

МОЖЕТ ЛИ СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА УЛУЧШИТЬ ПОХОДКУ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА? УГЛУБЛЕННЫЙ ОБЗОР

Аскарлов Элёржон Садиралиевич

Alfraganus University, г Ташкент

Email:el_doc.0311@mail.ru

www.doi.org/10.5281/zenodo.10467872

Аннотация

Осевая инвалидность, включающая нарушения походки, широко распространена на поздних стадиях болезни Паркинсона (БП). Изучалось применение эпидуральной стимуляции спинного мозга (СКС) в качестве потенциального вмешательства при нарушениях походки, связанных с БП. Данный обзор посвящен изучению существующей литературы по СКС при БП, оценке ее эффективности, определению оптимальных параметров стимуляции и расположения электродов, изучению потенциального влияния одновременной глубокой стимуляции мозга и предполагаемых механизмов воздействия на походку.

Введение

Осевые двигательные проявления, в частности постуральные проблемы и проблемы с походкой, широко распространены при болезни Паркинсона (БП), особенно на поздних стадиях [1]. Проблемы с походкой, включая застывание походки (ЗП) [2,3], и постуральная нестабильность приобретают все большее значение по мере прогрессирования заболевания. Стандартные фармакологические подходы к лечению БП часто включают заместительную терапию дофамином (ЗТД), включающую леводопу, агонисты дофамина и ингибиторы моноаминоксидазы В. При прогрессирующей БП доступны и более современные вмешательства, такие как глубокая стимуляция субталамического ядра головного мозга (STN-DBS). Хотя ДРТ и STN-DBS могут облегчить трудности с походкой на ранних стадиях БП, эти симптомы часто становятся резистентными к лечению с течением времени, а ДРТ может даже вызывать ПГ [1]. Кроме того, STN-DBS может повлечь за собой различные осложнения [4,5], включая усугубление аксиальных симптомов [6]. Тем не менее, DBS, направленная на педункулопонтинное ядро (PPN), была предложена в качестве средства решения проблем с походкой у пациентов с БП. Однако имеющиеся в литературе данные об этом вмешательстве неубедительны [[7], [8], [9]].

Эпидуральная стимуляция спинного мозга (ССМ), обычно применяемая для облегчения хронической нейропатической боли (например, боли в пояснице или синдрома неудачной операции на спине) [10], недавно привлекла внимание своим потенциалом для облегчения двигательных нарушений и нарушений походки при БП. После первого исследования на грызунах, проведенного Fuentes et al. в 2009 году [11], различные исследования на животных и небольшие исследования на людях изучали потенциальные преимущества СКС при БП. Однако неоднозначность этих исследований обусловлена небольшим объемом выборки, потенциальным эффектом плацебо, вариабельностью показателей и результатов, а также отсутствием долгосрочных двойных слепых клинических исследований, оценивающих полезность СКС для лечения нарушений походки при БП.

В этом всеобъемлющем обзоре представлены результаты исследований, в которых изучалась СКС для лечения нарушений походки при БП, с учетом таких факторов, как расположение электродов, параметры стимуляции, сопутствующие заболевания, такие как боль или постуральные проблемы, а также одновременное применение DBS.

Методы

Был проведен комплексный поиск в PubMed и EMBASE с поисковыми запросами, разработанными совместно со специалистом-библиотекарем. В приложении приведена подробная информация об использованных поисковых запросах. Первоначальный поиск дал 28 записей в PubMed и 64 в EMBASE. Затем проводился скрининг на включение или исключение на основе названия, аннотации и полнотекстовой оценки. Критерии включения включали отчеты об исследованиях с участием пациентов с болезнью Паркинсона (БП), прошедших процедуру эпидуральной стимуляции спинного мозга (ССМ), и включали хотя бы один показатель, связанный с походкой. Ограничения по языку и дате проведения не применялись. Критерии исключения включали статьи, в которых не представлены оригинальные исследования, исследования на животных, исследования с участием исключительно пациентов с атипичным паркинсонизмом или исследования, в которых изучались исключительно альтернативные методы нейростимуляции. Тезисы конференций исключались, если они дублировали данные, уже опубликованные в журнальных статьях. Также проводился поиск дополнительной литературы по изученным исследованиям. Включенные исследования были разделены на две группы в зависимости от эффективности ослепления. Критерии эффективного ослепления включали в себя то, что участники не знали, была ли активна стимуляция спинного мозга (ССС), и не ощущали заметной разницы в парестезии между группами вмешательства и контроля. Кроме того, в случаях, когда непосредственно сравнивались несколько настроек стимуляции, участники не должны были знать о конкретных настройках стимуляции, используемых во время каждой оценки.

