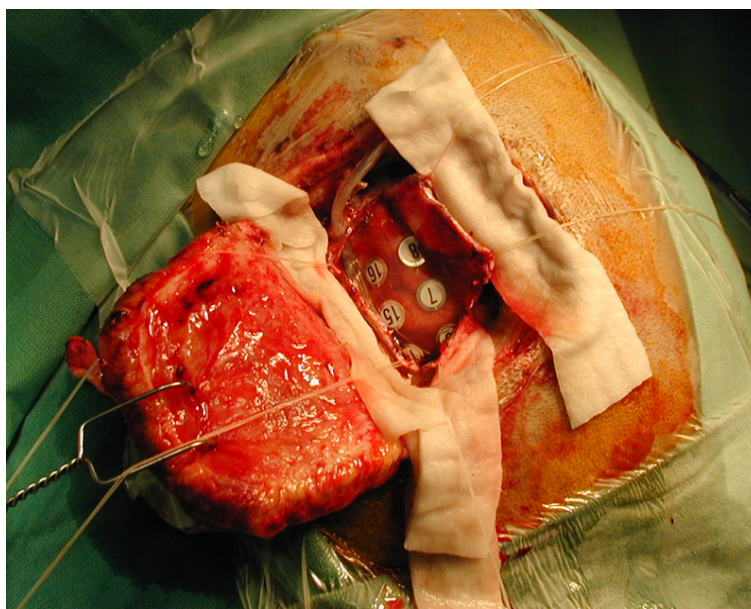
Extrakci elektrod a vodících šroubů po ukončené monitoraci provádíme na operačním sále. Neuroleptanalgie nebo lokální anestézie nebyla nutná ani u dětí nebo anxiozních dospělých. Bodové incize nepřesíváme, pokud není masivní výtok mozkomíšního moku nebo krvácení z kožní tepny. CT kontrola k vyloučení krvácení je provedena cestou z operačního sálu na monitorovací jednotku I. neurologické kliniky.

Kombinace ortogonálních elektrod s jinými způsoby invazivní monitorace

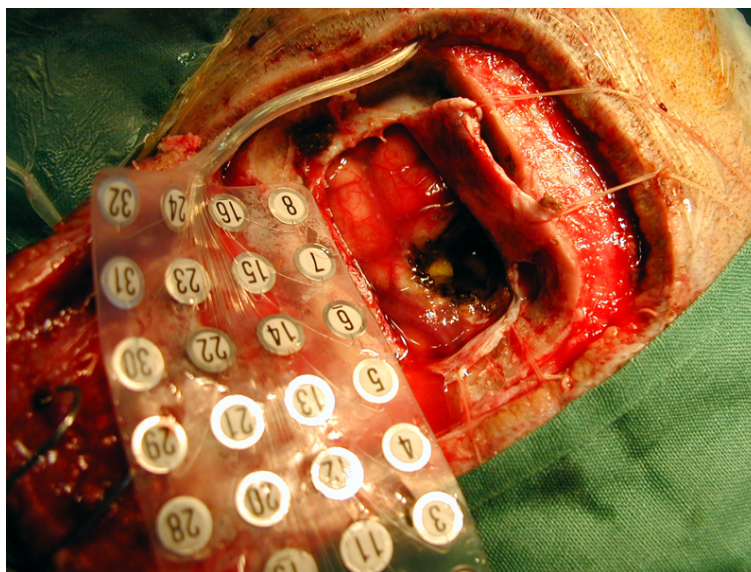
U tří nemocných byly ortogonální elektrody kombinovány s intracerebrální elektrodou stereotakticky zavedenou z jiného než ortogonálního přístupu. U dvou nemocných bylo pro zavedení elektrody do hipokampu využito parietookcipitálního a frontálního přístupu. U poslední nemocné byla elektroda zavedena do subkortikální oblasti parietálního laloku z cílené trepanace vysoko na konvexitě mozku. U čtyř nemocných byla explorace pomocí intracerebrální elektrody doplněna subdurálním gridem (Obr.23,24,25)



Obr.23 Rozsah plánované explorační frontoparietální oblasti - anomálie gyrifikace těsně precentrálně (zelená a modrá trajektorie určující polohu kontaktů gridové elektrody) a umístění dvou intracerebrálních elektrod exploračních pruh šedé hmoty směřující z kortexu směrem ke komoře (modré body pod anomálním kortexem)



Obr.24 Uložení subdurálního gridu - peroperační fotografie, plánovaná topekтомie v oblasti kontaktů 6,7,8. Intracerebrální elektrody bez záchytu specifické aktivity.



Obr.25 Stav po provedené topektomii, výsledek Engel II

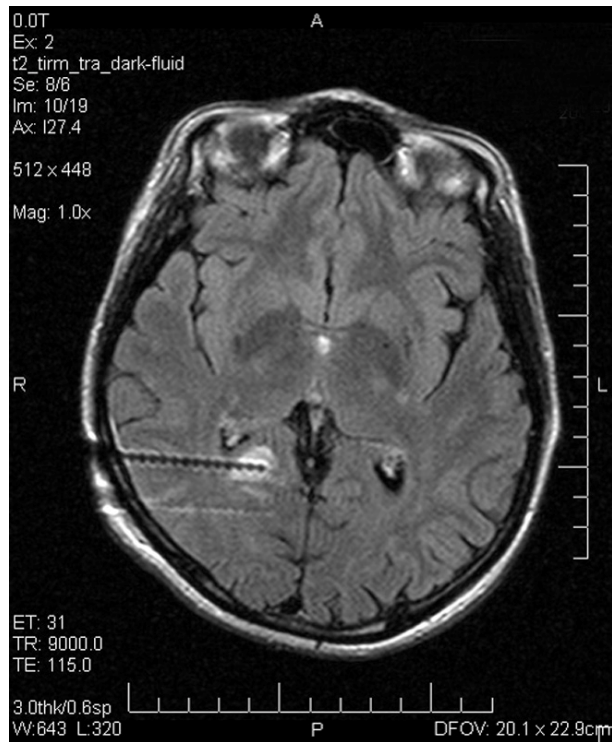
U dalších dvou nemocných byla v jedné době provedena implantace intracerebrálních elektrod a subdurálních stripů pro exploraci temporálního pólu a bazálního kortexu temporálního laloku.

4.6.5 Výsledky invazivní monitorace

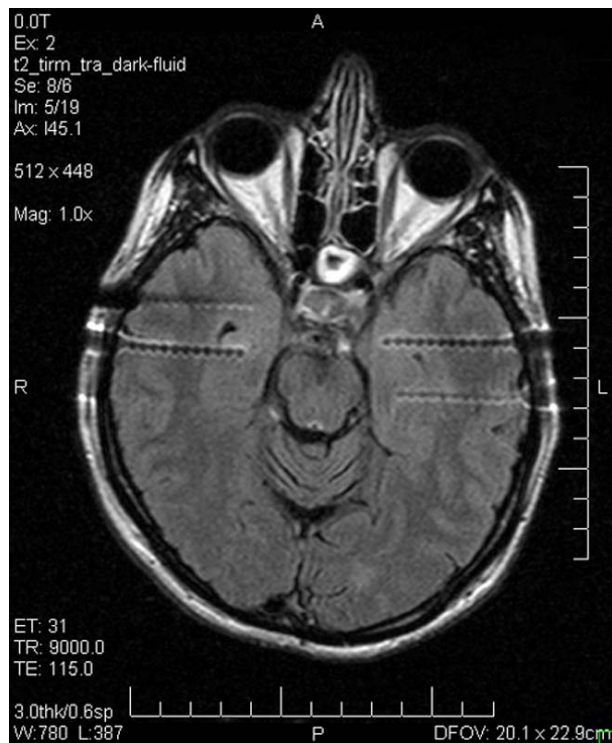
Ilustrativní kazuistiky

1. Nemocná s předpokládanou multifokální epilepsií při low grade tumoru parietálně

U nemocné s MRI verifikovanou strukturální lézí parietálního laloku vpravo a dlouhotrvající farmakorezistentní epilepsií s klinickou symptomatologií a EEG nálezem umožňujícími předpokládat postižení obou temporálních laloků byla indikovaná invazivní explorace okolí léze a obou temporálních laloků. Výsledek monitorace prokázal dvě nezávislá epileptogenní ložiska. Jedno se nacházelo v kortexu v blízkosti strukturální léze a další bylo prokázáno v pravém hipokampu (Obr.26,27).



Obr.26 Explorace léze a perilezionálního kortexu pomocí intracerebrálních elektrod



Obr.27 MRI kontrola po oboustranné implantaci intracerebrálních elektrod do mesiotemporálních struktur

Obě ložiska byla odstraněna v průběhu jedné operace a výsledkem byla úplná eliminace záchvatů.

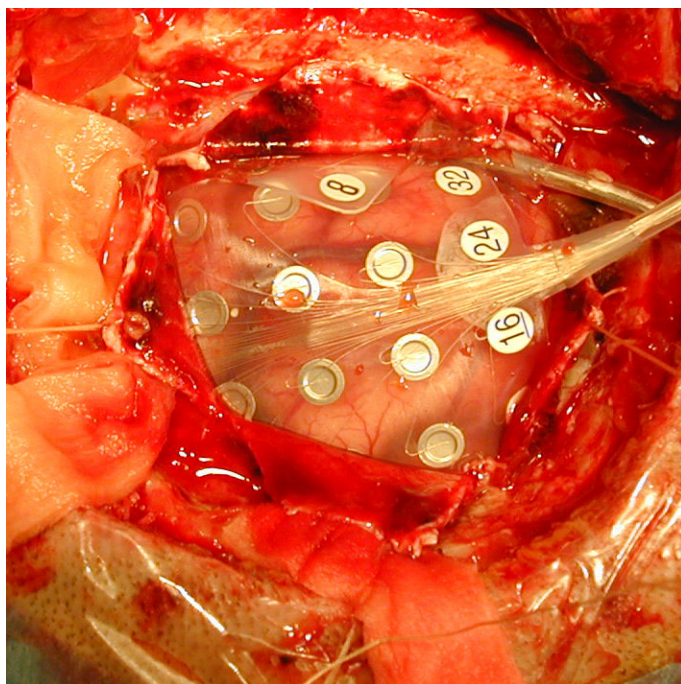
2. Nemocný s non lezionální extratemporální epilepsií – dvoudobá explorace.

U nemocného (muž, 19 let) začaly epileptické záchvaty ve věku 6 let. Klinicky se jednalo o kombinaci krátkých parciálních záchvatů s frontální symptomatologií, parciálních záchvatů s elementární senzomotorickou aurou a záchvatů generalizovaných. Dostupná neinvazivní vyšetření vedla k diagnóze non lezionální epilepsie parietálního laloku vlevo. U nemocného byla proto indikována invazivní explorace frontoparietální oblasti vlevo.



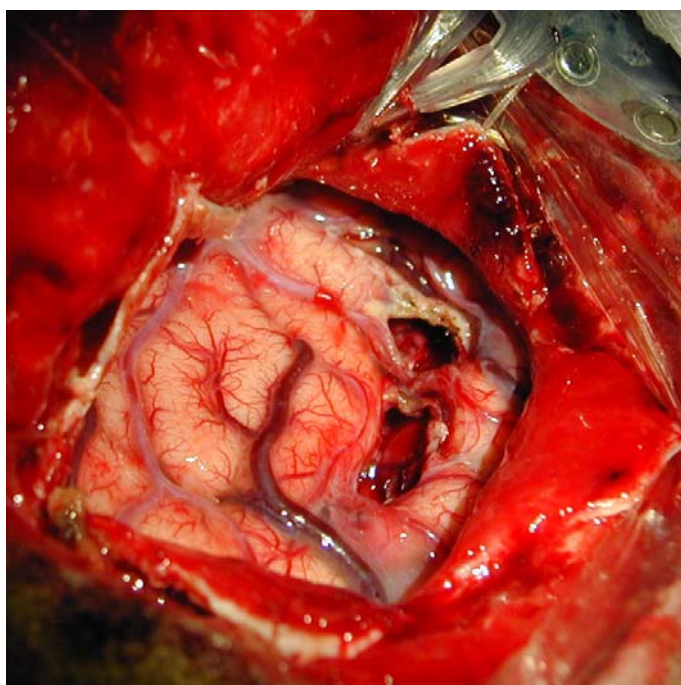
Obr.28 Rozsáhlá explorace levé hemisféry mozku u nemocného s non lezionální extratemporální epilepsií v.s.parietálního laloku vlevo - stav po zavedení intracerebrálních elektrod.

Stereoencefalografie vyslovila podezření na zónu počátku záchvatu v oblasti postcentrální krajiny (odpovídá dvěma nejdorzálnějším elektrodám). Rozsah nutné kortikální resekce za obě elektrody a vztah oblasti plánované resekce k motorickému kortexu byl upřesněn pomocí dvou subdurálních gridů, zavedených s odstupem po ukončení stereoencefalografické monitorace (Obr.29)



Obr.29 Stav po implantaci dvou subdurálních gridů k upřesnění lokalizace epileptogenní zóny v postcentrální oblasti

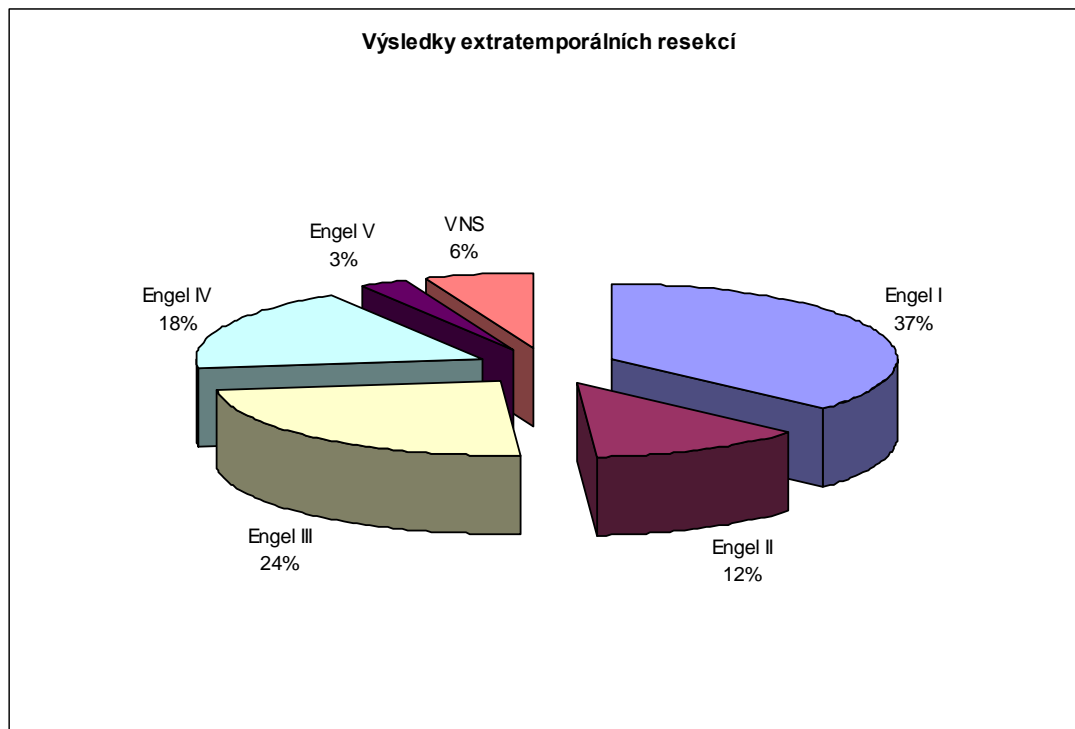
Výsledek invazivní monitorace umožnil limitovanou kortikální resekci v parietální krajině (topektomii) s velmi dobrým výsledkem z hlediska kontroly záchvatů (Engel I) (Obr.30).



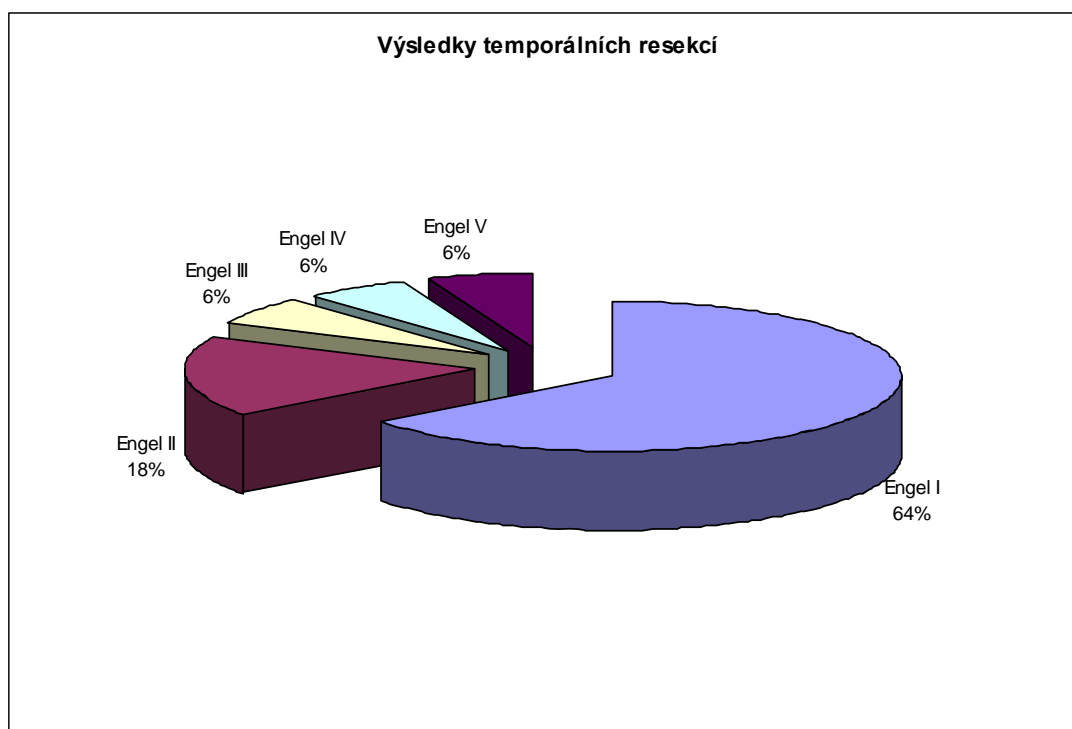
Obr.30 Rozsah provedené topektomie se zachováním cévního zásobení parietálního laloku

Shrnutí výsledků z hlediska redukce počtu záchvatů po resekcčních výkonech a dalšího došetření po provedené stereoencefalografii

Souhrnné výsledky resekcčních výkonů při hodnocení pomocí Engelovy škály u nemocných s extratemporální a temporální epilepsií s dobou sledování alespoň 2 roky ukazují Graf 1 a 2.



Graf 1 Výsledky extratemporálních resekcí po invazivní monitoraci při hodnocení podle Engela. (Engel I 36,7 %, Engel II 12,1 %, Engel III 24,2 %, Engel IV 18,1 %, Engel V 3,0 % a jiné – nutná implantace VNS 6,0 %)



Graf 2 Výsledky temporálních resekcí po invazivní monitoraci při hodnocení podle Engela (Engel I 64,7 %, Engel II 17,6 %, Engel III 5,9 %, Engel IV 5,9 %, Engel V 5,9 %).

Doplnění dalších intracerebrálních elektrod v průběhu monitorace bylo nutné u jednoho nemocného s non lezionální extratemporální epilepsií. Při průběžném hodnocení výsledků se ukázalo, že se první iktální změna zachycená v elektrodě explorační frontoorbitální kortex opožděje za klinickou symptomatologií. Doplněné elektrody detailně explorační frontální lalok vpravo lokalizovaly zónu počátku záchvatu do oblasti pólu frontálního laloku vpravo. I přes rozsáhlou resekci pravého frontálního laloku výkon vedl pouze k minimální redukci počtu záchvatů (Engel IV).

Pokud výsledky SEEG neumožňují stanovení rozsahu epileptochirurgické resekce, ale umožňují zpřesnit lokalizaci a vztahy předpokládané epileptogenní oblasti, byly použity pro naplánování umístění subdurálního gridu ve druhé fázi. K této situaci došlo u čtyř nemocných ze skupiny non lezionálních extratemporálních epilepsií.

U dvou nemocných s non lezionální extratemporální epilepsií ani rozsáhlé stereoencefalografické vyšetření neumožnilo lokalizaci epileptogenní zóny pro resekční výkon nebo další explorační například s využitím subdurálních gridových elektrod. U těchto nemocných jsme indikovali implantaci vagového stimulatoru.

Komplikace SEEG

U žádného z explorovaných nemocných nebylo nutné provést operační revizi pro expanzivně se chovající intrakraniální hematom. U jednoho nemocného byl na pooperačním MRI po nekomplikované implantaci elektrod prokázán intracerebrální hematom o průměru 3 cm v zadní části levého temporálního laloku. Vzhledem k velmi dobrému stavu nemocného bylo rozhodnuto o konzervativním postupu a dokončení plánované monitorace. Výsledek monitorace umožnil provedení topekтомie v parietookcipitální oblasti vlevo s výsledkem Engel II. U jiné nemocné si arteriální krvácení ze šroubu zavedeného do oblasti temporálního pólu vynutilo rozšíření bodové trepanace a přímou hemostázu krvácející větve arteria meningica media. Po dosažení hemostázy byla bez komplikací dokončena implantace dalších intracerebrálních elektrod. Pooperační MRI kontrola prokázala minimální zakrvácení pod tvrdou plenu v oblasti trepanace. Četnost krvácivých komplikací byla tedy 0,37 % ve vztahu k počtu implantovaných elektrod (536) a 2,9 % ve vztahu k počtu nemocných. Spíše jako kuriozitu než komplikaci zmiňujeme nemocného, který si při epileptickém záchvatu s postiktální konfúzí v noci po implantaci elektrod vytrhnul veškeré implantované elektrody v počtu 10, naštěstí bez narušení vodičích portů. Následující den byly přes zachované porty implantovány nové elektrody se skiaskopickou kontrolou a monitorace byla úspěšně dokončena. U žádného z nemocných nebyl v návaznosti na implantaci elektrod prokázán nový neurologický deficit nebo vznik nového epileptogenního fokusu.

4.7 Diagnostická výtěžnost intracerebrálních elektrod a srovnání s elektrodami subdurálními

4.7.1 Obecné aspekty invazivní monitorace u nemocných s temporální a extratemporální epilepsií

U nemocných s extratemporální epilepsií jsou výsledky resekcčních výkonů obecně horší než u nemocných s epilepsií temporální. V rozsáhlém souboru epileptochirurgických výkonů ze 17 francouzských center dosahuje ve skupině nemocných s extratemporální epilepsií podíl nemocných bez záchvatů 43 % (27). Podobně Elsharkawy uvádí, že 51,1 % nemocných s extratemporální epilepsií je po resekcčním výkonu bez záchvatů nebo pouze s ojedinělými záchvaty (30). V souborech nemocných operovaných pro extratemporální epilepsii se nejčastěji vyskytují diagnosticky a léčebně obtížní nemocní s epilepsií frontálního laloku.

Téllez Zenteno se spolupracovníky u dlouhodobě sledovaných nemocných (> 5 let po operaci) popisuje bezzáchvatovost u 66 % nemocných po temporálních resekcích, bez záchvatů je po operaci také 46 % nemocných s okcipitální a parietální epilepsií. Výsledky resekcí výkonů jsou nejhorší u frontální epilepsie – pouze 27 % nemocných bez záchvatů (61). Navíc při srovnání s temporální epilepsií lze předpokládat u extratemporálních resekcí zvýšené riziko komplikací při rozsáhlých resekcích výkonech v blízkosti elokventních oblastí mozku. Ve vlastním souboru diagnosticky obtížných nemocných explorovaných pro extratemporální epilepsii byl součet nemocných s výsledkem Engel I a II 48,8 %. Pro srovnání uvádíme, že podíl dospělých nemocných s hipokampální sklerózou bez záchvatů po operaci je přibližně 80 % (10,24) (ve vlastním souboru podíl temporálních epilepsií s Engel I a II 82,3 %).

Vlastní data při srovnání nemocných s temporální a extratemporální epilepsií neprokazují rozdíl ve věku a době trvání záchvatů mezi oběma skupinami, ovšem prokazují významně vyšší počet epileptických záchvatů u nemocných s extratemporální epilepsií. Tento výsledek nepotvrzuje úvahu, že nemocní s extratemporální epilepsií jsou indikováni k operačnímu řešení v pozdějším věku a po delší době trvání farmakorezistentních záchvatů. Tato úvaha se opírala o horší výsledky resekcí výkonů u nemocných s extratemporální farmakorezistentní epilepsií (zvláště epilepsií non lezionální) a předpokládanou nižší ochotu zařazovat tyto nemocné do epileptochirurgických programů.

4.7.2 Možnosti ortogonálních elektrod

Hlavní indikací použití ortogonálních elektrod je explorace mesiotemporálních struktur, především amygdaly a hipokampu. Do oblasti amygdaly zavádíme jednu elektrodu a do hipokampu 2 - 3 ortogonální elektrody v závislosti na délce hipokampu a vaskularizaci povrchu spánkového laloku. Ortogonální přístup ovšem umožňuje i exploraci dalších struktur temporálního laloku – parahipokampálního gyru včetně uncusu, temporálního pólu a laterálního temporálního kortexu včetně temporálního operkula. Pro stereotaktickou exploraci pomocí ortogonálních elektrod jsou dále vhodná operkula (frontální, temporální a parietální) a gyrus cinguli. Inzulární kortex je považován pro exploraci pomocí ortogonálních elektrod za rizikový, protože elektroda prochází přes celkem 3 piokortikální vaskularizované povrchy. Využití ortogonálních elektrod pro exploraci rozsáhlejší plochy laterálního temporálního kortexu je omezeno tzv. tunelovým efektem. Monitoraci mozkové aktivity pomocí intracerebrální elektrody lze tedy přirovnat k trubcovému vidění, zatímco využití neinvazivních skalpových elektrod lze přirovnat k vidění „rozmazanému“ (11). Ortogonální

přístup je pouze omezeně využitelný pro póly frontálního a okcipitálního laloku, ale i pro oblasti vysoko parasagitálně (obtížnost návrtu přes šikmo probíhající kost).

Po provedené implantaci provádíme pro určení polohy jednotlivých kontaktů a vyloučení komplikace kontrolní MRI vyšetření v sekvenci FLAIR v koronární, axiální a sagitální rovině. Přesnou lokalizaci zavedených elektrod ve vztahu k plánovaným trajektoriím je možné stanovit pomocí 3D T1 navigačního vyšetření provedeného po implantaci elektrod s ponechaným stereotaktickým rámem a markery. Ostrowsky se spolupracovníky pro přesnou lokalizaci jednotlivých kontaktů elektrod používají fúzi frontálních radiogramů s implantovanými elektrodami (viditelné kontakty elektrod) s koronárními MRI scany(46).

Pro hodnocení výsledků explorační pomocí ortogonálních elektrod je možné uvést především data z francouzských pracovišť a výsledky epileptochirurgických týmů, které z francouzské školy vycházejí. Guenot se spolupracovníky v letech 1996 – 2000 provedli stereotaktickou implantací 1118 elektrod u 100 nemocných (5 – 15 elektrod na nemocného). Výsledek stereoencefalografického vyšetření byl rozhodující pro stanovení rozsahu resekce především u nemocných s frontální epilepsií. Navíc u 14 % nemocných bylo možno na základě stereoencefalografického vyšetření indikovat resekční výkon, který by bez provedeného invazivního vyšetření nebyl možný. I v souboru nemocných s temporální epilepsií vedl výsledek SEEG k modifikaci rozsahu resekce u 84 % nemocných (ušetření části temporálního kortexu nebo naopak rozšíření resekce za hranici běžné anteromediální resekce) (32).

Možnost stereotaktické explorační pomocí ortogonálních intracerebrálních elektrod je nutné diskutovat u nemocných před zvažovanou reoperací po předchozím neurochirurgickém výkonu také z chirurgického hlediska.

Nejčastější příčinou neúspěchu resekčního výkonu je neúplnost resekce epileptogenní arey, především v oblasti původního operačního přístupu nebo na jeho okrajích. Adekvátní explorační tedy vyžaduje implantaci elektrod přes oblast původní kraniotomie nebo v jejím sousedství. Nepevné přišroubování kostního laloku znemožňuje adekvátní fixaci vodícího šroubu v oblasti spojení kostního laloku s okolní kalvou. V extrémním případě by mohlo dojít při neopatrné implantaci k “propadnutí“ šroubu do nitrolebí. Není možné ignorovat ani možnost nepevnosti a dislokace laloku při zavádění šroubu přes nepřišroubovaný kostní lalok, ale tomuto lze šetrnou operační technikou zabránit. I přes tyto nevýhody představují intracerebrální elektrody u nemocných po neurochirurgických výkonech výhodnější alternativu proti elektrodám subdurálními. Zavedení subdurálních elektrod (především při implantaci stripů z trepanace) je totiž limitováno kortikomenigeální jizvou po předchozí operaci. Možnost

kortikomeningeální jizvy je nutné vzít do úvahy i u poúrazové epilepsie, především po provedené operaci pro nitrolební úrazové krvácení.

4.7.3 Komplikace diagnostických intracerebrálních elektrod

Mimo přesného zavedení intracerebrální elektrody do zvolené struktury je cílem stereotaktického plánování také minimalizace rizika komplikací, především nitrolebního krvácení. Ovšem ani při pečlivém plánování, adekvátní předoperační přípravě a vhodné operační technice nemohou být tyto komplikace zcela vyloučeny.

Četnost chirurgických komplikací invazivní monitorace dosahovala v rozsáhlém souboru 5000 nemocných operovaných ve francouzských centrech hodnoty 4,3 %. Většinou se jednalo o intrakraniální krvácení (27). Autoři z milánského pracoviště, blízcí francouzské škole, uvádějí morbiditu 5,6 % a mortalitu 1,1 %. I v tomto souboru dominovaly intracerebrální hematomy, které přes operační evakuaci vedly k neurologickému deficitu. Za zajímavost hodnou kazuistické prezentace považujeme rozvoj obstrukčního hydrocefalu, způsobený krevním koagulem blokujícím mokovod u nemocné s valproáty v medikaci (19). Titíž autoři v nedávné práci, shrnující zkušenosti z 500 stereoencefalografických vyšetření (6496 elektrod), uvádějí četnost závažných komplikací 2,4 %, včetně jednoho úmrtí (15). Guénot v souboru 100 nemocných popisuje fatální intracerebrální krvácení u jednoho nemocného s antikoagulační terapií nasazenou pro flebotrombózu žil dolní končetiny. Je důležité uvést, že ke komplikaci došlo za 24 hodin po extrakci elektrod (32). Pozoruhodnou kazuistiku bilaterální okcipitální hemoragie s následnou poruchou zraku popsal po oboustranné implantaci intracerebrálních elektrod do hipokampu ze zadního přístupu Spencer (54).

Podle Eliase se spolupracovníky riziko krvácení zvyšuje arteriální hypertenze a průchod elektrody přes sulcus nebo mozkovou komoru. Četnost intrakraniálního krvácení u trajektorií, procházejících přes sulcus, dosahovala 10,1 %. Pokud trajektorie procházela přes vrchol mozkového závitu a mījela sulcus, byla četnost krvácení 0,7 %. Asymptomatické intraventrikulární zakrvácení při průchodu elektrody přes mozkovou komoru bylo prokázáno u 5 % nemocných (29).

Vznik intrakraniální hemoragie po implantaci intracerebrálních elektrod přináší závažné důsledky i pro plánovanou monitoraci. V případě nutnosti chirurgického řešení expanzivně se chovajícího hematomu z kraniotomie je nutné odstranění zaváděcích šroubů z oblasti kraniotomie a jejího okolí, což redukuje rozsah monitorace i při hypotetickém pokračování invazivní monitorace po operačním řešení intrakraniální hemoragie. Podobně by nutná hospitalizace na neurochirurgické JIP po operaci intrakraniálního krvácení znamenala časový

odklad vlastní monitorace. I když vlastní zkušenost s touto situací naštěstí nemáme, zřejmě bychom se při nutnosti operačního řešení krvácivé komplikace přiklonili k ukončení monitorace a nemocného bychom znovu zařadili do epileptochirurgického programu po stabilizaci stavu a kompletním neuroradiologickém došetření. Znovuprovedení neinvazivní nebo semiinvazivní video EEG monitorace považujeme za nutné.

Méně významnou komplikací je mechanické narušení elektrody a kožní infekce, které u 2 % operovaných nemocných popisuje Guenot se spolupracovníky (32). Přechodný neurologický deficit po implantaci elektrody může být následkem implantace elektrod přímo do elokventních oblastí s následným lokálním otokem mozkové tkáně v okolí implantované elektrody (19). Pro úplnost uvádíme literárně popsany vznik lineárních kalcifikací v oblastech původních intracerebrálních elektrod (7).

4.7.4 Problematika stereotaktické invazivní explorační u dětských nemocných

Zvláštní pozornost zasahuje problematika dětských nemocných. Počet dětí indikovaných k epileptochirurgickému výkonu pro farmakorezistentní epilepsii narůstá, protože literární data ukazují, že časná eliminace záchvatů u chirurgicky léčitelných nemocných poskytuje lepší podmínky pro další vývoj mozku. Kromě toho chirurgické vyřešení záchvatů může také redukovat nežádoucí účinky antiepileptické medikace při jejím snížení nebo vysazení. Indikace pro invazivní monitoraci jsou u dětských nemocných podobné jako u dospělých.

Cossu se spolupracovníky indikovali invazivní explorační u 35 % operovaných dětských nemocných s farmakorezistentní epilepsií. Výkon prováděli ve dvou fázích – zvlášť stereotaktická neuroradiologická vyšetření a vlastní implantace. U 90 % dětských nemocných byl výsledek stereoencefalografie vodítkem pro indikaci a provedení resekcí výkonů. Výsledkem byl Engel I u 60 % operovaných nemocných (20).

Zvláštní pozornost zasluhuje další práce milánských autorů, popisující možnosti stereoencefalografie u velmi malých dětí s farmakorezistentní epilepsií. Autoři operovali 15 dětí ve věku 21 – 45 měsíců s fokální farmakorezistentní epilepsií. U 13 ze 14 dětí s úspěšně dokončenou explorační (1 úmrtí pro masivní edém mozku) bylo možné provést resekcí operaci. I při poměrně vysoké četnosti neurologických deficitů (2 nemocní s očekávaným trvalým motorickým deficitem, 3 s přechodným motorickým deficitem, 3 se zhoršením preexistujícího deficitu a 3 s hemianopsií po resekcii zadního kvadrantu hemisféry mozku) byl výsledek Engel I u 60 % dětí a Engel II u 20 % operovaných nemocných (21).

Problematikou SEEG u dětí mladších 3 let se zabývali také Taussig se spolupracovníky. U 20 dětí kombinovali subdurální elektrody se dvěma nebo třemi elektrodami zavedenými intracerebrálně. U 6 dětí starších 2 let provedli standardní SEEG. Výsledek vyšetření umožnil resekcí výkon u 25 dětí. Eliminace záchvatů se podařilo dosáhnout u 68 % dětí (60).

Vlastní zkušenosti se stereoencefalografickou monitorací u dětských nemocných jsou zatím omezené. Celý výkon byl vždy prováděn v celkové anestezii, a to včetně nasazení stereotaktického rámu a jeho snětí. Pouze u výjimečně dobře spolupracujících starších dětí nebo adolescentů lze snad uvažovat o nasazení stereotaktického rámu a provedení plánovacího vyšetření v lokální anestezii a neuroleptanalgezií. I při dokonalé organizaci, spolupráci zainteresovaných pracovišť a návaznosti kroků operačního výkonu byla doba trvání celkové anestezie od nasazení kruhu přes operaci po kontrolní MRI a snětí kruhu blízká 4 hodinám. Z technického hlediska byly nejzásadnějším problémem tenké lebeční kosti, které

limitují možnost stabilního nasazení stereotaktického rámu a u nejmenších dětí i zavedení fixačních šroubů, zvláště v oblasti tenké squama ossis temporalis a baze frontální kosti. Vlastní pobyt na monitorovací jednotce dětských nemocných tolerovali překvapivě dobře.

4.7.5 Výsledky resekčních výkonů po invazivním vyšetření

Podle souhrnných dat mohou subdurální nebo intracerebrální elektrody úspěšně lokalizovat epileptogenní fokus u 60 – 70 % explorovaných nemocných (49). Jiní autoři uvádějí, že výsledek invazivní monitorace neumožnil resekční výkon pouze u 10 – 20 % nemocných (5). Podobně Almeida na základě dat z Montreal Neurological Institute uvádí, že výsledky stereoencefalografie podpořily indikaci resekčního výkonu u 79,5 % vyšetřených nemocných a u 16,5 % nemocných možnost resekce vyloučily(1). Ve vlastním souboru nebylo možné indikovat resekční výkon pouze u dvou nemocných s non lezionální extratemporální epilepsií.

I když holandská autoři nepoužívali techniku ortogonálních elektrod (kombinace šikmých elektrod a subdurálních stripů), prokázali, že invazivní vyšetření potvrdilo lokalizaci zóny počátku záchvatu předpokládanou na základě non invazivních vyšetření pouze u 26,2 % vyšetřovaných nemocných (13).

Vynikající výtěžnost stereotaktické explorační u nemocných s farmakorezistentní epilepsií prezentují autoři z milánského pracoviště. V souboru 211 nemocných (40 % nemocných s non lezionální epilepsií) bylo možné na základě výsledků invazivní monitorace provést resekční výkon u 87 % nemocných. Nejčastěji se jednalo o resekce frontální (31 %), temporální (27 %) a u 32 % nemocných byly provedeny resekce multilobární. Výsledky resekčních výkonů byly pozbužující – Engel I 56,4 %; Engel II 15,1 %, Engel III 10,9 % a Engel IV 17,6 % nemocných. Ovšem ani rozsáhlá precizní explorační neumožnila lokalizaci epileptogenní zony u přibližně 3 % souboru (19).

