

## **FUNKČNÍ STEREOTAKTICKÁ NEUROCHIRURGIE**

Kniha vyšla za laskavé podpory společností:

**Medtronic**

**cardion**

**TATRAMED**

***TatraMed Software***

**Doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.,  
Doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., Prof. MUDr. Zdeněk Novák, CSc.,  
Doc. MUDr. David Krahulík, Ph.D., MBA,  
a kolektiv**

# **FUNKČNÍ STEREOTAKTICKÁ NEUROCHIRURGIE**

## HLAVNÍ AUTOŘI

- Doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D., Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny
- Doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
- Prof. MUDr. Zdeněk Novák, CSc., Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny
- Doc. MUDr. David Krahulík, Ph.D., MBA, Neurochirurgická klinika UP FN Olomouc

## SPOLUAUTOŘI

- Prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
- MUDr. Dušan Hrabovský, Ph.D., Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny
- Doc. MUDr. Radim Jančálek, Ph.D., Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny
- Ing. Ivo Říha, Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny
- Ing. Zdeněk Strmiska, Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny

## RECENZENT

- Doc. MUDr. Miroslav Vaverka, CSc., Neurochirurgická klinika UP FN Olomouc

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Jan Chrastina, Marek Baláž, Zdeněk Novák, David Krahulík a kol.: FUNKČNÍ STEREOTAKTICKÁ NEUROCHIRURGIE

© Jan Chrastina, Marek Baláž, Zdeněk Novák, David Krahulík, 2019

© Maxdorf, 2019

Illustrations © Maxdorf, 2019

Cover layout © Maxdorf, 2019

Cover photo (top) © Dreamstime.com / Wangbar, (bottom left to right) © z archivu autora

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková, Mgr. Irena Kratochvílová

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., Mgr. Veronika Mrázová

Sazba: Blanka Filounková

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-590-3**

*Věnováno našim rodinám a přátelům*

---

## PŘEDMLUVA

Současná doba je charakterizována nejen nástupem, ale téměř dominancí elektronických informačních systémů s celosvětovou dostupností. Typickým rysem těchto systémů je nejen rychlé sdílení jakékoli informace, ale také z toho vyplývající informační přetlak. V tomto přetlaku pak není možné odlišit seriózní, podloženou práci od fakty nepodloženého sdělení nebo od účelově nepravdivé zprávy. Vzhledem k tomu, že velkou část stereotaktické funkční neurochirurgie tvoří léčba příznaků neurodegenerativních onemocnění, u nichž není možná kauzální terapie, je každý neurochirurg zabývající se touto problematikou často konfrontován se zprávami o „záračné terapii neléčitelného onemocnění“ (Huntingtonova chorea), „nejnovějším typu implantátu léčícím Alzheimerovu chorobu“ a „neuvěřitelném zlepšení nemocného dlouhodobě ve vegetativním stavu po podání kmenových buněk, hluboké mozkové stimulaci“. Do této konfrontace není stavěn jen pacienty a jejich příbuznými, ale často i kolegy, jejichž specializace nemusí být od neurochirurgie příliš vzdálená.

Proto je prvním cílem podat přehled o současných možnostech stereotaktické neurochirurgie, a to nejen hluboké mozkové stimulace, ale i lezionálních výkonů. Velmi obecně je možné konstatovat, že i když předkládané výsledky vzbuzují velký optimismus, je zde stále velký prostor pro další intenzivní klinickou a výzkumnou práci. Dále je nutné se zamyslet nad limity současné funkční stereotaxe a mimo úspěchy prezentovat i komplikace, které pozoruje každý chirurg, a nežádoucí účinky metody, které nejsou důsledkem chybné indikace nebo implantace. Konečně jako v každém oboru medicíny existují kontroverzní oblasti, kde jsou proti sobě postaveny skupiny expertů s odlišnými názory a postupy. Bohužel ne vždy je možné tento spor rozřešit pomocí tvrdých klinických dat a často ani takové řešení není možné. Příkladem je problém nutnosti peroperační elektrofyziologické monitorace v době precizních radiologických technik s argumenty porovnávajícími údajný nárůst hemoragických komplikací při peroperační mikromonitoraci a rozpory mezi neuroradiologicky a elektrofyziologicky určenou cílovou strukturou. Jako další příklad lze uvést současný nástup frameless technik, jejichž smyslem je především zlepšení komfortu pacienta při přesnosti a spolehlivosti srovnatelné s klasickým rámovým systémem. Domníváme se, že pro žádnou z uvedených otázek neexistuje zjednodušená odpověď ve smyslu ztracení jedné a glorifikace druhé varianty ani po hypotetickém provedení rozsáhlých srovnávacích studií.

Dalším tématem k zamyšlení je také aktuální vývoj na poli funkční stereotaxe. Tento vývoj se týká nejen nových indikací a cílových struktur, ale také nové technologie (multikontaktové elektrody, vícekanálové stimulatory), nyní zaváděné do praxe. Je naší pevnou vírou, že nákladnost těchto technologií a pracnost nastavení složitých stimulačních systémů bude přínosná především pro naše pacienty.

*Doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.*

# OBSAH

<b>PŘEDMLUVA</b> .....	7
<b>PODĚKOVÁNÍ</b> .....	10
<b>ÚVOD</b> .....	11
<b>1 STEREOTAKTICKÁ OPERAČNÍ TECHNIKA – ZÁKLADNÍ POJMY</b> .....	12
1.1 Principy stereotaxe .....	12
1.2 Stereotaktické operační systémy .....	14
1.3 Základní principy cílení ve stereotaxi .....	16
<b>2 STEREOTAKTICKÉ LEZIONÁLNÍ A STIMULAČNÍ OPERACE PRO PORUCHY POHYBU</b> .....	18
2.1 Parkinsonova choroba .....	18
2.2 Dystonie .....	62
2.3 Stereotaktické stimulační a lezionální operace v terapii tremoru .....	69
<b>3 STEREOTAKTICKÁ IMPLANTACE DIAGNOSTICKÝCH INTRACEREBRÁLNÍCH ELEKTROD U PACIENTŮ S FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIÍ</b> .....	77
3.1 Úvod a základní pojmy .....	77
3.2 Indikace k invazivnímu vyšetření – obecné poznámky .....	77
3.3 Vlastní provedení invazivního vyšetření .....	78
3.4 Diagnostické intracerebrální elektrody v epileptochirurgii .....	80
3.5 Možnosti stereotaktické implantace intracerebrálních elektrod .....	81
3.6 Technické aspekty, indikace a výsledky SEEG v podmínkách Centra pro epilepsie Brno .....	84
3.7 Diagnostická výtěžnost intracerebrálních elektrod a srovnání s elektrodami subdurálními .....	93
3.8 Závěry .....	98
<b>4 LEZIONÁLNÍ STEREOTAKTICKÉ OPERACE V TERAPII FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIE</b> .....	100
4.1 Časné období lezionálních operací .....	100
4.2 Období po roce 1990 .....	101
4.3 Závěry .....	103
<b>5 STEREOTAKTICKÁ NEUROSTIMULACE PRO FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSII</b> .....	104
5.1 Úvod .....	104
5.2 Cerebellární stimulace .....	104
5.3 Stimulace caput nuclei caudati .....	105
5.4 Stimulace nucleus subthalamicus .....	105
5.5 Thalamická stimulace .....	105
5.6 Stimulace nucleus anterior thalami .....	106
5.7 Stimulace centromediálního thalamického jádra .....	108
5.8 Stimulace hipokampu .....	108
5.9 Méně obvyklé postupy .....	109
5.10 Závěry .....	110



Jaromír Šimša a kol.