Кроме того, было проведено исследование влияния эффективного ослепления, обезболивания, параметров стимуляции, положения электродов и одновременной глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга (STN-DBS) на результаты ходьбы. Учитывая значительную неоднородность результатов исследований, статистический мета-анализ не проводился.

Результаты

В общей сложности было включено 27 работ, описывающих 25 уникальных исследований, из которых двенадцать были отчетами о случаях. Всего в исследованиях приняли участие 103 человека. Из этих 27 исследований эффективная слепая оценка участников была проведена только в трех исследованиях (всего семь пациентов). Кроме того, в 15 исследованиях изучались участники с жалобами на боль и БП, а в 11 - пациенты, которым одновременно проводилась СКС и STN-DBS. В 21 исследовании сообщалось об общих положительных результатах походки, из них в 13 исследованиях участвовали пациенты с жалобами на боль. Эффективное ослепление в исследованиях, включающих тоническую стимуляцию спинного мозга (ССМ), которая часто вызывает парестезию, может быть сложной задачей. Отсутствие ослепления повышает вероятность того, что любое наблюдаемое улучшение походки в результате СКС может

быть отнесено к эффекту плацебо, что потенциально может повлиять на результаты. Из 27 включенных исследований только в трех (с общим числом пациентов семь) было обеспечено эффективное ослепление [[12], [13], [14], [15]]. В большинстве исследований не проводилось прямого сравнения между выключенной и включенной стимуляцией, а вместо этого сравнивались показатели походки до и после имплантации.

В исследовании с участием двух человек двойное ослепление было достигнуто путем сравнения стимуляции ниже порога парестезии с выключенной стимуляцией [13]. Значительных различий в результатах походки между этими двумя условиями не наблюдалось. При сравнении 300 Гц и 60 Гц у четырех пациентов 300 Гц привели к улучшению различных показателей походки, в то время как стимуляция 300 Гц и 60 Гц вызывала парестезию [12,15].

Важно отметить, что 15 исследований включали пациентов с жалобами на боль, что затрудняет исключение опосредованного обезболиванием влияния СКС на походку. Результаты исследований, включавших пациентов с жалобами на боль, были в основном положительными, и только в двух сообщалось об исключительно отрицательных результатах. Однако в исследованиях, включавших пациентов без боли, результаты были более противоречивыми, что позволяет предположить, что обезболивание может, по крайней мере частично, опосредовать вызванное СКС улучшение походки у пациентов с жалобами на боль. Также возможно, что обезболивание может способствовать эффекту плацебо из-за отсутствия ослепления.

Обсуждение

Литература, посвященная стимуляции спинного мозга (ССС) при болезни Паркинсона (БП), включает в себя в основном отчеты о случаях, серии случаев и небольшие открытые наблюдательные или ретроспективные исследования, в которых отсутствует адекватный контроль за эффектом плацебо. Кроме того, в большинстве исследований принимали участие люди, которые проходили процедуру SCS в основном для лечения невропатической боли, что затрудняет выявление первичного эффекта SCS на походку от косвенного эффекта через обезболивание. Опосредованный обезболиванием эффект может быть связан с ухудшением походки из-за боли, снятием ослепления участников после обезболивания или снижением тревожности, что впоследствии улучшает походку. Кроме того, продолжительность наблюдения в целом была короткой, медиана наблюдения составила четыре месяца. Неоднородность результатов и периодов наблюдения еще больше ограничивает сопоставимость исследований. Несмотря на все эти трудности, на основании изученной литературы можно сделать некоторые осторожные выводы.

