

Peaaju süvastimulatsiooni kasutamine Parkinsoni tõve varases staadiumis

Peaaju süvastimulatsioon (PSS) (ingl *deep brain stimulation, DBS*) on ravi-meetod, kus aju süvatumade tööd moduleeritakse püsivalt ajukoosse implanteeritud elektrootide ja naha all paikneva neurostimulaatori kaudu kõrgsageduslike elektriliste impulssidega.

2013. aasta mai lõpus toimus Saksamaal Düsseldorfis peaaju süvastimulatsiooni kasutamise 25. aastapäevale pühendatud konverents „International Conference on Deep Brain Stimulation – 25 years“. Kohtusid maailma juhtivad spetsialistid, et käsitleda selle meetodi rakendamise seotud meditsiinilisi ja eetilisi probleeme ning anda ülevaade ajukoosse stimulatsiooni teoreetilistest alustest ja kasutusvõimalustest. Arenenud maades on PSS nüüdseks saanud laialt kasutatavaks ravimeetodiks liigutushäirete korral, vaatamata sellele et tegemist on kuluka ning väga töömahuka tehnoloogiaga. Meetodi kasutusnäidustuste laienedes ja tehnoloogia arenedes on ka rikkastes riikides probleemiks tõusnud kulutuste õiglane jaotumine alahooldatud haigete seas ja niigi ülekoormatud tervishoiusüsteemis.

PSS-meetodit kasutati alul Parkinsoni tõve treemori korral, kuid peagi laienes see mitmete teiste liigutus- ja psüühikahäirete raviks ning praeguseks on eri näidustustel maailmas tehtud üle 100 000 PSS-operatsiooni. Parkinsoni tõve kirurgilise ravi eesmärgiks PSSi korral on vähendada neuronaalet aktiivsust subtaalamilises tuumas, *globus pallidus internus*'es või talamuses. Kõige enam on kasutust leidnud subtaalamilise tuuma stimulatsioon. Ravistandardiks olevat levodopa-preparaatide tarvitamist on PSSi

järel võimalik oluliselt vähendada või mingiks perioodiks hoopiski katkestada.

Vaatamata laialdasele kasutusele ei ole praegugi selged pikaajalise, s.t aastaid kestva PSSi toime paljud aspektid. Teada on, et elektriimpulsside toimet tekivad ajus püsivad morfoloogilised ja funktsionaalsed muutused vahetus stimulatsioonialas ja ka elektrootidest eemal asuvates piirkondades. Osutatud on ka sellele, et pikaajasele elektristimulatsiooni tulemusena võivad tekkida ajukoos kohastumised, mille olemust ei osata praegu hinnata. Närvrakkude hukkumise mehhanisme Parkinsoni tõve korral on uuritud üle 30 aasta, kuid meil puudub ka praegu arusaam dopaminergiliste rakkude progresseeruva degeneratsiooni põhjuste kohta. Neurostimulatsioon ei sekku ilmselt Parkinsoni tõve tekkes osalevatesse teadaolevatesse molekulaarsetesse mehhanismidesse (vabade radikaalide teke *substantia nigra*'s, troofiliste faktorite sünteesi vähenemine astrotsüütides, mitokondrite töö häire või alfasünukleini akumulatsioon).

Me ei tea, missugused on peaaju süvastruktuuride elektrilise püsistimulatsiooni kognitiivsed, psüühiaatilised ja käitumuslikud kaugtagajärjed. On leitud, et kuigi Parkinsoni tõve motoorsed avaldused PSSi toimet paranevad, võivad patsientidel tekkida selle asemel vastuootusi sotsiaalse adaptatsiooni probleemid. PSSi kasutamisel psüühiaatilistel haigetel on võimalik aju töö häirumine väljaspool stimuleerimiseks valitud sihtmärke ning vähemalt teoreetiliselt on võimalik funktsiooni paranemine ka n-ö üle normi.

Mitmes konverentsi ettekandes käsitleti PSSi näidustusi. PSS on kõikjal maailmas näidustatud Parkinsoni tõve, perekondliku essentsiaalse treemori ja raskete

düstooniate raviks. Parkinsoni tõve korral on PSS olnud näidustatud just haiguse hilisemas staadiumis, kus levodopast tingitud väljendunud motoorsed kõrvalnähud ei ole enam ravimitega leevendatavad. Subtaalamilise tuuma stimulatsioon mõjub kõikidele peamistele Parkinsoni tõve sümptomitele, vähendab motoorikahäiret ning suurendab haigete aktiivsust igapäevases elus. Kirurgilise ravi tulemusena väheneb levodoparavi kõrvaltoimena tekkinud düskineesiate ehk vastutahteliste liigutuste kestus ja raskus ning lüheneb nn *off*-perioodi kestus. Toodi esile, et kõige enam sõltub PSS-ravi tulemuslikkus ravitavate patsientide õigest valikust. Senine kogemus näitab, et ravitulemused on halvemad raske kognitiivse häirega ning väljendunud depressiooniga Parkinsoni tõve haigetel.

Kuivõrd PSSi toimet saab tagasi pöörata, on meetod leidnud nüüdseks tõendus põhiselt kasutust ka ravimiresistentse depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire korral. Lisaks sellele selgitatakse PSSi kasutusnäidustusi teatud epilepsia vormide, söömishäirete ja veel mitmete teiste haiguslike seisundite raviks.