Podobně Mc Gonigal uvádí pouze 3 nekonkluzivní výsledky ve skupině 100 invazivně monitorovaných nemocných s extratemporální epilepsií (43 % non lezionální). U těchto nemocných ovšem provedené invazivní vyšetření přineslo dostatečné množství dat svědčících pro multifokální postižení. Podíl nemocných, u kterých byla pomocí intracerebrálních elektrod úspěšně lokalizována epileptogenní zóna, se překvapivě nelišil mezi non lezionální a lezionální skupinou – 95 % (41 ze 43) nemocných s normálním MRI a 96 % (55 z 57) nemocných s epilepsií lezionální. Výsledek vyšetření umožnil indikovat resekční operaci u 84% nemocných. Podíl nemocných, u nichž výsledek invazivního vyšetření umožnil indikovat resekční výkon, se nelišil mezi lezionální a neleZIONální skupinou. S odstupem 1

roku od operace bylo 55 % nemocných s non lezionální epilepsií bez záchvatů, což se opět pouze minimálně liší od 53 % nemocných bez záchvatů ve skupině nemocných s epilepsií lezionální. U 43 % nemocných s non lezionální epilepsií byla při histologickém vyšetření resekované tkáně prokázána kortikální dysplazie (40).

Podle Tellez Zentena se spolupracovníky mohl být na základě invazivního došetření indikován resekční výkon u 79 % nemocných s nonlezionální epilepsií a u 88 % nemocných s epilepsií lezionální. Při hodnocení výsledku bylo možné do skupiny Engel i zařadit 65 % nemocných z nelezionální skupiny a 60 % s epilepsií lezionální (61).

Relativně jednoduchý způsob Placontakise a spolupracovníků (intracerebrální elektrody do mesiotemporálních struktur spolu se subdurálními stripy) umožnil resekční výkon u 65,4 % nemocných, ovšem u poloviny nemocných bylo nutné toto schéma doplnit detailnější jednostrannou explorací. Výsledku Engel i a II bylo dosaženo u 76,5 % operovaných nemocných (48).

Velmi vysokou výtěžnost současného užití intracerebrálních elektrod a subdurálních stripů popisují autoři z Michiganu. V souboru 50 nemocných byla zóna počátku záchvatu úspěšně lokalizovaná u 94 % nemocných (52).

Z domácí literatury je možné zmínit zkušenosti pracoviště Nemocnice na Homolce. Kombinace šikmé elektrody zavedené do hipokampu ze zadního přístupu se subdurálními stripy umožnila provedení resekčního výkonu nebo radiochirurgické ošetření u přibližně 60 % nemocných. Výsledný stav byl hodnocen jako Engel i a II u 60 % nemocných (47).

Při hodnocení výsledků epileptochirurgických výkonů je nutné zohlednit také jejich dynamiku v čase, především možný pokles jejich účinku v čase. Za příčinu relapsu záchvatů časně po operaci je možné považovat nekorektní lokalizaci epileptogenní zóny nebo její inkompletní resekci. Příčinou pozdních recidiv může být pozdní epileptogeneze. Autoři z Clevelandu popsali dlouhodobé výsledky resekčních výkonů pro epilepsii indikovaných na základě invazivní monitorace pomocí intracerebrálních nebo subdurálních elektrod. Pravděpodobnost kompletní bezzáchvatovosti u těchto nemocných 1 rok po operaci byla 61 %, ovšem za 3 roky poklesla na 47 % a s odstupem 10 let po výkonu dosáhla 33 %. Za rizikové faktory recidivy záchvatů autoři považují předchozí resekční výkony a nutnost multilobárních resekcí (14).

4.7.6 Srovnání intracerebrálních elektrod s elektrodami subdurálními

Výběr techniky pro invazivní exploraci nemocných s farmakorezistentní epilepsií vychází z vybavení, zkušeností, individuálních preferencí a tradice pracovišť a zemí. Například r. 2005 žádné z amerických center neužívalo stereoencefalografii, i když v současné době tuto techniku využívá clevelandské centrum. Za příčinu je někdy považována nedostupnost teleangiografie (19), ovšem rozhodující je zřejmě historický rozdíl v přístupu francouzské (vycházející právě z Talairachovy filozofie) a anglosaské školy, která obecně preferuje elektrody subdurální. Zajímavou výjimku ze severoamerického kontinentu představuje Montreal Neurological Institute, rovněž využívající techniku stereoencefalografie(45).

Nelze zpochybnit, že subdurálními elektrodami je možné pokrýt větší oblast kortexu než elektrodami intracerebrálními. Při monitoraci pomocí subdurálních elektrod může být problémem lokalizace zóny počátku záchvatu umístěné v hloubce mozkového závitu.

Stripové elektrody lze využít pro exploraci konvexity mozku, baze čelního, spánkového a týlního laloku, ale i pro oblast interhemisferia. Explorace mesiotemporálních struktur pomocí stripové elektrody je obtížná, i když některé školy stripové elektrody používají i v této situaci. Například autoři z Yale popisují zavedení stripové elektrody pod malým křídlem sfenoidální kosti tak, že kopíruje konturu pólu temporálního laloku, což podle nich umožňuje adekvátní pokrytí parahipokampálního gyru po úroveň tekta (18).

Větší plochu mozkového kortexu je možno pokrýt například při radiálním zavedení více stripových elektrod z jedné trepanace (24,47). U našich nemocných jsme stripové elektrody vždy kombinovali se subdurálními gridy nebo s elektrodami intracerebrálními (například cílená explorace temporálního pólu v kombinaci s intracerebrálními elektrodami).

Specifika užití a výtěžnost intracerebrálních a subdurálních elektrod popisují například holandští autoři. Užití intracerebrálních elektrod považují za dostačující pro určení oblasti zóny počátku záchvatu u všech nemocných s mesiotemporální epilepsií. Subdurální elektrody by umožnily určit zónu počátku záchvatu pouze u 53 % těchto nemocných. U frontálních a multilobárních záchvatů byla diagnostická výtěžnost subdurálních elektrod lehce vyšší než elektrod intracerebrálních, ovšem subdurální elektrody nebyly u všech nemocných dostačující (13).

Cukiert se spolupracovníky používali subdurální elektrody u nemocných s oboustrannou mesiotemporální sklerózou, bitemporálními nezávislými interiktálními výboji, nelateralizujícími video EEG nálezy a poruchami verbální a non verbální paměti. Na základě invazivní monitorace autoři prokázali čistě jednostranný temporální začátek

u 77,8 % nemocných. Po resekci bylo přes 70 % nemocných bez záchvatů. I při vědomí těchto vynikajících výsledků bychom v podobné situaci indikovali oboustrannou implantaci ortogonálních elektrod nebo kombinaci ortogonálních a šikmých elektrod (22).

Ovšem v méně rozsáhlém souboru 12 nemocných s non lezionální frontální epilepsií indikovaných k resekcímu výkonu na základě invazivního vyšetření pomocí subdurálních gridů nebylo dosaženo příznivých výsledků. U 11 z 12 operovaných nemocných došlo po určité době k relapsu záchvatů (35). Jednou z příčin může být právě zvolený způsob explorační pomoci subdurálních gridů. Častou příčinou nelezionální frontální epilepsie mohou být kortikální dysplazie různého rozsahu, obtížně detekovatelné i pomocí MRI. Tyto jsou často lokalizovány ve strukturách, které nejsou vhodné k exploraci pomocí gridových elektrod (dno mozkových záhybů) a naopak mohou být dobrou cílovou strukturou pro implantaci intracerebrálních elektrod.

4.7.7 Komplikace subdurálních a intracerebrálních elektrod – srovnání

Mimo diagnostického přínosu jednotlivých technik invazivního vyšetření je nutné zohlednit i riziko komplikací s těmito technikami spojených. Použití subdurálních elektrod je spojeno s vyšším rizikem mozkové píštěle a následné infekce. Na druhé straně je nejčastější komplikací intracerebrálních elektrod intraparenchymový hematoma. Četnost krvácení je uváděna okolo 2 % (4,10) a je nejčastěji pozorováno bezprostředně po implantaci elektrod nebo jejich extrakci. Pozdní krvácení po implantaci intracerebrálních elektrod je velmi vzácné, příčinou může být například rozpuštění fibrinové zátky v místě porušení cévy elektrodou. Mimo údajů uvedených v podkapitole **Komplikace diagnostických intracerebrálních elektrod** doplňujeme další data popisující četnost komplikací intracerebrálních elektrod z předních epileptochirurgických pracovišť.

Tarinverdi se spolupracovníky studovali četnost komplikací v souboru 491 nemocných, kterým bylo v prestižním Montreal Neurological Institute v období od r. 1976 do r.2006 implantováno 6415 intracerebrálních elektrod. Četnost infekčních komplikací a nitrolebního krvácení dosahovala 1,8 % a 0,8 %. Rizikovými faktory byly vysoký počet elektrod implantovaných v jednom mozkovém laloku a nutnost provedení rozsáhlé multilobární explorační (59). V jiném sdělení z montrealského pracoviště popisuje Almeida se spolupracovníky ve skupině 224 nemocných s intracerebrálními elektrodami výskyt abscesů mozku u 0,54 % nemocných a četnost intracerebrálních hematomů dosahovala 1,4 %. Autoři ovšem zmiňují i jiné komplikace - psychiatrické problémy v průběhu monitorace, meningitidu, lokální zánět měkkých pokrývek lebky a hemiparézu po angiografii (1).

Lehce vyšší, ale stále nízkou četnost asymptomatických intracerebrálních hematomů jako komplikací implantace intracerebrálních elektrod z parietookcipitálního přístupu (4 %) uvádí Ross se spolupracovníky (52). V práci autorů z Nemocnice na Homolce je rovněž zmiňován velmi nízký počet hemoragických komplikací po implantaci intracerebrálních elektrod z parietookcipitálního přístupu. Zde je ovšem možné diskutovat o relativně častému výskytu vytržení nebo mechanického narušení elektrody (12,2 %) snad díky způsobu fixace elektrody pouze pomocí stehu. Žádná z možných technik fixace intracerebrálních elektrod ovšem není zcela bezpečná, jak ukazují i vlastní zkušenosti (47).

Pro ilustraci četnosti komplikací po implantaci subdurálních elektrod je možné uvést data z bonnského pracoviště, kde četnost komplikací dosahovala 3,6 %. Podíl chirurgických komplikací byl 2,9 % a neurologické morbidity 0,7 % nemocných (4). Zajímavá data pro analýzu četnosti možných pooperačních komplikací subdurálních elektrod a především pro interpretaci kontrolních MRI vyšetření po implantaci subdurálních elektrod přináší studie Al-Otaibiho se spolupracovníky. Autoři studovali výsledky komplexního MRI vyšetření provedeného za 24 hodin po explantaci subdurálních stripových elektrod. I když byli nemocní asymptomatictí, detailní vyšetření prokázalo u všech strukturální abnormality, které měly vztah k oblasti trepanace nebo místu, kam byla stripová elektroda zavedena. Jednalo se o menší subdurální krevní kolekce (35 % nemocných), kortikální kontuze (25 %), lokální edém (25 %), herniaci mozkové tkáně v oblasti trepanace (25 %), subdurální hydromy (10 %) a pneumocefalus (20 %). Za největší přínos studie považujeme především poskytnutí jistého etalonu pro vyhodnocení klinické významnosti nálezů na kontrolních neuroradiologických studiích po invazivním vyšetření pomocí subdurálních stripů, ale také gridových elektrod. Jejich data mohou redukovat četnost vyžadovaných a prováděných operačních revizí pro přeceněné strukturální změny (2).

Na druhé straně již citovaní bonnští autoři prokázali přibližně u 25 % nemocných významný hematom mezi tvrdou plenou a implantovaným gridem. Dále popsali možnost rozvoje maligního edému mozku po implantaci subdurálního gridu (4). Příčinou může být netolerance materiálu gridu nemocným, ale je nutné vzít do úvahy i možnost komprese kortikálních a přemostňujících žil implantovaným gridem, zvláště je - li většího rozsahu. Zde je nutné zdůraznit využití předoperačního plánování s vizualizací žilních struktur ve vztahu k plánované implantaci gridu.

Ve srovnání s výše zmíněným radiologickým pohledem hodnotí Wong se spolupracovníky komplikace subdurálních elektrod z hlediska klinického obrazu a nutné terapie. Rozlišují přechodné komplikace bez nutnosti terapie, přechodné komplikace

vyžadující terapii a komplikace letální. V souboru 71 nemocných byly přechodné komplikace bez nutnosti terapie popsány u 12,8 %, specifickou terapii vzniklé komplikace vyžadovalo 9,9 % pacientů a k fatální komplikaci došlo u 2 nemocných. Příčinou smrtelných komplikací byla vždy nitrolební hypertenze. U jednoho nemocného byl příčinou fatálního průběhu žilní infarkt. Za faktory spojené s vyšším rizikem vzniku komplikací autoři považují velikost gridové elektrody a lokalizaci gridu v pericentrální oblasti, zřejmě pro vyšší riziko komprese drénujících žil(64).

Výše uvedená data je možné interpretovat ve smyslu nižší četnosti komplikací u nemocných, u nichž bylo použito intracerebrálních elektrod. Ovšem toto srovnání je zjednodušující vzhledem k odlišnému spektru nemocných, u nichž jsou používány jednotlivé způsoby. Při nutnosti rozsáhlé plošné explorační jsou subdurální gridy jen velmi obtížně nahraditelné i větším množstvím intracerebrálně implantovaných elektrod. Právě rozsah implantovaných gridů je jedním z faktorů, zodpovědných za vznik prakticky všech komplikací, popsaných u subdurálních gridů.

4.8 Závěry

I při dokonalé zobrazovací technice včetně pokročilých technik MRI, funkčního zobrazování a možnostech elektrofyziologie zůstávají nemocní, u nichž ani tyto technologie neumožní adekvátní lokalizaci epileptického fokusu dostatečnou pro rozhodnutí o indikaci operačním výkonu. U těchto nemocných je indikováno invazivní vyšetření nejčastěji pomocí intracerebrálních nebo subdurálních elektrod. Na druhé straně se mimo klinické rozvahy plánování invazivního vyšetření opírá právě o výsledky magnetické rezonance včetně využití technik advanced imaging a funkčních zobrazovacích technik.

Za předpoklady úspěchu považujeme pečlivé stanovení rozsahu vyšetření. Minimalizace nutného počtu elektrod snižuje riziko vzniku komplikací. Naopak přílišné omezení rozsahu explorační nutně snižuje její přínos. Při plánování počtu a lokalizace elektrod je nutné neustále mít na paměti splnění cílů invazivní explorační - lokalizace epileptogenní zóny pro stanovení indikace resekcí výkonu a určení vztahu funkčních oblastí mozku k plánované oblasti resekce a věnovat pozornost i potenciálním rizikům. Z tohoto hlediska je Talairachova technika ortogonální implantace intracerebrálních elektrod výhodná nejen pro svou univerzálnost a použitelnost u nemocných s epilepsií temporální i extratemporální. Navíc je výhodná i díky možnosti kombinace s jinými způsoby invazivní elektroencefalografické monitorace.

4.9 Literatura

1. Almeida de AN, Olivier A, Quesney F, Dubeau F, Savard G, Andermann F. Efficacy of and morbidity associated with stereoencephalography using computerized tomography – or magnetic resonance imaging – guided electrode implantation. *JNS* 2006; 104: 483 – 7.
2. Al-Otaibi FA, Alabousi A, Burneo JG, Lee DH, Parrent AG, Steven DA. Clinically silent magnetic resonance imaging findings after subdural strip electrode implantation. *J Neurosurg*. 2010; 112: 461-6.
3. Barba C, Barbati G, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. Ictal clinical and scalp EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal plus epilepsies. *Brain* 2007; 130: 1957 - 67.
4. Behrens E, Schramm J, Zentner J, Konig R. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 1997; 41: 1 - 10.
5. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Walczac TS, Shinnar S, Bazil CW, Pacia SV, Spenser SS. The multicenter study of epilepsy surgery: Recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44: 1425- 1433.
6. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G. Danger of accidental person - to- person transmission of Creutzfeldt Jacob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478 - 9.
7. Blatt I, Johnson DW, Dasheiff RM, Vries JK. Linear intracerebral calcifications after depth electrode implantation. *Epilepsia* 2005; 5: 508 – 12.
8. Blatt DR, Roper SN, Friedman WA. Invasive monitoring of limbic epilepsy using stereotactic depth and subdural strip electrodes. *Surg Neurol* 1997; 48; 74 – 79.
9. Boniface SJ, Antoun N. Endovascular electroencephalography: the technique and its applications during carotid amytal test. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 193 - 5.
10. Brázdil M, Hadač J, Marusič P. Farmakorezistentní epilepsie. Praha: Triton; 2004.
11. Brázdil M, Marusič P. Epilepsie temporálního laloku. Praha: Triton; 2006.
12. Brazdil M, Mikl M, Chlebus P, Pazourkova M, Novak Z, Chrastina J, Prasek J, Bolcak K, Fojtikova D, Horky J, Tomcik J, Lzicarova E, Rektor I. Combining advanced neuroimaging techniques in presurgical workup of non-lesional intractable epilepsy. *Epileptic Disorders* 2006; 8: 190 – 194.
13. Brekelmans GJ, van Emde Boas W, Velis DN, Lopes da Silva FH, van Rijen PC, van Veelen CW. Comparison of combined versus subdural or intracerebral electrodes alone in presurgical focus location. *Epilepsia* 1998; 39: 1290 – 1301.
14. Bulacio JC, Jehi L, Wong C, Gonzales – Martinez J, Kotagal P, Nair D, Najm I, Bingaman W. Long – term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia* 2012; 53: 1722 – 30.
15. Cardinale F, Cossu M, Castana L, Casaceli G, Schiariti MP, Miserocchi A, Fuschillo D, Moscato A, Caborni C, Arnulfo G, Lo Russo : Stereoencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery* 2013; 72: 353-66.
16. Cascino GD. Surgical treatment for extratemporal epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 257-262.

17. Centeno RS, Yacubian EM, Caboclo LO, Junior HC, Cavalheiro S. Intracranial depth electrodes implantation in the era of image - guided surgery. *Arg Neuropsychiatr* 2011; 69: 693-8.
18. Cohen-Gadol AA, Spencer DD. Use of an anteromedial subdural strip electrode in the evaluation of medial temporal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg* 2003; 99: 921-3.
19. Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, Benabid AL, Lo Russo G. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2005; 57: 706-18.
20. Cossu M, Cardinale F, Castana L, Nobili L, Sartori I, Lo Russo G. Stereo-EEG in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 766-78.
21. Cossu M, Schiariti M, Francione S, Fuschillo D, Gozzo F, Nobili L, Cardinale L, Castana L, Russo GL. Stereoencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy in infancy and early childhood. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 290 – 300.
22. Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, Baise - Zung C, Foerster CR, Mello VA, Burratini JA, Mariani PP. Outcome after cortico amygdalo hippocampectomy in patients with severe bilateral mesial temporal sclerosis submitted to invasive recording. *Seizure* 2009; 18: 515 - 8.
23. Cukiert A, Buratini JA, Machado E, Sousa A, Vieira JO, Argentoni M, Forster C, Baldauf C. Results of surgery in patients with refractory extratemporal epilepsy with normal or nonlocalizing magnetic resonance findings investigated with subdural grids. *Epilepsia* 2001; 42: 889-94.
24. Dbalý V. *Epileptochirurgie dospělých*. Grada: Praha; 2004.
25. De Momi E, Caborni C, Cardinale F, Castana L, Casaceli G, Cossu M, Antiga L, Ferrigno G. Automatic trajectory planner for StereoElectroEncephaloGraphy procedures: a retrospective study. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2013; 60: 986-93.
26. Desai A, Jobst BC, Thadani VM, Bujarski KA, Gilbert K, Darcey TM, Roberts DW. Stereotactic depth electrode investigation of the insula in the evaluation of medically intractable epilepsy. *J Neurosurg.* 2011; 114: 1176-86.
27. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, Bourgeois M, Colnat-Coulbois S, Bulteau C, Sol JC, Kherli P, Geffredo S, Reyns N, Vinchon M, Proust F, Masnou P, Dupont S, Chabardes S, Coubes P. [Epilepsy surgery in France] *Neurochirurgie.* 2008; 54: 453-65.
28. Diehl B, Luders HO. Temporal lobe epilepsy. when are invasive recordings needed? *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 3): s 61 - 74.
29. Elias WJ, Sansur CA, Frysinger RC. Sulcal and ventricular trajectories in stereotactic surgery. *J Neurosurg* 2009; 110: 201 – 207.
30. Elsharkawy AE, Behne F, Opperl F, Pannek H, Schulz R, Hoppe M, Pahs G, Gyimesi C, Nayel M, Issa A, Ebner A. Long term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *J Neurosurg* 2008; 108: 676 – 686.
31. Gibbs CJ, Asher DM, Kobrine A, Amyx HL, Sulima MP, Gajdusek DC. Transmission of Creutzfeldt - Jacob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1994; 57: 757 - 8.
32. Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguiere F, Sindou M. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic*

- applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77: 29-32.
33. Isnard J. Drug -resistant partial epilepsy. *Rev Neurol Paris* 2004;160 (Spec No1): S138 - 43.
34. Isnard J, Guenot M, Sindou M, Manguiere F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereoencephalographic study. *Epilepsia* 2004; 45: 1079 - 1090.
35. Jeha LE, Naim I, Bingaman W, Dinner D et al. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2007; 130: 574 - 84.
36. Jensen RL, Stone JL, Hayne RA. Introduction of the human Horsley Clarke stereotactic frame. *Neurosurgery* 1996; 38: 563 - 7.
37. Kahane P, Landre E, Minotti L, Francione S, Ryvlin P. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone : a working hypothesis. *Epileptic Disord* 2006; 8 (Suppl 2): 16 - 26.
38. Kelly PJ. Stereotactic navigation, Jean Talairach and I. *Neurosurgery* 2004; 54: 454 – 63.
39. Kuzniecky RI, Guthrie BL. Stereotactic surgical approach to hypothalamic hamartoma. *Epileptic Disord* 2003; 5: 275 – 280.
40. McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, Guye M, Gavaret M, Trébuchon-Da Fonseca A, Dufour H, Figarella-Branger D, Girard N, Péragut JC, Chauvel P. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy *Brain* 2007; 130: 3169-83.
41. Murphy MA, O'Brien TJ, Morris K, Cook MJ, Multimodality image – guided surgery for the treatment of medically refractory epilepsy. *J Neurosurg* 2004, 100, 452 – 462.
42. Musolino A, Tournoux P, Missir O, Talairach J. Methodology of "in vivo" anatomical study and stereo-electroencephalographic exploration in brain surgery for epilepsy. *J Neuroradiol* 1990; 17: 67-102.
43. Nádvořník P, Šramka M., Fritz G. Graphic representation of the epileptic focus localization. Stereotactic treatment of epilepsy *Acta Neurochirurgica* 1975; Suppl. 23: 21- 26.
44. Novák Z, Kuba R, Brázdil M, Chrástina J, Rektor I. Stimulace n. Vagus v terapii farmakorezistentní epilepsie. *Neurologie pro Praxi* 2004; 2: 63 – 66.
45. Olivier A, de Lotbiniere A, Peters T, Pike B, Ethier R, Melanson D, Bertrand G, Podgorsak E. Combined use of digital subtraction angiography and MRI for radiosurgery and stereoencephalography. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 92 - 9.
46. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guenot M, Fischer C, Manguiere F. Functional mapping of the insular cortex : Clinical implications in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 681 – 6.
47. Pechačová Z, Liščák R, Vladyka V, Vojtěch Z. Implantace elektrod pro invazivní snímání EEG – zkušenosti v nemocnici na Homolce. *Česk Slov Neurol Neurochir* 2001; 64/97: 237 – 243.
48. Placantonakis DG, Shariff S, Lafaille F, Labar D., Harden C., Hosain S, Kandula P, Schaul N, Kolesnik D, Schwartz TD. Bilateral intracranial electrodes for lateralizing intractable epilepsy. *Neurosurgery* 2010; 66: 274 – 283.
49. Pillay PK, Barnett G, Awad I. MRI- guided stereotactic placement of dept electrodes in temporal lobe epilepsy. *Brit J Neurosurg* 1992; 6: 47 - 54.

50. Rektor I, Kuba R, Brázdil M. Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia : an SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 253 - 62.
51. Robles SG, Gelisse P, El Fertit H, Tancu C, Duffau H, Crespel A, Coubes P. Parasagittal transinsular electrodes for stereo-EEG in temporal and insular lobe epilepsies. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 368-78.
52. Ross DA, Brunberg JA, Drury I, Henry TR. Intracerebral depth electrode monitoring in partial epilepsy: the morbidity and efficacy of placement using magnetic resonance image-guided stereotactic surgery. *Neurosurgery* 1996; 39: 327-33.
53. Song J, Abou-Khalil B, Konrad P. Intraventricular monitoring for temporal lobe epilepsy: report on technique and initial results in eight patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 561–565.
54. Spencer DD. Depth electrode implantation at Yale University. In: Engel J Jr.(Ed.) *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, Ltd.; 1987: 603- 7.
55. Spiegel AE, Wycis HT. Thalamic recordings in man with special reference to seizures discharges. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1950; 2: 23.
56. Spiegel EA, Wycis HT. Diencephalic mechanisms in Petit mal epilepsy. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol* 1951; 3: 473 – 5.
57. Talairach J, Bancaud J. Stereotaxic to epilepsy : methodology of anatomo functional stereotaxic investigations .*Prog Neurol Surg* 1973, 5, 297 - 354.
58. Talairach J, Bancaud J, Szikla G. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie : méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutique .*Neurochirurgie* 1974, 20, 92 – 98.
59. Tanriverdi T, Ailan A, Poulin N, Olivier A. Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. *J Neurosurg* 2009; 110: 1111-23.
60. Taussig D, Dorfmueller G, Fohlen M, Jalin C, Bulteau C, Ferrand-Sorbets S, Chipaux M, Delalande O. Invasive explorations in children younger than 3 years. *Seizure* 2012; 21: 631-8.
61. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-98.
62. Vladyka V. Tactics in surgical treatment of epilepsy and its realization in cases of temporal epilepsy. *Cs Neurol Neurochir* 1978; 41/74: 95 -106.
63. Williams D, Parsons Smith G. The spontaneous electrical activity of the human thalamus *Brain* 1949; 72: 450 – 482.
64. Wong CH, Birkett J, Byth K, Dexter M, Somerville E, Gill D, Chaseling R, Fearnside M, Bleasel A. Risk factors for complications during intracranial electrodes recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 37 - 50.
65. Wycis HT, Lee AJ, Spiegel AE. Simultaneous records of thalamic and cortical potentials in schizophrenics and epileptics. *Confin Neurol* 1949; 9: 264 – 72.

5 Lezionální stereotaktické operace v terapii farmakorezistentní epilepsie

Nejčasnější vědecky podložené chirurgické přístupy k řešení epilepsie se vyznačovaly snahou o přesnou definici oblasti fokálního počátku epilepsie a její chirurgickou resekci. Výsledky resekčních výkonů ovšem byly s výjimkou nemocných s temporální epilepsií neuspokojivé. Přední neurochirurg Walker r.1974 prohlásil „ ... podíl nemocných s epilepsií, kterým může být nabídnuta operace, nedosahuje více než 5 %“ (3).

Není tedy překvapivé, že byly vyvíjeny a navrhovány další terapeutické operační postupy. Jednou z možností byly stereotaktické operační výkony, a to lezionální a stimulační.

5.1 Časné období lezionálních operací

R.1950 (s odstupem 3 let po publikaci první stereotaktické operace mozku) Spiegel a Wycis implantovali elektrody do thalamu a snímali odtud epileptickou aktivitu. V roce 1951 totiž autoři publikovali nadějně výsledky stereotaktické operace intralaminárních jader thalamu u 2 nemocných s parciálními záchvaty a později popsali úspěch pallidoamygdalotomií a pallidotomií u dalších nemocných s jinak neřešitelnou epilepsií (5,8,9).

Výsledky stereotaktických pallidoamygdalotomií a studium intraoperačních záznamů při resekčních výkonech pro temporální epilepsii iniciovaly zájem o operace v oblasti amygdalárního jádra. Atraktivitu amygdaly jako cílové struktury posilovala i její poměrně snadná identifikace při ventrikulografii. Struktura se totiž nachází na anterodorzální ploše temporálního rohu postranní komory(19). U epileptiků s psychoemocionálními poruchami bylo výsledkem operace v oblasti amygdaly také zlepšení kontaktu s nemocným, jeho sociální adaptability a redukce agresivity (17).

Cílem stereotaktických výkonů prováděných skupinou z Freiburgu (Hassler, Munding, Riechert) byly dráhy odpovědné za šíření epileptického výboje. Autoři nejčastěji prováděli jednostrannou fornikutomii, vedoucí k jednostrannému přerušení šíření epileptického výboje z amygdalohipokampálního komplexu. Vzhledem k častým recidivám záchvatů po izolovaných fornikutomiích začali autoři výkon kombinovat s přední komisurotomii (lepší výsledky u generalizovaných záchvatů) nebo s přední komisurotomii a amygdalotomií (lepší

ovlivnění psychomotorických záchvatů). Nežádoucím účinkem bilaterálních fornikutomií s komisurotomií byla přechodná porucha krátkodobé paměti s konfabulacemi, připomínající Korsakovův syndrom. Pozitivní výsledky byly pozorovány především u dětí, u kterých byly epileptické záchvaty spojeny s poruchami chování (15). Při analýze EEG záznamů provedených u nemocných po fornikutomiích sice většinou nebyly bezprostředně po operaci patrné změny, ovšem již časně po výkonu došlo u menšího počtu nemocných ke změně šíření epileptického výboje. U nemocných s příznivým průběhem byla pozorována desynchronizace EEG záznamu vedoucí až k vymizení epileptického fokusu. U zbylých nemocných epileptická aktivita přetrvávala nebo se dokonce objevily nové fokusy i kontralaterálně (1).

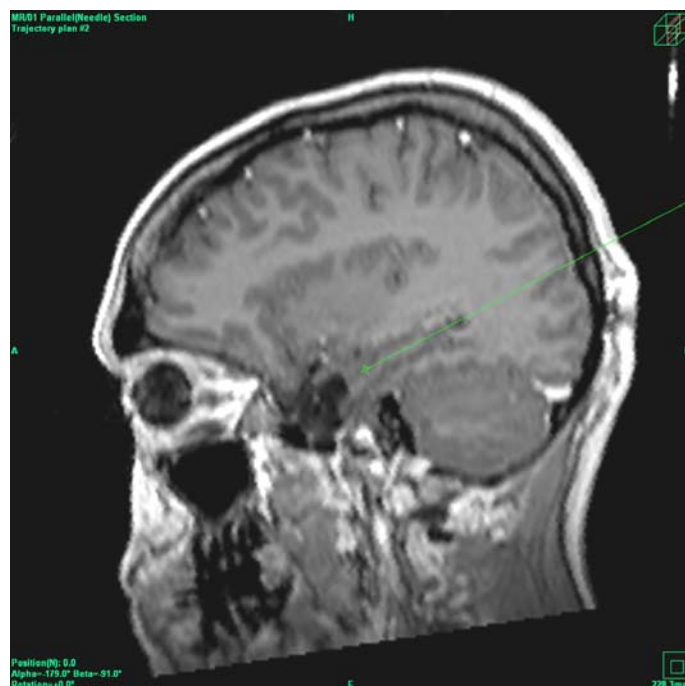
Jinou oblast pro operaci drah zodpovědných za šíření epileptického výboje zvolil Jinnai se spolupracovníky - Forelovo pole (oblast mezi nucleus lentiformis a substantia nigra). Touto strukturou procházejí descendentní dráhy šíření epileptického výboje a cílem operace bylo přerušení kortikosubkortikálních reverberačních okruhů s následným zvýšením záchvatového prahu (10). Zkušenosti se 6 nemocnými po oboustranné koagulaci Forelových polí pro multifokální epilepsii popsal Ramani. Operace sice vedly ke snížení četnosti generalizovaných záchvatů, ale neovlivnily komplexní parciální, akinetické a myoklonické záchvaty. Pooperační neuropsychologické testování navíc prokázalo mírný až střední pokles kognitivních funkcí. Autoři proto operaci doporučovali pouze u nemocných s generalizovanými záchvaty a těžkými kognitivními deficity, u kterých přínos daný kontrolou generalizovaných záchvatů převažuje ztrátu při kognitivní deterioraci (22).

Z dalších lezionálních operací ze 70. a 80.let 20.století je nutno zmínit operace laterálních thalamických jader a genu capsula interna s cílem přerušení eferentní dráhy z kortexu do míchy (5,8). Při lezionálních operace v oblasti nucleus dentatus u nemocných s dystoniemi byla u nemocných, u nichž byly dyskinézy spojeny s epilepsií, pozorována i redukce počtu epileptických záchvatů. Podobného výsledku bylo dosaženo i u omezeného počtu nemocných, trpících epilepsií bez dyskinéz (4). V průběhu 80.let 20.století dochází díky rozvoji zobrazovacích technik a pokroku v operační technice k nárůstu počtu resekčních výkonů pro temporální i extratemporální epilepsii a redukci počtu složitých stereotaktických výkonů.

5.2 Období po r.1990.

Práce s tematikou stereotaktických lezionálních operací pro farmakorezistentní epilepsii byly publikovány i později. R. 1990 Pendl se spolupracovníky shrnuli zkušenosti se stereotaktickou terapií u 70 nemocných s fokálními i generalizovanými záchvaty a pokusil se o srovnání výsledků resekčních a stereotaktických operací. U 33 stereotakticky operovaných nemocných byla v první fázi provedena stereotaktická fornikutomie. U 14 nemocných byla pro nedostatečný efekt fornikutomie provedena léze v oblasti amygdaly, thalamu nebo Forelova pole. Po dokončení stereotaktické léčby bylo 27 % nemocných bez záchvatů, 58 % bylo zařazeno do skupiny Engel II nebo III a zlepšení nebylo dosaženo u 15 %. Resekční výkony byly provedeny u 37 nemocných s temporální i extratemporální epilepsií. V této skupině bylo 43 % nemocných bez záchvatů, 35 % bylo hodnoceno jako Engel II – III a u 22 % nebylo dosaženo zlepšení. I když výsledky podle autorů hovoří ve prospěch resekčních výkonů, z hlediska typu záchvatů se jednalo o nesrovnatelné soubory. Autoři konstatují, že stereotaktické operace jsou indikovány u nemocných se sekundární generalizací a vícečetnými fokusy v dominantní hemisféře (21). Kombinovaná stereotaktická operační léčba 74 dětských nemocných je tématem sdělení Iatsuka se spolupracovníky. Autoři nejčastěji prováděli stereotaktickou koagulaci amygdaly (50 nemocných), kterou u 20 nemocných kombinovali s thalamotomií a u 4 nemocných s lézí Forelova pole. Významné redukce počtu záchvatů bylo dosaženo u 70 % nemocných (7).

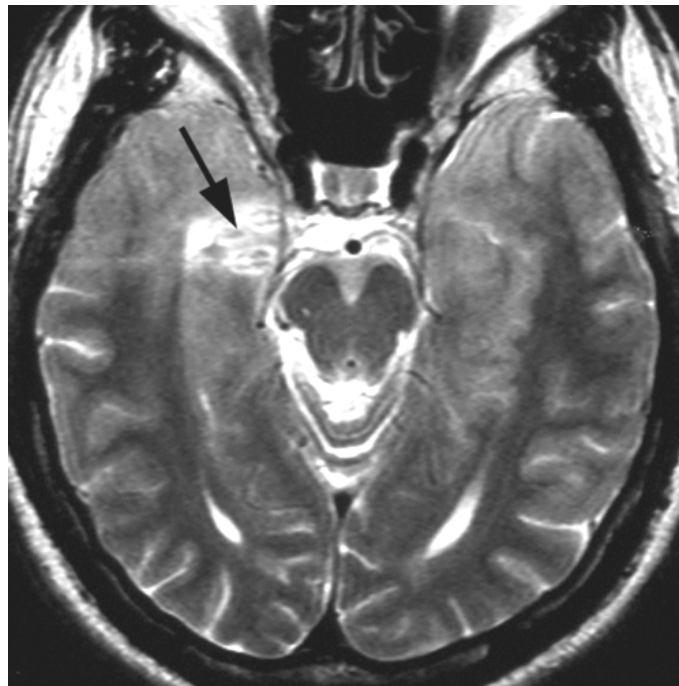
V současnosti je nejčastějším lezionálním stereotaktickým výkonem v epileptochirurgii stereotaktická amygdalohipokampektomie. Zavedení koagulační elektrody z parietookcipitálního přístupu, kopírujícího dlouhou osu hipokampu, doporučil již Talairach v 50 letech 20.století (18). Při tomto přístupu je možné při dostatečném počtu lézí pokrýt téměř celou délku hipokampu (Obr.1).