# LEXIKON OPERAČNÍCH VÝKONŮ

<b>HLAVNÍ EDITOR</b>	<b>SPOLUAUTORI</b>	<b>SPOLUAUTORI</b>	<b>SPOLUAUTORI</b>
Jan Bartalouk	Marie Antošová	Petr Kocir	Libor Mrzeta
Vladimír Beneš	Pavel Bergmann	Jan Řezáč	Alenka Nejedlová
Jan Bělka	Zdeněk Běseda	Matěj Kocik	Alena Tichá
Tomáš Fat	Josef Bejk	Zdeněk Konečný	Vladimír Ninger
Jiří Frank	Miloslav Bělec	Vladimír Novák	Jan Tomásek
Petr Horáček	Vladimír Bevoška	Lukáš Kyselý	Petr Novák
Vladislav Hrych	Ondřej Bradáč	Martin Kuchař	Milan Oděhnal
David Jáhoda	Marcela Burdová	Eva Lešková	Marta Olivová
Karel Kocický	Zdeněk Čada	Lucie Lísková	Miroslav Řeřih
Robert Lichka	Petr Čech	Květuše Lipší	Katka Venclová
David Lichka	Markéta Dvořáková	Petr Lubiš	Victor Vlk
Jan Nývelt	Jana Křípová	Jan Štefánek	Vladimír Vlček
Jan Pirk	Petr Holterka	Milan Machart	Jan Votava
David Pokorný	Karel Sedláček	Robert Smolák	Michal Vrablík
Karel Sedláček	Miloslav Šponsta	Karel Šotora	Lucie Winkler
Miloslav Šponsta	Andrzej Szep	Michal Zdobych	Lukáš Zdobych
Jan Štěpánek	Robert Lichka	Ondřej Štárek	Miroslav Zlámalý
Andrzej Szep	Robert Lichka	Petr Šnajdar	Roman Zatloual
Jan Štěpánek	Robert Lichka	Petr Šnajdar	Anna Zichová
Miroslav Těstík	David Heger	Jan Moleš	
David Heger	Tomáš Vlček	Jaroslav Jarabík	
Alexandra Vrbáčková	Roman Zachoval	Manež Mežák	

maxdorf jessenius

# Jaromír Šimša a kol.

## LEXIKON OPERAČNÍCH VÝKONŮ

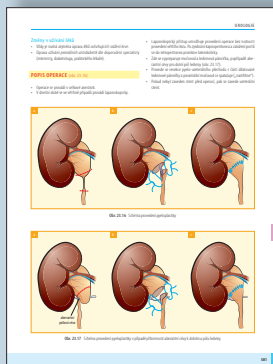
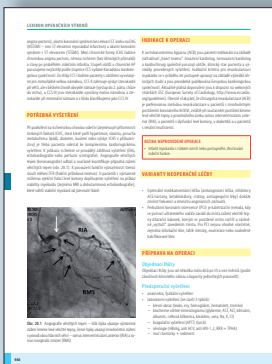
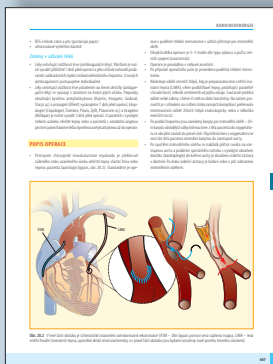
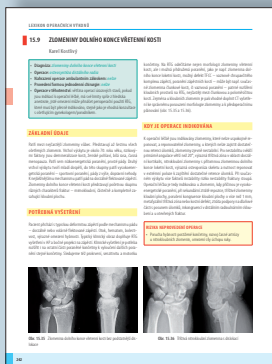
Charakteristickým rysem moderní medicíny je vysoký stupeň specializace. Platí to více než jinde pro chirurgické obory, vznikají nejen subspecializace, ale dokonce specializace na konkrétní výkony. Nutnou daní za specializaci je však **ztráta obecně lékařských znalostí i určité univerzality lékařské profese.**

Také z těchto důvodů vznikl **Lexikon operačních výkonů**. Cílem encyklopedicky pojaté publikace je podat stručnou, přesto co možná neúplnější informaci o nejčastěji prováděných operacích všech hlavních operačních oborů.

Kniha je určena **široké lékařské veřejnosti** – internistům, anesteziologům, praktickým lékařům a v neposlední řadě také samotným lékařům operačních oborů. Rovněž vynikající pomůcka pro mladé a začínající lékaře!

**Téměř 200 operačních výkonů – stručný, ale úplný výklad pro lékaře, kteří sami daný výkon neprovádějí, ale indikují jej nebo mají v péči pacienty před chirurgickým výkonem či po něm.**

■ formát: 200 × 265 mm, vázaná, 856 stran, 1495 Kč





<b>6</b>	<b>LEZIONÁLNÍ STEREOTAKTICKÉ OPERACE U PSYCHIATRICKÝCH ONEMOCNĚNÍ</b>	112
6.1	Úvod	112
6.2	Výkony v oblasti thalamu	112
6.3	Výkony v oblasti hypothalamu	114
6.4	Výkony v oblasti amygdaly	115
6.5	Operace frontálního laloku mozku	116
6.6	Transplantace nervové tkáně	118
6.7	Současný stav a závěry	119
<b>7</b>	<b>STEREOTAKTICKÁ NEUROSTIMULACE U PSYCHIATRICKÝCH ONEMOCNĚNÍ</b>	122
7.1	Historická východiska	122
7.2	Indikace neurostimulační terapie v psychiatrii – obecné poznámky	122
7.3	Hluboká mozková stimulace pro depresi	123
7.4	Hluboká mozková stimulace u obsedantně-kompulzivní poruchy	125
7.5	Syndrom Gilles de la Tourette	126
7.6	Neobvyklé indikace	127
7.7	Závěry	131
<b>8</b>	<b>STEREOTAKTICKÁ OPERAČNÍ TECHNIKA V TERAPII BOLESTI</b>	134
8.1	Možné cíle stereotaktických operačních výkonů v terapii bolesti	134
8.2	Lezionální výkony	134
8.3	Neuromodulační – stimulační terapie	138
8.4	Závěry	142
<b>9</b>	<b>BEZRÁMOVÁ – FRAMELESS STEREOTAXE</b>	145
9.1	Úvod	145
9.2	První závrtové systémy fixované do trepanačního návrtu	145
9.3	První minirámové stereotaktické systémy fixované do trepanačního návrtu	145
9.4	Minirámové systémy v éře obrazového navádění (image-guide)	146
9.5	Minirámové (mini-frame) systémy s intraoperačním zobrazením	146
9.6	Současné mini-frame systémy	146
9.7	Vlastní zkušenosti se systémem NexFrame®	147
9.8	Závěr	148
<b>10</b>	<b>TECHNICKÉ NOVINKY NA POLI FUNKČNÍ STEREOTAKTICKÉ NEUROCHIRURGIE</b>	150
10.1	Úvod	150
10.2	Vývoj na poli intra-cerebrálních elektrod	150
10.3	Vývoj na poli implantabilních generátorů	151
10.4	Parametry stimulačního proudu	152
10.5	Closed loop systémy	152
10.6	Nové technologie pro lezionální funkční stereotaktickou neurochirurgii	153
	<b>PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	155
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b>	156
	<b>MEDAILONKY HLAVNÍCH AUTORŮ</b>	159
	<b>REJSTŘÍK</b>	161