Параметры стимуляции, по-видимому, влияют на результаты ходьбы у пациентов с БП, которым проводится СКС. Более высокочастотная стимуляция (>200 Гц), по-видимому, улучшает походку более эффективно, чем низкочастотная (<200 Гц). Примечательно, что эта частота превышает типичные 60-200 Гц стимуляции, используемые для СКС при лечении невропатической боли [10], что предполагает различные механизмы, лежащие в основе обезболивания и улучшения походки, вызванного СКС. Ограниченное количество исследований, в которых изучалась импульсная стимуляция, ни одно из них не было слепым, что затрудняет однозначные утверждения о ее

эффективности по сравнению с тонической стимуляцией. Тем не менее, единственное исследование, в котором применялась импульсная стимуляция у безболезненных пациентов с БП, показало положительные результаты. Вариабельность ширины импульса (ШИ) и амплитуды во всех включенных исследованиях не позволяет сделать окончательные выводы об этих параметрах.

Выводы

Стимуляция спинного мозга (ССМ) представляется перспективной для облегчения нарушений походки у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), испытывающих невропатическую боль, хотя результаты для пациентов, не испытывающих боли, неубедительны. Более высокочастотная стимуляция (>200 Гц) кажется более эффективной для улучшения походки, в то время как влияние ширины и амплитуды импульса остается неясным. Электроды преимущественно устанавливались в области T7-T12 или C2-C3, и вопрос о том, приводит ли стимуляция в одной из этих областей к большему улучшению походки, остается неясным. Примечательно, что у пациентов с одновременной глубокой стимуляцией субталамического ядра головного мозга (STN-DBS) эффективность SCS не снижается. Однако эти результаты заслуживают осторожности из-за неоптимального дизайна и недостаточной мощности большинства исследований. Механизм, лежащий в основе улучшения походки, вызванного SCS, вероятно, связан с нарушением аномальных низкочастотных синхронных колебаний, стимуляцией супрасегментарных областей, участвующих в походке, или сочетанием обоих факторов.

References:

- [1] B. Debû, C. De Oliveira Godeiro, J.C. Lino, E. Moro Управление походкой, равновесием и осанкой при болезни Паркинсона *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 18 (2018), p. 23, 10.1007/s11910-018-0828-4 Просмотр статьи Просмотр в ScopusGoogle Scholar
- [2] B.R. Bloem, J.M. Hausdorff, J.E. Visser, N. Giladi Падения и застывание походки при болезни Паркинсона: обзор двух взаимосвязанных эпизодических явлений *Mov. Disord.*, 19 (2004), pp. 871-884, 10.1002/mds.20115 Просмотр статьи Просмотр в ScopusGoogle Scholar
- [3] A.H. Snijders, K. Takakusaki, B. Debu, A.M. Lozano, V. Krishna, A. Fasano, T.Z. Aziz, S.M. Papa, S.A. Factor, M. Hallett Физиология замирания походки *Ann. Neurol.*, 80 (2016), pp. 644-659, 10.1002/ana.24778 Просмотр статьи Просмотр в ScopusGoogle Scholar
- [4] M.S. Okun Глубокомозговая стимуляция при болезни Паркинсона *N. Engl. J. Med.*, 367 (2012), pp. 1529-1538, 10.1056/NEJMc1208070 Просмотр статьи Просмотр в ScopusGoogle Scholar
- [5] P.S. Larson Глубокая стимуляция мозга для лечения двигательных расстройств *Neurotherapeutics*, 11 (2014), pp. 465-474, 10.1007/s13311-014-0274-1 Просмотреть PDFПросмотреть статьюПросмотреть в ScopusGoogle Scholar
- [6] L. Morgante, F. Morgante, E. Moro, A. Epifanio, P. Girlanda, P. Ragonese, A. Antonini, P. Barone, U. Bonuccelli, M.F. Contarino, L. Capus, M.G. Ceravolo, R. Marconi, R. Ceravolo, M. D'Amelio, G. Savettieri Сколько пациентов с паркинсонизмом являются подходящими кандидатами для глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга? Результаты анкетирования *Парк. Relat. Disord.*, 13 (2007), pp. 528-531,