Obr.1 Průběh trajektorie elektrody zavedené z parietookcipitálního přechodu procházející dlouhou osou hipokampu

Nutnost vytvoření dostatečně rozsáhlých splývajících lézí zahrnujících amygdalu a přední část hipokampu v rozsahu 15 – 31 mm popisuje práce Parrenta a Blumeho. Jejich soubor zahrnoval 19 nemocných a výsledky byly dobré u 60 % operovaných. Autoři připouštějí, že výsledky jsou horší než u resekcí výkonů (20). Stejní autoři prováděli snímání epileptické aktivity mesiotemporálních struktur pomocí elektrody stereotakticky zavedené do temporálního rohu před stereotaktickou amygdalohipokampektomií a v období 48 hodin po výkonu. V časném pooperačním průběhu autoři neprokázali jasný efekt léze na časné mesiotemporální hroty (2). Problematiku stereotaktické amygdalohipokampektomie se zabývala i pražská skupina. Kalina se spolupracovníky vyhodnotili výsledky u 16 nemocných po rozsáhlé stereotaktické amygdalohipokampektomii, kdy rozsah léze při měření v dlouhé ose hipokampu přesahoval 40 mm. Po výkonu bylo 75 % nemocných bez záchvatů a u 19 % byly po operaci pouze ojedinělé záchvaty. Nežádoucí účinky výkonu byly přechodné (cefalea, aseptická meningitida, průsak moku) (11). V dalším sdělení z r.2010 Liščák se spoluautory analyzují skupinu již 51 nemocných po stereotaktické amygdalohipokampektomii. Autoři v průběhu dlouhé osy hipokampu v rozsahu 30 – 45 mm prováděli pomocí speciální elektrody 16 – 38 radiofrekvenčních lézí (medián 25). Podobně jako v předchozím sdělení nebyl soubor zatížen trvalou morbiditou. 32 nemocných bylo sledováno po dobu nejméně 2 let a výsledky byly 78 % Engel I, 16 % Engel II a 6 % Engel IV (13).

Pro koagulaci epileptického fokusu i mimo mesiotemporální struktury lze využít také diagnostické intracerebrální elektrody zavedené z ortogonálního přístupu (blíže viz kapitola **Stereotaktická implantace diagnostických intracerebrálních elektrod u nemocných s farmakorezistentní epilepsií**). Autoři Guenot et al. tento výkon prováděli nejen u nemocných, u nichž nebyl resekční výkon možný, ale také jako první krok před eventuálním resekčním výkonem. U 41 nemocných byly koagulace prováděny v rozsahu epileptogenní zóny určené stereoencefalografickým vyšetřením. Počet lézí se pohyboval v rozmezí od 2 do 31 (průměr 12). Při hodnocení výsledku (průměrná doba sledování 19 měsíců) bylo u 48,7 % nemocných dosaženo poklesu počtu záchvatů o nejméně 50 %. Ve skupině nemocných, u nichž výsledek stereoencefalografie neumožnil operační zákrok, podíl nemocných s poklesem záchvatů alespoň o 50 % dosahoval 53,7 % (6) (Obr.2).

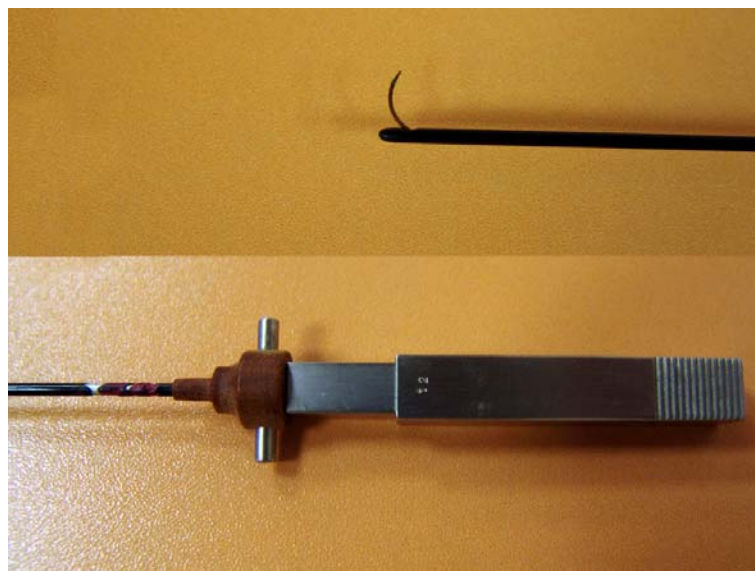


Obr.2 Stav po koagulaci přední části hipokampu a sousední amygdaly pomocí ortogonálně zavedené elektrody. Převzato z (6).

Pro eventuální zjednodušující srovnávání výsledků se stereotaktickou longitudinální amygdalohipokampektomií je nutné vzít do úvahy, že se ve skupině nemocných operovaných Guenotovou skupinou se nacházeli složití nemocní, u nichž se nejednalo o chirurgicky příznivou mesiotemporální epilepsii, řešenou právě amygdalohipokampektomií ze zadního přístupu. Na druhé straně lze radiofrekvenční koagulaci pomocí ortogonálních elektrod využít pro vytváření lézí v temporálním neokortexu a extratemporálně.

Velmi atraktivní tematikou je stereotaktické řešení hypothalamických hamartomů (sesilných nebo stopkatých lézí ve spodině III.komory), které jsou příčinou epileptických záchvatů nebo poruch chování. Stereotaktická radiofrekvenční koagulace léze s možnou endoskopickou kontrolou přináší zlepšení epileptických záchvatů u více než 60 % nemocných, především u lézí menšího rozsahu (12).

Protětí komisurálních drah v corpus callosum je využíváno v epileptochirurgii především pro řešení atonických záchvatů s nekontrolovatelnými pády. Výkon je nejčastěji prováděn z otevřené kraniotomie, ovšem především v časnějším období před zavedením mikrochirurgické techniky byl zatížen závažnou morbiditou a mortalitou (manipulace s přemostujícími žilami a aa.cerebri anteriores). Marino popsal techniku stereotaktické callosotomie pomocí termokoagulace ve více cílech v corpus callosum (14). Originální technika cirkulární stereotaktické callosotomie popsaná Nádvorníkem se spolupracovníky spočívala v protětí corpus callosum vícečetnými cirkulárními nebo semicirkulárními transekcemi stereotakticky zavedenou Riechert Mundingerovou sondou. Jedná se o původně termokoagulační sondu s aktivní elektrodou, kterou je možno vysunout do strany a po cirkulární nebo semicirkulární rotaci přerušit corpus callosum ve zvoleném rozsahu daném počtem center rotace a délkou vysunuté elektrody (16) (Obr.3,4).



Obr.3 Riechert Mundingerova sonda používaná pro cirkulární stereotaktickou callosotomii



Obr.4 Rozsah vytvořených lézí v corpus callosum v MRI obraze

5.3 Závěry

Minimální invazivita a dobré výsledky především stereotaktických amygdalohipokampektomií pro mesiální temporální epilepsii a stereotaktického řešení hypothalamických hamartomů podporují další využití stereotaktické lezionální chirurgie i v době vypracovaných resekcí zákroků. Dalším potenciálně perspektivním směrem je využití koagulace pomocí diagnostických intracerebrálních elektrod zavedených v ortogonálním směru spíše jako paliativní chirurgický výkon u rizikových nemocných. Srovnání lezionální stereotaxe a stereotaktické radiochirurgie již přesahuje rozsah kapitoly.

5.4 Literatura

1. Barcia – Salorio JL, Broseta J. Stereotactic fornicotomy in temporal epilepsy. *Acta Neurochir* 1976; Suppl 23: 167- 175.
2. Blume WT, Parrent AG, Kaibara M. Stereotactic amygdalohippocampotomy, and mesial temporal spikes. *Epilepsia* 1997; 38: 930- 6.
3. Bouchard G. Basic targets and the different epilepsies. *Acta Neurochirurgica* 1976; Suppl 23: 193- 199.
4. Fraioli B, Giudetti B. Effects of stereotactic lesions of the dentate nucleus of the cerebellum in man. *Appl. Neurophysiol* 1975; 38: 81 90.
5. Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*, New York: McGraw Hill; 1998.
6. Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguiere F, Ryvlin F. SEEG- guided RF thermocoagulation of epileptic foci : feasibility, safety and preliminary results. *Epilepsia* 2004; 45: 1368-74.
7. Iatsuk SL, Stepanova TS, Bersnev V. Stereotaxic amygdalotomy in the treatment of children with epilepsy. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko* 1997; 3: 27 - 29.
8. Jelsma RK, Bertrand CM., Martinez SN, Molina – Negro P. Stereotaxic treatment of frontal-lobe and centrencephalic epilepsy. *J Neurosurg* 1973; 39: 42 – 51.
9. Jensen RL, Stone JL, Hayne RA. Introduction of the human Horsley Clarke stereotactic frame. *Neurosurgery* 1996; 38: 563-567.
10. Jinnai D, Mukawa J, Kobayashi K. Forel H - tomy for the treatment of intractable epilepsy. *Acta Neurochir* 1976; Suppl 23: 159-165.
11. Kalina M, Liščák R, Vojtěch Z, Adámková E, Procházka T, Marečková I, Vladyka V. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy : promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 2007; 9(Suppl1): 68-74.
12. Kuzniecky RI, Guthrie BL. Stereotactic surgical approach to hypothalamic hamartoma. *Epileptic Disord* 2003; 5: 275 – 280.
13. Liščák R, Malíková H, Kalina M, Vojtěch Z, Procházka T, Marusič P, Vladyka V. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochir* 2010; 152: 1291 - 1298.
14. Marino JR., Gronich G. Corpus callosum stimulation and stereotactic callosotomy in the management of refractory generalized epilepsy. Preliminary communication. *Arg Neuropsiquiatr* 1989; 47: 32 – 35.
15. Munding F, Becker P, Groebner E, Bachschmid G. Late results of stereotactic surgery of epilepsy predominantly temporal type. *Acta Neurochir* 1976; Suppl 23: 177- 182.
16. Nádvorník P, Krupa P, Chrastina J, Smrčka V, Novák Z, Zbořilová E. Circular stereotactic callosotomy : A preliminary report. Technical note. *Acta Neurochir* 1997; 139: 359 - 60.
17. Nádvorník P, Pogády J. *Psychochirurgia*. Bratislava: SAP; 1999
18. Nádvorník P, Šramka M. Anatomical considerations for the stereotactic longitudinal hippocampectomy. *Confín Neurol* 1975, 36, 177 - 81.

19. Narabayashi HT. Lessons from amygdaloid surgery in long term observation .Acta Neurochir 1976; Suppl 23: 241 – 245.
20. Parrent AG, Blume WT. Stereotactic amygdalohippocampectomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1999; 40:1408 – 16.
21. Pendl G, Grunert P, Graf M. Czech T. Surgical treatment of epilepsy. Neurochirurgia 1990 ;33 (Suppl 1): 27 – 29.
22. Ramani SV, Yap JC, Gunmit RJ.Stereotactic field of Forel interruption for intractable epilepsy .Acta Neurophysiol 1980 ;43: 104-8.

6 Stereotaktická neurostimulace pro farmakorezistentní epilepsii

6.1 Úvod

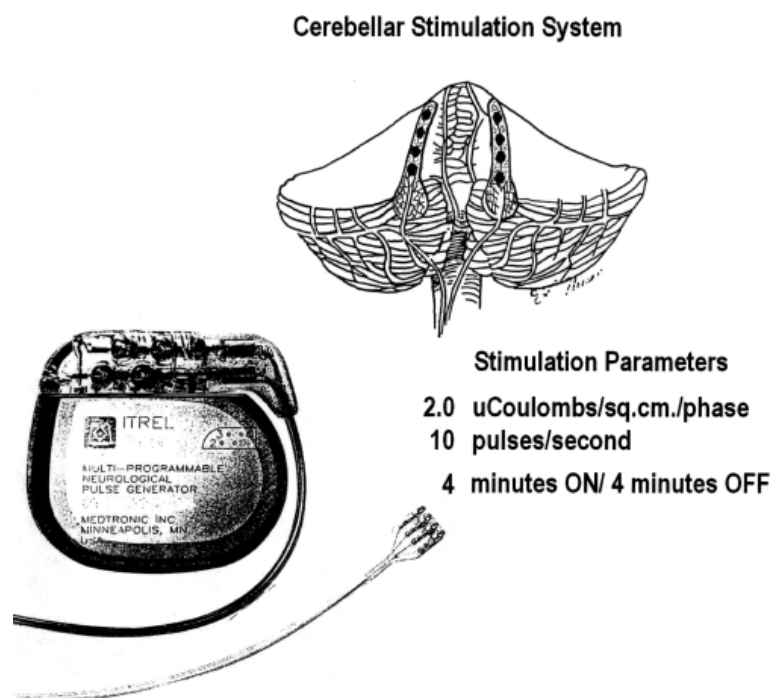
Stimulace mozkových struktur u nemocných s farmakorezistentní epilepsií je postavena na dvou strategiích. První lze popsat jako funkční modulaci struktur, důležitých při vzniku, šíření a klinické manifestaci epileptického záchvatu. Další možností je funkční vyřazení zóny počátku záchvatu (3). S výhradami (blíže kapitola **Lezionální a stimulační stereotaktické výkony pro poruchy pohybu**) je možné akceptovat představu, že stimulace vede ke vzniku reverzibilní funkční léze stimulovaných struktur, hrajících roli v generaci, propagaci nebo udržování epileptické aktivity, včetně ovlivnění projekce z oblasti stimulované struktury (18).

6.2 Cerebellární stimulace

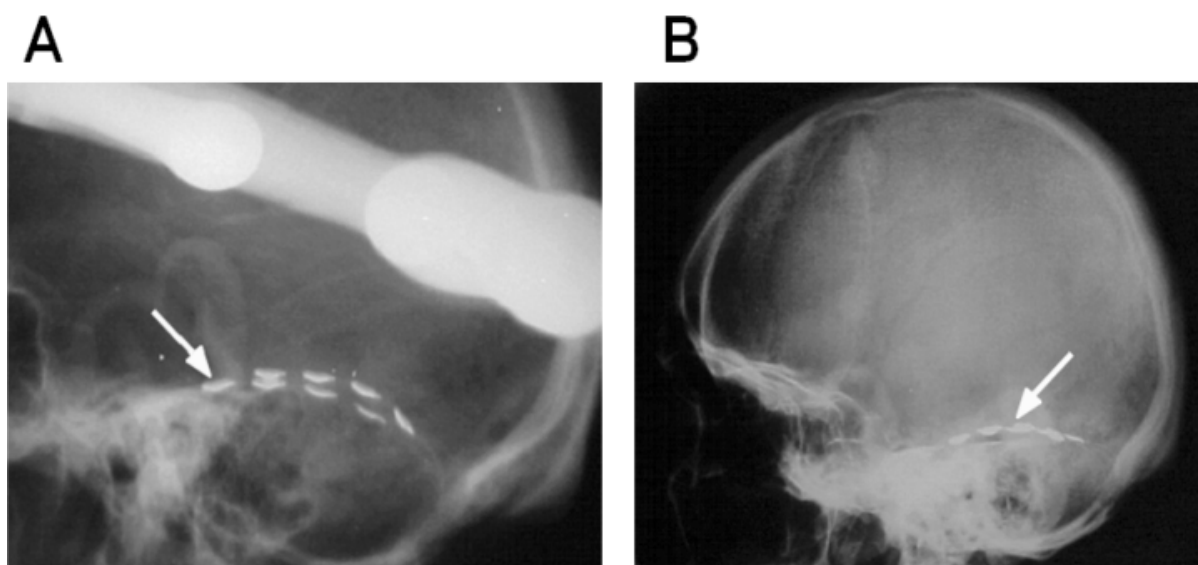
Souhrnná analýza výsledků experimentálních studií mozečkové stimulace dochází ke dvěma závěrům, důležitým pro využití mozečkové stimulace u nemocných s farmakorezistentní epilepsií: 1) stimulace vermis a superomediálního povrchu mozečku je z hlediska antiepileptického účinku účinnější než stimulace laterální hemisféry

2) stimulace je nejúčinnější v modelech generalizované nebo fokální limbické epilepsie a nejméně účinná u fokální epilepsie vycházející ze senzomotorického kortexu (27).

Implantaci cerebelárního stimulatoru provedl jako první Cooper r.1972. Autor implantoval stimulační elektrody oboustranně do oblasti superomediálního kortexu mozečku, původně nad jeho přední část, poté nad zadní. I když pro implantaci povrchových mozečkových elektrod nebyla použita stereotaktická technika, považujeme stručnou zmínku za vhodnou (Obr.1,2).



Obr.1 Lokalizace stimulačních elektrod na superomediální ploše mozečku. Převzato z (27)



Obr.2 Lokalizace stimulačních elektrod na superomediální ploše mozečku v RTG obraze. Převzato z (27)

Redukce záchvatů o více než 50 % dosaženo u 18 ze 32 operovaných nemocných. Dalším výsledkem stimulace bylo i zlepšení psychomotorického tempa a schopností koncentrace. Subjektivní povaha Cooperových hodnotících kritérií umožnila v následujících letech rozsáhlou kritiku jeho prací (6,23).

Využití mozečkové stimulace u nemocných s farmakorezistentní epilepsií ovšem negativně ovlivnila publikace zprávy van Burena v r.1978. Autor randomizoval skupinu nemocných s implantovanými stimulačními elektrodami do 2 skupin, kdy u jedné inaktivoval stimulaci pomocí aluminiové folie blokující radiofrekvenční přenos. Autoři neprokázali pokles počtu záchvatů při stimulaci ani nárůst počtu záchvatů při neaktivní stimulaci (5). Ovšem způsob vedení studie a matematický aparát pro zpracování dat byl později zpochybněn. V protikladu s těmito výsledky vyznívá Rossiho souhrnná analýza skupiny 95 nemocných s epilepsií pro mozečkovou stimulaci příznivě. Rizika výkonu byla vyhodnocena jako přijatelná a až 75 % nemocných profitovalo z redukce záchvatů zlepšenou kvalitou života (24).

R.1993 byla v 6 amerických centrech zahájena studie stimulace mozečku pro epilepsii s využitím implantabilního systému Medtronic Itrel II (12). R.2007 byly již získány zkušenosti s celkem 130 nemocnými a výsledky byly označeny jako povzbudivé (18). Časovou dynamiku odpovědi epileptických záchvatů na mozečkovou stimulaci popsali Velazco a spol. Pokles počtu záchvatů začíná v odstupu 1 – 2 měsíce po operaci a dále klesá v průběhu 6 měsíců. V tomto odstupu je již stav možné považovat za stacionární. Skupina 5 autory operovaných nemocných byla ovšem zatížena četnými komplikacemi. Reoperace pro dislokaci elektrody byla nutná u 3 nemocných a lokální infekční komplikace komplikovala pooperační průběh u dalšího nemocného. Autoři považují mozečkovou stimulaci za užitečnou především u nemocných s generalizovanými tonicko klonickými a tonickými záchvaty. Výkon může být zvážen jako paliativní u nemocných s víceložiskovými záchvaty včetně bitemporální epilepsie (27).

Zajímavou kazuistiku, popisující sekční nález u nemocného zemřelého za 16 měsíců po aplikaci stimulačních elektrod na horní plochu mozečku na epileptický generalizovaný záchvat, publikovali Wright se spoluautory. I když byla makroskopicky patrná imprese implantovaných elektrod na povrchu mozečku, histologické vyšetření okolního kortexu prokázalo pouze minimální gliózu a ztrátu neuronů. Rozsah populace Purkyňových buněk se nelišil od výsledku biopsie provedené v průběhu implantace (32).

Z období 70.let pochází práce z bratislavského pracoviště (25), zabývající se stimulací nucleus dentatus mozečku nemocných s epilepsií. Výsledky jejich sdělení spolu s daty mezinárodní skupiny na jejich práci navazující prokazují supresi subklinických epileptických výbojů i redukci četnosti generalizovaných, komplexních parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů při stimulaci nucleus dentatus (17).

6.3 Stimulace caput nuclei caudati

R.1976 bratislavská skupina prezentovala skupinu 10 nemocných s farmakorezistentní epilepsií, u nichž bylo využito dočasné terapeutické elektrické stimulační (v trvání 1 – 8 dnů) hlubokých mozkových struktur (nucleus caudatus – 5 nemocných, amygdalohipokampální komplex a nespecifický thalamus u jednoho nemocného a nucleus dentatus mozečku u 3 nemocných) pomocí externalizovaných elektrod. U dvou nemocných využili možnosti simultánní stimulační nucleus caudatus a nucleus dentatus. Dobrého efektu bylo dosaženo u dvou nemocných právě po stimulaci nucleus caudatus (25).

Na práci bratislavské skupiny navázala mezinárodní studie, která prezentovala zkušenosti se stimulační terapií pro farmakorezistentní epilepsii u 54 nemocných. Stimulační elektrody byly zaváděny nejen do caput nuclei caudati, ale také do nucleus dentatus, nucleus centromedialis thalami, neokortikálních a mesiotemporálních struktur. Jednostranná stimulační caput nuclei caudati o frekvenci 4 Hz (4 nemocní) inhibovala oboustranné kortikální a hipokampální výboje. Výsledkem stimulační byla redukce generalizovaných tonicko klonických záchvatů, generalizovaných tonických záchvatů, komplexních i simplexních parciálních záchvatů s generalizací v rozmezí 70 – 90 %. Naopak vysoká stimulační frekvence může provokovat nebo potencovat epileptickou aktivitu ve stejnostranném hipokampu a amygdale (17).

6.4 Stimulace nucleus subthalamicus

Na základě zkušeností s terapií motorických poruch u Parkinsonovy choroby stimulační v oblasti nucleus subthalamicus a experimentálních poznatků byla stimulační subthalamického jádra (uni i bilaterální) využita také pro terapii nemocných s farmakorezistentní epilepsií, u nichž nebyl možný resekcční výkon. Podle experimentálních dat je podstatou účinku subthalamické stimulační ovlivnění nigrální kontroly epileptogenních okruhů. Předpokládá se, že dorzální antiepileptogenní zona středního mozku (oblast nacházející se ventrálně před colliculi superiores) je pod inhibiční kontrolou pars reticulata substantia nigra (mediátor GABA). Dezinhibice této oblasti může být dosaženo elektrickou inhibicí nucleus subthalamicus nebo aktivací pallidosubthalamické inhibiční oblasti. Tato dezinhibice má efekt především u generalizovaných záchvatů (2,4).

Technika subthalamické stimulační byla nejprve použita u dítěte s inoperabilní kortikální dysplazií s výslednou redukcí počtu záchvatů o 80 % (2). Následná studie Chabardese

zahrnovala 3 nemocné s parciální symptomatickou centrální epilepsií (po stimulaci redukce počtu záchvatů o 67 – 80,7 %), jednoho s těžkou myoklonickou epilepsií (minimální redukce počtu záchvatů) a již popsaného dětského pacienta s kortikální dysplazií (16). Subthalamická stimulace byla posléze využita například u dalších nemocných s kortikální dysplazií, myoklonickou epilepsií (redukce záchvatů přibližně o 50 %) a jinak nekontrolovatelnými bitemporálními záchvaty (redukce záchvatů přibližně u 50 %) (14,31).

6.5 Thalamická stimulace

Rychlá generalizace kortikálních EEG výbojů v počátku generalizovaného záchvatu naznačuje, že propagace záchvatové aktivity se děje přes strukturu s rozsáhlými anatomickými a funkčními spoji, což splňují právě struktury thalamu. Rozsáhlý nábor kortexu při thalamické stimulaci spolu s extenzivními anatomickými spoji intralaminárních a středočarových jader thalamu s kortikálními oblastmi podporují úvahu o užití stimulace thalamu pro ovlivnění farmakorezistentních epileptických záchvatů (5).

6.5.1 Stimulace nucleus anterior thalami

K volbě nucleus anterior thalami jako cíle stimulační terapie vedla anatomická a funkční příslušnost struktury do Papezova limbického okruhu s jeho rozsáhlými spoji. Tato úvaha je potvrzena i moderními zobrazovacími technikami, které po stimulaci předního thalamického jádra prokazují zlepšení metabolismu v temporální oblasti (21). I když byla v prvním literárním sdělení Coopera a Uptona stimulace předního thalamického jádra prováděna pomocí elektrod napojenými na zevní radiofrekvenční transmittery (bez implantabilních generátorů), vedla k povzbuzujícím výsledkům. U 5 ze 6 nemocných bylo dosaženo redukce především generalizovaných záchvatů alespoň o 60 % (23,26). Obdobně jako u thalamických stimulací pro třes Lim popisuje mikrolesionální efekt po implantaci elektrody, ovšem důležitost elektrické stimulace potvrzuje nárůst počtu záchvatů po vypnutí stimulatoru a pokles četnosti záchvatů po opakovaném zapnutí. Zmíněný autor stimulaci předního thalamického jádra využíval především u nemocných s generalizovanými tonicko klonickými i motorickými záchvaty (19). Hodaie prezentuje výsledky s oboustrannou stimulací nucleus anterior thalamu u 5 nemocných. Střední redukce počtu záchvatů byla 54 % a u 2 nemocných redukce počtu záchvatů přesáhla 75 %. Za velmi překvapivé zjištění je možné považovat skutečnost, že redukce počtu záchvatů se neliší při vypnutí nebo zapnutí stimulatoru. Příčinou

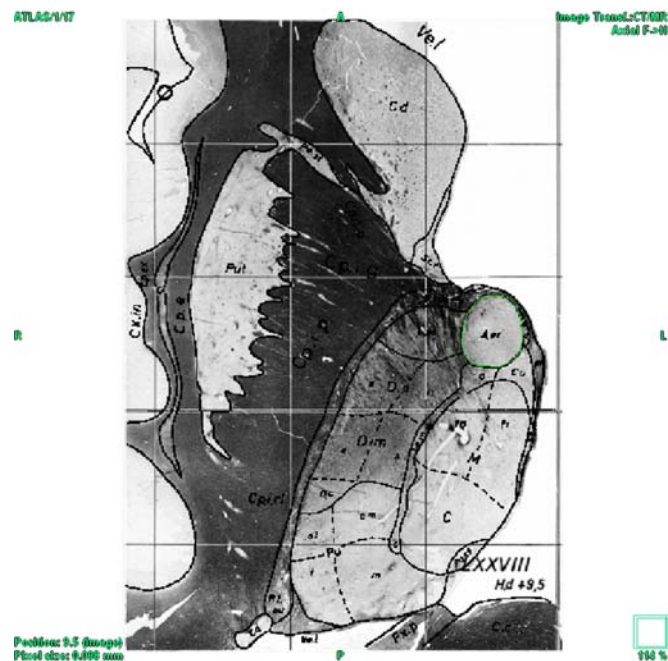
může být Limem zpochybněná léze předního thalamu při zavedení stimulační elektrody nebo paměťové schopnosti dříve stimulované struktury (15).

Výsledky stimulace předního thalamického jádra detailně hodnotí multicentrická, dvojité slepá a randomizovaná studie SANTE. Do studie byli zahrnuti dospělí nemocní s refrakterními parciálními a sekundárně generalizovanými záchvaty – celkem 110 nemocných se střední četností záchvatů 19,5 za měsíc. V průběhu 3 měsíce trvající slepé fáze po implantaci stimulačního systému nebyla polovina nemocných stimulovaná. U druhé poloviny nemocných byl stimulátor zapnutý (základní parametry puls 90 mikrosekund, frekvence 145 Hz, napětí 5 V, intermitentní stimulace 1 minuta on a 5 minut off). Po tomto období byla stimulace u všech nemocných zapnuta a nemocní byli sledováni po dobu dalších 9 měsíců. V tomto období byly již povoleny omezené změny stimulačních parametrů. Při hodnocení výsledků bylo zřejmé, že průběhu posledního měsíce „slepé „ fáze studie byla u stimulované skupiny nemocných redukce počtu záchvatů výrazně lepší než u skupiny nestimulované. V kontrolní skupině dosahoval medián poklesu počtu záchvatů v kontrolní skupině 14,5 % a ve stimulované skupině 40,4 %. S odstupem 2 let po implantaci byla v celé skupině střední redukce frekvence záchvatů 56 %. U 54 % nemocných bylo dosaženo redukce počtu záchvatů nejméně o 50 % a 14 % nemocných bylo po dobu alespoň 6 měsíců bez záchvatů. V souboru nebyla prokázána symptomatická nitrolební hemoragie nebo mozková infekce a stejně tak u žádného z 5 zemřelých nebyla kauzální souvislost s operačním výkonem nebo následující stimulací. U stimulovaných nemocných byla ovšem při analýze vlivu stimulace na kognitivní funkce a náladu zjištěna vyšší pravděpodobnost vzniku deprese nebo poruch paměti. Celkové zhodnocení výsledků studie prokázalo, že DBS předního thalamického jádra vede k významné redukci epileptických záchvatů u některých nemocných s farmakorezistentními parciálními a sekundárně generalizovanými záchvaty, bez významných nežádoucích účinků a zvýšených rizik(9).

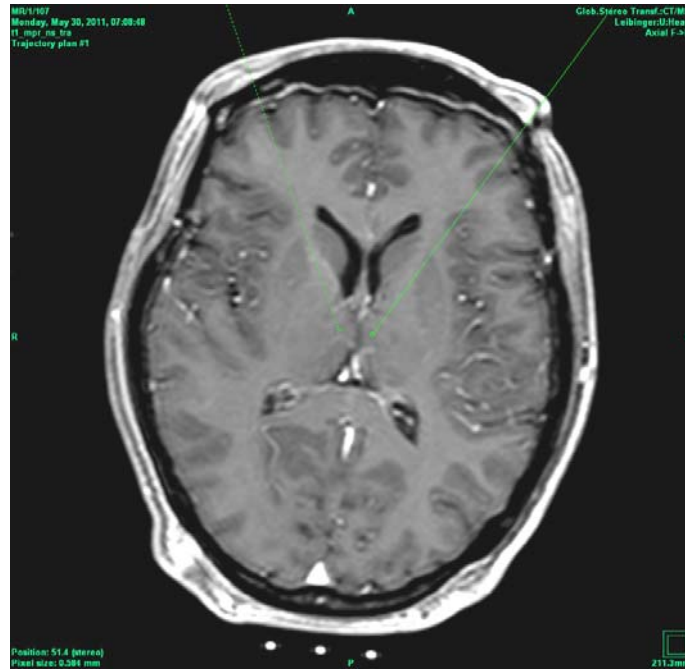
Výsledky studie vedly i tým Centra pro epilepsie FN u sv.Anny k zahájení programu implantace oboustranných elektrod do nucleus anterior thalami u nemocných s farmakorezistentní epilepsií. Nemocní byli do programu zařazeni při vyčerpání možností farmakologické terapie, nemožnosti resekčního výkonu a absenci léčebné odpovědi při vagové stimulaci. Před vlastním výkonem byl vagový stimulátor explantován, aby byla umožněna bezpečná MRI stereotaktická navigace s celotělovou cívkou. Iniciální koordináty cílové struktury ve vztahu ke středu interkomisurální linie byly 5,5 mm laterálně, 0 - 2 mm před středem a 10 - 12 mm nad interkomisurální linií. Tento bod ovšem není cílem pro konec elektrody nebo její poslední kontakt. Nucleus anterior thalami se nachází těsně

subependymálně a při zavedení všech čtyř aktivních elektrod stimulační elektrody do parenchymu thalamu se distální konec elektrody nachází v nucleus dorsomedialis thalami. V cílové struktuře se tedy nacházejí jeden nebo dva kontakty implantované elektrody, které jsou nejbližší baterii. Z chirurgického hlediska je nutné zdůraznit, že trajektorie nutně prochází přes komorový systém v blízkosti velkých žil a plexus chorioideus. Zkušenosti s peroperační elektrofyziologickou monitorací jsou omezené, provádělo ji pouze jedno z center participujících na studii SANTE.

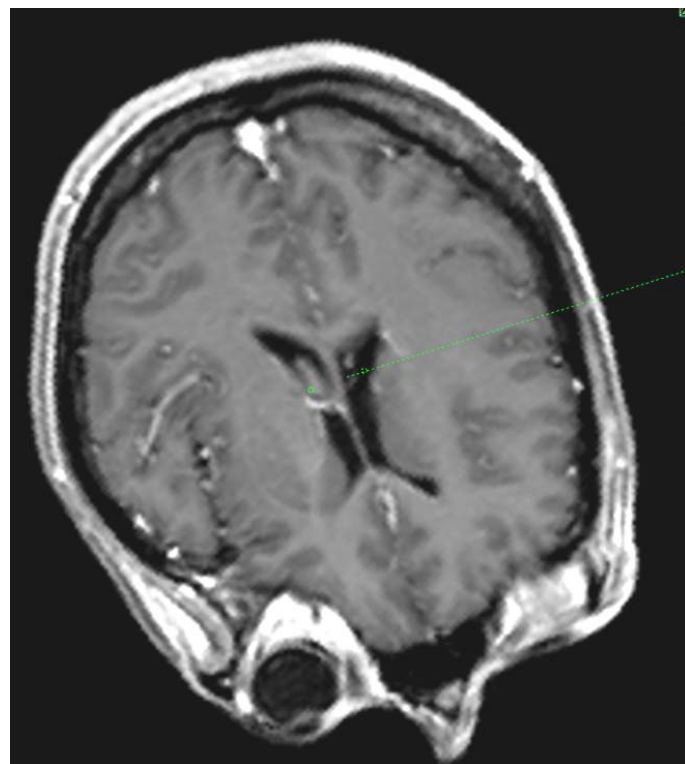
V rámci Centra pro epilepsie byly stimulační elektrody do nucleus anterior thalami doposud implantovány 5 nemocným. Anatomické vztahy důležité pro chirurgický výkon shrnují Obr.3 - 6. Součástí výkonu je i mikromonitorace, ovšem vzhledem k těsnému prostoru mezi v.thalamostriata a plexus chorioideus zavádíme mikroelektrodu v anatomické trajektorii a další pojistnou 2,5 mm dorzálně od ní. U žádného nemocného si výsledek monitorace nevyntil implantaci definitivní stimulační elektrody mimo anatomickou trajektorii.



Obr.3 Poloha nucleus anterior thalamu (ohraňeno zeleně) ve vztahu ke komorovému systému a ostatním strukturám thalamu.



Obr.4 Cílový bod elektrody přesahuje nucleus anterior thalami do dorzomediálního jádra thalamu. Délka aktivní části elektrody (4 kontakty po 1,5 mm, 3 mezery mezi nimi po 0,5 mm a zakončení elektrody 1 mm) 8,5 mm. Délka nucleus anterior thalami je obvykle 3 – 4,5 mm.



Obr.5 Průchod trajektorie do nucleus anterior thalami mezi v.thalamostriata a plexus chorioideus do tuberculum thalami (kolmá projekce na průběh trajektorie). Pokud prostor mezi žílou a chorioidálním plexem nedostačuje, je možné zavést elektrodu z laterálního přístupu pod v.thalamostriata.

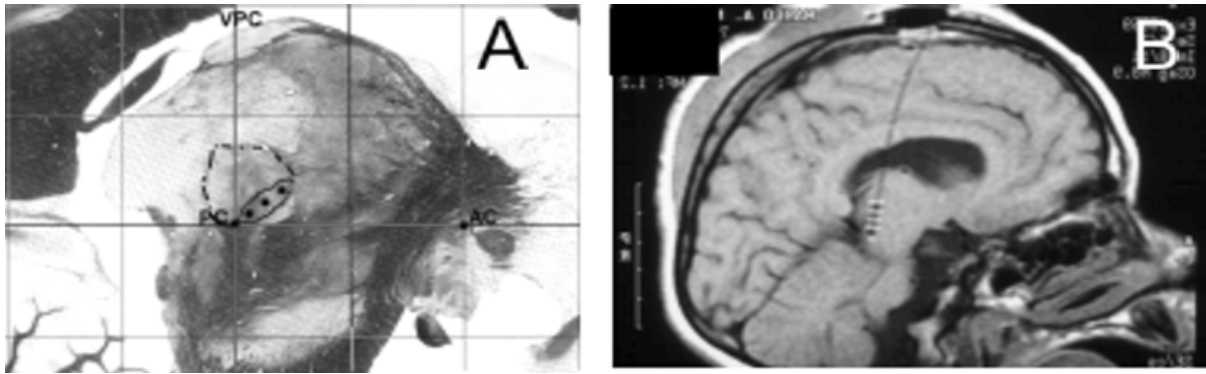


Obr.6 Konečná poloha elektrody v nucleus anterior thalami, nutný průchod elektrody přes komorový systém mozku.

Vlastní operační výkon proběhl u všech nemocných bez komplikací, poloha elektrod byla ověřována pomocí peroperačního RTG, stereotaktického CT a MRI před implantací baterie. U žádného z nemocných provedená vyšetření neprokázala intracerebrální hematom k nutnému neurochirurgickému řešení.

6.5.2 Stimulace centromediálního thalamického jádra

Nucleus centromedialis thalami je velké, oválné jádro, patří do retikulárního thalamického systému. Teoretickým podkladem účinku stimulace centromediálního jádra je předpokládaný hyperpolarizační efekt na retikulothalamické a kortikální neurony, které hrají roli v iniciaci a propagaci sekundárně generalizovaných výbojů. Jádro se nachází v blízkosti interkomisurální linie a je tedy velmi dobrým cílem stereotaktické operace (Obr.7)



Obr.7 Plánování implantace elektrody do centromediálního jádra thalamu podle atlasu Schaltenbrand Bailey (vlevo) a konečná poloha zavedené elektrody(vpravo). Převzato z (29).

Na první studie nemocných s oboustranně implantovanými elektrodami do centromediálního jádra thalamu z r.1987 (5 nemocných s generalizovanými tonicko klonickými záchvaty, redukce generalizovaných záchvatů o 80 – 100 % a parciálních záchvatů o 60 – 100 %) a 1993 (zařazeno 23 nemocných, generalizované, atonické, komplexní parciální i fokální záchvaty, významný pokles frekvence záchvatů u tonickoklonických a motorických záchvatů, nebyly významné změny u CPS a generalizovaných záchvatů, pokles záchvatů alespoň o 50 % u 12 ze 23 nemocných) navázala studie téže autorské skupiny (Velazco a spolupracovníci), která zahrnovala celkem 49 nemocných (28). Výsledky ukazují, že stimulace centrum medianum thalami účinně kontroluje generalizované tonické záchvaty, atypické absence a tonické záchvaty, ale ne komplexní parciální záchvaty. Zbytkový účinek na kontrolu záchvatů přetrvává i při vypnutém stimulatoru, ovšem tento efekt po delším sledování mizí (možno snad interpretovat jako lezionální). V další práci téže skupiny, zabývající se stimulací centromediálního jádra u dětí se syndromem Lennox Gastaut, dosahuje celková redukce počtu záchvatů 87 %. Navíc se u ojedinělých nemocných podařilo dosáhnout úplné eliminace záchvatů. Závažným problémem je u drobných astenických dětských nemocných prevence a následné řešení kožních erozí nad robustními stimulatory (29).

