

Jsou nemotorické projevy Parkinsonovy nemoci indikací k léčbě pomocí hluboké mozkové stimulace subthalamických jader?

ANO

Standardním způsobem testování efektivity této léčby jsou změny v motorických subškálách UPDRS; a to při úzu indikace hluboké mozkové stimulace (DBS) až po vyčerpání možností farmakologické léčby. V takovéto situaci motorická symptomatika (ON-OFF fluktuační, dyskineze, freezing, porucha chůze, pády) natolik dominuje klinickému obrazu, že tzv. nemotorické příznaky jsou vnímány jako druhotné. Naopak, nemotorické (nikoliv premotorické) příznaky mnohdy obtěžují pacienta více a výrazněji než motorické ve stadiu, kdy lze léčbou dosáhnout ještě uspokojivé kompenzace motorických příznaků, nebo když se fluktuační teprve primomanifestují. Z tohoto důvodu se pravděpodobně o ovlivnění nemotorických příznaků pomocí DBS donedávna diskutovalo jen okrajově.

Situace se určitým způsobem změnila poté, co byly v roce 2013 publikovány výsledky tzv. EARLYstim studie [1]. V této multicentrické studii bylo sledováno 251 pacientů ve stadiu „počínajících motorických komplikací“. U 124 pacientů byla provedena implantace systému DBS, u 127 bylo pokračováno v medikamentózní léčbě. Klíčovým kritériem k zařazení byly tyto parametry: „trvání nemoci 4 roky a déle“ a zároveň „přítomnost fluktuační a dyskineze po dobu nejméně tří let“. Hlavním hodnotícím kritériem v EARLYstim studii byla změna celkového skóre dotazníku PDQ-39, který je složen z osmi domén: Pohyblivost a Běžné denní činnosti jsou jednoznačně motorické (16 odpovědí), domény Emoční, Kognitivní funkce a Tělesný dyskomfort jsou jednoznačně nemotorické (13 odpovědí); Stigmatizace, Sociální podpora a Komunikační funkce jsou nazývány holistické [2]. Tak jako tak, poměr odpovědí v definovatelných doménách je téměř vyrovnaný (16 : 13 ve prospěch motorických domén). Autoři studie EARLYstim ve svém závěrečném reportu konstatovali statisticky významné zlepšení celkového skóre dotazníku PDQ-39 ve skupině pacientů léčených

DBS ve srovnání s pacienty léčenými medikamentózně. Autoři v diskuzi konstatovali *signifikantní zlepšení nemotorických domén, tedy „nemotorických příznaků“ ve skupině pacientů léčených pomocí DBS*. Výsledky celé studie podrobili o půl roku později další důkladné analýze Deuschl s Agidem [3], kteří ještě více do detailu rozebrali efekt DBS v jednotlivých doménách PDQ-39 a dokumentovali jej novým názorným pavučinovým grafem. Na závěr své analýzy nejen uvedli, že studie přinesla koherentní důkazy o efektivitě léčby pomocí DBS subthalamických jader ve všech důležitých motorických, nemotorických i holistických doménách, ale zmínili se i o možnosti pozitivního ovlivnění průběhu nemoci jako takové.

Pravděpodobně právě tato sekundární analýza výsledků studie EARLYstim podnítila studijní skupinu zaměřenou na kontrolu nemotorických příznaků Parkinsonovy nemoci (IPMDS Non-Motor Symptoms Study Group) k designu rychlé, „registrované“, tedy vlastně retrospektivní studie zaměřené na krátkodobý a střednědobý efekt DBS na nemotorické příznaky [4]. Na rozdíl od studie EARLYstim byly v tomto protokolu kalkulovány průměry intraindividuálních rozdílů skóre škály NMSS (Non-Motor Symptoms Scale) znázorněné opět pomocí pavučinového grafu. I v této retrospektivní studii byl pozitivní efekt DBS na nemotorické funkce přesvědčivě prokázán, byť populace zařazená do této studie se lišila od populace ve studii EARLYstim, a i k designu této retrospektivní studie lze mít nepochybně četné výhrady.

Můžeme tedy v současné době říci, že existuje solidní, na důkazech založená evidence efektivity léčby nemotorických příznaků pomocí DBS? Domnívám se, že ano. Výše uvedené dvě studie tomuto faktu minimálně velmi silně nasvědčují, jak opatrně konstatuje i přehled publikovaný na jaře roku 2015 [5]. Lze ale v současné době říci, že nemotorické příznaky „*per se*“ jsou indikací k léčbě pomocí DBS? To, obávám se, není



prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.
Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc

otázka, na kterou můžeme jednoznačně odpovědět. Primárně asi nelze separovat příznaky motorické od nemotorických, zejména při léčbě pomocí DBS. Otázka by tedy měla znít: Jsou izolované nemotorické příznaky Parkinsonovy nemoci indikací k léčbě DBS? Tady se pochopitelně ocitáme na velmi tenkém ledě, neboť přítomnost nemotorických příznaků není (alespoň zatím) dostatečným podkladem k definitivní klinické diagnóze Parkinsonovy nemoci. Patrně lze spíše otázku transformovat do jiného, odpověditelného znění: Má být léčba pomocí DBS volena i v případě takového stadia Parkinsonovy nemoci, kdy mohou nemotorické příznaky převažovat a pacienta obtěžovat více než příznaky motorické? Pravděpodobně můžeme odpovědět ANO, byť se Marwan Hariz (londýnský neurochirurg specializovaný na DBS a mimořádně nadaný glosátor neurovědního dění) ještě před třemi lety stávil k této možnosti spíše rezervovaně [6].

Literatura

- Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Eng J Med* 2013;368(7):610–22.
- Hagell P, Nilsson MH. The 39-item Parkinson's disease Questionnaire (PDQ-39): is it a unidimensional construct? *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2(4):205–14.
- Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013;12(10):1025–34.
- Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stim* 2016;9(1):78–85.
- Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Nonmotor symptoms and subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2015;8(2):83–91.
- Hariz M. Early surgery for Parkinson's disease? Maybe, but not just yet. *Lancet Neurol* 2013;12(10):938–9.