PSSi varane kasutamine Parkinsoni tõve korral

Seni on subtaalamilise tuuma süvastimulatsiooni Parkinsoni tõve korral rakendatud keskmiselt 12 aastat pärast haiguse ilmnemist, mil patsiendid on umbes 60 aastat vanad. Seejärel saadakse püsiv positiivne ravitoime järgneva 10 aasta kestel. Kuivõrd haiguse ilmnemise esimestel aastatel on seda raske eristada sekundaarse parkinsonismi variantidest ning esmane ravi dopamiini agonistidega on ka piisavalt toimiv, siis pole varane kirurgiline ravi olnud põhjendatud. Subtaalamilise neurostimulat-

siooni rakendamine Parkinsoni tõve varastes staadiumides oleks aga ilmselt motoorseid komplikatsioone ennetava toimega ning aitaks nende teket edasi lükata. Seni on avaldatud kuue prospektiivse mitmekeskuselise juhuslikustatud-kontrollitud uuringu tulemused, milles on võrreldud subkalaamilise tuuma neurostimulatsiooni kas parima medikamentoosse ravi või *globus pallidus*'e seesmise segmendi neurostimulatsiooni tulemustega. Nendest ilmneb, et subkalaamilise tuuma PSS parandab nn *off*-perioodis liikumisvõimet 35–50% võrra ning nn *on*-perioodis vähenesid düskineesiad 40–60% võrra (1–3).

Hiljuti avaldatud EARLYSTIM-uuringus püstitati küsimus, kas siis, kui PSS-ravi alustada Parkinsoni tõve varasemas haigusstaadiumis, on ravitulemus parem (4). Uuringusse võeti 251 patsienti haiguse kestusega vähemalt 4 aastat, kel oli hea levodopa raviefekt ning fluktuatsioonid ja düskineesiad esinenud mitte üle 3 aasta. Keskmise haiguse kestus 7,5 aastat PSSi alustamisel oli oluliselt väiksem võrreldes kõikide varasemate uuringutega. Patsiendid juhuslikustati kas kahepoolse subkalaamilise tuuma neurostimulatsiooni rühma või parima medikamentoosse ravi rühma.

Uuringus oli esmatähtsaks seatud ravitoime elukvaliteedile (hinna-tuna Parkinsoni tõvele spetsiifilise elukvaliteediküsimustiku PDQ-39 alusel). Selgus, et 2aastase jälgimisperioodi kestel oli elukvaliteet oluliselt parem PSSi-rühmas. Samas pole teada, kas haiguse varajases staadiumis tekkivate fluktuatsioonidega patsientidel säiliks elukvaliteedis peegelduv haiguse parem kulg ka hilisemates staadiumides, 11–14 aasta möödudes.

Varasematest uuringutest on teada, et neurostimulatsioonravi korral on suitsiidirisk mõnevõrra suurem kui Parkinsoni tõve korral üldiselt. Selle uuringu alusel oli suitsiide või suitsiidikatseid medikamentoosse ravi rühmas 3 ning

PSSi-rühmas 4. See ei näita siiski PSSi spetsiifilist toimet, vaid osutab pigem asjaolule, et kirurgilisest ravist huvitatud patsientide hulgas on ka suurem suitsidaalsus. See on tähelepanu vääri ja oluline EARLYSTIM-uuringu tulemus, mida tuleks arvestada patsientide valimisel PSS-raviks ja ka nende hilisemal käsitlemisel.

Uuringus analüüsiti ka kirurgilise raviga kaasnevat riski, kuivõrd see võib osutada stimulatsioonravi kasutamist piiravaks teguriks. Kokkuvõtvalt näitasid EARLYSTIM-uuringu tulemused, et kui PSS-ravi alustada haiguse varasemas staadiumis, on tüsistusi vähem. Subkalaamilise tuuma neurostimulatsioon Parkinsoni tõve varases staadiumis on teaduslikult põhjendatud ning edaspidi võib see muuta haiguse ravitaktikat tervikuna, lükates edasi levodopa ravist tingitud komplikatsioonide tekke.

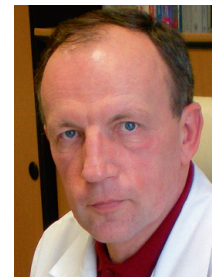
Parkinsoni tõve hilisstaadiumi iseloomustab levodoparesistentne dementsussündroom, hallutsinatsioonid ja kukkumised, mis ei allu ka neurostimulatsiooni toimele. Oluline oleks haiguse kulgu aeglustades nende teket edasi lükata. On võimalik, et kestev subkalaamilise tuuma kõrgsageduslik stimulatsioon ei vähenda mitte ainult motoorseid sümptomeid, vaid ka dopaminergiliste rakkude surma, aeglustades sel viisil haiguse progresseerumist. Veenvat kliinilist kinnitust kirurgilise ravi neuroprotektiivsele hüpoteesile siiski veel pole.

Lisaks käsitleti konverentsil peaaegu süvastimulatsiooni eri rakedustega seotud eetilisi ja tervishoiupoliitilisi aspekte, millest peab avalikkust õigel ajal ja objektiivselt teavitama. Iga ravimeetodiga tekib küsimus selle sisulisest väärtusest ning sellest, kas piiratud rahaliste ressursside tingimustes on kasutatav tehnoloogia kättesaadav just neile, kes seda eelkõige vajavad. Uute meditsiiniliste tehnoloogiate kasutamise võimaluste lisandumisel võib tekkida probleem, et eraldi kaitset vajaksid teatud patsiendi-

rühmad, näiteks psüühikahäiretega patsiendid ja lapsed. Alati peab olema esmatähtis abistatava enda selge tahe, välistades inimese ravimise vastu tema tahtmist.

KIRJANDUS

1. Deuschl G, Schupbach M, Knudsen K, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:56–61.
2. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;2:37–44.
3. Schupbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610–22.
4. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013;12:1025–34.



Toomas Asser –
TÜ närvikliinik
toomas.asser@
kliinikum.ee