Awan uvádí, že stimulace centromediálního thalamického jádra je neúčinnější u generalizovaných tonicko klonických záchvatů, atypických absencí a syndromu Lennox Gastaut (1). Chkhenkeli se spolupracovníky v již citované mezinárodní studii, zabývající se více možnými cíli stereotaktické stimulace pro epilepsii, popsali při stimulaci centromediálního jádra frekvencí 20 – 130 Hz desynchronizaci EEG křivky a následné potlačení parciálních motorických záchvatů (17).

Fisher se spolupracovníky studovali účinnost stimulace centromediálního jádra v dvojité zaslepené studii, která zahrnovala 7 nemocných. Ke stimulaci byly nastaveny 2 hodiny trvající série stimulů o frekvenci 65 Hz (1 minuta on, 5 minut off). Při zapnutém stimulatoru byl popsán pokles počtu tonicko klonických záchvatů o 30 %. Pokud byl stimulator vypnut, byla redukce záchvatů výrazně nižší – 8 %. Po zahájení déletrvalé stimulace bylo ovšem dosaženo ještě lepších výsledků, kdy u 3 nemocných se podařilo dosáhnout více než 50 % redukce záchvatů (10).

6.6 Stimulace hipokampu

Mechanismus protizáchvatového efektu přímé stimulace epileptogenního fokusu se snaží vysvětlit dvě hypotézy. Jedná se o hypotézu neurochemickou, podle níž přímá stimulace vyvolává zvýšené uvolňování inhibičních neurotransmiterů (například GABA). Elektrická hypotéza předpokládá, že v blízkosti elektrody dochází k inaktivaci neuronů při depolarizačním bloku a uzavření sodíkových kanálů.

Mimo nemocných s bitemporální epilepsií jsou dalšími důvody pro zvažování stimulace hipokampu také poruchy slovní paměti, popisované po levostranných resekcích i při příznivém výsledku Wada testu, pokud není prokázána atrofie hipokampu. Navíc také u některých nemocných bez prokázané sklerózy hipokampu je po pravostranných temporálních resekcích popisována porucha vizuoprostorové koordinace (3,30).

V práci bratislavské skupiny, popisující výsledky stimulační terapie nemocných s epilepsií pomocí externalizovaných elektrod zavedených do různých cílů, byly u části nemocných stimulovány také struktury hipokampu, u jednoho nemocného spolu s nespecifickým thalamem. Ke stimulaci byl u jednoho nemocného využit magneticky zaznamenaný záznam sejmутý z jeho normálního hipokampu. Vyhodnocení výsledků stimulace hipokampu ovšem redukcí počtu záchvatů neprokázalo (25).

Boonova pilotní studie stimulace mesiotemporálních struktur u nemocných po invazivní exploraci pomocí intracerebrálních elektrod prokazuje více než 50 % redukcí počtu záchvatů u více než 60 % nemocných (stimulační parametry 130Hz, 2,3 V). U jediného nemocného byly v okolí stimulačních elektrod prokázány intracerebrální hemoragie, které ale nevyžadovaly operační intervenci. Stimulace nebyla spojena s nežádoucími kognitivními efekty (3). Podobné výsledky prezentuje i Velazco se spolupracovníky (stimulační frekvence 130 Hz trainy, amplituda 300 mA). Autoři navíc popisují absenci antikonzulzivního efektu při vypnutí stimulatoru, což znamená, že se neuplatňuje lezionální efekt (30). Suprese následných

rytmických výbojů může být vyvolána i nízkofrekvenční podprahovou stimulací (1-3 Hz) mesiotemporálních struktur (17). Hipokampální stimulace je podobně jako stimulace předního thalamického jádra vhodnější pro terapii parciálních záchvatů (1).

6.7 Méně obvyklé postupy

6.7.1 Jiné cíle

Méně obvyklým cílem pro stimulační terapii epilepsie a spasticity byl locus coeruleus (8) s efektem na generalizované i psychomotorické záchvaty. Podobně ojediněle byla prováděna stimulace corpora mamillaria u nemocných s neřešitelnými hamartomy hypothalamu (22) a dorsomediálního thalamického jádra. V experimentu se popisuje také stimulace brachium conjunctivum s inhibicí sekundárně generalizovaných záchvatů (21).

6.7.2 Zpětnovazebné systémy

Již v období 60. a 70. let 20.století portugalský neurochirurg Delgado experimentoval se zpětněvazebným propojením snímané elektrické aktivity a stimulačního zařízení. Vzorce mozkové aktivity zpracoval externí počítač a získaná data byly využita pro stimulaci různých oblastech mozku. Komunikace mezi analyzujícím počítačem a implantovaným systémem probíhala bezdrátově, ale již tehdy Delgado popisoval možnost miniaturizace počítačového systému do té míry, že by mohl být součástí implantátu (7).

Na myšlenku zpětněvazebné komunikaci navázala idea systému vysokofrekvenční stimulace (500 – 1000 Hz), který by byla automaticky spouštěn při detekci epileptické aktivity v signálu snímaném z mozkového kortexu. Takto vytvořený systém (RNS - Responsible Neurostimulation System Neuropace) se skládá z generátoru, jednoho nebo dvou subdurálních quadripolárních stripů nebo intracerebrálních elektrod a programátoru pro transkutánní programování. Generátor pulsů trvale analyzuje pacientův elektrokortikogram, snímaný stripovými nebo intracerebrálními elektrodami. Při rozpoznání patologického EEG vzorce, který byl před implantací naprogramován do generátoru, generátor automaticky spouští elektrickou stimulaci definované mozkové struktury.

Pomocí systému je možné přímo stimulovat epileptogenní zónu, ze které je snímána elektrická aktivita (místní uzavřená klička). Pokud je cíl stimulace mimo epileptogenní zónu - například nucleus anterior thalami, hovoříme o dlouhé uzavřené kličce.

Ve skupině 8 nemocných publikovaných Osoriem se spolupracovníky (4 nemocní s dlouhou kličkou a 4 s místní uzavřenou kličkou) bylo procento redukce záchvatů u místních uzavřených kliček v rozmezí od -100 % (úplná eliminace záchvatů) do nárůstu o 36,8 % (1 non respondér). U tří respondérů byla průměrná redukce počtu záchvatů 86 %. U dlouhých kliček se procento redukce záchvatů pohybovalo v rozmezí - 75,6 % do + 1, 4 % a průměr u dvou respondérů se blížil hodnotě u místních kliček - 74,9 % (20). Další studie popisující výsledky užití RNS (NeuroPace Trial) uvádí u 7 z 8 nemocných redukcí počtu záchvatů o více než 45 % při průměrné době sledování 9,2 měsíce (11). Teoretickou výhodou responzivního systému je aktivita stimulace pouze při hrozícím epileptickém záchvatu. Lze tedy předpokládat snížení pravděpodobnosti stimulací indukované funkční poruchy nebo habituace. Nelze ani ignorovat delší životnost baterie.

V současné době probíhá multicentrická randomizovaná studie zabývající se problematikou responzibilních stimulačních systémů z hlediska vlastní implantace a kontroly farmakorezistentní epilepsie. Výsledky podskupiny nemocných s farmakorezistentní mesiotemporální epilepsií a implantovaným responzibilním stimulačním systémem prezentovali Goodman se spolupracovníky ve formě posteru na sjezdu AANS v San Franciscu 2010. V souboru 95 nemocných s mesiotemporální epilepsií autoři prokázali, že responzibilní stimulace mesiotemporálních struktur snižuje frekvenci jednostranných i oboustranných mesiotemporálních záchvatů. V pooperačním průběhu bylo možné pozorovat i narůstající efekt stimulace, kdy se podíl nemocných s 50 % redukcí počtu záchvatů zvýšil z úvodních 34 % na 58 % v odstupu 2 let po implantaci (13).

6.8 Závěry

Moderní zobrazovací a elektrofyziologické techniky posunuly resekční terapii farmakorezistentní epilepsie z hlediska bezpečnosti výkonu i výsledku epileptochirurgických resekcí. Ovšem u nemocných, kde není resekční výkon možný, je neuromodulační léčba možnou alternativou. I když prezentované výsledky přinášejí nepochybný přínos pro vybrané nemocné s farmakorezistentní epilepsií, rozvoj intrakraniální stimulace bude vyžadovat studie zaměřené na možnosti volby intrakraniálních cílů u nemocných s různými typy epilepsie, stanovení indikací a kontraindikací neurostimulační léčby a přesný popis nežádoucích účinků stimulace včetně chirurgických komplikací.

6.9 Literatura

1. Awan NR, Lozano A, Hamani C. Deep brain stimulation :current and future perspectives. *Neurosurg Focus* 2007; 27(1), E2.
2. Benabid AL, Minotti L, Koudisie A, de Saint Martin a, Hirsch E. Antiepileptic effect of high – frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus Luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30 month follow up: technical note .*Neurosurgery* 2002; 50: 1385 – 91.
3. Boon P, Vonck K, DeHerdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, Van Zandijcke M, DeSmedt T, Dewaela I, Achten R, Wadman W, Dewaele F, Caemaert J, Van Roost D. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551 – 60.
4. Brázdil M., Hadač J., Marusič P. *Farmakorezistentní epilepsie* .Praha: Triton; 2004 .
5. Buren van JM, Wood JH, Oakley J, Hamprecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 407 – 16.
6. Cooper IR, Upton AR, Rappaport ZH, Amin I. Correlation of clinical and physiological effects of cerebellar stimulation. *Acta Neurochir(Wien)*1980; 30(Suppl): 339 - 344.
7. Delgado JM, Mark V, Sweet W, Erwin F, Weiss G, Bach Y Rita G, Hagiwara R. Intracerebral radio stimulation and recording in completely free patients. *J Nerv Ment Disord* 1968; 147: 329 – 40.
8. Faber J, Vladyka V. Antiepileptic effect of electric stimulation of the locus coeruleus in man, *Acta Nerv Super (Praha)*1983; 25: 304 – 308.
9. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N; SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
10. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, Gordon B, Schwerdt P, Rise M. Placebo – controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures .*Epilepsia* 1992; 33: 841-851.
11. Fountas KN, Smith JR, Murro AM, Politsky J, Park YD, Jenkins PD. Implantation of closed loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy : technical note .*Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 153 – 8.
12. Gildenberg PL, Tasker RR *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw Hill; 1998.
13. Goodman R, Weber P, Witt T, Worth R, Gwinn R, Whitworth L, Smith J, Roberts D, Liu C, Glazier S, Sharan A, Leiphart J, Jallo G, Elisevich K, Byrne R, Sillay K, Bingaman W, Wharen R, Yoshor D, Gross R, Elias WJ, Schwalb J, Eskandar E, Zimmermann R, Marsh WR, Doyle W, Vives K, Morrell M. Treatment of Medically Intractable Mesial Temporal Epilepsy with Responsive Brain Stimulation: Results of a Subset Analysis from the RNS® System Pivotal Investigation. Meeting of ANS, San Francisco 2010

14. Handforth A, DeSalles AA, Krahl SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1239 – 41.
15. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamic stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 603 – 608.
16. Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koukhsie A, Hirsch E, Benabid AL. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4(Suppl 3): S83- S93.
17. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, Rakviashvili TN, Bregvadze ESh, Magalashvili GE, Gagoshidze TSh, Chkhenkeli IS. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 318 – 29.
18. Krauss GL, Koubeissi MZ. Cerebellar and thalamic stimulation treatment for epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 97(Suppl 2): 347 – 56.
19. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, Chang HW, Su YC, Wu T. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48: 342 – 7.
20. Osorio I, Frei MG, Sunderam S, Giftakis J, Bhavaraju NC, Schaffner SF, Wilkinson SB – Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57: 258 – 68.
21. Pollo C, Villemure J.G. Rationale, mechanisms of efficacy, anatomical targets and future prospects of electrical deep brain stimulation for epilepsy. *Acta Neurochirurgica Suppl.* 2007; 97(Suppl 2): 311 – 320.
22. Raftopoulos C, Van Rijckevorsel K, Abu Serieh B, de Tournchaninoff M, Ivanoiu A, Grandin C. Preliminary results of deep brain stimulation of the mamillary bodies and mammillothalamic tract in chronic refractory epilepsy. *Acta Neurochir* 2004; 146: 885.
23. Rosenow J, Das K, Rovit RL, Couldwell WT. Irving s Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy – *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 95 – 112.
24. Rossi GF. Principles of surgery for epilepsy. *Acta Neurochirurgica* 1990; 50: 58 – 63.
25. Šramka M, Fritz, Galanda M, Nádvorník P., Some observations in treatment stimulation of epilepsy. *Acta Neurochir* 1980; 30: 183 – 187 .
26. Upton AR, Cooper IS, Springman M, Amin I. Supression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus. *Int J Neurol* 1985 - 6; 19-20: 223 - 30.
27. Velasco F, Carillo- Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Marquez I, Davis R. Double blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071 – 81.
28. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Marquez I, Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77: 228 – 32.
29. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Carrillo – Ruiz JD, Fanghanel G, Boleaga B. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox – Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203 – 1212.

30. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo – Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double blind, long term follow up study. *Epilepsia* 2007; 48: 1895 – 903.
31. Vesper J, Steinhoff S, Rona S, Wille C, Bilic S, Nikkhah G, Ostertag C. Chronic high frequency deep brain stimulation of the STN/SNr for progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1984 – 89.
32. Wright GD, Weller RO. Biopsy and post-mortem findings in a patient receiving cerebellar stimulation for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 266-73.

7 Lezionální stereotaktické operace u psychiatrických onemocnění

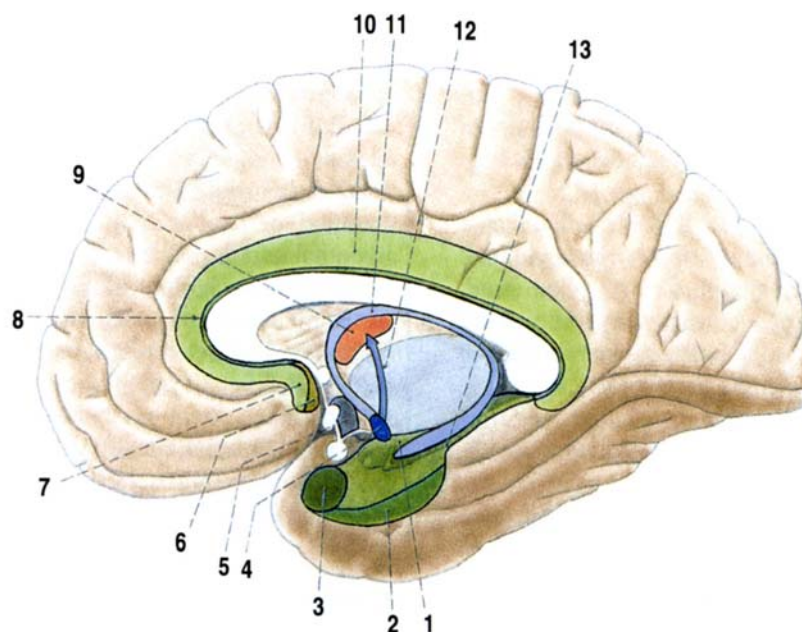
7.1 Úvod

Poznatky o závažných nežádoucích účincích frontálních lobotomií prováděných především na konci 30. a ve 40. letech minulého století a nástup prvních neuroleptik vedly k útlumu chirurgické terapie psychiatrických onemocnění. Nebylo ovšem možné ignorovat nemocné, u nichž ani rozvíjející se farmakoterapie nevedla k kompenzaci onemocnění (37). Právě limity farmakoterapie, závažné nežádoucí účinky rozsáhlých operací (malá citová kapacita, apatie, emoční oploštělost, ztráta iniciativy, emočního zaujetí, spontaneity) a chirurgické komplikace vedly Fultona se spolupracovníky k návrhu přesně cílených výkonů, v nichž bylo možné vidět předstupeň výkonů stereotaktických (13). Jako příklad je možné uvést undercutting – podetnutí - orbitálních gyrů a resekci části předního gyrus cinguli (přední cingulotomie).

Pro další vývoj byly mimo zavedení stereotaktické operační techniky určující nové poznatky o podstatě některých psychiatrických onemocnění, které určily volbu cílových struktur pro stereotaktické operace.

R 1937 Papez publikoval sdělení A Proposed Mechanism of Emotions, ve kterém popisuje úlohu okruhu, skládajícího se z hypothalamu, septální oblasti, hipokampu, corpora mamillaria, předních thalamických jader, gyrus cinguli a jejich spojů, pro emoce, úzkost a paměť (41). Tento okruh je nyní označován jako limbický systém. Z historického hlediska je nutné zmínit, že termín le grand lobe limbique (limbus - border - hranice) pro kortikální struktury zahrnující cingulum a parahipokampální gyrus použil r.1878 Broca.

Paralimbické struktury (orbitofrontální, inzulární a přední temporální kortex, amygdala, dorzomediální thalamická jádra), tvoří spojnicí mezi neokortexem a limbickým systémem. Limbický systém spojuje somatické a viscerální stimuly s vyššími kortikálními funkcemi a přidává emoční kolorit k psychickým procesům (31) (Obr.1).



Obr.1 Schéma struktur limbického systému

1. hipocampus, 2. area entorhinalis, 3. amygdala, 4. corpora mamillaria, 5. hypothalamus, 6. septum verum (včetně jader nucleus tractus diagonalis, septalis medialis, praeopticus magnocellularis), 7. area subcallosa, 8. striae longitudinale corporis callosi, 9. nucleus anterior thalami, 10. gyrus cinguli, 11. fornix, 12. fasciculus mamillothalamicus, 13. gyrus dentatus. Převzato z (7).

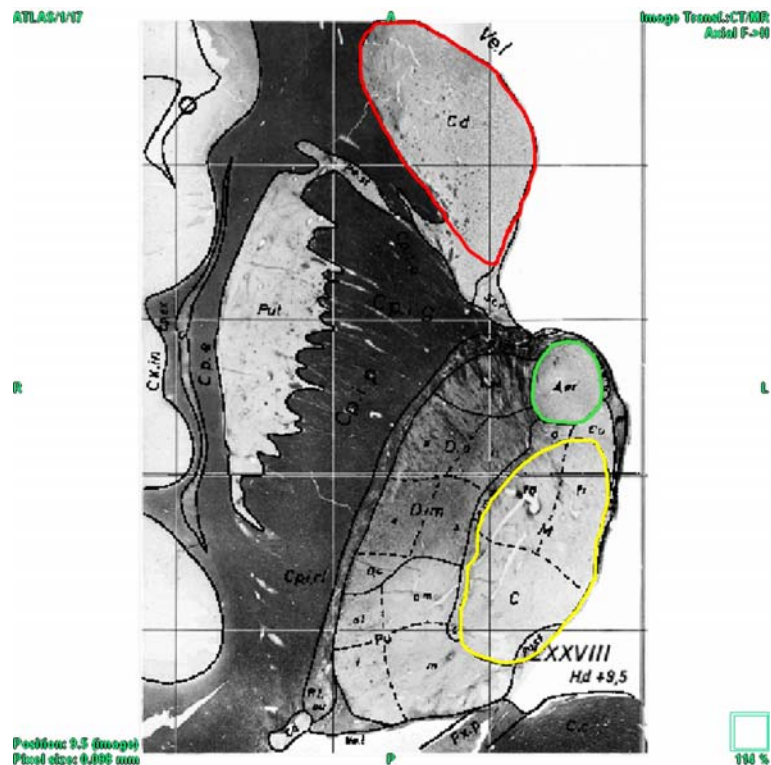
Z tohoto pohledu lze akceptovat, že psychiatrická onemocnění s afektivními a kognitivními projevy (například deprese, obsedantně kompulsivní porucha a jiné úzkostné poruchy) mohou odrážet dysregulaci limbických a paralimbických struktur. Proto byly chirurgické výkony pro poruchy psychiky cíleny právě na limbické a paralimbické struktury a cílové struktury drah limbického systému.

7.2 Výkony v oblasti thalamu

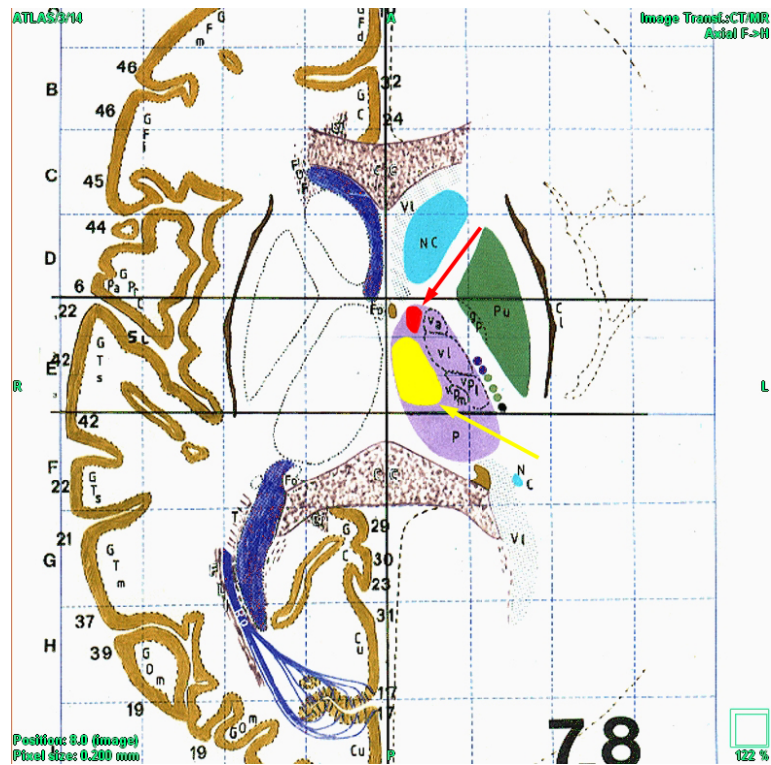
Díky rozsáhlým spojmům s orbitálním povrchem čelního laloku se stalo prvním cílem stereotaktické operace rozsáhlé dorzomediální jádro thalamu. Cílem výkonu (Spiegel a Wycis koncem r. 1946) bylo u psychotika s Huntingtonovou choreou nahradit rozsáhlou lobotomií cíleným výkonem na hlubokých strukturách mozku. Přes historickou prioritu nelze nevidět technické nedostatky operace, zmíněné v kapitole Stereotaktická operační technika - základní pojmy. Pozdější sdělení popisující výsledky dorzomediální thalamotomie u nemocných s eretickou imbecilitou a terminální anorexií ukazují, že přes výraznou redukci operačního

traumatu zůstaly nežádoucí účinky (apatie, porucha vstřípivosti a spontaneity), připomínající právě následky prefrontální lobotomie (42,54,57). Wada prováděl dorzomediální thalamotomii nejen jako primární výkon, ale také u nemocných po neúspěšné lobotomii. Zlepšení bylo dosaženo u 66 % operovaných(54).

Výsledky histologických studií thalamu, prokazující degenerativní změny thalamických jader po výkonech v oblasti limbických struktur a frontálního laloku, vedly k úvaze o operačním výkonu cíleném na oblast předních thalamických jader (Obr.2).



Obr.2 Topografie nucleus anterior thalami (zeleně), nucleus caudatus (červeně) a nucleus dorsomedialis thalamu (žlutě) - elektronický plánovací atlas Schaltenbrand Bailey



Obr.3 Topografie struktur nucleus dorsomedialis thalami (žlutá šipka) a nucleus anterior thalami (červená šipka) - elektronický plánovací atlas Talairach Tournoux

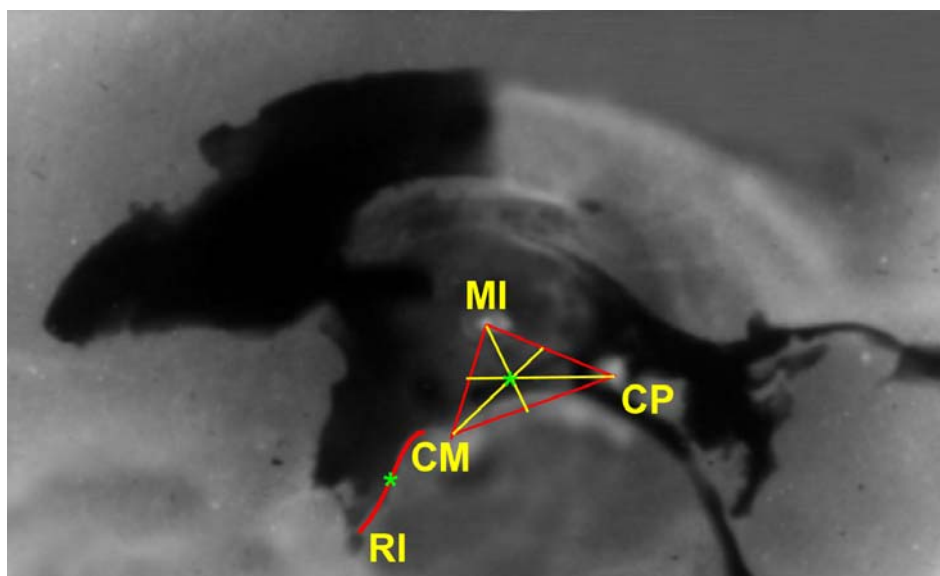
R.1952 navrhl Talairach operace na nucleus anterior thalami u nemocných s emočně strukturovanými obsesemi, ovšem operace naopak vedla k zesílení stereotypií v chování nemocných (39,51). Nádvořník se spolupracovníky prováděli operace v intergenikulárním prostoru thalamu s cílem ovlivnění dráh spojujících sekundární centrum zraku v corpus geniculatum laterale a sluchu v corpus geniculatum mediale. Po výkonu autoři popisovali u operovaných nemocných eliminaci zrakových i sluchových halucinací i zlepšení s nimi spojené agresivity (38,39).

7.3 Výkony v oblasti hypothalamu

Experimentální práce nositele Nobelovy ceny fyziologa Hesse ukazuje, že po stimulaci hypothalamu dochází k autonomní a endokrinní reakci s komplexním motorickým projevem. I další data prokázala, že hypothalamus hraje rozhodující úlohu v integraci a koordinaci behaviorálního vyjádření emočních stavů (1,18,45,46).

První stereotaktický výkon v zadním hypothalamu provedl japonský neurochirurg Keiji Sano pro agresivitu. Mimo zmíněných výsledků elektrofyziologických studií se opíral o výsledky biochemického rozboru tkáně hypothalamu a horního mozku, kde byla

prokázána převaha monoaminoergních látek. Cílová struktura byla geometricky definována jako střed trojúhelníku tvořeného commissura posterior, massa intermedia thalami a corpus mamillare, 2 mm laterálně od stěny komory (Obr.4).



Obr.4 Hypothalamotomie (ve středu Sano trojúhelníku - massa intermedia MI - corpus mamillare CM - commissura posterior CP) - laskavostí prof.Nádvorníka

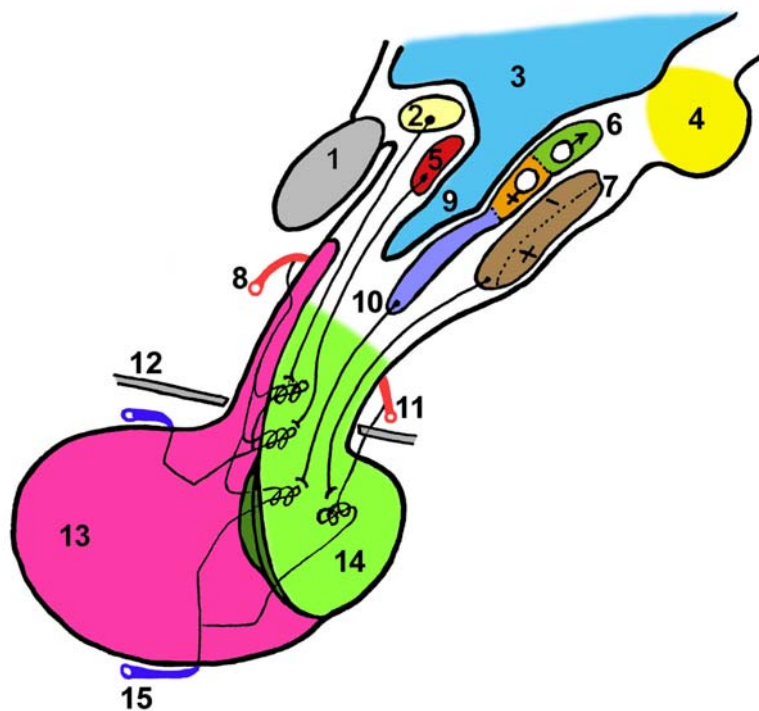
Při operační stimulaci zadního hypothalamu dochází k rozšíření zornic, zrudnutí obličeje, tachykardii, hypertenzi, prohloubení dýchání a zvýšení svalového napětí, tedy projevům sympatikotonie. Stimulace druhostranného hypothalamu po provedené jednostranné lézi vyvolává totožné vegetativní účinky jako stimulace před provedením léze. Z této skutečnosti Sano vyvodil nutnost oboustranného provedení hypothalamotomie (45).

V souhrnném sdělení z r. 1972 Sano popsal výsledky stereotaktických hypothalamotomií u 43 nemocných s těžkými poruchami chování a agresivitou. Výsledek hodnotil jako výborný u 30,2 % a dobrý u 65 % nemocných. Porucha paměti při postižení mamillothalamického traktu byla sice závažnou, ale výjimečnou a obvykle přechodnou komplikací (39,46).

Stereotaktické výkony na hypothalamických strukturách se neomezovaly na zadní hypothalamus. U nemocných s kriminální sexuální deviací byly prováděny stereotaktické lezionální operace předního hypothalamu. Po stereotaktické přední hypothalamotomii sice u operovaných nemocných došlo k poklesu potence, ale tato nezanikla. Dalším důsledkem výkonu bylo snížení hladiny gonadotropních hormonů bez změny sekundárních pohlavních znaků. Z hlediska medicínského i forenzního bylo podstatné pohasnutí hypersexuálního myšlení spolu se sexuální fantazií. Přední hypothalamotomii byla také prováděna

u nemocných s opakovaným sebepoškozováním, které nemocný prožívá jako příjemný pocit. I přední hypothalamotomie byly vždy prováděny oboustranně (43). Pro určení cílové struktury je důležitá lokalizace centra sexuálního pudu v bazomediální části tuber cinereum 2 mm laterálně od stěny III. mozkové komory. V dolní části cílové struktury (blíže k hypofýze) probíhá regulace sexuálních hormonů, horní část odpovídá za regulaci sexuálního instinktu a chování (Obr.5).

U nemocných s laterálněji umístěnými lézemi byla v pooperačním průběhu pozorována zvýšená chuť k jídlu s váhovým přírůstkem. Tuto skutečnost využil r. 1974 Eth v terapii morbidní obezity. Autor prováděl přední hypothalamii podobně jako u nemocných se sexuální deviací, ale cílovou strukturu volil 4–6 mm laterálně od stěny III. komory(10).



Obr.5 Topografie struktur předního hypothalamu

1 - chiasma, 2 - ncl. supraopticus, 3 – III.komora, 4 - corpus mammillare, 5 - ncl. paraventricularis, 6 - centrum sexuale, 7 - centrum nutritivum, 8 - a. hypophysealis, superior, 9 - infundibulum, 10 - tuber cinereum, 11 - a. hypophysealis inferior, 12 - diaphragma sellae, 13 - adenohypophysis, 14 - neurohypophysis, 15 - vv. hypophyseales – laskavostí prof.Nádvorníka

Podobně je možné za historickou považovat také indikaci přední hypothalamotomie u nemocných s abususem drog a alkoholu. Indikace se opírala o poznatek, že stereotaktický výkon ve strukturách předního hypothalamu snižuje chorobnou touhu po prožívání

příjemných pocitů a slasti (hedonie) (54). Výsledky stereotaktických předních hypothalamotomií (jednostranných i oboustranných) u 13 nemocných s nezvladatelným abusem drog v kombinaci s alkoholem publikovali Dieckmann a Schneider. Podle autorů operace napomáhala nemocným ke znovuzískání sebekontroly a u všech bylo dosaženo redukce sexuálního pudu. Ovšem u významného podílu nemocných byl po oboustranné hypothalamotomii nedostatek vzrušivosti, amnestický syndrom a poruchy vizu. Přes některé pozitivní výsledky autoři v závěru konstatují, že by užití přední hypothalamotomie mělo být omezeno, dokud nebude k dispozici dostatek dalších informací ze základního výzkumu (8).

Vzhledem k funkčním vztahům je zde možné zmínit i výkony v oblasti fundus striae terminalis (proužek bílé hmoty mezi dorzální plochou thalamu a nucleus caudatus). Touto anatomickou strukturou probíhají nervové dráhy spojující mediální jádra amygdaly s ventromediálním jádrem thalamu, septálními jádry a právě částí hypothalamu patřící do monoaminergního systému (39). Indikací lezionálních výkonů cílených na fundus stria terminalis (jádro v blízkosti foramen Monroi) byla agresivita. U autistů byla léze fundus stria terminalis kombinována s kapsulotomií (6).

7.4 Výkony v oblasti amygdaly

Východiskem pro úvahu o operacích oblasti amygdaly u nemocných s psychiatrickými onemocněními se staly práce Kluvera a Bucyho ze 30.let a Terziana s Orem z 50. let 20.století, prokazující zklidňující efekt amygdalektomie u experimentálních zvířat i nemocných (12,26,52). Dále je možné zmínit i zkušenosti Spiegela a Wycise se stereotaktickými operacemi globus pallidum a amygdaly, kdy kromě pozitivního efektu na epileptické záchvaty bylo popsáno i zlepšení psychiatrických potíží (12,38,39). Také proponent stereotaktických operací amygdaly Narabayashi uvádí, že výsledkem amygdalotomie u epileptiků s psychoemocionálními poruchami bylo také zlepšení kontaktu, sociální adaptability a redukce agresivity (40).

Díky poznatkům o funkci amygdalárních jader bylo možné hovořit o určité selektivitě prováděných výkonů. Cílem výkonů k ovlivnění psychiky (zvláště agresivity) byla mediální amygdalární jádra, patřící do monoaminergního systému (38,39). Chitanondh prováděl operace mediální části amygdaly také u nemocných s čichovými halucinacemi, epileptickými záchvaty s čichovou auroou nebo obsesivně kompulzivním chováním (neustálé mytí pro pocit zápachu). I když primární indikací nebyla vždy epilepsie, průběh výkonu kontroloval pomocí

elektroencefalografické monitorace. Významné zlepšení poruch chování bylo provázeno vymizením předoperačních elektroencefalografických abnormalit (21).

Z historického hlediska je zajímavé zmínit, že Narabayashi a Chitanondh k vytvoření léze nepoužívali elektrokoagulaci, ale chemickou destrukci (Narabayashi – směs oleje, vosku a lipiodolu, Chitanondh - jodizovaný olej, vosk a olivový olej) (21,40). Heimburger se spolupracovníky prováděli destrukci cílové struktury pomocí jejího zmrazení – kryoamygdalotomii. Výkon indikovali 25 nemocných s epilepsií a agresivním chováním. Výrazné zlepšení popsali u 45 % nemocných. U 35 % nemocných s poruchou chování se podařilo dokonce dosáhnout remise (17).

Na rozdíl od předchozích Balasubramaim a Ramamurthi používali techniku elektrokoagulace amygdalárních jader. Cílovou strukturu zaměřovali pomocí pneumoencefalografie a ventrikulografie a předpokládanou anatomickou lokalizaci potvrzovali peroperačním elektroencefalografickým záznamem. V rozsáhlém souboru 481 operovaných nemocných bylo velmi dobrých výsledků dosaženo u 39 % nemocných a vyhovujících u dalších 37 % (2). Na rozdíl od výše uvedených výsledků dosáhli Hitchcock a Cairns po amygdalotomii zlepšení pouze u 27,7 % operovaných nemocných s hyperaktivním, destruktivním a vzpurným chováním (19).

I přes rozvoj zobrazovacích technik, který umožnil přesnější lokalizaci amygdaly, a využití moderní techniky radiofrekvenční koagulace pro provádění přesně definovaných lézí počet prováděných amygdalotomií v průběhu posledních 20 let výrazně poklesl. Výjimkou je práce Lee se spolupracovníky z r. 1998, kteří popsali 2 nemocné, u kterých byla provedena oboustranná amygdalotomie pro nezvladatelnou agresivitu. I přes zlepšení agresivních raptů trvaly potíže s kontrolou občasně agresivity (28).

7.5 Operace frontálního laloku mozku

Stereotaktické lezionální výkony v oblasti frontálního laloku vycházely z limitovaných cílených operačních výkonů, navržených Fultonem se spolupracovníky (13). Do skupiny stereotaktických operací frontálního laloku je možné zařadit výkony v oblasti bílé i šedé hmoty - stereotaktickou cingulotomii, subkaudátovou traktotomii (innominatotomii), limbickou leukotomii (subkaudátová traktotomie s cingulotomií), léze v oblasti nucleus accumbens a přední kapsulotomii.