---

## 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 o spolupráci s dalšími specialisty, využívá výsledků jejich práce a na oplátku jim poskytuje svou erudici, znalosti a zkušenosti. Z tohoto důvodu patří naše díky prof. MUDr. Ivanu Rektorovi, CSc., který založil epileptochirurgický program a zasloužil se o vytvoření fungujícího programu léčby extrapyramidových onemocnění a v současnosti pomáhá rozvoji hluboké mozkové stimulace u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Poděkování patří všem členům epileptologického týmu, zvláště zesnulému prof. MUDr. Robertu Kubovi, Ph.D., za nesmírný díl práce, který na poli léčby pacientů s farmakorezistentní epilepsií vykonal a za obrovskou motivaci všech členů týmu. Díky zasluhují i MUDr. Jitka Kočvarová a MUDr. Ivana Tyrliková za obohacující a podnětnou spolupráci nejen na poli využití stereotaxe u pacientů s farmakorezistentní epilepsií, ale také za perfektní organizaci celého epileptologického programu.

Další poděkování bychom rádi věnovali členům extrapyramidového týmu, především prof. MUDr. Martinu Barešovi, Ph.D., za uklidňující přístup a ochotnou pomoc při neočekávané komplikaci na operačním sále, MUDr. Martině Bočkové, Ph.D., za pohodu a perfektní práci, kterou s sebou přinášela na operační sál. Zvláštní uznání patří prof. MUDr. Ireně Rektorové, Ph.D., za inspirující spolupráci a oporu při předoperačních rozvahách u složitých pacientů. Dík patří i specialiste na hlubokou mozkovou stimulaci Veronice Pulkrábkové za pohodovou atmosféru na operačním sále díky dokonalé přípravě materiálu a organizačního zajištění.

Díky inspirující spolupráci s týmem IT specialistů se podařilo anatomické znalosti nutné pro přesné plánování stereotaktických operací skloubit s využitím moderního plánovacího software.

Na závěr je nám všem a mně osobně velkou ctí vyjádřit poděkování prof. MUDr. Pavlu Nádvorníkovi, DrSc., za jeho zasvěcení do problematiky stereotaktické neurochirurgie, za pevné a trpělivé vedení v období nelehkých začátků i cenné rady v období pozdějším, bohužel již in memoriam.

Závěrečné poděkování patří našim rodinným příslušníkům, přátelům a kolegům za trpělivost a někdy velmi významnou pomoc.

Za tým autorů doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.

Přes přechodný útlum funkční stereotaxe v období 70. let 20. století daný 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 (CNS). 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 knihy je shrnutí současných možností funkční stereotaktické techniky na poli léčby pacientů 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. V oblasti stereotaktické terapie pacientů s poruchami pohybu jsme získali rozsáhlé zkušenosti s pacienty, 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 pacientů s dystonií a nucleus ventralis intermedius thalamu u pacientů s esenciálním třesem. V knize prezentujeme vlastní poznatky důležité pro anatomicko-funkční korelaci cílových struktur v terapii extrapyramidových onemocnění a přinášíme argumenty pro současnou diskuzi o nutnosti využití peroperační elektrofyziologické monitorace.

Podobně jsme u pacientů s farmakorezistentní epilepsií získali zkušenosti s řadou technik invazivní monitorace epileptogenních struktur mozku především z pohledu chirurgické indikace a implantačních technik minimalizujících riziko výkonu a optimalizujících diagnostický přínos, a konečně přínosu pro výsledek resekcího 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 pacientů.

Knihu doplňují dvě kapitoly, které je možné s určitou nadsázkou nazvat pohled do budoucnosti funkční neurochirurgie. První z těchto kapitol se zabývá problematikou bezrámové stereotaxe, která je v současnosti spolu s diskuzí o nutnosti peroperační elektrofyziologické monitorace snad nejkontroverznějším tématem funkční stereotaxe. Kapitola zpracovaná neurochirurgem s bohatými zkušenostmi se stereotaxí rámovou i bezrámovou přináší mimo přesvědčivých výsledků i podněty k zamyšlení. Závěrečná kapitola shrnuje některé ze současných směrů vývoje techniky na poli lezionální i stimulační stereotaxe, jejichž smyslem je optimalizace léčebných výsledků funkčních stereotaktických operací a minimalizace jejich nežádoucích účinků a komplikací.

# 1 STEREOTAKTICKÁ OPERAČNÍ TECHNIKA – ZÁKLADNÍ POJMY

## 1.1 PRINCIPY STEREOTAXE

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 pacienta. 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 pacienta. Následně je provedeno neuro-radiologické vyšetření – v současnosti CT nebo MR. 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 je kruhový, lze použít termín stereotaktický kruh) pomocí systému kartézských nebo arkolárních souřadnic.

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

Pokud je možné pomocí zvolené neuro-radiologické techniky cílovou strukturu přímo zobrazit (například tumor nebo hematom), 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 buď mimo mozek (vztažné body extracerebrální), nebo uvnitř mozku (vztažné body intracerebrální).

### 1.1.1 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 (nazofrontální 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 kraniometrem jako bod, kde je mozkovna 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 kraniocerebrálních 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. 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 vztážné linie – frankfurtské horizontály (Reidovy linie) spojující dolní okraj očníce a horní okraj meatus acusticus internus.

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

### 1.1.2 Intracerebrální vztážné body

Volba intracerebrálních vztážných 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 habenulární. Spiegel a Wycis proto k tomuto intracerebrálnímu vztážnému bodu přidali zevní vztážné body – interaurikulární linii. Tato volba se později neukázala šťastnou pro velmi variabilní vztah intracerebrálních struktur k této linii.

K omezeným možnostem RTG 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). Některé tyto struktury mohou být použity jako vztážné body pro stereotaktické zobrazení, například v současnosti využívaná soustava CA-CP (commissura anterior – commissura posterior), tedy interkomisurální linie definovaná Talairachem. I když interkomisurální linie zatlačila jiné intracerebrální vztážné body do pozadí, je možné ve stručnosti některé zmínit.

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

Další vztážné soustavy jsou vhodné pro určení polohy pouze některých struktur. Vztážnými body Cooperovy soustavy pro operace pallida a ventrolaterální části thalamu u pacientů s Parkinsonovou chorobou jsou zadní dolní okraj foramen Monroi a střed spojnice commissura posterior a corpus pineale. Guiotova souřadnicová soustava pro operace pallida definovala vztážné 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 vztážné body pro stereotaktické operace. Snaha o volbu bodů bez vztahu na komorový systém (například ve vztahu k cévám nebo subarachnoidálnímu prostoru) zatím ukázala, že vztážné ventrikulografické body nelze nahradit vztážnými 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.

