

**Lek. Stanisław Szlufik**

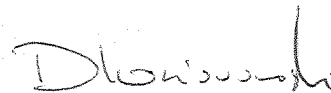
**„Głęboka stymulacja mózgu i jej wpływ na postęp choroby Parkinsona  
w obserwacji długoterminowej”**

**„The impact of deep brain stimulation on Parkinson’s disease  
progression in long-term evaluation”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

**Promotor: Dr hab. n. med. Dariusz Koziński**

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

# Streszczenie

## Wstęp

Choroba Parkinsona (PD) jest schorzeniem neurodegeneracyjnym powodującym postępujące zaburzenia ruchowe, spośród których głównymi objawami są spowolnienie ruchowe, drżenie, sztywność i hipokinezja, ale wraz z jej postępem mogą występować także nasilające się zaburzenia poznawcze, które mogą znacznie pogarszać samodzielność chorych. Spowolnienie ruchowe będące głównym objawem ruchowym może dotyczyć nie tylko mięśni kończyn czy mięśni osiowych, ale także mięśni gałkoruchowych, co może przekładać się na spowolnienie ruchów gałek ocznych. Zaburzeniami ruchowymi znacznie upośledzającymi jakość życia osób z chorobą Parkinsona są także zaburzenia postawne i zaburzenia chodu, które poprzez stopniowe nasilanie się wraz z postępem choroby, mogą znacząco pogorszyć ogólny stan zdrowia chorych.

Głęboka stymulacja mózgu (DBS) to obecnie jedna z najbardziej rozwijających się metod leczenia choroby Parkinsona, stosowana głównie u pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby, wpływająca zarówno na zaburzenia ruchowe jak również pozaruchowe. W tej grupie chorych korzystny wpływ na zmniejszenie zaburzeń ruchowych oraz poprawę jakości życia ma zastosowanie obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (DBS STN), które poza wpływem na objawy choroby umożliwia także zmniejszenie dobowej dawki leczenia dopaminergicznego oraz nie wpływa w znaczący sposób na zaburzenia poznawcze. Korzystny efekt działania DBS STN udowodniony został w wielośrodkowych badaniach randomizowanych, jednakże nie potwierdzono dotychczas wpływu DBS STN na tempo naturalnej progresji choroby (a jedynie na jakość życia i zmniejszenie objawów choroby), co wykazywano w badaniach na modelach zwierzęcych.

## Cele pracy

Celem badań była ocena tempa progresji PD u pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, poddanych leczeniu operacyjnemu przy zastosowaniu obustronnej głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego w porównaniu z grupą chorych leczonych najlepszą dostępną terapią farmakologiczną. Dodatkowe zadanie badawcze stanowiło również określenie potencjalnych biomarkerów pozwalających na ocenę postępu choroby.

## Material i metodyka

Badania przeprowadzono w grupie 54 osób (25 kobiet, 29 mężczyzn) z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona zdiagnozowaną na podstawie międzynarodowych kryteriów

United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB). Wszyscy pacjenci musieli również spełnić kryteria CAPSIT-PD umożliwiające ich kwalifikację do obustronnego zabiegu DBS STN.

Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup:

1/ grupa leczona farmakologicznie (grupa BMT): 20 pacjentów (średni wiek 56,7 lat, 11 kobiet, 9 mężczyzn) ocenianych trzykrotnie w okresach ok.  $9\pm 2$ -miesięcznych, którzy leczeni byli przez cały okres badania tylko najlepszą możliwą farmakoterapią. Jest to grupa kontrolna do grupy badanej.

2/ grupa leczona operacyjnie (grupa DBS): 20 pacjentów (średni wiek 51,1 lat, 8 kobiet, 12 mężczyzn) ocenianych jednokrotnie przed zabiegiem operacyjnym, następnie poddanych zabiegowi obustronnej stymulacji jąder niskowzgórzowych (DBS STN) oraz ocenianych dwukrotnie w okresach ok.  $9\pm 2$ -miesięcznych po DBS STN. Jest to grupa badana celem oceny krótkoterminowego wpływu DBS na tempo progresji PD.