7.5.1 Cingulotomie

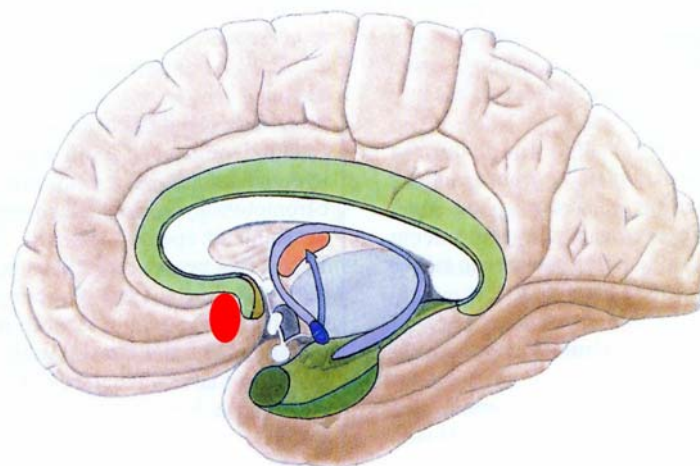
Oboustrannou stereotaktickou cingulotomii popsali jako první Foltz a White r. 1962. I když byla původní indikací nezvladatelná bolest, nejlepší výsledky byly popisovány u nemocných se současnými anxiózně depresivními stavy (11). Podobné výsledky publikovali i Kelly a Laitinen. Tito autoři také prokázali, že stimulace předního cingula ovlivňuje autonomní odpověď a úzkost. Laitinen indikoval přední cingulotomii pro afektivní psychózu a eretismus a také u nemocných s epilepsií (23,27).

Teuber a Corkin indikovali stereotaktickou cingulotomii ve skupině 34 nemocných s chronickou bolestí a depresí, ale také překvapivě se schizofrenií. U operovaných nemocných neprokázali novou významnou poruchu chování, postižení intelektu nebo trvalý neurologický deficit a u nemocných s chronickou bolestí a depresí pooperační vyšetření dokonce prokázalo výrazné zlepšení IQ. Efekt výkonu byl ale minimální u schizofreniků (53). Podobné výsledky přinesla také Ballantinova studie z r.1987, která po provedené cingulotomii prokázala výrazné zlepšení u 62 % nemocných s afektivní poruchou (3).

Z neurochirurgického hlediska je zvláště důležitý vztah lokalizace a rozsahu stereotaktické léze k výsledku operace. Vztah rozsahu a lokalizace stereotaktické cingulotomie v MRI obraze ke klinickému výsledku studovali Steele se spolupracovníky. Výsledky byly nejlepší při umístění léze v přední části gyrus cinguli. Optimální objem léze z hlediska klinického efektu (maximalizace přínosu operace při minimalizaci rizika komplikací nebo nežádoucích účinků) se pro součet objemu obou lézí pohybuje mezi 1000 a 2000 mm³ (48).

7.5.2 Subkaudátová traktotomie

Principem subkaudátové traktotomie, poprvé popsané Knightem r. 1964, je protěť drah, spojujících čelní lalok s amygdalou a hypothalamem. Operace je někdy označovaná jako innominatotomie (25,32). Výkon byl nejčastěji prováděn u nemocných s depresí a obsedantně kompulzivní poruchou (OCD) (Obr.6).



Obr.6 Přibližná lokalizace oblasti pro provedení stereotaktické subkaudátové traktomie pod hlavou nucleus caudatus (červený ovál)- anatomické schéma převzato z (7).

Operace byla velmi populární ve Velké Británii. Na pracovišti pojmenovaném podle již zmíněného autora Geoffrey Knight Unit v Londýně bylo v letech 1961 - 1994 provedeno téměř 1300 subkaudátových traktomií především u nemocných s refrakterní závažnou depresí se suicidálními tendencemi nebo častými rychlými změnami nálady. Na tomto pracovišti bylo také v 80. letech provedeno přes 75 % z celkového počtu psychochirurgických operací ve Velké Británii.

Podle práce publikované r.1994 bylo po provedené operaci 40 - 60 % nemocných schopno vést normální nebo téměř normální život, i když nebylo možné vysadit psychiatrickou medikaci. Výsledkem operace byl i pokles suicidality na 1 %, což je výrazné zlepšení proti 15 % nemocných s obtížně kontrolovatelnou afektivní poruchou. V diskusi o možnosti klinických studií k průkazu efektu stereotaktické operace ve srovnání s konzervativní terapií autoři korektně poukazují na skutečnost, že subkaudátová traktomie (a obecně jakákoliv stereotaktická operace u nemocného s psychiatrických onemocněním) zůstává metodou poslední volby při selhání dostupné terapie. Provedení studie ke srovnání subkaudátové traktomie (nebo jiného stereotaktického výkonu) s neoperační terapií tedy není možné (5).

Další sdělení z Geoffrey Knight Unit analyzovalo výsledky subkaudátových traktomií provedených v letech 1979 – 1991 pro obsedantně kompulsivní poruchu a poruchy nálady. S odstupem 1 roku po výkonu byl u 84 z 249 operovaných výsledný stav hodnocen jako dobrý. Z nežádoucích účinků autoři zmiňují pooperační zhoršení některých paměťových testů.

U řady nemocných byla ztráta vzpomínek na nedávné události kompenzována tendencí k vytváření imaginárních zážitků (20).

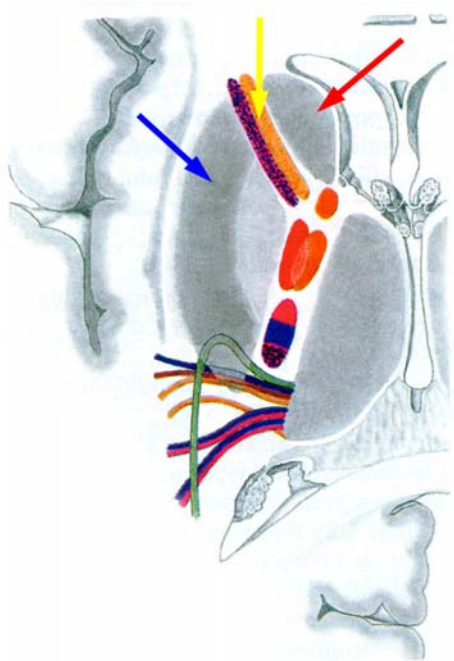
Výsledky subkaudátové traktomie prováděné pomocí radioaktivního ytria - ^{90}Y (krátký poločas rozpadu) v souboru 134 nemocných publikoval r. 1975 Goktepe. Dobrých výsledků bylo dosaženo u 68 % nemocných s depresí, 62,5 % s úzkostnými stavy a 50 % s obsedantní neurózou. Výsledky byly špatné u nemocných se schizofrenií, poruchou osobnosti, nadužíváním léků nebo alkoholu. Ke komplikacím patřily epileptické záchvaty, změny osobnosti a za zmínku stojí i destrukce hypothalamu po migraci radioaktivního materiálu (15).

7.5.3 Limbická leukotomie

Podstatou limbické leukotomie (subkaudátová traktomie spolu s cingulotomií) je kombinace přerušení orbitofrontothalamických drah při subkaudátové traktomii s přerušením vláken bílé hmoty probíhajících pod gyrus cinguli při cingulotomii. Podle předpokladu autorů (Kelly) měla kombinace lézí postihující limbický systém (cingulum) a paralimbické struktury (subkaudátová oblast) vést k lepší kontrole příznaků. Po operaci bylo popsáno zlepšení u 89 % nemocných s obsedantní neurózou, 66 % nemocných s chronickou úzkostí a 78 % s refrakterní depresí. Překvapivě vysoké bylo procento zlepšených nemocných v malém souboru operovaných pacientů se schizofrenií (80 %). K progresivní redukci příznaků s občasnými fluktuacemi docházelo v průběhu prvního roku po operaci. Nejčastějším nežádoucím účinkem výkonu byla letargie u 12 % operovaných (23).

7.5.4 Přední kapsulotomie

Podstatou přední kapsulotomie je přerušení frontothalamických spojů v předním raménku capsula interna v místě, kde procházejí mezi nucleus caudatus a putamen (Obr.7).



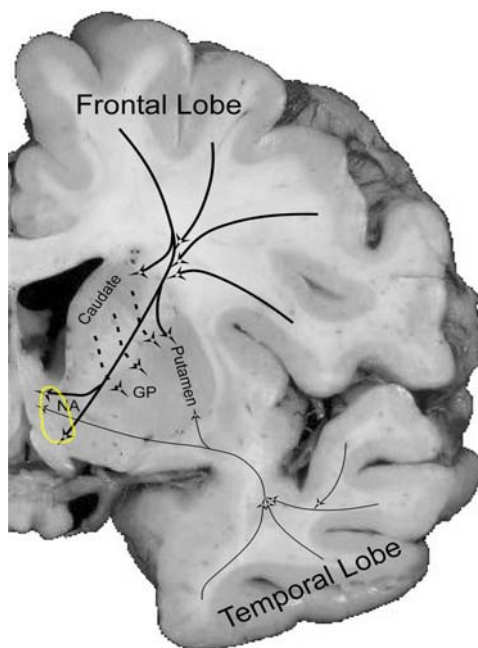
Obr.7 Průběh drah capsula interna mezi nucleus caudatus a putamen - přední raménko žlutá, modře putamen, caudatum červeně. Cíl pro stereotaktickou kapsulotomii - přední třetina předního raménka capsula interna (5 mm za hrotem frontálních rohů, 20 mm laterálně od střední čáry, na úrovni interkomisurální linie). Upraveno z (7).

Přední kapsulotomie byla indikována především u nemocných s depresí, chronickými úzkostnými stavy a obsedantní poruchou(44). Ve skupině prvních 116 nemocných operovaných Leksellem (stereotakticky i radiochirurgicky) bylo dosaženo uspokojivých výsledků u 50 % nemocných s obsedantní poruchou a 48 % nemocných s depresí. Zlepšení se podařilo dosáhnout pouze u 20 % nemocných s úzkostí. Výsledky je nutné vnímat ve smyslu poměrně přísných kritérií nastavených autory, kteří jako dobré výsledky akceptovali pouze nemocné zcela bez příznaků nebo výrazně zlepšené. Pooperační zhoršení bylo pozorováno především u nemocných se schizofrenií, méně často s depresí a obsedantní poruchou (29). Mindus r.1991 retrospektivně zhodnotil výsledky provedené kapsulotomie u většiny publikovaných nemocných (hodnoceno 213 nemocných z celkem 362 publikovaných). Dobrý výsledek byl popsán u 64 % operovaných pacientů (36).

7.5.5 Lezionální operace nucleus accumbens

Nucleus accumbens se nachází rostrálně od commissura anterior, pod předním raménkem capsula interna, laterálně od vertikální části fasciculus diagonalis (Broca) a mediálně od claustra a piriformního kortexu. Dorzolaterálně dosahuje k ventrálnímu putamen a dorzomediálně k centrální části nucleus caudatus.

Anatomicky se nucleus accumbens dělí na 2 části. První je plášť (shell) na ventromediálním okraji nucleus accumbens, který je anatomicky a funkčně spojen s limbickým systémem. Další část - jádro (core) je funkčně spojená s extrapyramidovým motorickým systémem (33). Funkčně a anatomicky představuje nucleus accumbens centrální přepojovací strukturu mezi amygdalou, bazálními ganglii, mezolimbickými dopaminerními oblastmi, mediodorzálním thalamem a prefrontálním kortexem. Nucleus accumbens moduluje tok informací z amygdaly do bazálních ganglii, mezolimbických oblastí, thalamu a prefrontálního kortexu. Porušený informační tok z amygdalárního komplexu může vést ke vzniku úzkostných poruch a obsedantně kompulzivní poruchy (50). Podobně výkon na mesokortikolimbickém dopaminerním okruhu, jehož součástí je právě nucleus accumbens, může snížit touhu po drogách a četnost relapsů po detoxikační terapii (14) (Obr.8).



Obr.19 Topografie nucleus accumbens (NA- žlutý kruh) ve vztahu ke strukturám bazálních ganglií (Caudate - nucleus caudatus, GP- globus pallidum, Putamen) Převzato z (34).

Wu se spolupracovníky provedli oboustrannou lezionální operaci nucleus accumbens u 12 nemocných se závažnou závislostí na alkoholu. K pooperačnímu relapsu došlo u 3 pacientů (u všech do 12 měsíců po operaci). U jediného z nemocných byla chirurgická komplikace - přechodná dysosmie (vztah operované oblasti k čichovým strukturám). Neuropsychologické testy prokázaly zlepšení ve škálách, popisujících závislost na alkoholu a touhu po něm (55).

7.5.6 Transplantace nervové tkáně

I když se jedná o problematiku, související s tématem kapitoly pouze okrajově, považujeme za vhodné uvést alespoň krátkou zmínku o této problematice. První transplantace nervové tkáně do mozku schizofrenní nemocné se uskutečnila dne 24.11.1987 v Ústavu pro výzkum vyšší nervové činnosti v Olomouci (autoři Nádvorník, Kolařík). Autoři provedli transplantaci serotoninergní embryonální mozkové tkáně celkem u 4 nemocných (39).

7.6 Současný stav a závěry

Podle současných poznatků lze očekávat pozitivní efekt lezionální stereotaktické operace především u nemocných s obsedantně kompulzivní poruchou a velkou depresí nebo bipolární poruchou. Možnými kandidáty operace zákroku jsou také nemocní se smíšenými poruchami kombinujícími úzkost, depresi a obsedantně kompulzivní poruchu (9). Schizofrenie není v současnosti považována za indikaci k operačnímu výkonu, i když u ojedinělých nemocných s těžkými agresivními raptý a možností sebepoškození nebo ohrožení okolí by mohla být zvažována oboustranná amygdalotomie nebo hypothalamotomie.

Celosvětový počet v současnosti ročně prováděných lezionálních psychostereotaktických výkonů není znám. Podle odhadu stereotaktického neurochirurga Eman N. Eskandara z Massachusetts General Hospital není v USA a Velké Británii ročně prováděno více než 25 lezionálních stereotaktických operací pro psychiatrické diagnózy. Sám autor provádí 6 až 12 takových operací výkonů ročně (58).

Dle Eliamela je výhodou lezionální chirurgie při srovnání se stimulací skutečnost, že jednorázová lezionální operace nevyžaduje celoživotní sledování s nutností readjustací stimulace, výměn vybitých baterií a intervencí pro komplikace spojené s implantátem. Zmiňuje i relativně nižší ekonomickou náročnost lezionálního výkonu proti neurostimulaci. Proti této úvaze je nutné postavit nevratný charakter léze, nemožnost její adjustace, snad s výjimkou rozšíření příliš malé léze, a zvážit i stigma destruktivního výkonu na mozku u psychiatrického nemocného. Lezionální výkony je možné dle autora zvažovat u nemocných, pro které je neakceptovatelná perspektiva celoživotního programování stimulatoru a péče o něj (9). Ovšem tento názor vyvažuje alespoň částečně podobná nutnost celoživotní péče a sledování u psychiatrického nemocného po lezionálním stereotaktickém výkonu.

Pro současné práce, popisující výsledky lezionálních operací u nemocných s psychiatrickými onemocněními, je charakteristické exaktní hodnocení výsledků pomocí standardních škál, vytvořených pro jednotlivá onemocnění.

Kim se spolupracovníky prováděli u nemocných s OCD limbické leukotomie nebo přední cingulotomie a u nemocných s depresí subkaudátovou traktotomií samostatně výkon nebo v kombinaci s cingulotomií. U agresivních nemocných kombinovali amygdalotomii se subkaudátovou traktotomií. Výsledky byly hodnoceny pomocí standardních škál pro agresivitu (OAS - Overall Aggressivity Scale), obsedantně kompulzivní poruchu (Yale Brown Obsessive Compulsive Score) a depresi (Hamilton Depression Rating Scale). Terapeutická odpověď vyjádřená výše zmíněnými škálami se pohybovala v rozmezí 35 – 65 %. Výkony nebyly zatíženy významnou morbiditou (24).

R. 2008 publikoval Shields výsledky lezionálních stereotaktických operací pro těžkou depresi refrakterní na terapii v souboru 33 nemocných. Jako primární výkon prováděli přední cingulotomii a u non respondérů doplnili subkaudátovou traktotomií. S průměrným odstupem 30 měsíců po ukončení terapie bylo možné 33,3 % nemocných hodnotit jako respondéry, 42,4 % jako částečné respondéry a 24,2 % jako non respondéry. V souboru nemocných, kde byla provedena jediná operace, byl podíl respondérů 41,2 %. U nemocných, kde bylo nutné po přední cingulotomii doplnit další výkon, byl podíl respondérů nižší - 25 % (68).

U 35 nemocných s refrakterní obsedantně kompulzivní poruchou provedli Liu se spolupracovníky oboustrannou stereotaktickou kapsulotomii. Po operaci bylo 57 % nemocných bez potíží a u 29 % nemocných bylo významné zlepšení. 14 % nemocných se po operaci nezlepšilo (47).

Dále je možné uvést výsledky limbické leukotomie u 16 nemocných s farmakologicky nezvladatelnou bipolární poruchou, publikované tchajwanskou skupinou. Hodnocení nálezů prokázalo pozitivní efekt především na depresi a anxiozitu, ale operace neovlivnila manické a aktivní příznaky (22).

V kazuistickém sdělení Barrier se spolupracovníky u nemocné se závažnou refrakterní OCD a anorexií indikovali oboustrannou přední kapsulotomii. Při hodnocení za 3 měsíce od operace pozorovali normalizaci příjmu potravy a váhy s poklesem obsedantně kompulzivních příznaků obecně i ve vztahu k jídlu (4).

Z nedávného období je možné uvést také lezionální stereotaktické operace pro syndrom Gilles de la Tourette. U těchto nemocných Sun se spolupracovníky prováděli oboustrannou přední kapsulotomii. Cíl volili v přední nebo zadní třetině předního raménka capsula interna. Porovnání klinického efektu různě lokalizovaných lézí prokázalo vyšší účinnost výkonu

v zadní třetině capsula interna (průměrná redukce příznaků >80 %) než u lézí v přední třetině (průměrná redukce příznaků >50 %) (49).

Pozornost zasluhuje také sdělení Medveděva se spolupracovníky, popisující výsledky oboustranné kryocingulotomie u 348 nemocných s těžkou závislostí na heroinu. Při indikaci výkonu autoři vycházeli z předpokladu, že chování nemocných v rámci závislosti je charakterizováno závažnou obsedantně kompulzivní složkou. Z chirurgického hlediska lze ocenit, že pouze u 4 nemocných z velmi rizikového souboru došlo k operační komplikaci ve smyslu intracerebrálního hematomu, subdurálního krvácení nebo pooperační infekci. Dle autorů všichni nemocní v době propuštění uváděli absenci touhy po drogách. Dlouhodobé výsledky jsou ovšem méně přesvědčivé. Efekt výkonu s odstupem 2 let bylo možné hodnotit pouze u 187 nemocných z původních 348, tedy u méně než 60 %. 45 % z hodnocených nemocných kompletně abstinovalo, u 17 % byla jedna nebo dvě epizody užití drog, u 13 % bylo částečné zlepšení a u 12 % nemocných byl abusus drog beze změny. Autoři správně uvádějí, že účinná léčba drogové závislosti nemůže zahrnovat pouze léčbu obsedantně kompulzivní složky, ale také léčbu fyzické drogové závislosti (35).

Čínští autoři provedli u 28 nemocných s drogovou závislostí (heroin, opium a opiáty) oboustranné lezionální operace v oblasti nucleus accumbens, kde Heath předpokládal centrum slasti (16). Podmínkou pro zařazení bylo trvání závislosti více než 3 roky a nejméně 3 odvykací pokusy. Ovšem pouze u 11 nemocných nedošlo v průběhu doby sledování k relapsu a doba sledování přesahovala 6 měsíců pouze u 4 nemocných. U některých nemocných byly pooperačně popsány přechodné poruchy paměti a změny osobnosti. Je nepochybně pozoruhodné, že u velmi rizikových nemocných nebyly popsány pooperační hematomy nebo infekce (14).

Autoři z jiného čínského pracoviště studovali výsledky operací v oblasti nucleus accumbens u nemocných s drogovou závislostí ve vztahu k rozsahu provedené léze. Efekt operace (drogová abstinence) hodnotili na základě anamnézy, vyšetření opiátů v moči a naloxonového testu. Nejlepší efekt operace prokázali (abstinence až u 80 % nemocných) u pacientů, u kterých byly léze nucleus accumbens rozšířeny laterálně a dopředu od cílové struktury. Pokud byly léze rozšířeny jiným směrem než laterálně, úspěšnost výkonu nepřekračovala 50 % a navíc četnost neuropsychiatrických následků (autoři blíže nespecifikují) dosahovala téměř 25 % (56). Na tomto místě je také nutné zmínit, že r.2004 Ministerstvo zdravotnictví Číny zakázalo klinické využití stereotaktických lezionálních operací u narkomanů (58).

Pozornost a především diskusi o indikacích a dosažených výsledcích zasluhují vysoké počty stereotaktických ablativních výkonů, provedené na některých čínských pracovištích. Podle údajů z Wall Street Journal bylo v Nanjingu (Hospital 545) od r.2004 provedeno více než 1000 stereotaktických ablativních výkonů, nejčastěji pro schizofrenii, ale také pro depresi a epilepsii. Ještě více výkonů bylo provedeno od r.2001 v No 463 Hospital People Liberation Army v Shenyangu – přibližně 2000. Popis výsledků se omezuje na strohé konstatování, že zlepšení je popsáno téměř u všech nemocných. I když zdrojem dat není publikace v recenzovaném odborném časopise s vysokým Impact Factorem, jedná se o článek publikovaný na první straně prestižního národního periodika (Wall Street Journal). V tomtéž článku prezident americké společnosti pro stereotaktickou a funkční neurochirurgii Michael Schulder prohlásil: „Toto zcela přesahuje pravidla. I kdyby jich operoval 10, bylo by to velmi kontroverzní. Nikde v USA není (ablační výkon) prováděn pro schizofrenii.“. Pokud se data potvrdí jako pravdivá, jedná se o epidemii ablativních psychochirurgických zákroků, srovnatelnou s epidemií frontálních lobotomií v éře Freemana, což opět naléhavě staví do popředí problém zneužitelnosti nevratného výkonu (58).

7.7 Literatura

1. Akert K. Die Physiologie und Pathophysiologie des Hypothalamus. In: Schaltenbrand G, Bailey P. Introduction to the stereotaxis with an atlas of the human brain. Band I. Stuttgart: Thieme; 1959: 152 - 229.
2. Balasubramaniam V, Ramamurthi B. Stereotaxic amygdalotomy in behaviour disorders. *Confin Neurol* 1970; 32: 367 – 373.
3. Ballantine HT, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 807-819.
4. Barrier J, Gabriels L, van Laere K, Nuttin B. Successful anterior capsulotomy in comorbid anorexia nervosa and obsessive - compulsive disorder: case report. *Neurosurgery* 2011; 69: 745 – 51.
5. Bridges PK, Bartlett JR, Hale AS, Ponton AM, Malizia AL, Hodgkiss AD. Psychosurgery: stereotactic subcaudate tractotomy. An indispensable treatment. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 599 - 611.
6. Burzaco JA. Fundus striae terminalis, an optional target in sedative stereotactic surgery. In: Laitinen L(ed). *Surgical approaches in psychiatry*. Lancaster: MTP 1973: 135 – 37.
7. Čihák R. *Anatomie 3*. Praha: Grada Publishing; 1997.
8. Dieckmann G, Schneider H. Influence of stereotactic hypothalamotomy on alcohol and drug addiction. *Appl Neurophysiol* 1978; 41: 93-8.
9. Eliamel MS. Ablative neurosurgery for mental disorders: is there still a role in the 21st century? A personal perspective. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E4.
10. Eth S. Stereotaxy for obesity. *Lancet* 1974; 1: 867 – 868.
11. Foltz EL, White LE Jr. Pain relief by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 1962; 19: 89-94.
12. Fountas KN, Smith JRS. Historical Vignette. Historical evolution of stereotactic amygdalotomy for the management of severe aggression. *J Neurosurg* 2007; 106: 710 – 713.
13. Fulton JE.: *Frontal lobotomy and affective behavior a neurophysiological analysis*. New York: WW Norton and Co; 1951.
14. Gao G, Wang X, He S, Li W, Wang Q, Liang Q, Zhao Y, Hou F, Chen L, Li A. Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 81: 96- 104.
15. Goktepe EO, Young LB, Bridges PK. A further review of the results of stereotactic subcaudate tractotomy. *Brit J Psychiatr* 1975; 126: 270-280.
16. Heath RG. Pleasure and brain activity in man. Deep and surface electroencephalograms during orgasm. *J Nerv Ment Disord* 1972; 154: 3 – 18.
17. Heimburger RF, Whitlock CC, Kalsbeck JE. Stereotaxic amygdalotomy for epilepsy with aggressive behaviour. *JAMA* 1966; 198: 741 – 45.
18. Hess W. *Das Zwischenhirn Syndrome, Lokalisationen, Functionen*. Basel: Benno Schwabe; 1949.
19. Hitchcock E, Cairns V. Amygdalotomy. *Postgrad Med J* 1973; 49: 894 – 904.

20. Hodgkiss AD, Malizia AL, Bartlett JR, Bridges PK. Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 230-4.
21. Chitanondh H. Stereotaxic amygdalotomy in the treatment of olfactory seizures and psychiatric disorders with olfactory hallucinations. *Confin Neurol* 1966; 27: 191 – 197.
22. Cho DY, Lee WY, Chen CC. Limbic leucotomy for intractable major affective disorders: a 7 years follow up study using nine comprehensive psychiatric test evaluation. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 138 – 142.
23. Kelly D, Mitchell – Heggs N. Stereotactic limbic leucotomy. a follow up study of 30 patients. *Postgrad Med J* 1973; 49: 865 – 882.
24. Kim MC, Lee TK. Stereotactic lesioning for mental illness. *Acta Neurochir(Wien)* 2008; 101 (Suppl): 39-43.
25. Knight GC. The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness. The development of the stereotactic approach. *Br J Surgery* 1964; 51: 114-124.
26. Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of function of the temporal lobes in monkeys *Arch Neurol Psych* 1939; 42: 979 – 1000.
27. Laitinen L, Toivakka E, Vikki IU. Rostral cingulotomy for mental disorders – electrophysiologic, psychological and clinical findings. *Vopr Neurokhir* 1973; 37: 23 – 30.
28. Lee GP, Bechara A, Adolphs R, Arena J, Meador KJ, Loring DW, Smith JR. Clinical and physiological effects of stereotactic bilateral amygdalotomy in intractable aggression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 413 – 20.
29. Leksell L. Stereotaxis and radiosurgery. An operative system. Springfield IL: Thomas; 1971.
30. Liu K, Zhang H, Liu C, Guan Y, Lang L, Cheng Y, Sun B, Wang H, Zuo C, Pan L, Xu H, Li S, Shi L, Qian J, Yang Y: Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 622-9.
31. MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1952; 4: 407 - 418.
32. Mashour GA, Walker EA, Martuza RL. Psychosurgery: past, present future. *Brain Research Review* 2005; 48: 409 – 419.
33. Mavridis I, Anastopoulou S. The safest electrode trajectory for deep brain stimulation of the nucleus accumbens: a stereotactic anatomical study. *Minim Invas Neurosurg* 2011; 54: 16 - 20.
34. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-660.
35. Medvedev SV, Anichkov AD, Polyakov Yi. Physiological mechanisms of the effectiveness of bilateral stereotactic cingulotomy against strong psychological dependence in drug addicts. *Human Physiology* 2003; 29: 492-497.
36. Mindus P, Nyman H. Normalization of personality characteristics in patients with incapacitating anxiety disorders after capsulotomy. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 283-291.

37. Novák Z, Chrastina J. Historie neurochirurgických zákroků pro poruchy psychiky do r.1950. Čs Slov Psych 2007; 103: 184 – 189.
38. Nádvorník P, Bernadič M, Drličková V. Fyziologie mozku a jeho myšlení. Bratislava: SAP; 2009.
39. Nádvorník P, Pogády J. Psychochirurgia. Bratislava: SAP; 1999.
40. Narabayashi H, Nagao T, Saito Y, Yoshida M, Nagahata M. Stereotaxic amygdalotomy for behavior disorders. Arch Neurol 1963; 9: 1 – 16.
41. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. ArchNeurology & Psychiatry 1937; 38: 725-743.
42. Potthoff PC, Schmidt K. Stereotaxic brain operation in erethitic imbecility. Arch Psychiatr Nervenkr 1981; 230: 103 – 116.
43. Roeder FD. Stereotaxic lesions of the tuber cinereum in sexual deviations. Confin Neurol 1962; 27: 162 – 163.
44. Sakas DE, Panourias IG, Singounas E, Simpson BA. Neurosurgery for psychiatric disorders: from the excision of brain tissue to the chronic electrical stimulation of neural network. Acta Neurochir (Wien) 2007; 97(Suppl 2): 365 - 74.
45. Sano K. Sedative neurosurgery with special reference for postero-medial hypothalamotomy. Neurol Med Chir 1962; 4: 112 – 142.
46. Sano K, Sekino H, Mayanagi Y. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in cases with violent, aggressive, or restless behaviors. In: Hitchcock, E., Laitinen, L, Vaernet K(eds). Psychosurgery. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1972: 57 - 75.
47. Shields DC, Assad W, Eskandar EN, Jain FA, Cosgrove GR, Flaherty AW, Casseem EH, Price BH, Rauch SL, Dougherty DD. Prospective assesment of stereotactic ablative surgery for intractable major depression. Biol Psychiatry 2008; 64: 449 – 454.
48. Steele JD, Christmas D, Eljamel MS, Matthews K. Anterior cingulotomy for major depression : clinical outcome and relationship to lesion characteristics. Biol Psychiatry 2008; 63: 670 –7.
49. Sun B, Krahl SE, Zhan S, Shen J. Improved capsulotomy for refractory Tourette's syndrome: Stereotact Funct Neurosurg 2005; 83: 55-6.
50. Sturm V, Lenartz D, Koulosakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens : a target for deep brain stimulation in obsessive- compulsive- and anxiety disorders. J Chem Neuroanat 2003; 26: 293-9.
51. Talairach J. [Destruction of ventral anterior thalamic nuclei in the treatment of mental diseases]. Rev Neurol 1952; 87: 252 – 7.
52. Terzian H, Ore GD. Syndrome of Kluver Bucy, reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. Neurology 1955; 5: 373 – 80.
53. Teuber HL, Corkin SH, Twitchell TE. Study of cingulotomy in man. A summary. In: Sweet WH, Obrador S, Martín Rodríguez JG (Eds). Neurosurgical treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy. Baltimore: University Park Press; 1977: 355 – 362.
54. Wada T, Endo K. Dorsomedial thalamotomy (II) preliminary report on psychic changes and therapeutic results in thirty – five operated cases. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1951; 5: 61 – 68.

55. Wu HM, Wang XL, Chang CW, Li N, Gao L, Geng N, Ma JH, Zhao W, Gao GD. Preliminary findings in ablating the nucleus accumbens using stereotactic surgery for alleviating psychological dependence on alcohol. *Neurosci Lett* 2010; 473: 77 - 81.
56. Xuelian W, Kalanithi PSA, Adler J, Chongwang Ch, Shunnan G, Nan L, Ning G, Jiohung M, Heming W, Wei F, Guodong G. Nucleus accumbens lesioning appears to reduce opiate dependence: target location correlates with outcome. *Neurosurgery* 2010; 67: 559.
57. Zamboni R, Larach V, Poblete M, Mancini R, Mancini H, Charlie V, Parr F, Carvajal C, Gallardo R. Dorsomedial thalamotomy as a treatment for terminal anorexia: a report of two cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 57(Suppl): 34 – 5.
58. Zamiska N: In China, Brain Surgery Is Pushed on the Mentally Ill. *Wall St Journal* 2.11.2007, s.A1. Dostupný z <http://online.wsj.com/article/SB119393867164279313.html>

8 Stereotaktická neurostimulace u psychiatrických onemocnění

I když jsou lezionální stereotaktické výkony precizně cílené a šetrné, jsou ireverzibilní. Proto v posledních dekádách dochází k nárůstu počtu publikovaných prací, zabývajících se problematikou terapie některých psychiatrických onemocnění pomocí stereotaktické neurostimulace s využitím intracerebrálně zavedených elektrod. Podobně jako u ostatních indikací funkčních stereotaktických výkonů je hlavní výhodou neurostimulační terapie její reverzibilita a možnost úpravy změnou parametrů stimulace nebo změnou stimulovaných kontaktů u multikontaktních elektrod. Nevýhodou je ekonomická náročnost daná cenou implantovaného neurostimulátoru (48).

8.1 Historická východiska

Jedním z teoretických východisek stereotaktické stimulace u psychiatrických nemocných se stala experimentální práce neurologa Jamese Oldse. Autor prokázal, že experimentální zvířata vnímají jako příjemný podnět stimulaci v oblasti septum pellucidum a stimulace umožnila usměrňovat pohyb krysy v experimentálním boxu. Jiný experiment prokázal, že pokusná zvířata dávají přednost stimulaci septální oblasti před příjmem potravy. Pokusy s autostimulací pomocí nožní páčky vedly díky vysoké frekvenci autostimulace až k vyčerpání pokusných zvířat (50).

V 50. letech 20. století prováděl Robert Heath z Tulane University New Orleans stimulaci septálních struktur pomocí přechodně zavedených externalizovaných elektrod u nemocných s epilepsií, nesnesitelnou bolestí nebo před hospitalizací ve státních psychiatrických institucích. Autor vycházel z předpokladu, že stimulace centra slasti (které předpokládal právě v septálních strukturách) může vést ke zlepšení stavu. Při stimulaci byla identifikována i averzivní centra, jejichž stimulace vyvolávala zuřivost. V 60. letech začal Heath experimentovat se stimulací a autostimulací nemocných způsobem, který se neodlišoval od pokusů Oldse. V průběhu jednoho z výkonů byla například prováděna stimulace septálních a paraseptálních oblastí (odpovídajících podle Heatha přibližně nucleus accumbens) - „... B 19 se stimuloval až k bodu, kdy vnímal pouze vše překrývající pocit euforie a musel být odpojen i navzdory jeho intenzivním protestům“. Dr. Heath byl přesvědčen o tom, že elektrická stimulace centra slasti může léčit homosexualitu (22,24,46).

V podobných sděleních José Manuela Rodrígueza Deldaga se objevuje i myšlenka stimoceiverů – internalizovaných přijímačů. Stimulace mozkových struktur se odehrávala přes implantovaný přijímač napojený na intracerebrální elektrodu pomocí radiofrekvenčních generátorů přiložených na stimoceiver. Nemocného nebylo tedy nutné připojovat na zevní stimulační zařízení a elektroda se stimoceiverem byla skryta pod povrchem těla.

Na přelomu 60. a 70.let vzbudily zmíněné práce velký zájem o rehabilitaci vězňů pomocí elektrické stimulace mozku. Vedlejším produktem uvedených experimentů byly také obavy, že vláda Spojených států plánuje kontrolu populace pomocí mozkových implantátů (24).

Při hodnocení prací Heatha je možné se přidržit Baumeisterova sdělení z r.2009. Citujeme: „tulanské experimenty s elektrickou stimulací mozku neměly ani klinické, ani vědecké oprávnění.“ a „byly pochybné a škodlivé, i když byly poměřovány standardy včerejška“ (3). Podobně kriticky se vyjádřil i přední stereotaktický neurochirurg Laitinen (renesance pallidotomií), který napsal. „u 2 nemocných počet elektrod a kanyl zavedených do většiny mozkových struktur dosahoval počtu 19 a 29 a bylo pouze minimum snahy zaznamenat, proč to bylo tak důležité pro jejich léčbu. Není pochyb, že ve studii byly ignorovány veškeré etické aspekty. Měla by být diskutována i etická odpovědnost vydavatelů, kteří podobná sdělení přijímají k publikaci“ (21,31).

8.2 Indikace neurostimulační terapie v psychiatrii - obecné poznámky

Mimo obecných poznatků o mechanismu hluboké mozkové stimulace vycházejí současné možnosti neuromodulační terapie ze zkušeností, získaných při stereotaktických lezionálních operacích. Dále se opírají o poznatky získané díky neuroradiologickým zobrazovacím metodám a v neposlední řadě o technické možnosti nových implantabilních stimulatorů.

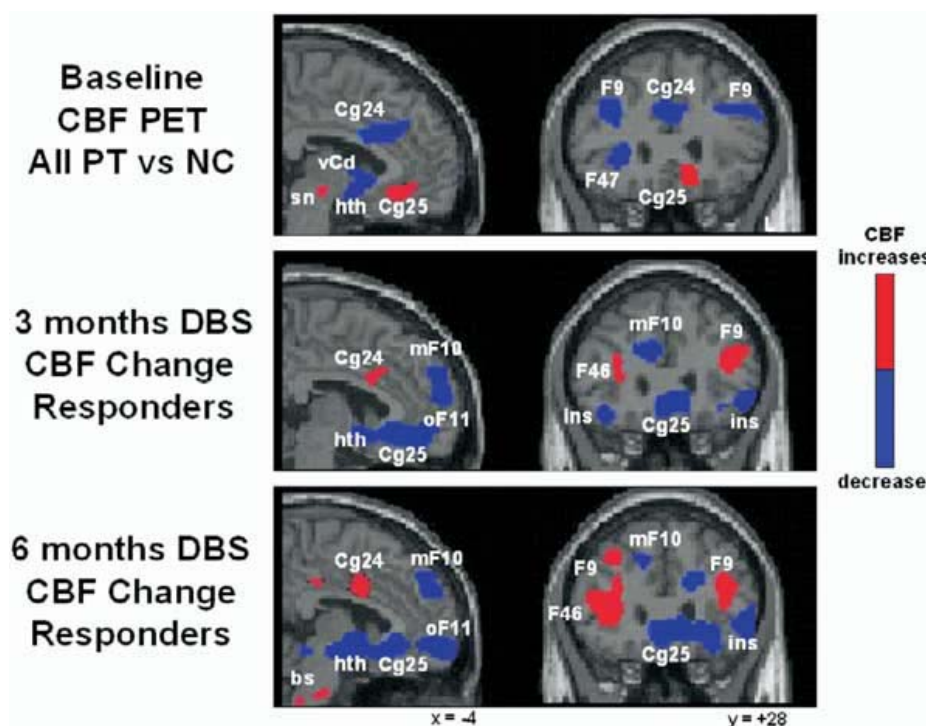
Nejčastější indikaci k hluboké mozkové stimulaci v psychiatrii v současnosti představují medikamentózně nezvladatelná deprese, OCD, méně často syndrom Gilles de la Tourette a agresivita. Mimo pečlivé indikace a precizního provedení výkonu je nutné zdůraznit nutnost interdisciplinární spolupráce a následné komplexní psychiatrické, psychologické a rehabilitační péče.