### 1.1.3 Stereotaktické atlasy

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

Roku 1952 Talairach definoval jako vztážné body přední (CA) a zadní komisu 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 mozkem v přesném vztahu k bazální linii CA-CP. Základní řezy definoval jako řezy paralelní s horizontální rovinou v úrovni CA-CP dělící 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 okcipitálním pólem [1,7].

Atlas Schaltenbranda a Baileyho z roku 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 mozku 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 a Watkinse 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 roku 1972 [1,7].

## 1.2 STEREOTAKTICKÉ OPERAČNÍ SYSTÉMY

### 1.2.1 Historické poznámky

Počátky stereotaktické operační techniky jsou spojeny s fyziologickým ústavem prof. Ludwiga v Lipsku, kde Dittmar jako první popsal užití vodicích zařízení pro zavádění sond k cílovým strukturám v nervové soustavě. Ludwigův asistent Woroschiloff roku 1874 zkonstruoval zvláštní cílcí zařízení opatřené jemným nožikem 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 roku 1889 na schůzi Společnosti pro fyziku a medicínu Moskevské univerzity Zernov. Tento pionýrský systém využíval základního vztažného kruhu upevněného ve výši zvukovodů a kořene nosu. Pozoruhodná byla i konstrukce operačního systému vycházející ze dvou oblouků přípevněných 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 využita i klinicky. U jednoho pacienta byl pomocí Zernovova systému 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 pacienta encefalometr napomohl přesnému určení topografického vztahu pouhazového 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 událostí 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].

Jak již bylo zmíněno výše v souvislosti se vznikem termínu stereotaxe, publikovali roku 1908 neurochirurg Horsley a inženýr Clarke využití stereotaktického experimentálního systému. Roku 1920 Clarke při úvaze o možnosti klinického využití Horsleyho-Clarkova systému (Horsley zemřel v roce 1916 v průběhu první 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), který může být zaveden do oblasti cíle

Další stereotaktický systém byl vytvořen roku 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 Horsleyho-Clarkova systému a vytvořil podmínky pro uznání jejich priority – snad i na úkor výše zmínovaných ruských výzkumníků.

Na znovuobjevení stereotaktické operační techniky se podílel i fyziolog Hesse, který zavedl techniku dlouhodobě implantovaných elektrod pro monitoraci a stimulaci in-

tracerebrálních 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).

Roku 1933 popsal Kirschner u pacientů 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].

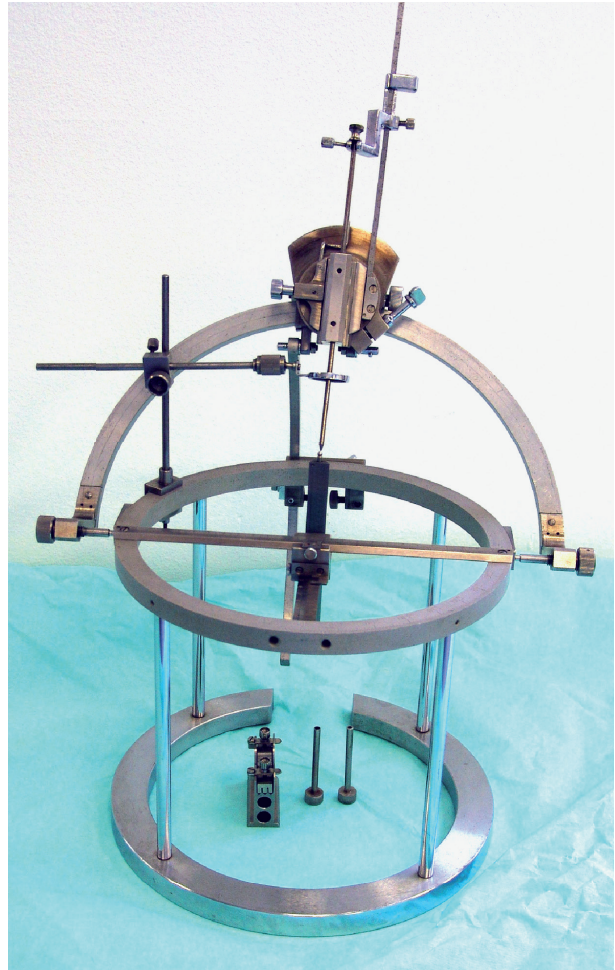
První novodobou stereotaktickou operaci na intracerebrální struktuře – objemném dorzomediálním jádru thalamu – provedli Spiegel a Wycis roku 1946 (publikace 1947) s využitím modifikovaného Horsleyho-Clarkova systému. Autoři opustili extracerebrální vztažné body a zaměření cílové struktury se opíralo se ventrikulografické zobrazení mozkových komor. Cílem výkonu bylo nahradit rozsáhlou leukotomií (protěť drah spojujících čelní lalok mozku s thalamem) selektivním a cíleným výkonem na dorzomediálním jádru thalamu (cílové struktury 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.

### 1.2.2 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 Riechertův-Mundingerův přístroj také poněkud připomíná Zernovův systém. Pro nastavení trajektorie využívá fantomu (obr. 1.1).

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 pacienta nahradil Narabayashi fixaci rámu šrouby upev-

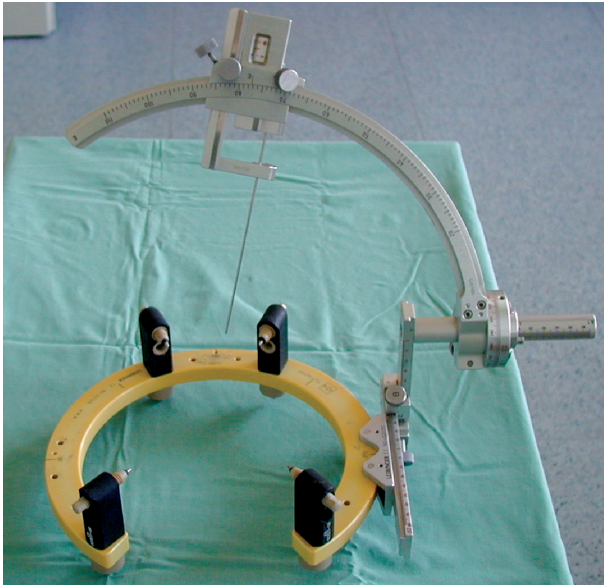


Obr. 1.1 Riechertův-Mundingerův stereotaktický systém

něním 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. Systém 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 Leksellova 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



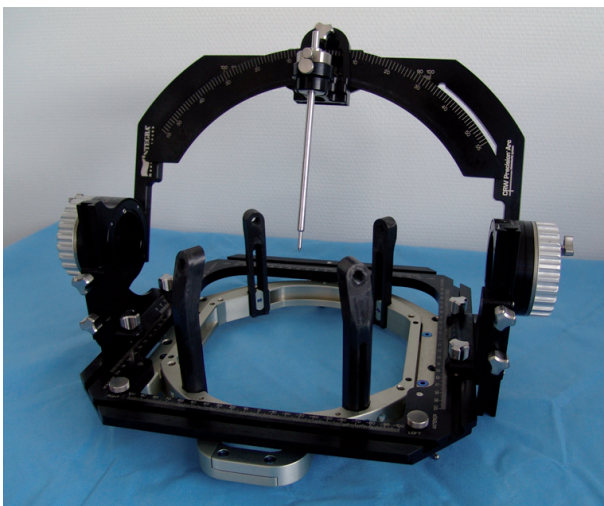
Obr. 1.2 Stereotaxický systém Zamorano Dujovny

a široce využívaný jednoduchý, ale efektivní systém Zamorano Dujovny (obr. 1.2).