Dodatkową podgrupę badania stanowiła trzecia grupa:

3/ grupa pooperacyjna (grupa POP): 14 lub 15 chorych (w zależności od możliwości wykonywanych testów parametrycznych w poszczególnych składowych projektu badawczego), którzy poddani byli wcześniej zabiegowi DBS STN (mediana czasu po operacji wynosiła 30 miesięcy), których oceniano trzykrotnie w okresach ok.  $9\pm 2$ -miesięcznych. Jest to grupa badana celem oceny długoterminowego wpływu DBS na tempo progresji PD.

Wszyscy pacjenci podczas każdej wizyty w każdej z faz leczenia (na lekach lub bez leków tzn BMT-ON/BMT-OFF oraz na włączonym lub wyłączonym DBS tzn DBS-ON/DBS-OFF) poddani zostali ocenie w skali UPDRS, testach neuropsychologicznych badaniu okulografii, badaniach posturograficznych (na platformie TecnoBody Prokin-M-line) oraz testach równoważnych.

W badaniach przeprowadzonych w ramach projektu wykonano analizy statystyczne z użyciem złożonego modelu liniowego, z zastosowaniem oprogramowania LME4 (wersja 1.1) – analizowano wyniki skali UPDRS i testów neuropsychologicznych jak również parametry okulografii, posturografii i testów równoważnych w poszczególnych fazach leczenia we wszystkich trzech grupach badanych pomiędzy sobą jak również w porównaniu między grupami i w odniesieniu do kolejnych wizyt celem oszacowania potencjalnej zmiany przyrostu zmian w grupach DBS i POP w stosunku do grupy BMT.

## Wyniki

W grupie BMT na podstawie oceny w skali UPDRS III wykazano stopniową progresję PD (średni przyrost UPDRS III pomiędzy poszczególnymi wizytami wyniósł 4,7pkt,  $p < 0,05$ ) podczas gdy tempo progresji choroby w grupie DBS początkowo było szybsze (przyrost 8,8pkt pomiędzy wizytą przed- i pooperacyjną DBS,  $p < 0,001$ ) a w kolejnej obserwacji znacząco mniejsze (przyrost 2,2pkt pomiędzy dwoma wizytami pooperacyjnymi W2 i W3,  $p > 0,05$ ). W grupie POP również obserwowano wolniejszy przyrost UPDRS III w stosunku do grupy BMT (3,5pkt pomiędzy W1 i W2 oraz 4,2pkt pomiędzy W2 i W3,  $p > 0,05$ ).

W grupach badanych przeprowadzono korelację pomiędzy UPDRS III oraz badaniami okulograficznymi celem oceny sakadometrii jako potencjalnego biomarkera postępu PD – wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy UPDRS III oraz badaniem odruchowych sakad poziomych w fazie ON ( $p < 0,05$ ). Wykonano również porównania wyników badań okulograficznych we wszystkich grupach badanych i wykazano brak istotnego narastania latencji, amplitudy i prędkości odruchowych sakad poziomych w grupie BMT. W grupie DBS obserwowano (tak jak w UPDRS III) istotne zmiany parametrów ruchów sakadycznych podczas pierwszej wizyty pooperacyjnej W2 grupy DBS w fazie OFF (zwiększenie latencji, redukcja amplitudy i prędkości sakad,  $p < 0,05$ ) w stosunku do wizyty przedoperacyjnej (W1) przy jednoczesnym braku wyraźnych zmian pomiędzy wizytami W2 i W3 ( $p > 0,05$ ). Stwierdzono także istotny wpływ DBS na parametry odruchowych sakad poziomych – porównanie fazy DBS-ON i DBS-OFF wyraźnie wykazało poprawę parametrów sakad w obu grupach pooperacyjnych ( $p < 0,05$ ), czego nie obserwowano u chorych leczonych jedynie farmakoterapią doustną ( $p > 0,05$ ).