- 10.1016/j.parkreldis.2006.12.013 [Просмотреть PDF](#)[Просмотреть статью](#)[Просмотреть в Scopus](#)[Просмотреть в Google Scholar](#)
- [7] F. Lin, D. Wu, C. Lin, H. Cai, L. Chen, G. Cai, Q. Ye, G. Cai Глубокая стимуляция педункулопонтинного ядра головного мозга улучшает нарушения походки при болезни Паркинсона: систематический обзор и мета-анализ *Neurochem. Res.*, 45 (2020), pp. 709-719, 10.1007/s11064-020-02962-y [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)
- [8] J. Bourilhon, Y. Mullie, C. Olivier, S. Cherif, H. Belaid, D. Grabli, V. Czernecki, C. Karachi, M.-L. Welter Стимуляция педункулопонтинного и клиновидного ядер для лечения замирания походки и падений при болезни Паркинсона: перекрестное одианное слепое исследование и долгосрочное наблюдение *Парк. Relat. Disord.*, 96 (2022), pp. 13-17, 10.1016/j.parkreldis.2022.01.010 [Просмотреть PDF](#)[Просмотреть статью](#)[Просмотреть в Scopus](#)[Просмотреть в Google Scholar](#)
- [9] K. Yu, Z. Ren, Y. Hu, S. Guo, X. Ye, J. Li, Y. Li Эффективность стимуляции каудального педункулопонтинного ядра на постуральную неустойчивость и нарушения походки при болезни Паркинсона *Acta Neurochir.*, 164 (2022), pp. 575-585, 10.1007/s00701-022-05117-w [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)
- [10] A.D. Sdrulla, Y. Guan, S.N. Raja Стимуляция спинного мозга: клиническая эффективность и потенциальные механизмы *Pain Pract.*, 18 (2018), pp. 1048-1067, 10.1111/papr.12692 [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)
- [11] R. Fuentes, P. Petersson, W.B. Siesser, M.G. Caron, M.A.L. Nicoletis Стимуляция спинного мозга восстанавливает локомоцию в животных моделях болезни Паркинсона *Science*, 323 (2009), pp. 1578-1582, 10.1126/science.1164901 [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)
- [12] C. Pinto de Souza, C. Hamani, C. Oliveira Souza, W.O. Lopez Contreras, M.G. dos Santos Ghilardi, R.G. Cury, E. Reis Barbosa, M. Jacobsen Teixeira, E. Talamoni Fonoff Стимуляция спинного мозга улучшает походку у пациентов с болезнью Паркинсона, ранее лечившихся с помощью глубокой стимуляции мозга *Mov. Disord.*, 32 (2017), pp. 278-282, 10.1002/mds.26850 [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)
- [13] W. Thevathasan, P. Mazzone, A. Jha, A. Djamshidian, M. Dileone, V.D. Lazzaro, P. Brown Стимуляция спинного мозга не помогла снять акинезию или восстановить локомоцию при болезни Паркинсона *Неврология*, 74 (2010), с. 1325-1327, 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed58 [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)
- [14] Y. Lai, Y. Pan, L. Wang, C. Zhang, B. Sun, D. Li Стимуляция спинного мозга с помощью хирургического проводника улучшает боль и походку при болезни Паркинсона после смещения чрескожного проводника: отчет о случае *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 98 (2020), pp. 104-109, 10.1159/000505707 [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)
- [15] A.C. de Lima-Pardini, D.B. Coelho, C. Pinto Souza, C. Oliveira Souza, M.G. dos Santos Ghilardi, T. Garcia, M. Voos, M. Milosevic, C. Hamani, L.A. Teixeira, E. Talamoni Fonoff Влияние стимуляции спинного мозга на постуральный контроль у пациентов с болезнью Паркинсона с замиранием походки *Elife*, 7 (2018), статья e37727, 10.7554/eLife.37727 [Просмотр статьи](#) [Просмотр в Scopus](#)[Просмотр в Google Scholar](#)

[16] D. De Ridder, S. Vanneste, M. Plazier, E. van der Loo, T. Menovsky Чрезкожная стимуляция спинного мозга: к подавлению боли без парестезии Нейрохирургия, 66 (2010), стр. 986-990, 10.1227/01.NEU.0000368153.44883.B3

INNOVATIVE
ACADEMY