Stereotaxické systémy podle Austina-Lee a Randa nevyužívají základní stereotaxický kruh. Operační systém je speciálním zařízením fixován přímo k okraji trepanačního otvoru.

„Interlocking“ systémy se skládají z jednoho kruhu přímo fixovaného k hlavě pacienta. Na druhém rámu včetně operačního přístroje jsou nastavovány koordináty cíle a tento přístroj je poté fixován k rámu již připevněnému k hlavě pacienta (obr. 1.3).

Od univerzálních multifunkčních stereotaxických rámu a operačních systémů je nutné odlišit cílicí systémy. Jedná



Obr. 1.3 Stereotaxický systém CRW („interlocking“)

se o jednoúčelová zařízení jednoduše použitelná 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 anteroposteriorním (AP) snímku lbi, kam bylo možno pomocí cílicího systému zavést kanylu a provést zmenšení intracerebrálního hematomu v oblasti bazálních ganglií. Popsaný systém byl Vladykou a Benešem navržen a používán roku 1967, tedy ještě před zavedením CT vyšetření [2]. Do tohoto období časné historie stereotaxe v bývalé ČSSR spadají i práce prof. Zapletala z Olomouce z období 50. let. Nedávno vytvořený jednoduchý a elegantní stereotaxický operační přístroj (SOP, 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 stereotaxické biopsie [7].

### 1.3 ZÁKLADNÍ PRINCIPY CÍLENÍ VE STEREOTAXI

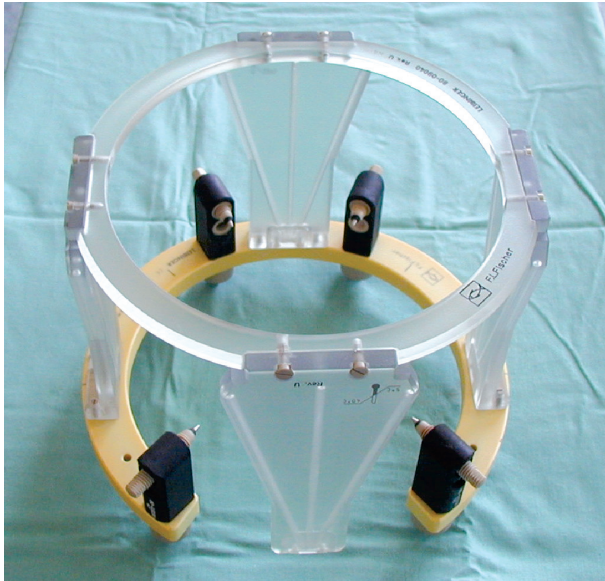
Možnosti zacílení intrakraniálních struktur vycházely z dobových možností radiodiagnostiky. Přínosem ventrikulografie bylo přesné zobrazení struktur komorového systému, z nichž některé byly využity jako vztažné body pro určení cíle v hlubokých strukturách mozku (přední a zadní komisura). Možnosti angiografie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

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

Počítačová tomografie byla pro plánování stereotaxických 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 stereotaxického kruhu využívány senzory měřící posun vyšetřovacího stolu. Ovšem nepřesnosti dané na-





Obr. 1.4 Příklad uspořádání zaměřovacích markerů do tvaru písmena V

příklad 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 RTG 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.

Roku 1979 navrhli 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 pacienta připevněny lokalizační systémy sestávající se z tyčinek uspořádaných do tvaru písmene N nebo V (obr. 1.4).

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 dvěma 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].

Osmdesátá léta 20. století jsou spojena s nástupem MR do radiologické diagnostiky. Z hlediska tkáňového rozlišení mozkových struktur MR překonávala CT a přispěla k dalšímu rozvoji indikací funkčních výkonů ve stereotaktické neurochirurgii. Vyšetření MR využívající silného magnetického pole si vynutilo změnu materiálů používaných ke konstrukci stereotaktických rámu 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 softwaru 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].

## LITERATURA

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

## 2 STEREOTAKTICKÉ LEZIONÁLNÍ A STIMULAČNÍ OPERACE PRO PORUCHY POHYBU

### 2.1 PARKINSONOVA CHOROBA

#### 2.1.1 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 roku 2040 výskyt Parkinsonovy choroby zvýší na čtyřnásobek [149,154].

Proces diagnostiky u pacienta 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 pacientů s Parkinsonovou chorobou relevantní pro operační indikace (tab. 2.1).

#### 2.1.2 Hodnoticí škály

K popisu závažnosti postižení u pacientů s Parkinsonovou chorobou je používána poměrně jednoduchá stupnice podle Hoehnové a Yahra [90]. 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

■ **Tabulka 2.1** Parkinson Disease Society (PDS) Brain Bank diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci (převzato z [48])

<b>Krok 1: diagnóza parkinsonského syndromu</b>
Bradykineze (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 proprioceptivní poruchou
<b>Krok 2: vylučovací kritéria Parkinsonovy choroby</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• anamnéza opakovaných cévních příhod s postupnou progresí klinických příznaků</li><li>• anamnéza opakovaných poranění hlavy</li><li>• anamnéza encefalitidy</li><li>• okulogyrní krize</li><li>• neuroleptická terapie při vzniku příznaků</li><li>• více než jeden postižený příbuzný</li><li>• setrvalá remise</li><li>• striktně unilaterální příznaky trvající déle než tři roky</li><li>• supranukleární porucha pohledu</li><li>• mozečkové příznaky</li><li>• časně těžké postižení vegetativního systému</li><li>• časná těžká demence s postižením paměti, řeči a apraxií</li><li>• Babinského příznak</li><li>• průkaz tumoru mozku nebo komunikujícího hydrocefalu</li><li>• chybí odpověď na vysoké dávky levodopy (při vyloučení malresorbce)</li></ul>
<b>Krok 3: podpůrná kritéria pro Parkinsonovu chorobu (požadavek tří nebo více pro jistou diagnózu Parkinsonovy choroby)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• jednostranný začátek</li><li>• přítomen klidový třes</li><li>• progredující onemocnění</li><li>• trvající asymetrie nejvíce postihující stranu začátku onemocnění</li><li>• výborná odpověď na levodopu</li><li>• těžká chorea indukovaná levodopou</li><li>• odpověď na levodopu trvající pět let nebo déle</li><li>• trvání deset let nebo více</li></ul>

- *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.