Příkladem organizačního řešení složité problematiky indikací nemocných k psychostereotaktickému zákroku je belgická interdisciplinární komise Flemish Advisory Board (univerzita Leuven). Pro ilustraci uvádíme údaje, týkající se četnosti indikace psychostereotaktických zákroků. V průběhu 7 let bylo podáno 91 žádostí o provedení stereotaktické operace pro psychiatrické onemocnění. Z tohoto počtu 9 nemocných

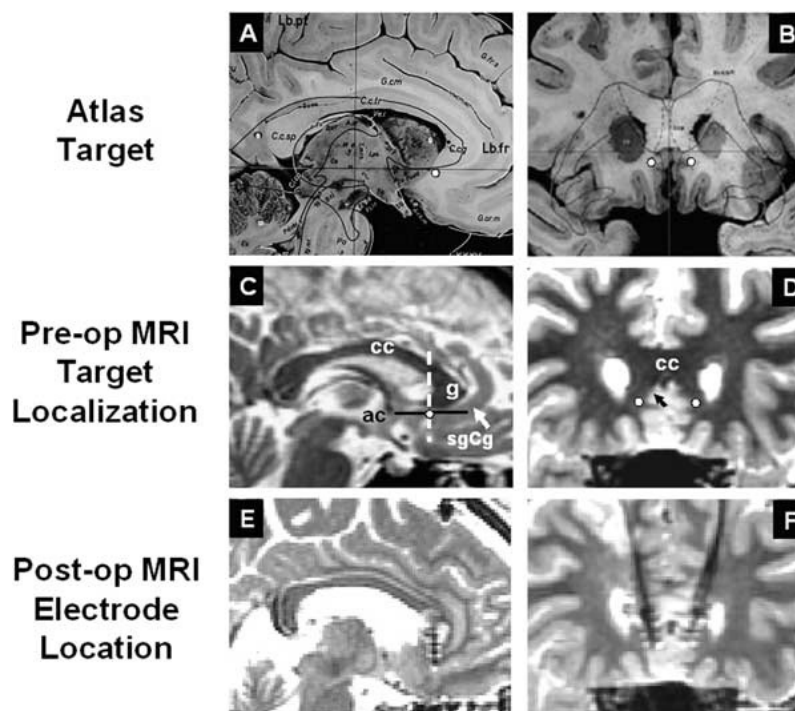
nesplňovalo indikační kritéria, 65 nemocných dostalo pozitivní doporučení komise a 50 pacientů bylo operováno. Četnost výkonů pro psychiatrická onemocnění tedy v Belgii dosahuje 0,6 výkonu/1 milión obyvatel/rok (12).

8.3 Hluboká mozková stimulace pro depresi

PET studie prokázaly, že korelátem úspěšné farmakologické terapií deprese je pokles aktivity v subgenuálním gyrus cinguli. Popsané změny v subgenuálním gyrus cinguli jsou pozorovány i při úspěšné elektrokonvulzivní terapii a provázejí i pozitivní efekt placebo medikace. Také PET studie po implantaci vagového stimulátoru pro obtížně léčitelnou depresi prokázaly po roce stimulace pokles metabolismu sahající od subgenuální oblasti gyrus cinguli po frontální pól (51). Klíčovou oblastí pro remisi deprese je tedy subgenuální oblast gyrus cinguli (Broadmanova area 25) a prefrontální kortex (35,44) (Obr.1,2).



Obr.1 Pokles průtoku krve v area 25 (subgenuální cingulum) po DBS. Převzato z (45).



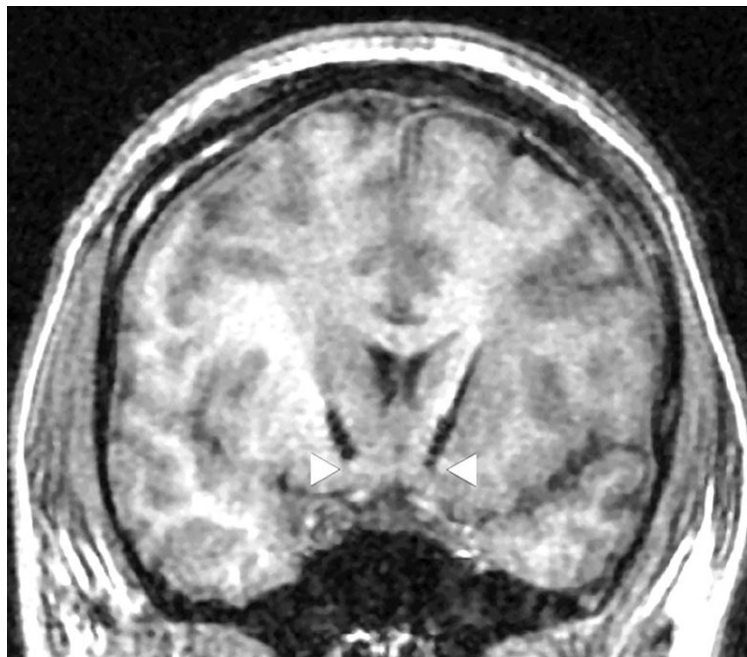
Obr.2 Lokalizace cíle v oblasti area 25 (Broadman) - subgenuální gyrus cinguli a stav po implantaci intracerebrálních elektrod. Převzato z (45)

V pilotní studii publikované r.2005 Mayberg se spolupracovníky popisují skupinu 6 nemocných s refrakterní depresí, kterým byly oboustranně do subgenuálního cingula implantovány stimulační elektrody, napojené na internalizovaný generátor. U 4 ze 6 nemocných vedla stimulace k remisi refrakterních depresivních příznaků(45).

Lozano se spolupracovníky publikovali výsledky stimulace subgenuálního cingula (area 25) provedené u 20 nemocných (6 nemocných z výše uvedené pilotní studie a 14 nemocných nově zařazených) s jinak neovlivnitelnou závažnou depresí. Četnost respondérů při hodnocení výsledku pomocí HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) dosahovala 1 měsíc po operaci 35 % a četnost remisí byla 10 %. S odstupem 6 měsíců po operaci je možné 60 % nemocných hodnotit jako respondéry a remise onemocnění bylo dosaženo u 35 % nemocných. Stručně uvádíme základní principy hodnocení podle HDRS : dotazník o 17, resp. 21 položkách, hodnocení každé položky podle tíže příznaků od 0 - není přítomno po 4 - těžký stupeň, celkové skóre 0 - 7 normální, 8 - 13 lehká deprese, 14 - 18 střední deprese, 19 - 22 těžká deprese, nad 23 - velmi těžká deprese). Za respondéra je považován nemocný, u něhož léčba vedla k alespoň 50% redukci součtu jednotlivých položek. U nemocných s remisí je nutné dosažení skóre 7 bodů nebo méně (37).

V práci Blomstedta hodnotící 20 nemocných s depresí byla po roce stimulace subgenuální oblasti gyrus cinguli průměrná redukce hodnoty HDRS o 52 %. 35 % nemocných se blížilo remisi onemocnění nebo této remise dosáhlo (4).

Pro využití stimulace předního raménka capsula interna u nemocných s depresí svědčily zkušenosti s lezionální chirurgií. Malone se spolupracovníky indikovali oboustrannou stimulaci předního raménka capsula interna a sousední přední části striata u nemocných s depresí rezistentní na terapii, u kterých selhaly alespoň 3 skupiny antidepresiv a zlepšení nepřinesla ani psychoterapie nebo elektrokonvulzivní terapie (Obr.3).



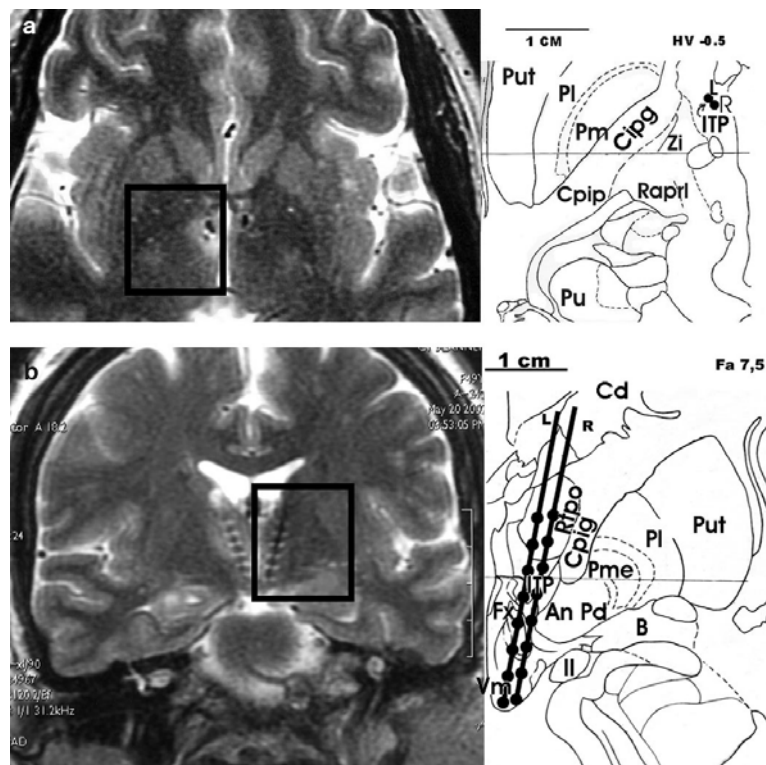
Obr.3 Stereotakticky implantované elektrody do oblasti předního raménka capsula interna na hranici capsula interna a přední části bazálních ganglií. Převzato z (8).

Autoři operovali 15 nemocných s chronickou, těžkou a vysoce refrakterní depresí. Komplexní vyhodnocení bylo provedeno pomocí standardní škály HDRS i dalších škály hodnotících tíži deprese - Montgomery Asberg Depression Rating Score (MADRS) a škály hodnotící celkový funkční stav - Global Assessment of Function State (GAFS). Doba sledování se pohybovala v intervalu 6 měsíců až 4 roky. V pooperačním průběhu skóre v HDRS kleslo z předoperačních 33,1 na 17,5 po 6 měsících a 14,3 při poslední kontrole. Pozitivní efekt operace prokázalo i hodnocení pomocí škál MADRS a GAFS. Četnost respondérů byla po 6 měsících sledování 40 % a při poslední kontrole dosáhla 53,3 %. Dalším zjištěním byl nárůst četnosti nemocných s remisí v přímé úměrnosti s délkou doby sledování. Po 6 měsících stimulační terapie dosahovala četnost nemocných s remisí 20 % a při závěrečné

kontrola četnosti remisí narostla na 40 %. Nemocní považovali za zvláště významné zlepšení kvality života díky zlepšení nálady, situace v zaměstnání a celkové sociální situace (42).

Mimo výkonů v oblasti subgenuálního gyrus cinguli a předního raménka capsula interna je možné zmínit i zkušenosti se stimulací jiných cílových struktur.

U 2 nemocných (žena trpícími depresemi po dobu 23 let, muž s OCD trvajícím 9 let) bylo využito stimulace dolního thalamického pedunklu (svazek nervových vláken spojujících orbitofrontální kortex s non specifickým thalamickým systémem) (Obr.4).



Obr.4 Topografie dolního thalamického pedunklu s implantovanou stimulační elektrodou. Převzato z (25).

Cílová struktura se nachází v malé oblasti za fornixem a před nucleus polaris reticularis thalami. Peroperační stimulace vyvolala charakteristickou EEG odpověď v oblasti čelních laloků. U obou nemocných vedla stimulační terapie ke zlepšení depresivních, obsedantních, kompulzivních příznaků i celkového funkčního stavu (25,26).

Užití stimulace nucleus habenulae se opírá o poznatky o úloze serotoninergního a noradrenergního systému v patofyziologii deprese a vlivu nucleus habenulae na tyto struktury. Serotoninergní vlákna vycházejí z nucleus raphe dorsalis a noradrenergní vlákna z locus coeruleus. Na regulaci obou jader se podílí i habenulární komplex (55). Zvýšená aktivita laterálního nucleus habenulae vede k potlačení aktivity serotoninergního, noradrenergního a

dopaminergního systému a stimulaci hypothalamopituitární osy, což vysvětluje možný antidepresivní efekt funkční inhibice laterálního nucleus habenulae při jeho stimulaci. Sartorius se spolupracovníky prezentují i kazuistiku nemocné dlouhodobě léčené pro depresi, u níž vedla stimulace nucleus habenulae k výbornému výsledku. Pro rozhodující úlohu stimulace svědčí recidiva příznaků deprese po náhodném vypnutí stimulatoru (56).

Blomstedt v přehledovém sdělení popisuje výsledky hluboké mozkové stimulace oblasti nucleus accumbens u celkem 10 nemocných. Redukce tíže depresivního onemocnění při hodnocení podle HDRS dosáhla po roce stimulace 36 % a remise bylo dosaženo u 30 % operovaných nemocných (4). Efekt stimulace nucleus accumbens je ovšem širší. Jak uvedeno již v kapitole Lezionální stereotaktické operace u psychiatrických onemocnění, nucleus accumbens moduluje tok informací z amygdaly do bazálních ganglií, mezolimbických dopaminergních oblastí, mediodorzálního thalamu a prefrontálního kortexu. Právě porušený informační tok z amygdalárního komplexu může vést ke vzniku úzkostných poruch a obsedantně kompulzivní poruchy (43,59). Kromě antidepresivního efektu Grubert se spolupracovníky popisují pozitivní efekt stimulace nucleus accumbens na kognitivní výkonnost měřenou testy pozornosti, učení a paměti, zlepšení exekutivních funkcí a vizuální percepce. Tyto efekty nezávisely na antidepresivním působení stimulace a na změnách parametrů stimulace (15).

8.4 Hluboká mozková stimulace u obsedantně kompulzivní poruchy (OCD)

I při adekvátní psychiatrické a psychologické terapii zůstává u 10 - 30 % nemocných s OCD tíže klinické symptomatologie nezměněna. Rozhodující úlohu v neurálním okruhu zodpovědném za příznaky obsedantně kompulzivní poruchy s velkou depresí hrají podle PET studií subgenuální část předního cingula a ventrální striatum. Předpokládaným mechanismem účinku hluboké mozkové stimulace u nemocných s OCD je funkční modulace narušených kortiko - thalamo - striato - kortikálních okruhů (64). První soubor nemocných léčených pro refrakterní obsedantně kompulzivní poruchu pomocí hluboké mozkové stimulace publikovali Nuttin se spolupracovníky r.2003. Autoři implantovali 6 nemocným s těžkou dlouhotrvající refrakterní obsedantně kompulzivní poruchou stimulační elektrody do předního raménka capsula interna. Cíl volili těsně rostrálně od přední komisury, takže stimulační kontakty zasahovaly do capsula interna i odpovídající části bazálních ganglií. Výsledky byly hodnoceny pomocí standardního dotazníku Yale Brown Obsessive Compulsive Scale

(YBOCS). Dotazník hodnotí celkem 10 položek charakterizujících OCD v rozmezí 0 - 4 bodů (0 žádné - 4 extrémní). Výsledek se tedy pohybuje v rozmezí 0 až 40 bodů. Nemocné je možné podle výsledku zařadit do skupiny subklinické 0 - 7, mírné 8 - 15, střední 16 - 23, těžké 24- 31 a extrémní 32 - 40. Stimulace vedla k významnému poklesu hodnoty skóre ve srovnání se stavem bezprostředně po operaci při vypnutém stimulatoru. Tento efekt trval minimálně 21 měsíců po operaci. 18 FDG PET studie prokázaly u stimulovaných nemocných pokles metabolismu čelního laloku (49).

Práce Greenberga z r. 2006 popisuje efekt stimulace předního raménka capsula interna u 10 nemocných s OCD (u 8 přítomny i příznaky velké deprese). Stimulace byla indikována při selhání medikamentózní léčby (antidepresivní terapie samotná nebo v kombinaci s neuroleptiky nebo benzodiazepiny) a psychoterapie. Elektrody byly zaváděny oboustranně do předního raménka capsula interna a sousedního předního striata. Práce prokázala zlepšení průměrné předoperační hodnoty YBOCS 34,6 bodu (extrémní porucha) na 22,3 (střední porucha). Zhoršení deprese i tíže OCD po vybití baterie nepotvrzuje možný vliv placebo efektu. Mimo zlepšení OCD stimulace pozitivně ovlivnila i depresi a anxiozitu. I když před stimulací nebyl žádný nemocný nezávislý, díky stimulaci dosáhlo funkční nezávislosti 6 nemocných z 10 operovaných. Chirurgické komplikace byly nevýznamné (asymptomatická hemoragie, ojedinělý záchvat, povrchová infekce a hypomanický stav) (13).

Dle dat Greenberga z r.2010 byl k tomuto roku na různých pracovištích implantován neurostimulační systém u celkem 60 nemocných s OCD. Významného klinického zlepšení bylo dosaženo u přibližně 2/3 nemocných. Cílová struktura se postupně přesunula více dozadu a ventrálně - do oblasti junkce přední kapsuly, přední komisury a struktur šedé hmoty - ventrálního striata a nucleus accumbens. Změna cílové struktury umožnila i snížení hodnot stimulačního proudu, což prodloužilo dobu životnosti baterie a intervaly nutných výměn (14).

Také stimulace ventrálního nucleus caudatus u nemocných s OCD a závažnou depresí vedla k výraznému zlepšení příznaků deprese a úzkosti až do dosažení remise po 6 měsících stimulace. Remise příznaků OCD bylo dosaženo po 12 až 15 měsících stimulace (1).

Dalším používaným cílem stimulační terapie u nemocných s OCD je subthalamické jádro.

Mallet se spolupracovníky randomizovali 8 nemocných s refrakterní obsedantně kompulsivní poruchou do skupiny s aktivní stimulací subthalamického jádra následované falešnou stimulací a dalších 8 do skupiny, kde byla falešná stimulace následována stimulací aktivní. Při aktivní stimulaci autoři prokázali zlepšení skóre hodnotícího tíži příznaků OCD a

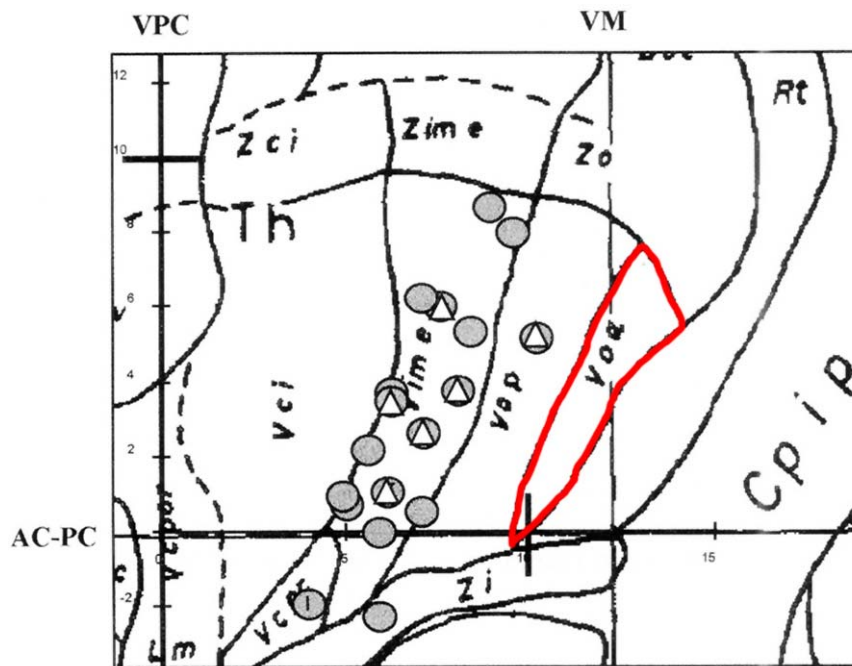
zlepšení celkového funkčního stavu při hodnocení podle Global Assessment of Function. Depresivní a anxiózní symptomatologie nebyla stimulací změněna (41).

Jiným možným cílem pro implantaci stimulačních elektrod u nemocných s OCD je nucleus accumbens. Ve studii holandských autorů (16 nemocných) byla úvodní otevřená léčebná fáze trvající 8 měsíců následována dvojitě slepou fází, kdy byli nemocní randomizováni do dvoutýdenních period aktivní nebo falešné stimulace. Tato fáze byla následována závěrečnou 12 týdnů trvající udržovací fází. V otevřené fázi při aktivní stimulaci střední hodnota skóre YBOCS poklesla o 46 % - z původní střední hodnoty 33,7 bodu na 18,0 bodu. 9 z 16 nemocných bylo možné hodnotit jako respondéry (pokles hodnoty skóre alespoň o 35 %). Pro význam stimulace svědčí také statisticky významný rozdíl hodnot YBOCS mezi stimulovanou skupinou a skupinou s falešnou stimulací ve druhé fázi - 8,3 bodu. Výsledkem stimulace byli i zlepšení depresivní a úzkostné symptomatologie. Z nežádoucích účinků autoři popisují mírnou zapomnětlivost a potíže s hledáním slov (7).

Do problematiky OCD je možné zařadit i kazuistiku nemocné s Parkinsonovou chorobou, u níž se po bilaterální implantaci stimulátoru nucleus subthalamicus objevila trichotillomanie (tahání za vlasy) a nutkavá manipulace s levostranným systémem stimulace. Při retrospektivní analýze byly u nemocného předoperačně identifikovány rysy kompulsivního chování (39).

8.5 Syndrom Gilles de la Tourette

Jiným onemocněním, potenciálně ovlivnitelným hlubokou mozkovou stimulací, je syndrom Gilles – de la Tourette. Onemocnění je charakterizované nástupem v časném dětství, tiky, nutkavou koprolálií a poruchami chování. Léčebně se uplatňuje psychoterapie a farmakologická léčba. U části nemocných dochází v adolescenci nebo během dospělosti k remisi. U nemocných refrakterních na běžnou terapii připadá v úvahu i využití hluboké mozkové stimulace. Cílem neurostimulačních výkonů je v nejobecnější rovině ovlivnění okruhu kortex – bazální ganglia – thalamus – kortex. Stimulační elektrody je možné implantovat do thalamu (nucleus ventralis oralis anterior – Voa jádro) (Obr.5),



Obr.5 Lokalizace cílové struktury v oblasti Voa jádra thalamu. Převzato z (5).

bazálních ganglií (globus pallidus internum) a nucleus accumbens. Rozsah redukce tiků je uváděn přibližně 66 % (6,65). Italští autoři (Servello et al) v souboru 272 nemocných s hlubokou mozkovou stimulací (nejčastěji pro poruchy pohybu) identifikovali 39 pacientů, u nichž byla mozková stimulace implantována pro syndrom Gilles de la Tourette. Statistické vyhodnocení souboru prokázalo vyšší četnost infekčních komplikací právě u nemocných se syndromem Gilles de la Tourette (57).

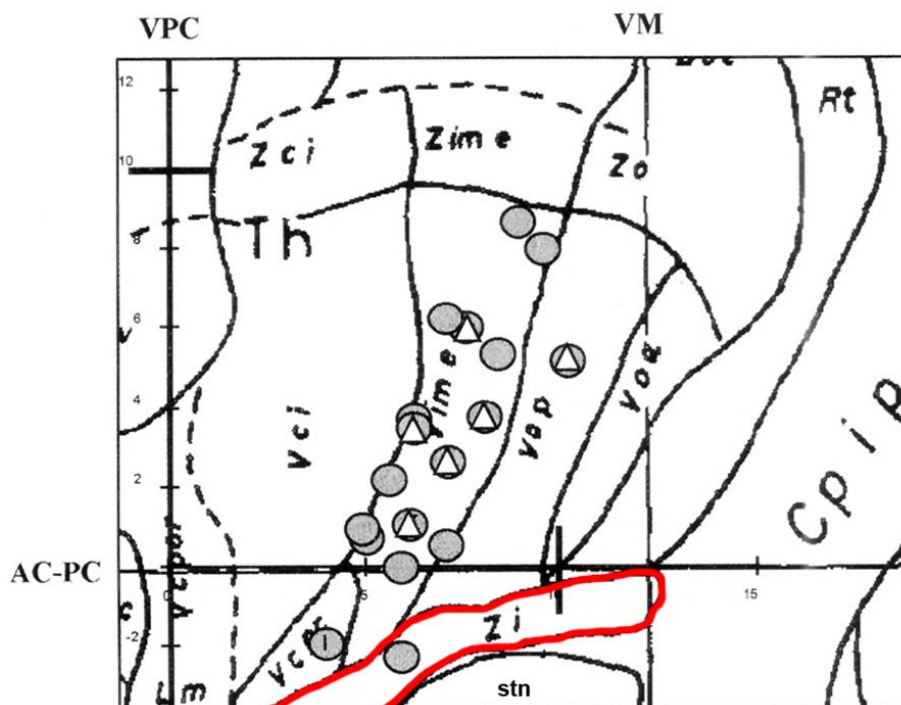
8.6 Neobvyklé indikace

8.6.1 Agresivita

V terapii nezvladatelné agresivity se od klasických psychochirurgických výkonů postupně přešlo k lezionálním stereotaktickým operacím, jejichž cíle byly voleny například v amygdale (34) a zadním hypothalamu. Úvaha o využití stimulace posteromediálního hypothalamu navázala na obecné poznatky o jeho funkci a zkušenosti získané při zadních hypothalamotomiích pro agresivitu (54). Rozsah publikovaných prací s tematikou hypothalamické stimulace u nemocných s nekontrolovatelnou agresivitou se pohybuje v úrovni kazuistik nebo malých souborů.

Torres se spolupracovníky zavedli oboustrannou hypothalamickou stimulací u 6 nemocných s jinak neovlivnitelnou agresivitou s výslednou výraznou redukcí agresivního chování u 5 operovaných nemocných. Dalším výsledkem byla úprava režimu spánku u čtyř nemocných a úprava hltavosti a polydipsie u jednoho nemocného. U jednoho ze tří nemocných s epilepsií byl pozorován i pokles počtu záchvatů o 30 %. Zhoršení bolestí hlavy u jednoho nemocného je překvapivým nálezem, pokud vezmeme do úvahy využití hypothalamické stimulace u nemocných s cluster headache (9,61).

Milánští autoři navrhli stimulaci zadního hypothalamu a zona incerta u dvou nemocných s farmakorezistentní epilepsií a záchvaty agresivity a rušivého chování. Po výkonu pozorovali u obou nemocných redukcí počtu záchvatů a dramatické zlepšení chování (10) (Obr.6).



Obr.6 Vztah zona incerta (ZI) k laterálním jádrům thalamu (Voa- ventralis oralis anterior, Vop - ventralis oralis posterior, Vim e zevní část nucleus ventralis intermedius thalamu) a subthalamickému jádru (stn). Převzato a upraveno z (5).

Kuhn et al popsali u mentálně retardované nemocné s opakovanou automutilací úst po kraniocerebrálním poranění kompletní remisi autoagresivního chování 4 měsíce po oboustranné hypothalamické stimulaci (30). Hernando se spoluautory prokázali pozitivní efekt oboustranné nízkofrekvenční stimulace zadního hypothalamu u mladého nemocného s refrakterní agresivitou. Polohu elektrod optimalizovali pomocí peroperační elektrofyziologie (mikromonitorace a EEG záznam při peroperační stimulaci) (23).

Namísto přímé stimulace zadního hypothalamu Maley se spolupracovníky u nemocného s nekontrolovatelnými výbuchy agresivity stimulovali dráhy jdoucí do hypothalamu z orbitofrontálního kortexu (40).

U nemocných s agresivitou je výrazně zvýšené riziko narušení implantovaného systému, což vede k jeho mechanické dysfunkci nebo infekci. Nekontrolovatelná agresivita může být projevem řady neurologických i psychiatrických onemocnění s různým průběhem. Úvaha o indikaci DBS systému u těchto nemocných musí být podložena především pozitivním efektem na kvalitu života nemocného.

8.6.2 Poruchy příjmu potravy

Přesný podklad onemocnění z okruhu poruch příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie a nespecifikované poruchy) není znám. Obvykle je akceptována úloha hypothalamu předního cingula, striata, inzuly a okruhů zodpovědných za pocit ocenění a uspokojení (včetně nucleus accumbens). Pro úlohu uvedených struktur hovoří časté spojení poruch příjmu potravy s depresí a OCD. Možnou úlohu bazálních ganglií podporují i sdělení, popisující nárůst váhy po stimulaci pallida nebo subthalamického jádra (36,55).

Protože výsledky dostupné konzervativní terapie jsou u 25 % nemocných s mentální anorexií špatné, vzniká nutnost diskuse o alternativních terapiích, včetně stereotaktických výkonů na funkčních strukturách (60). Centrum pro obživu se nachází laterálně od centra sexuálního pudu v oblasti tuber cinereum. Welkenhuysen se spoluautory ovšem při experimentální stimulaci laterálního hypothalamu efekt krátkodobé nebo dlouhodobé stimulace na příjem potravy neprokázali a na základě této zkušenosti neočekávají u nemocných s mentální anorexií výrazný efekt stimulace hypothalamu(67). Na druhé straně nadějně výsledky stimulace nucleus accumbens v souboru 4 nemocných publikovali ve společné práci autoři ze Šanghaje a Leuven. V průběhu 3 let sledování popsali u operovaných nemocných nárůst váhy o 65 %, což je přesunulo do oblasti 85. percentilu, mimo kritéria pro mentální anorexií. Ovšem u nemocných přetrvávaly potíže s vnímáním obrazu těla a méně výrazný byl také efekt stimulace na osobnostní poruchy (70).

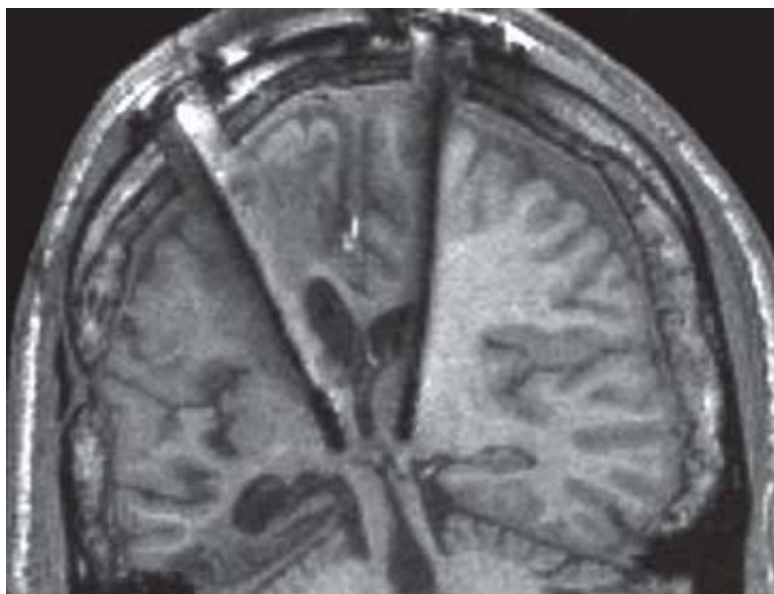
8.6.3 Morbidní obezita

Možné využití DBS u nemocných s morbidní obezitou vychází také z výše popsané lokalizace centra sytosti v oblasti hypothalamu. Podobně jako u nemocných s mentální anorexií je mimo vlastního centra sytosti nutné vzít do úvahy i struktury, které sehrávají úlohu

ve vzniku pocitu ocenění nebo odměny, jako je nucleus accumbens (18). V práci Hamaniho se spoluautory vedla hypothalamická stimulace (50 Hz) u nemocného s morbidní obezitou ke snížení touhy po jídle a redukci hltavosti s významným poklesem hmotnosti, ovšem tento efekt byl ztracen po vědomém vypnutí stimulátoru nemocným. Blízký vztah stimulované oblasti hypothalamu k fornixu a změny elektrické aktivity hipokampů při hypothalamické stimulaci také nutí vzít do úvahy možnost vyvolání epileptických záchvatů při stimulaci (19). Whiting se spolupracovníky popisují výsledky stimulace laterálního hypothalamu pro morbidní obezitu ve skupině tří nemocných, kteří byli do studie schválené FDA zařazeni na základě velmi přísných kritérií (včetně selhání bariatrické chirurgie). Primárním cílem studie byla bezpečnost výkonu, ale autoři se zabývali i problematikou časného účinku (redukce hmotnosti, energetický metabolismus). V průběhu střední doby sledování 35 měsíců nebyly pozorovány nežádoucí účinky stimulace (včetně neuropsychologických). Při nastavení stimulátoru obvyklým způsobem používaným u poruch pohybu nebyla popsána tendence k významnému poklesu váhy. Ke slibné redukci váhy ale došlo při monopolární stimulaci určených kontaktů, jejichž stimulace vedla k nárůstu bazálního metabolismu. Sami autoři zdůrazňují nutnost provedení rozsáhlejší studie zaměřené na účinnost stimulace a přesnější metabolické hodnocení této výzkumné terapie (68).

8.6.4 Vegetativní stav

Úvaha o využití hluboké mozkové stimulace u pacientů ve vegetativním stavu vychází z možnosti posílení reziduálních nepoškozených funkcí stimulací mozkových struktur. Některé hraniční pozitivní zkušenosti s hlubokou mozkovou stimulací u nemocných ve vegetativním stavu nejrůznější etiologie je ale nutné interpretovat s velkou opatrností. Schiff se spolupracovníky popisují efekt oboustranné stimulace centrálního thalamu u nemocného ve vegetativním (minimálně responsivním) stavu úrazového původu (6 měsíců po úrazu). Při srovnání četnosti period kognitivně podmíněného chování, období funkční kontroly končetin a orálního příjmu potravy v období zapnuté a vypnuté stimulace autoři prokázali významný efekt aktivní stimulace. Dle autorů hluboká mozková stimulace kompenzuje ztrátu regulace probouzecích reakcí, normálně kontrovanou čelními laloky mozku (Obr.7) (58)



Obr.7 Stav po implantaci intracerebrálních elektrod do bazálních jader thalamu (centrum medianum - nucleus parafascicularis). Převzato z (58).

Yamamoto se spoluautory operovali 21 nemocných ve vegetativním stavu nejrůznějšího původu. U 2 nemocných implantovali stimulační elektrody do mezencefalické retikulární formace a u 19 nemocných do centrum medianum/ nucleus parafascicularis. I když při vyhodnocení s odstupem až 10 let po operaci bylo 8 nemocných schopno vyhovět slovním pokynům, s jedinou výjimkou zůstali upoutáni na lůžko (71). Hluboká mozková stimulace může být využita u vybraných nemocných ve vegetativním stavu, kde lze na základě klinických, neuroradiologických a neurofyziologických kritérií předpokládat reziduální cerebrální aktivitu, jejíž potencování hlubokou mozkovou stimulací může vést ke klinickému efektu s dopadem na kvalitu života nemocného. Samozřejmostí je anatomická a funkční integrita potenciální cílové struktury. Bezpodmínečnou nutností je návaznost na neurorehabilitační centrum s dlouhodobou specializovanou péčí.

8.6.5 Alzheimerova choroba

Nutnost vývoje nových terapeutických technik pro nemocné s Alzheimerovou chorobou je dána jejich počtem a limitacemi současných léčebných metod. Při úvaze o potenciaci kognitivních funkcí u nemocných s Alzheimerovou chorobou pomocí stimulace fornixu a hypothalamu Laxton se spolupracovníky předpokládali, že stereotaktická neurostimulace může vést k modulaci okruhů zodpovědných za kognitivní funkce a posílení syntézy trofických faktorů. Do pilotní studie zařadili 6 nemocných s lehkým stupněm Alzheimerovy choroby. Vyhodnocení výsledků za 12 měsíců po operaci prokázalo, že stimulace posiluje

neuronální aktivitu v paměťových okruzích, včetně hipokampů. Podle výsledků PET stimulace vedla k časnému významnému zlepšení porušené utilizace glukózy v temporálním a parietálním laloku, vázanému na stimulaci. Testy hodnotící kognitivní funkce prokázaly zlepšení nebo pokles rychlosti deteriorace kognitivních funkcí. I když se jedná o nadějná data z pilotní studie, není možné ignorovat možnost dalších vlivů – například častější a intenzivnější neuropsychologickou péči a efekt učení při opakovaných testech. Úlohu nepochybně sehrává i skutečnost, že ve studii byli zařazeni nemocní s lehkým kognitivním postižením (32,33). Další možnou cílovou strukturou je nucleus basalis Meynerti jako základní zdroj cholinergní inervace mozkového kortexu. Předpokládá se, že zlepšení kognitivních funkcí a chování jsou ve vztahu ke stimulaci reziduálních cholinergních projekcí a buněčných těl nucleus basalis (11,20). V historickém sdělení z r.1985 autoři po levostranné stimulaci nucleus basalis Meynerti prokázali zachovanou aktivitu metabolismu glukózy v ipsilaterálním temporálním a parietálním laloku při poklesu metabolické aktivity jinde, ovšem bez klinického efektu (62). V dalším sdělení Freund et al. popisují nemocného s pomalu progredujícím syndromem Parkinson demence, u kterého byla indikována současná stimulace nucleus subthalamicus a nucleus basalis. Stimulace nucleus basalis vedla k nápadné zlepšení pozornosti, koncentrace, pohotovosti a spontaneity se znovuobnovením dřívějších zájmů a zlepšením sociálních interakcí (11). I přes uvedená pozitivní data je možné konstatovat, že důkazy podporující užití hluboké mozkové stimulace pro demenci při Alzheimerově chorobě jsou omezené.