U chorych ze wszystkich grup badanych wykonano ocenę zaburzeń równowagi i chodu. Analiza wyników posturografii w fazie OFF wykazała nieistotną statystycznie poprawę w zakresie statycznych zaburzeń postawnych podczas pierwszej oceny pooperacyjnej chorych w grupie DBS, przy jednoczesnym istotnym statystycznie pogorszeniu parametrów stabilności postawy (prędkość odchylenia środka ciężkości przód-tył i bocznie-przyśrodkowo, perimetr i pole elipsy) podczas drugiej wizyty pooperacyjnej (W3) w porównaniu do pierwszej wizyty pooperacyjnej (W2) zarówno przy oczach zamkniętych, jak również otwartych ( $p < 0,05$ ). Podobnych zależności (wyraźnego przyrostu parametrów posturografii) nie obserwowano w grupie BMT i grupie POP ( $p > 0,05$ ). Analiza parametrów zaburzeń równowagi podczas pierwszej wizyty pooperacyjnej (W2) w grupie DBS również wykazała poprawę parametrów równowagi podczas chodu w testach TUG, DT-TUG oraz TWT ( $p < 0,05$ ) przy jednoczesnej deterioracji parametrów podczas kolejnej wizyty (W3) w tej grupie ( $p > 0,05$ ). Takich zmian

parametrów w poszczególnych testach nie obserwowano w grupie BMT i grupie POP ( $p > 0,05$ ). Analiza wpływu DBS na zaburzenia równowagi i chodu wykazała istotny wpływ zastosowanego leczenia operacyjnego w jego wczesnej fazie (istotna poprawa tylko podczas pierwszej wizyty pooperacyjnej W2), z następczym pogorszeniem parametrów równowagi podczas kolejnej wizyty pooperacyjnej (W3) ( $p < 0,05$ ).

Wpływ DBS STN na zaburzenia poznawcze jako istotne zaburzenia pozaruchowe w PD również został przeanalizowany – wykazano istotne pogorszenie funkcji wykonawczych, głównie w zakresie fluencji słownej we wczesnym okresie pooperacyjnym (W2) ( $p < 0,05$ ) oraz pogorszenie funkcji uwagowych i pamięci roboczej w późniejszym okresie pooperacyjnym (W3) w grupie DBS. Obserwowano także istotne pogorszenie uczenia się i procesów pamięciowych w pierwszym okresie pooperacyjnym (W2) w grupie DBS ( $p < 0,05$ ), ale także w obserwacji długoterminowej w grupie POP (W3/W2). Ocena zaburzeń depresyjnych wykazała istotną statystycznie poprawę ( $p < 0,05$ ) we wczesnym okresie pooperacyjnym (W2) w grupie DBS, podczas gdy w grupie BMT obserwowano istotne nasilenie zaburzeń nastroju (W2/W1,  $p < 0,05$ ).

## **Wnioski**

1. DBS STN ma neuromodulacyjny wpływ na tempo progresji choroby Parkinsona, co udowodniono na podstawie istotnych statystycznie zmian w grupie DBS, nie obserwowanych w grupie BMT zarówno w ocenie na podstawie skali UPDRS III jak również w testach parametrycznych (okulografia posturografia, testy równoważne).
2. DBS STN w pierwszym okresie pooperacyjnym ma wpływ na przyspieszenie postępu PD, po czym po kolejnych miesiącach dochodzi do stopniowej stabilizacji stanu neurologicznego (UPDRS III).
3. DBS STN ma istotny wpływ na zaburzenia równowagi i chodu u pacjentów z PD w pierwszych 18 miesiącach po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym – początkowo poprawia parametry równowagi statycznej i dynamicznej, ale w kolejnych miesiącach może wystąpić ich znaczne nasilenie, nie obserwowane w grupie leczonej farmakologicznie.
4. DBS STN ma wpływ na nasilenie zaburzeń poznawczych (w stosunku do grupy leczonej farmakologicznie) we wczesnym okresie pooperacyjnym głównie w zakresie fluencji słownej, uczenia się i procesów pamięciowych oraz w późniejszym okresie pooperacyjnym głównie w zakresie funkcji uwagowych i pamięci roboczej.

5. Okulografia jest potencjalnym biomarkerem zarówno stopnia nasilenia zaburzeń ruchowych u pacjentów z PD (koreluje z wynikami UPDRS III), jak również tempa progresji choroby u osób leczonych farmakologicznie i leczonych operacyjnie.