### 2.1.3 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 transmittoru, případně stimulace dopaminových receptorů podáním agonistů. Pokud počet dopaminergních neuronů v substantia nigra klesá, terapie je méně účinná a rozvíjejí se pozdní hybné komplikace (fluktuační hybnosti, zkracování účinku, choreatické dyskineze).

Levodopa (L DOPA) je v terapii pacientů s Parkinsonovou chorobou používána od 60. let 20. století [44,92]. V současnosti je L DOPA používána pouze v kombinaci s inhibitory enzymů hrajících úlohu v metabolismu L DOPA – periferní dopadecarboxylázy nebo s inhibitory COMT (katechol-O-methyltransferázy).

Ovšem po letech příznivé léčebné odpovědi na terapii L DOPA dochází u většiny pacientů 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 L DOPA (60–90 min). Čím výraznější je ztráta neuronů v oblasti substantia nigra, tím dříve k rozvoji nežádoucích účinků dochází.

U více než 50 % pacientů s Parkinsonovou chorobou dochází k rozvoji motorických fluktuací a dyskinez v odstupu 5–10 let po zahájení terapie L DOPA, ale u přibližně 20–30 % pacientů se mohou motorické komplikace

rozvinout i dříve než dva roky po zahájení terapie. Téměř u všech pacientů ve věku nižším než 40 let dochází k rozvoji motorických komplikací do šesti let po zavedení L DOPA.

Dyskineze 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 dyskinez je ve vztahu k vysokým plasmatickým koncentracím L DOPA a tyto dyskineze mohou být zvládnuty frakcionací dávek L DOPA. Motorické fluktuační jsou v nejsilnějším vztahu k době trvání nemoci a dávkou L DOPA, zatímco dyskineze jsou ve vztahu především k délce trvání terapie L DOPA [10].

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

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

### 2.1.4 Chirurgická terapie

Nárůst popularity neurochirurgické terapie po přechodném útlumu v 70. a 80. letech 20. století ovlivnily mimo zkušenosti 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

U pacientů s Parkinsonovou chorobou je prokázána hyperaktivita oblasti subthalamického jádra a mediální části globus pallidus. Právě zvýšená aktivita pallidálních neuronů způsobená desinhibicí excitatorních glutaminergních neuronů z oblasti subthalamického jádra vede k thalamokortikální inhibici s rozvojem klinické symptomatologie [98,113].

- Zdokonalující se stereotaktická technika, především zavedení CT a MR navigované stereotaxe a plánovacích programů.
- Pokrok na poli elektrofyziologických monitorovacích a stimulačních technik.
- Technické možnosti implantabilních neurostimulačních systémů.

## PŘEHLED CHIRURGICKÝCH VÝKONŮ U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU CHOROBU

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

- neurotransplantace
- genová terapie
- výkony lezionální
  - prestereotaktické
  - stereotaktické
- stereotaktická neurostimulace

### 2.1.4.1 NEUROTRANSPLANTACE

Transplantační operace v neurochirurgii využívají stereotaktickou techniku pro cílenou implantaci limitovaného množství vhodné tkáně do definovaných oblastí CNS. Pro účely prvních transplantací u pacientů s Parkinsonovou chorobou byla transplantovaná tkáň odebírána z dřenež jejich nadledvin. Proveditelnost stereotaktické transplantace buněk dřenež nadledvin do oblasti striata prokázala pionýrská práce Backlunda se spolupracovníky. Při hodnocení klinických výsledků autoři u jednoho pacienta popsali přechodné zlepšení rigidity horních končetin a u dalšího pacienta bylo výsledkem výkonu trvalé střední zlepšení rigidity a hybnosti horních končetin [8]. V dalších studiích s tematikou transplantace dřenež nadledvin bylo zlepšení klinického stavu popsáno u 40 % pacientů. Výkony byly zatíženy poměrně vysokou mortalitou (až 12 %), a to i v souvislosti s odběrem tkáně nadledviny [64].

Dalším možným zdrojem tkáně pro transplantaci je embryonální tkáň ventrálního mezencefala. Potenciální výhodou této techniky ve srovnání s intermitentním podáváním preparátů L DOPA 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 [147,203]. Výkon jako první v klinických podmínkách provedl Madrazo [125,147].

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,“ [79].

Jako příklad hodnocené studie je možné uvést výsledky z pracoviště v Creteil (originální sdělení ve francouzském jazyce, data převzata z [39]). Autoři sdělení provedli transplantaci embryonálních dopaminergních neuronů do oblasti striata u pěti pacientů 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 % [39].

Z českých zkušeností zmiňujeme data Šubrtů 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 tří hodin po odběru. Efekt na hypokineze a možnost snížení dávek L DOPA na polovinu až dvě třetiny se začaly objevovat za tři měsíce po transplantaci. Efekt na tremor byl minimální [205].

Klinické výsledky transplantace embryonálních mezencefalických neuronů byly dále hodnoceny v randomizované studii, která byla podle provádějících pracovišť označena jako Columbia Colorado. Autoři randomizovali 40 pacientů do dvou skupin. V první skupině pacientů byla provedena transplantace. Ve druhé skupině byla provedena pouze „zdánlivá“ operace (sham surgery) – trepanace bez dalšího výkonu v nitrolebí. S odstupem jednoho roku bylo u pacientů mladších 60 let přítomno střední zlepšení rigidity a pohybového zpomalení, ale za cenu pozdních nepředvídatelných a invalidizujících dyskinezi postihujících končetiny i obličej [62,68]. Tyto dyskineze postihovaly 56 % operovaných pacientů a trvaly i po nočním vysazení dopaminergní medikace. Studie PET prokázaly po transplantaci nárůst striatálního dopaminu a přežití implantovaných buněk. Dalším zjištěním byl ovšem také výrazný placebo efekt u pacientů se „sham“ operací [154]. Podobně Freedova studie prokazuje u sedmnácti z dvaceti osob po provedené transplantaci nárůst vychytávání 18-F DOPA. Vyšetření post mortem dokumentuje růst výběžků z transplantovaných neuronů [68].

Za možnou příčinu horšího efektu u pacientů 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 tyrosinhydroxyláza pozitivních buněk, a tedy k nižšímu efektu především u starších osob s větším deficitem dopaminu [62,68].

Transplantáty z oblasti ganglion stellatum byly opuštěny pro nutný vznik Hornerova syndromu. Jinou popsanou možností byla i transplantace buněk z glomus caroticum [231].

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 [203].

### 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 pacienta 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 retroviróvé infekce.
- **Možné výhody:** možnost testování tkání před transplantací, tkáň může tvořit synaptické spoje. Využití prasečích fetálních xenotransplantátů bylo klinicky popsáno v omezeném souboru pacientů s Parkinsonovou nemocí a Huntingtonovou choreou. U deseti pacientů s Parkinsonovou chorobou bylo za dvanáct měsíců po jednostranné intrastriatální transplantaci přibližně dvanácti milionů fetálních prasečích ventrálních mezencefalických buněk popsáno mírné zlepšení při hodnocení pomocí standardní škály UPDRS v off stavu (19 %). I když bylo u několika pacientů zlepšení výraznější (i o více než 30 %), jsou tyto výsledky horší než u neurostimulačních technik nebo po transplantaci lidských embryonálních mezencefalických buněk. U dvanácti osob s Huntingtonovou chorobou autoři s odstupem jednoho roku po jednostranném striatálním podání 24 milionů buněk nepopisují funkční deterioraci [65].