8.6.6 Kriminální sexuální deviace

Do současnosti nebyla publikována data popisující využití DBS u nemocných se sexuálními deviacemi. Příčinou mohou být rozporuplné výsledky dříve prováděných předních hypothalamotomií (52) a etickolegální aspekty výkonu včetně rizik spojených s inaktivací stimulatoru.

8.6.7 Alkoholismus a drogová závislost

Faktory zodpovědné za návykové - addiktivní chování mohou být posuzovány na několika úrovních - od molekulární a buněčné po celospolečenskou, ovšem pro problematiku DBS je důležitá úloha jednotlivých neurálních okruhů mozku (38). Podle Kooba a Volkowa je cyklus vzniku a udržování drogové závislosti složen ze tří částí: nestřídmost/intoxikace, odnětí/negativní efekt a posedlost – touha /anticipace. V první části se předpokládá klíčová

role nucleus accumbens a ventrálního tegmenta. V druhé fázi je považována za nejdůležitější strukturu amygdala. V poslední fázi (touha po droze a relaps), která je zodpovědná za chronickou povahu postižení, hraje úlohu řada struktur - orbitofrontální kortex, striatum, amygdala, hipokampus a inzula (subjektivní pocity spojené s drogami), dále cingulum, dorzolaterální frontální kortex a dolní frontální gyrus (narušené inhibiční mechanismy) (27). Tomuto komplexnímu mechanismu odpovídá i výčet struktur, které byly stimulovány v 7 experimentálních studiích s problematikou závislostí publikovaných do r. 2012: nucleus accumbens, nucleus subthalamicus, dorzální striatum, laterální habenula, mediální prefrontální kortex a hypothalamus.

V 11 klinických studiích jsou popsány výsledky stimulace nucleus accumbens a nucleus subthalamicus (38). U některých nemocných s Parkinsonovou chorobou subthalamická stimulace umožnila překonat kompulzivní užívání dopaminergní medikace (17,69). Podobně je popsán pozitivní vliv subthalamické stimulace u nemocných s Parkinsonovou chorobou na gambling (2). Dále je nutné zmínit nemocné, u nichž stimulace nucleus accumbens především pro psychiatrická onemocnění ovlivnila závislost na nikotinu, alkoholu a heroinu. Kuhn se spolupracovníky ve studii 10 kuřáků ze souboru nemocných se syndromem Gilles de la Tourette nebo obsedantně kompulzivní poruchou díky stimulaci nucleus accumbens dosáhli u tří z nich remise nikotinové závislosti (28). Titíž autoři popisují zlepšení závislosti na alkoholu u nemocné po oboustranné stimulaci nucleus accumbens pro agorafobii (29). Ve sdělení, které popisuje již výsledky hluboké mozkové stimulace přímo pro návykové chování, se podařilo při stimulaci nucleus accumbens u tří nemocných s dlouhodobým alkoholismem u dvou dosáhnout úplné abstinence a u jednoho významné redukce příjmu alkoholu (47). V dalším podobném sdělení Voges se spolupracovníky popisují oboustrannou stimulaci nucleus accumbens již u 5 nemocných s těžkou závislostí na alkoholu. U všech nemocných bylo dosaženo významného snížení touhy po alkoholu a u dvou kompletní abstinence trvající déle než 4 roky (66).

V Číně byly poměrně často prováděné stereotaktické lezionální operace nucleus accumbens u nemocných s drogovou závislostí r. 2004 zastaveny pro etické kontroverze a vedlejší účinky výkonu (16). Pokud se týče použití hluboké mozkové stimulace, doposud byly publikovány pouze jednotlivé kazuistiky čínských (72) a holandských autorů (63), popisující úspěšné použití DBS nucleus accumbens u nemocných závislých na heroinu.

I když Luigies se spolupracovníky na základě souhrnné analýzy experimentálních i klinických studií uvádějí, že DBS byla v experimentu bezpečná a účinná, přinesla nadějně

klinické výsledky a navrhuji pilotní studie, Hall a Carter na základě prakticky stejných dat uvádějí, že zkoušení DBS u nemocných s drogovou závislostí je předčasné (17,38). Při diskusi o možnosti použití DBS u nemocných s drogovou a alkoholovou závislostí je nutné zohlednit zvýšené riziko nejen infekčních a hemoragických komplikací, ale také pooperačních kognitivních a emocionálních poruch. Není možné zanedbat ani riziko pro operační tým ve smyslu přenosu například hepatitid. V současnosti je nutné v souvislosti s drogovými závislostmi zdůraznit především adekvátní společenská a trestněprávní opatření.

8.7 Závěry

Léčebné modalitty, které využívají přímou stimulaci mozku, představují slibnou léčebnou alternativu u nemocných s terapeuticky refrakterními psychickými poruchami. Neurostimulace hlubokých struktur mozku je prováděna zatím v menších souborech vybraných nemocných, ale současné poznatky již umožňují diskusi o volbě cílů pro jednotlivá psychiatrická onemocnění refrakterní k dostupné terapii, opírající se o patofyziologické poznatky. Podobně jako u lezionálních výkonů je nutné i při absenci nezvratných lezionálních účinků zdůraznit nutnost interdisciplinární spolupráce pro korektní indikaci výkonu. Veškerá diskutovaná onemocnění mají závažný dopad na život nemocného i jeho blízkých. Proto je nutná velká opatrnost při indikaci a hodnocení výsledků nových léčebných metod včetně DBS především ve skupině, kterou jsme označili jako neobvyklé indikace. Nepřiměřený optimismus končí zavržením perspektivní techniky díky nenaplnění nereálných cílů a nihilismus zatratí nadějnou techniku na základě ojedinělého neúspěchu výjimečného výkonu.

8.8 Literatura

1. Aouizerate B, Cuny E, Martin – Guehl C, Amieva H, Benazzouz A, Fabriquole C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive – compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 2004; 101: 682 – 4.
2. Ardouin C, Voon V, Worbe T, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, Pelissolo A, Moro E, Lhommée E, Lang AE, Agid T, Benabid AL, Pollak P, Mallet L, Krack P. Pathological gambling in Parkinson ' s disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006; 21: 1941 - 6.
3. Baumeister AA. The Tulane electrical brain stimulation program. A historical case study in medical ethics. *J Hist Neurosci* 2000; 9: 262 – 78.
4. Blomstedt P, Sjoberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 4 - 11.
5. Caparros -Lefebvre D, Blond S, Nguyen JP, Pollak P, Benabid AL. Chronic deep brain stimulation for movement disorders. In Cohadon, F(Editor in Chief) et al : *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Wien New York: Springer Verlag; 1999: 63 - 136.
6. Dehning S, Mehrkens JH, Muller N, Botzel K. Therapy- refractory Tourette syndrome : beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008; 23: 1300 - 1302.
7. De Konigg PP, Figeé M, van den Munckhoff P, Schuurman PR, Denis D. Current status of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Res* 2011; 13: 274 - 82.
8. Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, Kasper E, Rauch SL, Cosgrove GR, Eskandar EN. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery- Operative Neurosurgery* 2005; 57: ONS E 403
9. Franzini A, Marras C, Tringali G, Leone M, Ferroli P, Bussone G, Bugiani O, Broggi G. Chronic high- frequency stimulation of the posteromedial hypothalamus in facial pain syndromes and behaviour disorders. *Acta Neurochir* 2007; 97(Suppl): 399 – 406.
10. Franzini A, Mesina G, Marras C, Villani F, Cordella R, Broggi G. Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non resectable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86: 373 – 81.
11. Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkoetter J, Sturm V. Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol*. 2009; 66: 781-5.
12. Gabriels L, Nuttin B, Cosyns P. Applicants for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders: Role of Flemish advisory board. *Acta Psychiatrica Scand* 2008; 117: 381 – 9.
13. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu AS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA. Three year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive – compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2384 – 93.
14. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giftakis JE, Rise MT,

- Machalo AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule / ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 64 - 79.
15. Grubert C, Hurlemann R, Bewernick BH, Kayser S, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Sturm V, Schlaepfer TE. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effect of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 516 - 27
 16. Guo L, Zhou H, Wang R, Xu J, Zhou W, Zhang F, Tang S, Liu H, Jiang J. DBS of nucleus accumbens on heroin seeking behaviors in self-administering rats. *Drug Alcohol Depend* 2013; 129: 70-81.
 17. Hall W, Carter A. Is deep brain stimulation a prospective „cure“ for addiction? *F1000 Medicine reports* 2011; 3: 4.
 18. Halpern CH, Wolf JA, Bale TL, Stunkard AJ, Danish SF, Grossman M, Jaggi JL, Grady MS, Baltuch GH. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *J Neurosurg* 2008; 109: 625-34.
 19. Hamani C, McAndrews MP, John M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, Wennberg RA, Lozano AM. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 2008; 63: 119 - 23.
 20. Hardenacke K, Kuhn J, Lenartz D, Maarouf M, Mai JK, Bartsch C, Freund HJ, Sturm V. Stimulate or Degenerate: Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis Meynert in Alzheimer Dementia. *World Neurosurg* 2012; 80(Suppl.27): e17 - 24.
 21. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo I. Deep brain stimulation between 1947- 87: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E1.
 22. Heath RG. Pleasure and brain activity in man. Deep and surface electroencephalograms during orgasm. *J Nerv Ment Disord* 1972; 154: 3 – 18.
 23. Hernando V, Pastor J, Pedrosa M, Pena E, Sola RG. Low frequency bilateral hypothalamic stimulation for treatment of drug- resistant aggressiveness in a young man with mental retardation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86: 219 – 223.
 24. Higgings ES, George MS. Brain stimulation therapies for clinicians. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2009. 203 s. ISBN 978-1-58562280-1.
 25. Jimenez F, Velasco F, Salín-Pascual R, Hernandez JA, Velasco M, Criales JL, Nicolini H. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 2005; 56: 585 – 93.
 26. Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, Velasco M, Nicolini H., Velasco AL, Castro G. Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 393-8.
 27. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2009, 35, 217- 238
 28. Kuhn J, Bauer R, Pohpl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, Klosterkoetter J, Sturm V. Observation on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 2009; 15: 196 - 201
 29. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee S, Koulousakis A, Klosterkoetter J, Sturm V. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens : valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1152 – 3.

30. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Hurd W, Klosterkoetter J, Sturm V. Disappearance of self – aggressive behavior in a brain injured patient after deep brain stimulation of the hypothalamus: technical case report. *Neurosurgery* 2008; 62: E 1182.
31. Laitinen LV. Ethical aspects of psychiatric surgery. In: Sweet WH, Obrador S, Martín – Rodriguez JG(eds). *Neurosurgical treatment in psychiatry, pain and epilepsy*. Baltimore: University Park Press; 1977: 483 – 88.
32. Laxton AW, Tang Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, Wherret J, Angie G, Hamani C, Smith GS, Lozano AM. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer’s disease. *Ann Neurol* 2010; 68: 521- 34.
33. Laxton AW, Lozano AM. Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias. *World Neurosurg* 2012; 80(Suppl.27): e1 e8
34. Lee GP, Bechara A, Adolphs R, Arena J, Meador KJ, Loring DW, Smith JR. Clinical and physiological effects of stereotactic bilateral amygdalotomy in intractable aggression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 413 – 20
35. Liotti M, Mayberg HS. The role of functional neuroimaging in the neuropsychology in depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001; 1: 121 – 36.
36. Locke M, Wu SS, Foote KD, Sassi M, Jacobson CE, Rodriguez RL. Weight changes in subthalamic nucleus vs. globus pallidus internus deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2011; 68: 1233 – 7.
37. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P. et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 461 - 67.
38. Luigjes J, van den Brink WJ, Feenstra M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Schippers R, Mazaheri A, De Vries TJ, Denis D. Deep brain stimulation in addiction a review of potential brain targets. *Mol Psychiatry* 2011 Sep doi 10.1038/mp.2011.114.
39. Machado AG, Hiremath GK, Salazar F, Rezai AR. Fracture of subthalamic nucleus deep brain stimulation hardware as a result of compulsive manipulation: case report. *Neurosurgery* 2005; 57: 1318.
40. Maley JH, Alvernia JE, Valle EP, Richardson D. Deep brain stimulation of the orbitofrontal projections for the treatment of intermittent explosive disorder. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E11.
41. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A. STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008; 359: 2121-34.
42. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar NE, Rauch SL, Rasmussen SA, Machalo A, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD. Deep brain stimulation of the ventral capsule / ventral striatum for treatment resistant depression. *Biological Psychiatry* 2009; 65: 267- 275
43. Mavridis I, Anastopoulou S. The safest electrode trajectory for deep brain stimulation of the nucleus accumbens: a stereotactic anatomical study. *Minim Invas Neurosurg* 2011; 54: 16 - 20.

44. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekel JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic- cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675 – 82.
45. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-660.
46. Moan CE, Heath RG. Septal stimulation for the initiation of heterosexual activity in a homosexual male. *Journal of Behaviour Therapy and Experimental Psychology* 1972; 3: 23 – 30.
47. Muller UJ, Sturm V, Voges J, Heinze HJ, Galazky I, Heldman M, Scheich Bogerts B. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens : first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 288 - 91.
48. Nuttin B, Gabriels LA, Cosyns PR, Gybels J. Electrical stimulation of the brain for psychiatric disorders. *CNS Spectr* 2000; 5: 35 – 9.
49. Nuttin B, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andréewitsch S, Sunaert SG, Maes AF, Dupot PJ, Gybels JM, Gielen F, Demeulemeester HG. Long term electrical stimulation in patients with obsessive compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003; 5: 1263 – 72.
50. Olds J, Miller P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1954; 47: 419 – 28.
51. Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, Lee JT, Kuskowski MA, Surerus C, Lewis SM, Abuzzahab FS, Adson DE, Rittberg BR. Chronic vagus nerve stimulation for treatment resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *Neuroimage* 2008; 42: 879 – 89.
52. Roeder FD. Stereotaxic lesions of the tuber cinereum in sexual deviations. *Confin Neurol* 1962; 27: 162 – 163.
53. Růžička F, Jech R, Nováková L, Urgošík D, Vymazal J, Růžička E. Weight gain is associated with media contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS one* 2012, 7(5), e 38020
54. Sano K, Sekino H, Mayanagi Y. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in cases with violent, aggressive, or restless behaviors. In: Hitchcock E, Laitinen L, Vaernet K(eds). *Psychosurgery*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1972: 57 - 75.
55. Sartorius A, Henn FA. Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1305-8.
56. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, von Gall CC, Haberkorn U, Unterberg AW, Henn, FA, Meyer-Lindenberg A. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 9-11.
57. Servello D, Sassi M, Gaeta M, Ricci C, Porta M. Tourette syndrome bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation. *Acta Neurochir* 2011; 153: 629 - 32.
58. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, Fritz B, Eisenberg B, Biondi T, O'Connor J, Kobylarz EJ, Farris S, Machado A, McCagg C, Plum F, Fins JJ, Rezaei

- AR. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448: 600-3.
59. Sturm V, Lenartz D, Koulosakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens : a target for deep brain stimulation in obsessive- compulsive- and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 2003; 26: 293-9.
60. Sun B, Liu W. Stereotactic surgery for eating disorders. *Surg Neurol Int* 2013; 4(Suppl.3): s 164 - 9.
61. Torres CV, Sola RG, Pastor J, Pedrosa M, Navas M, Garcia-Navarrete E, Ezguiaga E, Garcia-Camba E. Long- term results of posteromedial hypothalamic deep brain stimulation for patients with resistant sggresiveness. *J Neurosurg* 2013; 119: 277- 87.
62. Turnbull IM, McGeer PL, Beattie L, Calne D, Pate B. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. A preliminary report. *Appl Neurophysiol*. 1985; 48: 216-21.
63. Valencia-Alfonso CE, Luigjes J, Smolders R, Cohen MX, Levar N, Mazaheri A, van den Munkhof P, Schuurman PR, van den Brink W, Denys D. Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 35-7.
64. Van Laere K, Nuttin B, Gabriels L, Dupont P, Rasmussen S, Greenberg BD, Cosyns P. Metabolit imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive - compulsive disorder: a key role for the subgenual cingulate and ventral striatum. *J Nucl Med* 2006; 47: 740 - 7.
65. Visser-Vanderwalle V. DBS in Tourette syndrome : rationale, current status and future prospects. *Acta Neurochir* 2007; 97(Suppl 2): 215 – 222.
66. Voges J, Müller U, Bogerts B, Münte T, Heinze HJ. Deep Brain Stimulation Surgery for Alcohol Addiction. *World Neurosurg*. 2012; 80(Suppl.28): e21-e31 Jul 21.
67. Welkenhuysen M, van Kuyck K, Das J, Scily R, Nuttin B. Electrical model in the lateral hypothalamus in rats in the activity based anorexia model. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E7.
68. Whiting DM, Tomycz ND, Bailes J, de Jonge L, Lecoultre V, Wilent B, Alcindor D, Prostko ER, Cheng BC, Angle C, Cantella D, Whiting BB, Mizes JS, Finnis KW, Ravussin E, Oh MY. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J Neurosurg* 2013; 119, 56 – 63.
69. Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, Peragut JC, Azulay JP. Addiction in Parkinson ´s disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20: 1052 - 5.
70. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, vanKuyck K, Gabriels L, Lin G, Pan G, Li Y, Zhan S, Sun B, Nuttin B. Deep brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg* 2012; 80(Suppl.29): e1 - e10.
71. Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 406-13.
72. Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin seeking behaviour. A case report. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e41-42.

9 Stereotaktická operační technika v terapii bolesti

Ve velmi krátkém odstupu po první stereotaktické operaci mozku se stala součástí stereotaktické neurochirurgie i terapie bolesti. Již r. 1949 Hécaen a Talairach popsali efekt koagulace v centrum medianum thalamu na thalamickou bolest a bolest při herpes zoster (19). Podobně jako jiné funkční stereotaktické výkony lze i stereotaktické operace používané pro léčbu bolesti je možné rozdělit na lezionální a stimulační – neuromodulační (25). Cílem obou typů výkonů v terapii bolesti je nejen ovlivnění (přerušování) přenosu signálů, které vedou k percepci bolesti, ale také modulace emočních procesů s bolestí spojených. Na rozdíl od jiných funkčních stereotaktických výkonů byla cílem stereotaktických operací pro bolest také oblast přechodu kmene a horní krční míchy a spolu se spasticitou chirurgie bolesti představuje možnou oblast pro využití míšní stereotaxe.

Na tomto místě je nutné zdůraznit současnou rozhodující roli specialistů algeziologů v léčbě bolesti a propracovanou velmi efektivní medikamentózní terapii a invazivní techniky léčby bolesti. Ovšem ani tyto techniky nemusí vést k dostatečné kontrole bolesti u všech nemocných a zde je možné zvážit provedení stereotaktického výkonu.

9.1 **Možné cíle stereotaktických operačních výkonů v terapii bolesti**

Práce předního amerického neurochirurga Sweeta uvádí přehled potenciálních cílových struktur pro operační výkony, které mohou bez neakceptovatelného senzomotorického neurologického deficitu utlumit jinak neovlivnitelnou bolest (58).

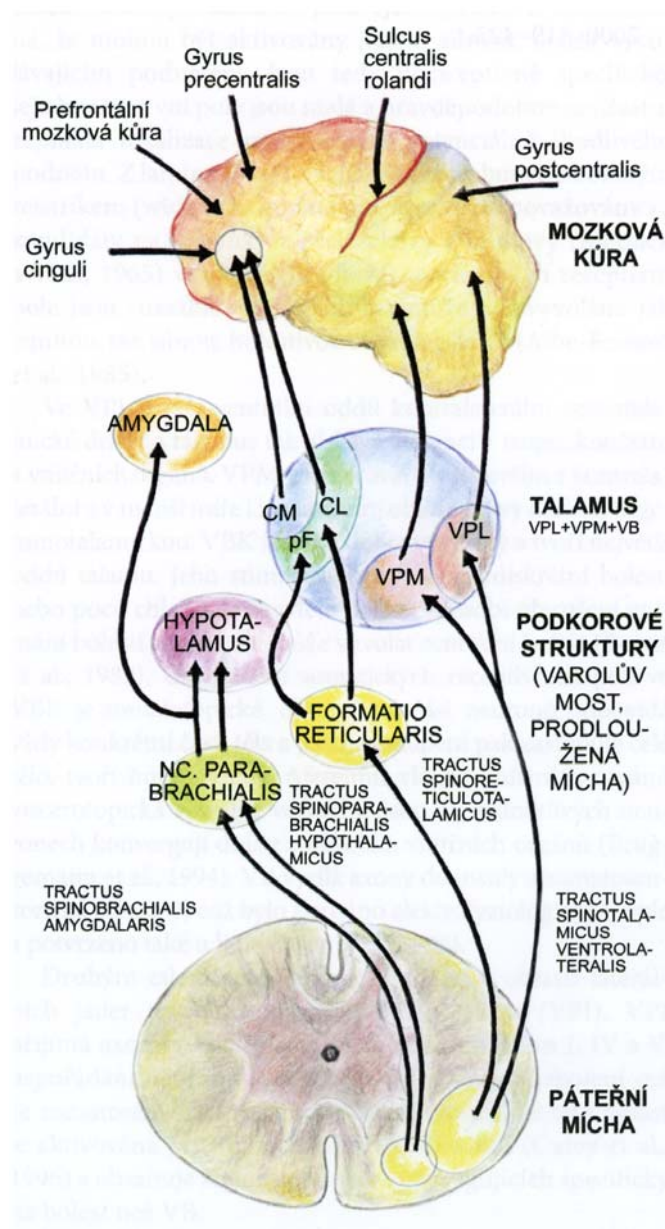
- a) dolní posteromediální nebo subkaudátová bílá hmota čelního laloku
- b) supracallosální část gyrus cinguli
- c) thalamotomie v oblasti centrum medianum nebo parafascikulárních jader
- d) parasagitálně orientovaná lineární thalamotomie, oddělující jádra laterálního specifického a mediálního nespécifického thalamu
- e) léze pulvinar thalami
- f) amygdalotomie
- g) frontothalamická traktotomie

h) hypothalamotomie - posteromediální jádra

i) hypothalamotomie - periventrikulární jádra

j) hypofyzektomie

Některé z výše uvedených výkonů ovšem zasahují do sféry psychochirurgie a k výčtu je nutné přiřadit i operace v oblasti specifických thalamských jader, mozkovém kmeni a míše (51). Uvedené struktury a jejich vztah znázorňuje Obr.1.



Obr.1 Vztah struktur a drah zodpovědných za šíření bolesti. Převzato z (52).

9.2 Lezionální výkony

9.2.1 Stereotaxe míchy v terapii bolesti

Počátky stereotaxe míchy se datují na konec 19. století, kdy Dittmar a Woroshiloff z Fyziologického ústavu v Lipsku navrhli experimentální cílicí přístroje ke studiu míšních struktur (14). Jiný jednoduchý cílicí systém pro vytváření přesně cílených experimentálních míšních lézí vytvořil r.1921 Clarke (14,21).

Užití míšní stereotaxe v terapii bolesti podpořily zkušenosti s otevřeným protětim senzitivní dráhy tractus spinothalamicus (spinothalamická traktomie - chordotomie) pro bolest a perkutánní chordotomie v oblasti krční míchy poprvé provedená Mullanem r.1963 z laterálního přístupu (bez použití stereotaxe).

R.1965 Rand se spolupracovníky použili jako první stereotaktický rám k provedení perkutánní chordotomie v úrovni C1/2 u dvou nemocných s nezvladatelnou bolestí (47). Principem výkonu bylo také přerušení vláken tractus spinothalamicus jako hlavní dráhy vedení bolesti. Vzhledem k funkční závažnosti struktur koncentrovaných v operovaném segmentu C1/2 vystupuje do popředí exaktní anatomické a funkční plánování operačního výkonu s cílem maximalizace dosaženého léčebného efektu a minimalizace rizika závažných komplikací - především syndromu spánkové apnoe (Ondinina kletba). Kromě nutnosti přesného plánování podporovala užití stereotaktické techniky také relativní imobilita míchy, fixované v oblasti C1/2 hlavovými nervy a silnými ligamenta denticulata a možnost zavedení operační sondy zezadu mezi okrajem foramen occipitale magnum a obloukem atlasu(8).

R.1969 Hitchcock publikoval sdělení o využití speciálního míšního stereotaktického systému k provádění krčních spinothalamických a trigeminálních traktotomií (21). Z historického hlediska je zajímavé sdělení, využívající stereotaktický rámový systém nejen pro zavedení chordotomické jehly, ale také pro navigaci speciálního endoskopu („needle scope“) pro přímou inspekci struktur cisterna magna a zpřesnění zavedení jehly (8).

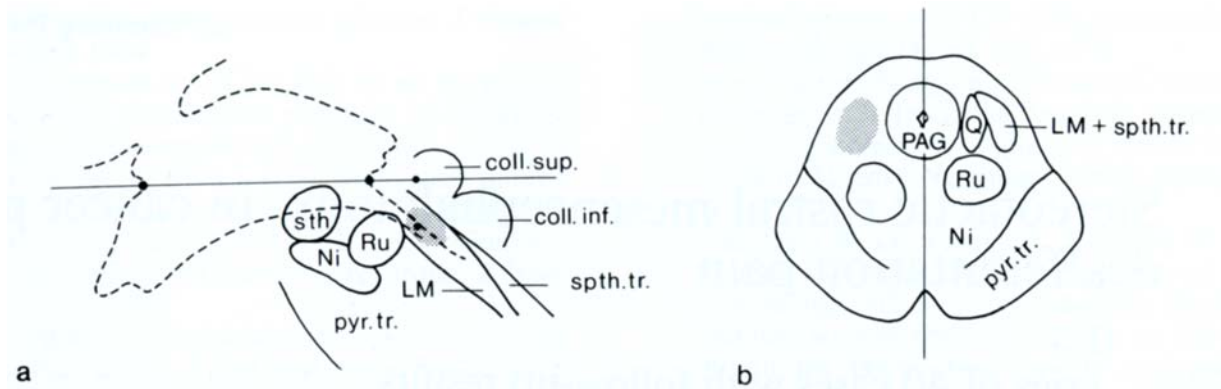
Na hranici míšní stereotaxe stojí technika CT navigované perkutánní chordotomie, kterou využil Kanpolat u 207 nemocných s bolestí (u 12 oboustranný výkon) s vynikající kontrolou bolesti bezprostředně po výkonu (92,5 %). Lepší výsledky popisuje u nemocných s bolestí při maligním onemocnění (27,29). Stejně tak na hranici klasické stereotaxe stojí i technika spinothalamické chordotomie provedené s pomocí MRI navigačního systému. Porovnání se standardní technikou (myelografie s elektrofyzilogickou lokalizací) vyznívá podle McGirta

příznivě pro neuronavigační systém. Navigační systém umožňuje snížit nutný počet vytvořených lézí, s čímž souvisí i nižší podíl nemocných s pooperačními motorickými poruchami a změnami ve sfinkterových funkcích při navigace. Při hodnocení v odstupu 6 měsíců po operaci bylo kontroly bolesti dosaženo u 83 % nemocných po navigované chordotomii a u 55 % nemocných, kde byla použita standardní technika (39).

Další stereotaktický systém pro míšní operace vytvořil Nádvorník. Operační systém byl po laminektomii upevněn na obratlové oblouky a umožňoval cílené zavedení elektrody do míchy. Mimo 66 analgetických výkonů v úrovni C1/2 autoři operovali i nemocné se spasticitou (oblast thorakolumbálního přechodu) a neurogenním měchýřem(41,42). Další rozvoj míšní stereotaxe ovšem kromě vývoje vhodných operačních systémů vyžaduje také vytvoření detailních stereotaktických map jednotlivých segmentů míchy (69).

9.2.2 Stereotaktické výkony v oblasti mozkového kmene v terapii bolesti

Stereotaktické lezionální výkony v oblasti mezencefala je možné přirovnat k rostrálněji rozšířené chordotomii, kdy stereotaxe umožnila provedení přesně umístěných lézí(5). Podle Shieffa jsou výsledky lezionálních výkonů v oblasti mezencefala dobré u nemocných s maligní a překvapivě i s centrální bolesti (54). Na druhé straně Tasker v souboru 92 nemocných uvádí sice 80 % úspěšnost stereotaktické mezencefalotomie u nemocných s nociceptivní bolesti, ale podstatně nižší úspěšnost výkonu při neuropatické bolesti (27 %). Tyto výsledky byly ovšem zatíženy vysokou mortalitou (5 - 10 %) a častými komplikacemi, především dysesteziemi a okohybnými poruchami(15 - 20 %) (59). Bosch se spolupracovníky provedli stereotaktickou mezencefalotomii (koordináty cílové struktury pomocí ventrikulografie - 5 mm za zadní komisurou, 5 mm pod interkomisurální linií a 8 mm laterálně od interkomisurální linie) u 33 nemocných s nádorovou a u 7 s deaferentační bolesti. Dlouhodobé kontroly bolesti bylo dosaženo u 57 % nemocných s maligní bolesti. U nemocných s deaferentační bolesti byly výkony neúspěšné. Pokud se týče lokalizace bolesti, nejlepší výsledky byly dosaženy u bolesti končetinových. Za příčinu špatných výsledků při léčbě bolesti lokalizované v oblasti trupu autoři považují skutečnost, že aferentní dráhy z trupu jsou ve spinothalamické dráze zastoupeny méně často než dráhy z končetin a navíc vytvářejí velké množství kolaterál a zkřížení. Ve výčtu komplikací uvádějí mimo okohybných poruch také fatální poškození aktivačního systému retikulární formace po provedení bilaterálních lézí (Obr.2) (5).



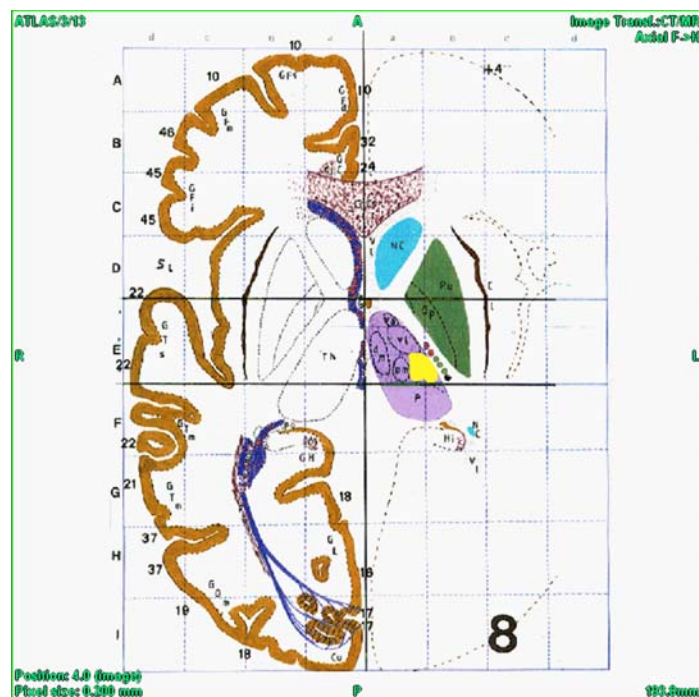
Obr.2 Lokalizace léze prováděné při stereotaktické mezencefalotomii a její vztah k okolním strukturám v anatomickém schématu

zkratky: sph.tr.- spinothalamická dráha, pyr.tr.- pyramidová dráha, LM - lemniscus medialis, Q - tractus quintothalamicus, PAG - periaqueductální šed', sth - nucleus subthalamicus, Ru - nucleus ruber, Ni - substantia nigra, coll.sup./inf.- colliculi superiores et inferiores. Převzato z (5).

V dalším období bylo publikováno pouze minimum prací s tematikou mezencefalické traktotomie. Jednou z výjimek je práce Fountase, popisující kazuistiku nemocné s metastazujícím karcinomem příušní žlázy a MRI navigovanou stereotaktickou mezencefalickou traktotomií s peroperačním elektrofyziologickým monitoringem provedenou pro neovlivnitelnou bolest hrudníku a obličeje (12).

9.2.3 Lezionální výkony v oblasti thalamu

Atraktivním cílem lezionálních operací pro neztížitelnou bolest je thalamus jako cílová stanice senzitivních drah. Tyto dráhy vedou k ventroposteriornímu thalamu, který se dělí na části ventroposterolaterální a ventroposteromediální (VPL a VPM), označované jako specifická jádra thalamu. Tato jádra jsou somatotopicky uspořádána. Mediálně (nucleus ventralis posteromedialis) se nachází oblast odpovídající obličeji (8 - 10 mm laterálně od střední čáry) a laterálně do vzdálenosti 14- 16 mm následují oblasti pro ruku, trup a nohu (nucleus ventroposterolateralis) (60) (Obr.3). Jiná senzitivní - nociceptivní vlákna směřují do retikulární formace mezencefala a odtud četnými polysynaptickými spoji do mediálních thalamických jader (nespecifický thalamus). Do oblasti nespecifického thalamu patří centrum medianum thalami, nucleus parafascicularis, centralis lateralis, submedius a lamina interna thalami (15,52).



Obr.3 Lokalizace VPM a VPL jader thalamu v elektronickém stereotaktickém atlase Talairach Tournoux (žlutá plocha).

Protože po operačních lezionálních výkonech v oblasti specifických jader thalamu byly popisovány poruchy čítí, cíle lezionálních stereotaktických operací pro bolest se přesunuly do nespecifických thalamických jader, především centrum medianum. Dále je nutné uvést, že častou příčinou centrální bolesti je ischemické ložisko postihující právě thalamus (specifická i nespecifická jádra), což velmi snižuje pravděpodobnost úspěchu operace thalamu.

Při souhrnném hodnocení je úspěšnost lezionálních výkonů v thalamu nejvyšší u nociceptivní bolesti, kde dosahuje 40 – 60 %. U centrální a deafferentační bolesti je nižší - 30 – 50 % (60). Urgošík uvádí úspěch ve smyslu zřetelné úlevy od bolesti u 58% ze 44 nemocných po radiochirurgické (14 nemocných) nebo radiofrekvenční thalamotomii (30 nemocných) (52).

Srovnatelná data přináší i práce Harize, popisující výsledky lezionálních operací v oblasti centrum medianum, pulvinar thalami, nucleus ventralis posteromedialis a nucleus ventralis posterolateralis u 19 nemocných. Výkony byly úspěšné u 52,6 % nemocných. Operace centrum medianum autor považuje za vhodnější u nemocných s centrální bolestí nebo bolestí při nádorovém onemocnění (18). Propagátor stereotaktické hypothalamotomie Sano doporučoval u nemocných s thalamickou bolestí vyzkoušet lezionální výkon v oblasti lamina medialis nebo ve Vim jádru thalamu, tedy cílové struktuře, známější z terapie třesu (53).

Lezionální výkony v oblasti pulvinar thalami byly publikovány především v období 70. a 80. let 20. století (55,63,67). Mayanagi s Bouchardem ve skupině 60 nemocných (maligní i jiná bolest) prokázali větší analgetický efekt stereotaktické thalamotomie u nemocných, u nichž léze přesahovala bazální část centrum medianum do pulvinar thalami (36). Při oboustranné pulvinarotomii Yoshii se spolupracovníky prokázali určité zlepšení analgetického efektu ve srovnání s jednostranným výkonem (67).

Mimo standardně používané elektrokoagulace a radiochirurgie je možné pro lezionální výkony v oblasti thalamu využít i jiné techniky. Za zmínku stojí stereotaktická thalamotomie s využitím transkraniálního fokusovaného ultrazvuku s MRI navigací (26). Jedná se nepochybně o neinvazivní výkon, bez ionizujícího záření, který není zatížen rizikem infekce a peroperačního posunu mozkových struktur, s možností monitorace rozsahu léze v reálném čase pomocí intraoperačního MRI a MRI termometrie. Za nevýhodu je možné považovat – podobně jako u radiochirurgických výkonů - nemožnost elektrofyziologické peroperační monitorace k optimalizaci efektu výkonu a redukci rizika neurologického deficitu.

9.2.4 Stereotaktická cingulotomie

Lezionální výkony v přední části gyrus cinguli se pohybují na pomezí psychochirurgie a chirurgie bolesti. Kromě prokázaného ovlivnění psychické tenze a subjektivní percepce bolesti (11) podporuje využití výkonu v terapii bolesti i projekce algické aferentace do této oblasti. Vogt se spolupracovníky popisují projekci vláken z mediálních a intralaminárních jader thalamu (nespecifický thalamus) do předního cingula (62). V rostrálním cingulu je také největší koncentrace opioidních receptorů.

Z pohledu klinických výsledků je možné prezentovat práci Yena se spolupracovníky z r.2005. Autoři operovali 15 nemocných s bolestí maligní a 7 s bolestí nenádorovou. Úleva bolesti byla za měsíc po výkonu přítomna u 67 % nemocných s maligním onemocněním, ovšem 6 měsíců po výkonu tento počet poklesl na 50 %. U nemocných s nenádorovou bolestí byl efekt operace srovnatelný – 57,1 % s významnou úlevou, 14,4 % s méně výraznou, ale smysluplnou úlevou a u 28,8 % byl stav beze změn(65). Táž skupina popisuje v jiné práci klinický výsledek a neuropsychologické důsledky přední stereotaktické cingulotomie. U 6 z 10 nemocných operovaných pro nádorovou bolest bylo dosaženo příznivého výsledku z hlediska kontroly bolesti. Navíc většina neuropsychologických funkcí, včetně jazykových schopností, paměti, motorických, vizuálně konstrukčních a intelektuálních funkcí zůstala nepoškozena. Výjimkou byl pokles soustředěné pozornosti časně po operaci (66).