### Allogenní humánní retinální pigmentové epiteliální buněčné transplantáty

- **Nevýhody:** nevytvářejí synaptické spoje.
- **Možné výhody:** tyto buňky schopné produkovat L DOPA 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 odebraná od jednoho donora by měly dostačovat pro více pacientů. Materiál není nutné transplantovat hned po odběru, což umožňuje adekvátní testování. Přítomnost dopaminových receptorů na buňkách umožňuje předpoklá-

dat autoregulační schopnosti transplantátu. V pilotní studii šesti pacientů (přenos přibližně 325 000 buněk na mikronosičích) bylo dvanáct měsíců po implantaci pozorováno při hodnocení podle UPDRS 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 dyskinezemi [202].

### Využití kmenových buněk

Dalším možným materiálem pro transplantaci u pacientů s Parkinsonovou chorobou jsou kmenové buňky. Experimentální studie prokázaly, že nediferencované kmenové buňky mohou proliferovat (potenciální riziko neoplastické transformace) a být prekurzorem dopaminergních neuronů [122]. Další práce ukazují, že tyto buňky mají schopnost migrovat a usazovat se v poškozených oblastech v reakci na chemoatraktanty uvolňované v oblasti poškození [217,218]. 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) [217,218]. Experimentální zkušenosti s využitím geneticky upravených kmenových buněk pro transplantaci v animálním modelu Parkinsonovy choroby popsali Yasuhara se spolupracovníky. Autoři využili buňky secernující katecholaminy nebo neurotrofické faktory, což ukazuje také na další možné směry klinického využití [231].

K dispozici jsou také klinické práce popisující aplikaci kmenových buněk pacientům s Parkinsonovou chorobou. I když bylo popsáno endovaskulární podání kmenových buněk [231], 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 schopny 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 roku 2010 bylo do prospektivní nekontrolované pilotní studie jednostranné transplantace autologních mezenchymálních kmenových buněk z kostní dřeně zařazeno sedm pacientů s Parkinsonovou chorobou ve věku od 22 do 62 let. Kmenové buňky byly stereotakticky transplantovány do laterální

subventrikulární zóny. U tří ze sedmi nemocných autoři v průběhu doby sledování (10–36 měsíců) pozorovali postupné zlepšení UPDRS pro off i on fázi. Pacienti popisovali i zlepšení mimiky, chůze a epizod freezingu. U dvou bylo po operaci možné významně snížit dávky antiparkinsonské medikace [217]. V práci z roku 2012 bylo hodnoceno osm pacientů s Parkinsonovou chorobou a čtyři s neurodegenerativním onemocněním z okruhu Parkinson plus. I zde byly transplantáty kmenových buněk aplikovány do subventrikulární zóny. U pacientů 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 osob s kratší dobou trvání Parkinsonovy choroby. U pacientů s onemocněním ze skupiny Parkinson plus aplikace kmenových buněk nevedla ke zlepšení klinického stavu [218]. Před dalším klinickým využitím kmenových buněk je nutné minimalizovat riziko off state dyskinezi, neoplastické transformace štěpu a samozřejmostí je stanovení precizních kritérií pro výběr pacientů [118].

#### 2.1.4.2 GENOVÁ TERAPIE

Vývoj na poli genové terapie nejen neurologických onemocnění byl poznamenán dočasným zastavením klinických studií s touto problematikou v roce 1999. Příčinou bylo úmrtí pacienta, léčeného pomocí virového vektoru pro deficit enzymu ornithin transkarbamylázy, na multiorganové 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 pacientů 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 ex-

perimentálních studiích jsou ovšem již využívány nanočástice s pomalým uvolňováním a specifické lipozomy (Trojan horse liposomes) s monoklonální protilátkou proti receptorům transferinu. Praktičtější přístupem je využití virových vektorů, což díky vzniku epizomu (akcesorní extrachromozomální genetický element) nebo integraci DNA do hostitelského genomu vede k dlouhodobé expresi integrovaného genu. Pro genovou terapii Parkinsonovy choroby 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 genu pro enzymy hrající úlohu v produkci nebo regulaci dopaminu. Takovými enzymy jsou tyrosinhydroxyláza (TH), amino acid decarboxylase (AADC) a GTP-cyklohydroláza-1 (GCH-1). Zde je nutné zmínit, že proces syntézy dopaminu začíná konverzí L-tyrosinu na L DOPA pomocí TH. Následně je L DOPA přeměněna na dopamin pomocí AADC. GCH-1 je důležitý pro syntézu tetrahydrobiopterinu (kofaktor TH). Principem dalšího možného přístupu je modulace funkčních okruhů postižených při Parkinsonově chorobě. Jako příklad je možné uvést zvýšení hladiny inhibičního neurotransmiteru gamma-aminomáselné kyseliny (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 [49].

#### Klinické zkušenosti s jednotlivými technikami

##### ■ Použití enzymů regulujících produkci dopaminu (AADC – aromatic amino acid decarboxylase)

Eberling se spoluautory v rámci klinické studie fáze I aplikovali pěti pacientům se střední nebo těžkou formou Parkinsonovy choroby oboustranné intraputaminální injekce AAV-AADC. S odstupem šesti měsíců po operaci byl prokázán 30% nárůst traceru pro AADC, čemuž odpovídalo i mírné zlepšení klinického stavu pacientů při hodnocení pomocí UPDRS. U některých bylo možné i snížit dávku L DOPA. Skupině dalších pěti pacientů byla již podána vyšší dávka AAV-AADC ( $3 \times 10^{11}$  ve srovnání s  $9 \times 10^{10}$  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 L DOPA byla možná u osmi z deseti pacientů z obou studií. Jako

závažný problém je ale nutné hodnotit vysokou četnost mozkového krvácení (tři z deseti pacientů) [57].

#### ■ Kombinovaná terapie využívající AADC, GCH-1 a TH

Jak vyplývá z výše uvedeného stručného popisu, proces syntézy dopaminu může být u pacientů 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 [49].

#### ■ Ovlivnění hladiny GABA

Funkcí enzymu dekarboxylázy glutamové kyseliny (GAD) je přeměna glutamátu na GABA (kyselina gamma-aminomáselná – hlavní inhibiční neurotransmiter) a CO<sub>2</sub>. 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 stimulatorů nucleus subthalamicus u dvaceti pacientů. V průběhu výkonu měl být lokálně aplikován AAV-GAD nebo placebo – roztok, který by obsahoval pouze virový vektor. V průběhu studie měl být stimulator ponechán vypnutý. Pokud by na základě klinického sledování a vyšetření PET nebyl prokázán efekt genové terapie, stimulator by byl aktivován. U respondérů autoři plánovali odstranění implantovaného stimulačního systému. Ponechání vypnutého stimulatoru se ale za předpokladu absence infekčních komplikací jeví jako jednodušší a bezpečnější.

Klinická studie publikovaná Kaplitem se spolupracovníky roku 2007 možnost současné implantace stimulatoru a aplikace virového vektoru nevyužila. Ve studii bylo zařazeno dvanáct pacientů s Parkinsonovou nemocí ve stadiu 3 nebo více podle Hoehnové a Yahra s významnými motorickými fluktuacemi. Pacientům byla do výrazněji postižené hemisféry mozku aplikována jednorázová injekce virového vektoru (objem 50 µl, počet v rozmezí  $1 \times 10^{11}$  až  $10 \times 10^{11}$ ). Po celou dobu sledování (nejméně dvanáct měsíců) nebyly zaznamenány nežádoucí účinky ve vztahu k terapii. Vyhodnocení klinického výsledku pomocí UPDRS prokázalo významné zlepšení ve stavu on i off. Studie PET prokázaly významnou redukci thalamického metabolismu na operované straně a korelaci

mezi klinickým efektem a zlepšením metabolismu suplementární motorické oblasti [101].

Do nedávno publikované dvojité slepé randomizované kontrolované fáze II studie AAV2/GAD bylo zařazeno 45 pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou, kteří byli randomizováni do dvou skupin. U první skupiny byla do oblasti subthalamického jádra bilaterálně podána infuze AAV2/GAD a u pacientů v kontrolní skupině byla provedena sham („předstíraná“) operace. I když s odstupem šesti měsíců po operaci bylo v obou skupinách pozorováno zlepšení motorického skóre v UPDRS, motorické zlepšení bylo výraznější ve skupině s genovou terapií, kde byl i výraznější efekt při hodnocení pomocí sekundárních kritérií (například UPDRS globální skóre) [115].

#### ■ Neurotrofické faktory

##### GDNF

Roku 2008 Amsterdam Molecular Therapeutics oznámila, že získala licenci pro vývoj virového vektoru na bázi ade-noasociovaných virů (AAV) pro podání genu pro GDNF jako inovativní terapie Parkinsonovy choroby. Žádné klinické výsledky ovšem doposud nebyly publikovány [49].

##### Neurturin

Neurturin (NTN) je neurotrofický faktor strukturálně podobný GDNF napomáhající přežití dopaminergních neuronů in vitro [49]. Do klinické open label studie fáze I bylo zařazeno dvanáct pacientů s Parkinsonovou chorobou trvající po dobu nejméně pět let, kterým byla do oblasti putamen oboustranně stereotakticky aplikována injekce AAV2-neurturin (AAV2-NTN). U tří byly popsány dyskineze a u jednoho došlo k rozvoji halucinací. Klinické hodnocení s odstupem dvanácti měsíců od operace prokázalo významnou redukci hodnoty off-medication UPDRS motorického skóre ve srovnání s hodnotami před operací [129]. Do další dvojité slepé randomizované kontrolované studie srovnávající efekt intraputaminální stereotaktické AAV2-NTN injekce se sham („předstíranou“) operací bylo zařazeno 38 pacientů v intervenční skupině a 20 ve skupině kontrolní. Při kontrole dvanácti 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 dvanácti měsíců významný rozdíl mezi operovanou a kontrolní skupinou neprokázaly. Hodnocení dynamiky efektu léčby (UPDRS) s odstupem osmnácti měsíců po operaci ovšem ukazuje na pomalejší nástup účinků terapie. Četnost nežádoucích příhod ve skupině s podaným

AAV2-NTN (13 z 38 pacientů) lehce převyšuje jejich výskyt ve skupině kontrolní (4 z 20 pacientů). Je nutné zmínit zásadní skutečnost, že u tří osob v AAV2-NTN skupině došlo po operaci k rozvoji nádorového onemocnění. U jednoho pacienta se jednalo o glioblastom, který byl ovšem zpětně identifikován již na předoperačních neuro-radiologických 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 pacientů v kontrolní skupině [128]. Výsledky postmortem studií u dvou zemřelých po podání AAV2-NTN ukázaly, že terapie vedla ke zvýšené expresi NTN [13]. Při porovnání exprese NTN v těchto postmortem analýzách a experimentálních studiích hraniční exprese NTN v tělech buněk substantia nigra pars compacta lidského mozku kontrastuje s významnou expresí NTN a také zvýšenou imunoreaktivitou TH u primátů. Za příčinu je možné považovat například krátký interval mezi operací a úmrtím (v jednom případě několik týdnů), technické odlišnosti při zpracování tkáně a také nedostatečný axonální transport bioaktivní látky u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Tento fenomén byl popsán u řady neurodegenerativních onemocnění (například amyotrofická laterální skleróza 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 [13,49].

#### 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 pacientů s Parkinsonovou chorobou je 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 infuze u pěti pacientů, s jedinou výjimkou oboustranně. Při hodnocení 24 měsíců po operaci bylo u pacientů prokázáno 57% zlepšení UPDRS 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 infuze GDNF aplikována deseti pacientům [162,163]. Jiné práce ovšem ukazují, že klinický efekt netrval déle než jeden rok po ukončení infuzní léčby [71,111,162,191]. Možnou perspektivu tohoto smě-

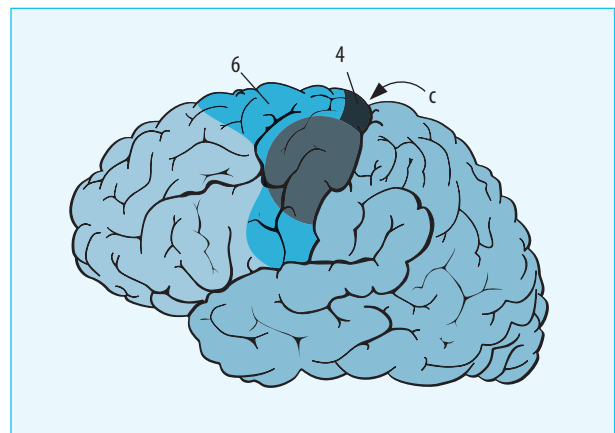
ru výzkumu ovšem potvrzuje trvalý klinická odpověď u některých pacientů korelující s průkazem zvýšené dopaminergní aktivity v místě aplikace GDNF [11].

#### ■ Prestereotaktické operace

Cílem prvních operačních výkonů snažících se ovlivnit motorickou symptomatologii u pacientů 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 (obr. 2.1) [39,155].

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 pacienta s parkinsonskou symptomatologií zasáhl při resekci daleko do oblasti nucleus caudatus. Po ukončení výkonu třes ustal. Na konci 30. let byly prováděny exstirpace předních dvou třetin caput nucleí 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 (obr. 2.2) [70,206].

K přesunu výkonů do oblasti bazálních ganglií přispělo i pozorování Coopera z roku 1952. Prudké krvácení při prováděné pedunkulotomii u pacienta s Parkinsonovou chorobou si vyžádalo ligaturu krvácející tepny. I když autor ve výkonu dále nepokračoval, podařilo se odstranit příznaky třesu. Pooperační angiografické vyšetření ukázalo, že krvácející tepnou byla a. chorioidea anterior [42].



Obr. 2.1 Bucyho diagram znázorňující rozsah prováděné kortikální resekce v motorické oblasti u pacientů s Parkinsonovou chorobou – 4, 6 – Brodmanovy oblasti mozkové kůry (upraveno podle [70] se svolením vydavatele)