Také další autoři uvádějí, že výsledky stereotaktické cingulotomie jsou nejlepší u nádorové bolesti a nemocní s neuropatickou bolestí, bolestí benigního původu a thalamicou bolestí jsou pro výkon méně vhodné. Pro indikaci výkonu je nutné zohlednit, že doba trvání efektu výkonu obvykle nepřesahuje 8 – 12 měsíců (62,65). Omezenou dobu účinku operace nepotvrzuje práce Wilkinsona, která popisuje výsledky cingulotomie u 28 nemocných s nenádorovou bolestí (arachnoiditida, ischemické a žilní postižení DKK, fantomová bolest, bolesti krku a atypická obličejová bolest) s průměrnou dobou sledování 8 let. Zlepšení bolesti bylo popsáno u 72 % nemocných a 56 % nemocných hodnotilo výsledek operace jako příznivý, ale u 39 % nemocných byly přítomny přechodné epileptické záchvaty (64).

9.2.5 Hypofýzektomie

Hypofýzektomie byla používána především k terapii bolesti u nemocných s generalizovaným hormonálně závislým maligním onemocněním (tumory prsu a prostaty). Ovšem u nemocných v terminální fázi onkologického onemocnění byl i šetrný transsfenoidální přístup zatížen značnou morbiditou a mortalitou (10,32). Proto se přešlo k využití radiochirurgie (nevýhodou byl pozdní nástup efektu s odstupem týdnů po výkonu) nebo stereotaktické techniky, kdy je operační nástroj do oblasti hypofýzy zaveden transkraniálně mezi oběma optickými nervy nad tuberculum sellae (Obr.4) (9).



Obr.3 Peroperační kontrola polohy operačního nástroje při termoablaci tumoru hypofýzy

Levin se spolupracovníky prováděli stereotaktickou hypofyzektomií pomocí instilace absolutního alkoholu do tureckého sedla. U 94 % nemocných s karcinomem prostaty dosáhli dobré nebo vynikající kontroly bolesti, která trvala po celou dobu přežití (maximálně 9 měsíců). Podobné výsledky při nižší době přežití popisují i u jiných maligních tumorů (32).

Ovšem tento analgetický efekt není konstantní a stupeň úlevy od bolesti nezávisí na regresi základního onemocnění. Podobně nebyl potvrzen vztah mezi hladinami hypofyzálních hormonů a ústupem bolesti (34). Hypotézu o kompenzačně zvýšené produkci endorfinů po hypofyzektomií nepodporuje zjištění, že podání Naloxonu nesnížilo analgetický efekt. Podle patologickoanatomických nálezů může k úlevě od bolesti stačit i neúplná destrukce hypofýzy. Analgetický efekt se projevil i u nemocných, kdy byla pouze prořata stopka hypofýzy, což přes následné regresivní změny ponechává v hypofýze ostrůvky funkční tkáně. Sekční nálezy u déle přeživších nemocných po hypofyzektomií prokázaly subependymální gliózu podél spodiny 3.komory a degenerativní změny nucleus supraopticus, paraventricularis a eminentia mediana, což ukazuje na možnou úlohu hypothalamických jader v ovlivnění bolesti (32).

9.2.6 Trigemínová perkutánní nukleotraktotomie

Podstatou stereotaktické trigeminové nukleotraktotomie u nemocných s trigeminální neuralgií je léze nucleus et tractus caudalis n. trigemini. Hitchcock se spolupracovníky doporučovali stereotaktickou medulární trigeminální nukleotomií u deafferentačních bolestí obličeje, protože přerušuje intranukleární trigeminální spojovací dráhy (22). Pro úspěšné provedení výkonu zdůrazňuje Kanpolat platnost obecných stereotaktických principů: detailní morfologická evaluace cílové oblasti včetně CT morfometrie, elektrofyzilogická verifikace cílové struktury a přesně umístěná léze definovaného rozsahu (28). V současné době v terapii neuralgie trigeminu dominují jiné typy výkonů- perkutánní výkony na ganglion Gasseri, mikrovaskulární dekomprese a stereoradiochirurgické operace.

9.2.7 Zadní (posteromediální) hypothalamotomie

Výkon známý z oblasti psychochirurgie je součástí indikačního schématu, které pro volbu lezionálního stereotaktického výkonu u nemocných s neztišitelnou bolestí navrhnul právě autor a proponent stereotaktické hypothalamotomie pro agresivitu prof. Sano(53). U jednostranné nádorové bolesti postihující trup a končetiny Sano indikoval perkutánní chordotomií, ale u oboustranného postižení volil stereotaktickou posteromediální

hypotalamotomii nebo mezencefalotomii. Stereotaktická zadní hypothalamotomie byla v terapii bolesti zcela výjimečným výkonem.

9.3 Neuromodulační - stimulační terapie

Počátky terapie bolesti pomocí stimulace mozkových struktur je možné datovat do 50.let 20.století. Tehdy Heath a Pool nemocným se schizofrenií a metastatickými tumory zaváděli na přechodnou dobu elektrody do oblastí septálních jader. Heath ovšem tyto elektrody zaváděl nejen u nemocných s nezvladatelnou bolestí, ale také u epileptiků nebo psychiatrických nemocných. V tomtéž období byly prováděny také stimulace senzitivních thalamických jader (20,38,52,58).

R. 1966 popisuje Ervin stimulaci nucleus caudatus pro obličejovou bolest (63). R.1969 zahájil Hosobuchi spolupráci s firmou Medtronics na projektu implantabilního systému ke stimulaci ventrálního posteromediálního jádra thalamu v terapii těžké bolesti obličeje (24). Od těchto pionýrských dob byly publikovány výsledky hluboké mozkové stimulace pro nezvladatelnou bolest ve studiích zahrnujících více než 600 nemocných (43), ovšem celkový počet nemocných s DBS pro bolest se uvádí okolo 2000 (45).

I když bylo pro stimulační terapii bolesti klinicky využito více struktur, dominuje stimulace thalamických jader a periakveduktální / periventrikulární šedé hmoty. Toto potvrzuje i přehledová práce Bittara se spolupracovníky, která analyzovala 6 studií s tematikou hluboké mozkové stimulace pro bolest, publikovaných v letech 1977 až 1997. Sdělení popisuje lepší efekt hluboké mozkové stimulace u nociceptivní (63 % nemocných s dlouhodobým efektem) než deafferentační bolesti (dlouhodobý efekt u 47 % nemocných). Dlouhodobý efekt byl popsán u 80 % nemocných u nemocných s failed back surgery (3).

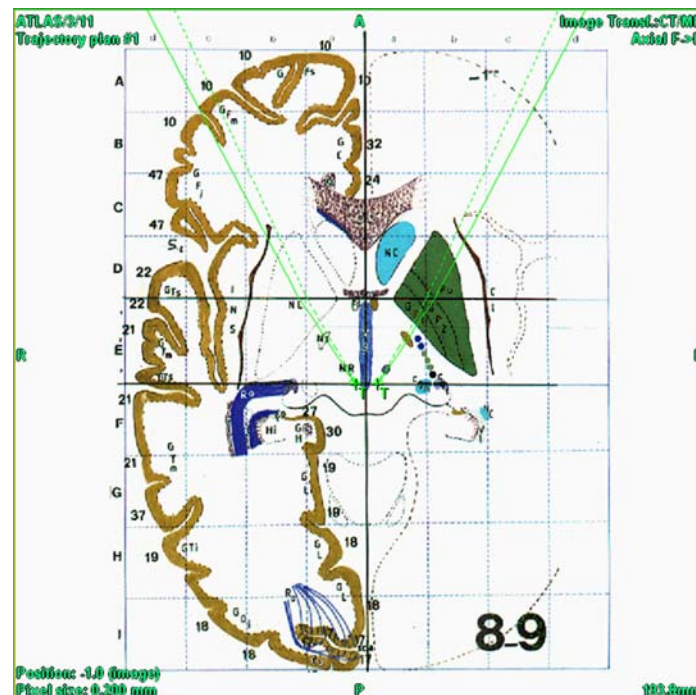
V další souhrnné práci Coffey provedl analýzu dostupných literárních dat a výsledků dvou multicentrických studií hluboké mozkové stimulace pro bolest pomocí kritérií používaných pro hodnocení klinických studií. V první studii využívající elektrodu model 3380 bylo zahrnuto 196 nemocných a druhá studie s typem 3387 analyzovala 50 nemocných. Kritéria pro hodnocení terapie jako úspěšné byla nejméně polovina implantovaných nemocných s alespoň 50 % úlevou od bolesti s odstupem 1 roku po výkonu. Studie vzoru 3387 byla předčasně ukončena pro pomalý nábor nemocných a nízkou efektivitu stimulace. V USA vedly výsledky práce k významnému poklesu užití hluboké mozkové stimulace pro terapii bolesti (6). Podobně směrnice EFNS z r. 2007 prokazují pouze lehce pozitivní léčebný efekt

hluboké mozkové stimulace v terapii neuropatické bolesti včetně amputační bolesti a bolesti obličeje. Výsledky u postiktové centrální bolesti byly nejednoznačné (7).

9.3.1 Stimulace periakveduktální/ periventrikulární šedi (PAG/PVG)

Experimentální studie prokázaly, že stimulace laterálního okraje periakveduktální šedi vyvolává u laboratorních potkanů analgézi. V průběhu stimulace PAG dochází k vzestupu mozkových koncentrací endorfinů a methionin- enkefalinů, který není pozorován při stimulaci VPL jádra thalamu. Proto bylo možné efekt stimulace periakveduktální/ periventrikulární šedé hmoty utlumit podáním Naloxonu (23,52). Ovšem tato zvýšená sekrece endorfinů a methionin - enkefalinů není prokázána u všech nemocných, což naznačuje existenci dalšího analgetického mechanismu (68).

Klinické využití stimulace periakveduktální a periventrikulární šedé hmoty v léčbě bolesti se poprvé objevuje v r. 1977 (50). Cílová struktura se nachází 2 - 3 mm laterálně od stěny III. komory a nejhlubší kontakt elektrody je obvykle lokalizován na úrovni colliculi superiores (Obr.5).



Obr.5 Cílová struktura v PAG/PVG oblasti v elektronickém atlase Talairach Tournoux

Prognosticky příznivým příznakem při peroperační stimulaci je pocit tepla nebo chladu kontralaterálně ke straně stimulace nebo postihující celé tělo. Při testovací stimulaci je nutné

věnovat pozornost diplopii nebo poruše zrakové ostrosti, protože cíl se nachází v blízkosti Edinger - Westphalova jádra. Analgetický efekt unilaterální stimulace je oboustranný. V průběhu prvního roku po jednostranné implantaci elektrody může dojít ke vzniku tolerance, což je možné řešit implantací druhostranné stimulační elektrody nebo podáváním amitryptilinu nebo L tryptofanu (30).

Periakveduktální stimulace je indikována především u nociceptivního typu bolesti – například při metastatickém postižení nebo bolesti při failed back surgery syndrome, kdy je dosaženo úlevy u 30 – 80 % nemocných (16,49,52).

9.3.2 Thalamická stimulace v terapii bolesti

Možné vysvětlení mechanismu účinku stimulace thalamu nabízí vrátková teorie Melzacka a Walla, která předpokládá, že stimulace velkých myelinizovaných senzoričkových vláken zablokuje přenos signálu v malých a málo myelinizovaných nociceptivních axonech. Toto vysvětlení je akceptovatelné při stimulaci mediálního lemnisku nebo capsula interna. Při stimulaci VPL a VPM jader pravděpodobně dochází k inhibici spinothalamických neuronů, které jsou excitovány nociceptivním drážděním kožních aferentních vláken. V experimentu stimulace VPL a VPM jader thalamu ovlivňuje více aktivitu vláken typu C než A. Tento mechanismus je nezávislý na opiátech (52).

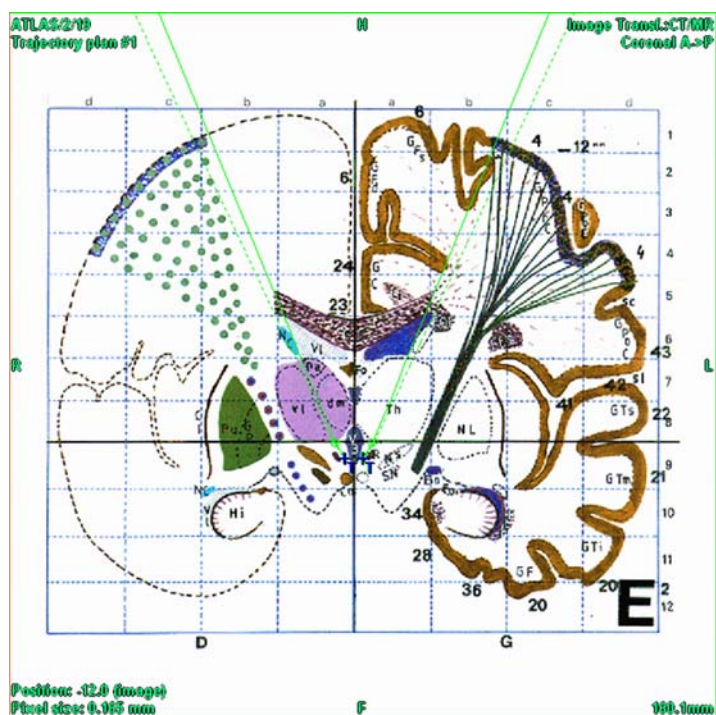
Ve sdělení z r.1960 popsal Mazars velmi dobré a dlouhotrvající účinky střednědobé stimulace specifických jader thalamu (38,42). Je nutné uvést, že v tomto období nebyly k dispozici implantabilní stimulační generátory. Týž autor ve sdělení z r.1980 popisuje využití intermitentní stimulace VPL jádra thalamu pomocí chronických elektrod a implantovaného generátoru u 124 nemocných s chronickou neztížitelnou bolestí. U 11 nemocných byla bolest spojena s mimovolnými pohyby, postihujícími bolestivou oblast, které byly elektrickou stimulací také pozitivně ovlivněny. Thalamická stimulace podle autorů funguje jako náhrada senzoričkové informace vstupující do nucleus ventralis posterolateralis(37). Z období 70.let je možné zmínit také práci Hosobuchiho, popisující stimulaci VPM jádra pro bolest obličeje(24).

V již citované práci Harize je úspěšnost stimulačních výkonů v oblasti thalamu 66%. Stimulace ventroposteriorních thalamických jader byla nejefektivnější u periferní deaferentační bolesti. Naopak u nemocných s centrální bolestí nebo nádorovou bolestí přinesly nejlepší výsledky výkony v centrum medianum (18). V souboru 36 nemocných s deaferentační bolestivostí Gybels se spolupracovníky dosáhli při stimulaci specifických

jader thalamu iniciální úlevy bolesti u 61 % nemocných. Tento efekt nebyl trvalý, protože po průměrné době sledování 4 roky zůstává bez bolesti 30 % nemocných (16). Podle Bittara se stimulace senzitivních thalamických jader jevila jako méně účinná než stimulace PVG/PAG samostatně nebo kombinovaně se stimulací thalamu nebo capsula interna (3). Andy ukazuje, že stimulace centrum medianum thalamu (nespecifická jádra) je méně efektivní než stimulace senzitivních thalamických jader snad s výjimkou centrální bolesti (1).

9.3.3 Stimulace hypothalamu

Zadní hypothalamus představuje možnou cílovou strukturu pro stimulaci u nemocných s cluster headache (Obr.6).



Obr.6 Cílová struktura pro zavedení elektrody do posteromediálního hypothalamu ve stereotaktickém elektronickém atlase Talairach – Tournoux.

Volba struktury vycházela z výsledku PET studií, které prokázaly při záchvatu cluster headache hypermetabolismus ipsilaterálního zadního hypothalamu. Koordináty pro implantaci intracerebrální elektrody jsou 3 mm za středem interkomisurální linie, 5 mm pod středem interkomisurální linie a 2 mm laterálně od středočárové roviny. Ve skupině 5 nemocných léčených pomocí dlouhotrvající vysokofrekvenční elektrické stimulace pro farmakorezistentní cluster headache Franzinim se spolupracovníky byli všichni stimulováni nemocní v období 2

až 22 měsíců po operaci bez bolesti. Nebyly popsány časné ani pozdní nežádoucí účinky a autoři nepozorovali fenomén tolerance (13). Leone se spolupracovníky v multicentrické studii popsali kontrolu ataků bolestí hlavy u více než 60 % stimulovaných nemocných (31). I ve světle těchto optimistických údajů je nutné zdůraznit, že stimulace zadního hypothalamu by měla být indikovaná pouze u vybraných nemocných s refrakterní cluster headache a měla by být prováděna pouze v centrech, které mají zkušenosti s hlubokou mozkovou stimulací i terapií nezišitelné bolesti. Dále je k výše uvedeným optimistickým datům nutné přidat i zkušenosti Pinskera se spolupracovníky. Autoři u 2 nemocných se stimulací zadního hypothalamu pro cluster headache popsali s odstupem 3 a 12 měsíců po operaci recidivu původních potíží po úvodní velmi dobré odpovědi. Navíc v současné době používaná stimulace n.occipitalis maior přináší velmi slibné výsledky bez nutnosti zavedení elektrody do mozku (46). U refrakterních cluster headaches bylo dosaženo zlepšení frekvence i tíže atak u téměř 75 % nemocných (56).

9.3.4 Méně obvyklé cílové struktury

Mimo thalamických jader, periventrikulární/periaqueductální šedi a hypothalamické stimulační elektrody byly jako cíl pro stimulační elektrody využity i jiné struktury. Práce, popisující zkušenosti s těmito neobvyklými cílovými strukturami, se pohybují na úrovni kazuistik. Příkladem může být stimulace struktur ve vztahu k limbickému systému, kdy je cílem operace ovlivnění vnímání bolesti nemocným. Příkladem může být práce Spoonera se spolupracovníky, kteří prezentovali kazuistiku nemocného s kompletní míšní lézí v úrovni C4 a refrakterní neuropatickou bolestí. Nemocnému byly zavedeny elektrody do cingula oboustranně a jedna elektroda do periventrikulární šedé hmoty. V průběhu týden trvající testovací periody se prokázalo, že stimulace cingula poskytuje lepší úlevu od bolesti než stimulace periventrikulární šedé hmoty. Mimo reverzibility stimulační elektrody autoři ve srovnání s cingulotomií vyzvedávají možnost adjustace stimulační elektrody k dosažení optimálního efektu (57). Dalším možným cílem je nucleus accumbens, který hraje roli ve zpracování pocitu ocenění a bolesti. Mallory se spolupracovníky popsali využití stimulační elektrody u nemocné po rozsáhlém infarktu pravé hemisféry mozku s následnou nezvladatelnou bolestí levé poloviny těla. Nemocné byly implantovány stimulační elektrody do periventrikulární šedé hmoty, nucleus ventralis caudalis thalamu a nucleus accumbens vpravo. Porovnání efektu stimulační elektrody jednotlivých struktur prokázalo nejlepší efekt stimulační elektrody periventrikulární šedé hmoty a nucleus accumbens. Elektrody zavedené do výše jmenovaných struktur byly použity pro trvalou stimulaci, která vedla k úlevě od bolesti v odstupu 1 roku od operace, což

naznačuje možnost využití stimulace nucleus accumbens u nemocných s jinak velmi obtížně ovlivnitelnou postiktovou bolestí (35).

9.3.5 Kombinovaná stimulace; práce porovávající stimulaci více cílových struktur

Úvaha o kombinované stimulaci struktur, patřících do různých systémů, zodpovědných za přenos a vnímání bolesti vychází z předpokladu, že tento přístup může vést k lepším výsledkům než stimulace jedné struktury. Kombinovanou stimulaci je tedy možné zvážit především u nemocných s hůře ovlivnitelnými bolestivými stavy, jako je neuropatická centrální bolest. Příkladem může být práce Mundingera, který prováděl stimulaci nejen specifických a nespecifických somatosenzorických jader, ale také lemniscus medialis a periventrikulární šedé hmoty. Tyto kombinované výkony autoři indikovali především u neuropatické bolesti pro její obtížnou ovlivnitelnost. Autoři předpokládali, že při stimulaci PAG a mediálního pulvinaru trvá produkce endorfinů déle než vlastní stimulace(40).

Rozsáhlý soubor 85 nemocných s implantací neurostimulačního systému právě pro neuropatickou bolest hodnotil Bocard. Cílovými strukturami byla periventrikulární šedá hmota (33 nemocných), senzitivní jádra thalamu (VPL/VPM u 15 nemocných) nebo kombinace obou struktur (37 nemocných). S odstupem 6 měsíců po operaci stimulace trvala u 69,4 % nemocných. Úlevy bolesti bylo dosaženo u 89 % nemocných po amputacích a překvapivě vysoký podíl dobrých výsledků byl i u nemocných po iktu -70 %. Navíc hodnocení výsledků podle dotazníků, sledujících stupeň bolesti (VAS, McGill Pain Questionnaire) a celkový zdravotní stav (SF-36) prokazuje při srovnání výsledků 1 rok a 42 měsíců po operaci narůstání efektu stimulace (4).

V souboru 21 nemocných s neuropatickou bolestí použili Hamani se spolupracovníky kombinovanou stimulaci ventrokaudálních thalamických jader a PAG/PVG u 8 pacientů. Po implantaci elektrod následovala testovací perioda a pouze nemocní s redukcí bolesti o 50 % byli indikováni k implantaci stimulatoru. Toto kritérium splnilo celkem 62 % nemocných ze souboru, ale pouze jediný nemocný s kombinovanou stimulací thalamu a PAG/PVG. Dlouhodobý analgetický efekt byl pozorován pouze u 5 nemocných (4 s thalamickou stimulací a jeden s kombinovanou stimulací thalamu a PAG/PVG) (17). K cílům v oblasti PAG/PVG a thalamických jader Kumar se spolupracovníky přidali stimulací zadního raménka capsula interna. Výkon prováděli u některých nemocných s thalamickou bolestí, u nichž rozsah ischemického postižení neumožňoval thalamickou stimulaci. Při celkovém hodnocení byly dosaženy dobré výsledky především u nemocných

s failed back syndromem, neuralgií trigeminu a periferní neuropatií. Výsledky byly špatné u nemocných s míšním poraněním, postherpetickou neuralgií a bohužel i s thalamickou bolestí (30). Výsledky stimulace struktur thalamu a periventrikulární šedé hmoty v souboru 56 nemocných s neuropatickou, nociceptivní a smíšenou bolestí popsali Rasche se spolupracovníky. I zde byly výsledky špatné u centrálních bolestivých syndromů, jako je bolest u poranění míchy a bolest po iktu (dlouhodobá účinnost 35 %) (48).

Owen se spolupracovníky prováděli u nemocných s neuropatickou bolestí stimulaci senzitivních thalamických jader a PAG/PVG. Operovali 47 nemocných pro postiktovou bolest, fantomovou bolest končetiny, postherpetickou neuralgii, anaesthesia dolorosa, poranění brachiálního plexu a neuropatickou bolest z jiných příčin. Stimulace periventrikulární šedé hmoty byla prováděna u 53 % nemocných, kombinace stimulace periventrikulární šedé hmoty a thalamu u 34 % nemocných a thalamická stimulace u 13 % nemocných. Definitivní stimulační systém implantovali na základě zhodnocení efektu dočasné stimulace u 77 % nemocných. V průběhu testovací periody byl efekt stimulace nejlepší u nemocných s fantomovou bolestí, bolestí po postižení brachiálního plexu a anaesthesia dolorosa, kdy výsledky testovací periody umožnily zavedení stimulačního systému u všech nemocných. U nemocných s postiktální bolestí byla pravděpodobnost neúspěchu stimulace v průběhu zkušební periody 33 %. Na druhé straně byla po implantaci trvalé stimulace u těchto nemocných četnost respondérů 70 %. Při hodnocení celého souboru autoři prokázali nejlepší výsledky stimulace PAG/PVG se středním zlepšením intenzity bolesti o 59 %. Četnost respondérů se zlepšením bolesti alespoň o 50 % dosahovala 66 % (44). V souladu s daty Rascheho se spolupracovníky je možné za příčinu selhání neuromodulačních výkonů u neuropatické bolesti považovat především centrální reorganizaci a neuroplastické změny drah vedoucích bolest a center modulujících bolest po proběhlých míšních a mozkových lézích. Navíc strukturální léze, zodpovědné za vznik bolesti, mohou postihovat právě struktury, které se nacházejí v blízkosti potenciálních cílů neurostimulace nebo tyto struktury přímo postihují (thalamická jádra) (48).

Právě refrakternost některých bolestivých stavů vůči stereotaktické neurostimulaci vyžaduje studium dalších možných cílů pro stereotaktické výkony v hlubokých strukturách mozku. Na druhé straně se ale využívají i cíle, nacházející se v povrchněji uložených strukturách, dosažitelných bez nutnosti stereotaxe, jako je možnost stimulace motorického kortexu (61).

9.3.6 Rizika hluboké mozkové stimulace pro bolest

I když u nemocných s implantovaným stimulačním systémem pro bolest nejsou přítomny rizikové faktory, zvyšující četnost lokálních komplikací, jako například mazotok a obtížná hygiena kožního krytu u nemocných s Parkinsonovou chorobou, extrémní patologické pohyby zodpovědné za mechanické narušení implantovaných systémů u nemocných s dystonií a fragilní kožní kryt u dětských nemocných s nevladatelnou epilepsií, není možné výskyt potenciálních místních infekčních a mechanických komplikací podcenit. Jako nejobvyklejší komplikace u nemocných se stimulací pro bolest se uvádí infekce v oblasti generátoru. Četnost této komplikace je velmi variabilní, uvádí se v rozmezí 0 až 15 – 35 % (2). Dalším významným rizikem je možnost intracerebrálního krvácení, které může postihnout funkčně závažné hluboké struktury mozku a vést k trvalému neurologickému deficitu nebo úmrtí. Četnost intracerebrálního krvácení je u všech nemocných s hlubokou mozkovou stimulací je 2 – 4 %, a to včetně asymptomatických hematomů (33). I když ve srovnání s možným dopadem nitrolebního krvácení se jedná o méně závažný problém, je nutné zmínit i zkušenosti Kumara se spolupracovníky, který u 20 - 25 % nemocných s hlubokou mozkovou stimulací po provedeném výkonu popisují rozvoj bolestí hlavy, připomínající migrény (30).

9.4 Závěry

Ve spektru stereotaktických operací pro bolest dominují výkony neurostimulační. Ovšem mimo ekonomické náročnosti dané cenou implantovaného systému je nutné zmínit problém s limitovanou dobou přežití, imunosupresí a poruchou hojení u nemocných s nevladatelnou bolestí u onkologických onemocnění. Dalším možným argumentem, který do určité míry podporuje použití lezionálních výkonů u nemocných s nevladatelnou bolestí, je jednorázový charakter výkonu se zkrácením doby hospitalizace. Navíc je nutné zvážit možnost minimalizace operační zátěže při lezionálním výkonu pomocí využití radiochirurgie nebo v budoucnosti nových vyvíjejících se technik.

U nemocných s nenádorovou bolestí se nabízejí možnosti neurostimulačních výkonů. Jejich volba závisí na klinické analýze potíží nemocného, ale také na zkušenostech a možnostech pracoviště. Cílem dalších studií by mělo být určení optimálních indikací pro využití jednotlivých standardních stimulačních cílů – periventrikulární/ periakveduktální šedá hmota nebo thalamická jádra, rozbor možnosti využití dalších možných struktur (hypothalamus, cingulum, ncl.accumbens) a zlepšit poměr riziko+ cena/benefit pro hlubokou

mozkovou stimulaci v terapii bolesti, který nyní limituje užití této techniky na specializované stereotaktické neurochirurgy s bohatou zkušeností s adekvátním vybavením. K dosažení optimálního efektu stereotaktické léčby je mimo operační techniky je nutné zdůraznit i úlohu dalších faktorů, a to především psychologických ve vztahu k osobnosti nemocného, jeho očekáváním a psychiatrickým komorbiditám. Alternativou neuromodulačních výkonů na hlubokých mozkových struktur může být stimulace motorického kortexu, která je považována za bezpečnější, snadnější a pravděpodobně i účinnější u některých nemocných (například centrální bolest po cévní mozkové příhodě).

9.5 Literatura

1. Andy OJ. Thalamic stimulation for chronic pain. *Appl Neurophysiol* 1983; 46: 116 - 123.
2. Bhatia R, Dalton A, Richards M, Hopkins C, Aziz T, Nandi D. The incidence of deep brain stimulator hardware infection: the effect of change in antibiotic prophylaxis regimen and review of the literature. *Br J Neurosurg* 2011; 25: 625-631.
3. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, Aziz TZ. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 515-9.
4. Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL. Long-term Outcomes of Deep Brain Stimulation for Neuropathic Pain. *Neurosurgery* 2013; 72: 221 - 30.
5. Bosch DA. Stereotactic rostral mesencephalotomy in cancer pain and deafferentation pain. *J Neurosurg* 1991; 75: 747 - 51.
6. Coffey RJ. Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review. *Pain Med* 2001; 2: 183-92.
7. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucher JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 952 – 970.
8. Crue BL, Lasby V, Kenton B, Felsoory A. Needle scope attached to stereotactic frame for inspection of cisterna magna during percutaneous radiofrequency trigeminal tractotomy. *Appl Neurophysiol* 1976 - 77; 39: 58 - 64.
9. Dvořák P, Dvořák M. Stereotactic hypophysectomy for breast cancer. *Acta Univ Olomouc Fac Med* 1987; 117: 177 – 180.
10. Fergusson JD, Hendry WF. Pituitary irradiation in advanced carcinoma of the prostate. Analysis of 100 cases. *Brit J Urol* 1971; 43: 514 - 9.
11. Foltz EL, White LE. Pain „relief“ by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 1962; 19: 89 – 100.
12. Fountas KN, Lane FJ, Jenkins PD, Smith JR. MR-based stereotactic mesencephalic tractotomy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004; 82: 230-4.
13. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 2003; 52: 1095-9.
14. Gabriel EM, Nashold BS. History of spinal cord stereotaxy. *Neurosurgery* 1996; 85: 725 – 731.
15. Gorecki JP. Thalamotomy for cancer pain. Part I. An overview. In Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery.* New York: McGraw Hill; 1998., s. 1431-1441.
16. Gybels J, Kupers R. Deep brain stimulation in the treatment of chronic pain in man: where and why? *Neurophysiol Clin* 1990; 20: 389-98.
17. Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 2006; 125: 188-96.

18. Hariz MI, Bergenheim AT. Thalamic stereotaxis for chronic pain: ablative lesion or stimulation? *Stereotact Funct Neurosurg* 1995; 64: 47-55.
19. Hécaen H, Talairach J, David M, Bell MB. Coagulations limitées du thalamus dans les algies du syndrome thalamique. *Rev Neurol* 1949; 11: 917 - 31.
20. Higgings, ES., George, MS. *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2009.
21. Hitchcock ER. Stereotactic spinal surgery. A preliminary report. *J Neurosurg* 1969; 31: 386 – 392.
22. Hitchcock ER, Teixeira MJ. Pontine stereotactic surgery and facial nociception. *Neurol Res* 1987; 9: 113 - 7.
23. Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by Naloxone. *Science* 1977; 197: 183- 185.
24. Hosobuchi Y, Adams J, Rutkin B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 1973; 29: 158 – 61.
25. Houdek M. *Neuromodulace*. Praha: Grada Publishing; 2007.
26. Jeanmonod D, Werner B, Morel A, Michels L, Zadicario E, Schiff G, Martin E. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 2012; 32(1): E1.
27. Kanpolat Y. Percutaneous destructive pain procedures on the upper spinal cord and brain stem in cancer pain: CT-guided techniques, indications and results. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2007; 32: 147-73.
28. Kanpolat Y, Ayar S, Caglar S. Diametral measurements of the upper spinal cord for stereotactic procedures : experimental and clinical study. *Surg Neurol* 1995; 43: 478 - 83.
29. Kanpolat Y, Ugur HC, Ayten M, Elhan AH. Computed tomography-guided percutaneous cordotomy for intractable pain in malignancy *Neurosurgery* 2009; 64(Suppl 3): 187-93.
30. Kumar K, Toth C, Nath RK. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 736-46.
31. Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, Broggi G, Cortelli P, Montagna P, May A, Juergens T, Cordella R, Carella F, Bussone G. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 787-97.
32. Levin AB, Katz J, Benson RC, Jones AG. Treatment of pain of diffuse metastatic cancer by stereotactic chemical hypophysectomy: long term results and observations on mechanism of action. *Neurosurgery* 1980; 6: 258-62.
33. Levy R, Deer TR, Henderson J. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician* 2010; 13: 157-165.
34. Liščák R, Vladyka V. Radiochirurgická hypofysektomie u bolestivých kostních metastáz karcinomu prsu. *Čas Lék Čes* 1998; 137: 154 – 7.
35. Mallory GW, Abulseoud O, Hwang SC, Gorman DA, Stead SM, Klassen BT, Sandroni P, Watson JC, Lee KH. The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1025-31.
36. Mayanagi Y, Bouchard G. Evaluation of stereotactic thalamotomies for pain relief with reference to pulvinar intervention. *Appl Neurophysiol*. 1976-1977; 39: 154-7.

37. Mazars G, Merienne L, Cioloca C. Control of dyskinesias due to sensory deafferentation by means of thalamic stimulation. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980; 30: 239-43.
38. Mazars G, Roge R, Mazars Y. Stimulation of the spinothalamic fasciculus and their bearing in the pathophysiology of pain. *Rev Neurol* 1960; 103: 136 – 8.
39. McGirt MJ, Villavicencio AT, Bulsara KR, Gorecki J. MRI-guided frameless stereotactic percutaneous cordotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 53-63.
40. Mundinger F, Salomão JF. Deep brain stimulation in mesencephalic lemniscus medialis for chronic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980; 30: 245-58.
41. Nádvorník P, Fröhlich J, Sramka M. [Spinal cord stereotaxy for the treatment of pain]. [Article in Slovak] *Cesk Neurol Neurochir.* 1972; 35: 298-301.
42. Nádvorník P. *Stereotaktická neurochirurgia.* Martin: Osveta; 1973
43. Nizard J, Raoul S, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 2012; 14: 237-46.
44. Owen SL, Green AL, Nandi DD, Bittar RG, Wang S, Aziz TZ. Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochir* 2007; 97(Suppl): 111-116.
45. Pereira E, Nandi D, Aziz T. Deep brain stimulation – an underused panacea. *ACNR* 2008; 4: 20 – 24.
46. Pinsker MO, Bartsch T, Falk D, Volkmann J, Herzog J, Steigerwald F, Diener HC, Deuschl G, Mehdorn M. *Zentralblatt Neurochir* 2008; 69: 76-9.
47. Rand RW, Bauer RO, Smart CR, Janetta PJ. Experiences with percutaneous stereotaxic cryocordotomy. *Bull Los Ang Neurol Soc* 1965; 30: 142-47.
48. Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E8.
49. Rezai AR, Lozano AM. Deep brain stimulation for chronic pain. In Burchiel K, Rast J (Eds). *Surgical management of pain.* Thieme: New York; 2002, 565 – 74.
50. Richardson DE, Akil H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part I. Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg* 1977; 47: 178 - 183.
51. Rokyta R, Fricová J. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiol Res* 2012; 61 Suppl 2: S23-31.
52. Rokyta R., Kršiak M., Kozák J.(eds). *Bolest.* Praha:Tigis; 2006.
53. Sano K. Neurosurgical treatment of pain - a general survey. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 38(Suppl): 86 - 96.
54. Shieff C, Nashold BS Jr. Stereotactic mesencephalotomy. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 825-39.
55. Siegfried J. Intracerebral neurosurgery in the treatment of chronic pain. *Praxis (Bern 1994)* 1998; 87: 314-7.
56. Slavin KV. Technical aspects of peripheral nerve stimulation: hardware and complications. *Prog Neurol Surg* 2011; 24: 189 – 202.
57. Spooner J, Yu H, Kao C, Sillay K, Konrad P. Neuromodulation of the cingulum for neuropathic pain after spinal cord injury. Case report. *J Neurosurg* 2007; 107: 169-72.

58. Sweet WH Central mechanisms of chronic pain (neuralgias and certain other neurogenic pain). *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1980; 58: 287 - 303.
59. Tasker RR. Stereotaxic surgery. In: Wall PD, Melzack R(eds) *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984: 639 - 655.
60. Tasker RR. Thalamotomy. *Neurosurgery Clin North Am* 1990; 1: 841 – 864.
61. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401.
62. Vogt BA, Rosene DI, Pandya D. Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. *Science* 2004; 199: 205 – 9.
63. Vrba I. Historie chirurgie bolesti. *Bolest* 2004; 3: 173 – 176.
64. Wilkinson HA, Davidson KM, Davidson RI. Bilateral anterior cingulotomy for chronic non cancer pain. *Neurosurgery* 1999; 45: 1129 – 34.
65. Yen CP, Kung SS, Su YF, Lin WC, Howng SL, Kwan AL. Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 886 – 90.
66. Yen CP, Kuan CY, Sheehan J, Kung SS, Wang CC, Liu CK, Kwan AL. Impact of bilateral anterior cingulotomy on neurocognitive function in patients with intractable pain. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 214-9.
67. Yoshii N, Fukuda S. Effects of unilateral and bilateral invasion of thalamic pulvinar for pain relief. *Tohoku J Exp Med* 1979; 127: 81-4.
68. Young RF, Chambi VI. Pain relief by electrical stimulation of the periaqueducal and periventricular gray matter. Evidence for non opioid mechanism. *J Neurosurg* 1987; 66:364-371.
69. Zlatoš J, Čierny G, Nádvorník P. A contribution to the topometry of the spinal cord. *Confín Neurol* 1971; 33: 342 – 349.