

Современные представления о механизмах действия глубинной электростимуляции мозга

К. Хаммон (Constance Hammond)

Средиземноморский институт нейробиологии (Марсель, Франция)

Последние полтора десятка лет охарактеризовались внедрением в практику лечения болезней движений принципиально новой функциональной нейрохирургической технологии — высокочастотной электростимуляции глубинных отделов мозга, или глубинной стимуляции мозга (ГСМ). Она была впервые предложена группой французских нейрохирургов из Гренобля. Сущность метода заключается в стереотаксической имплантации электрода в мозговую «мишень» и осуществлении его стимуляции в специальном режиме импульсным генератором. Данная технология прошла успешную апробацию на тысячах больных с паркинсонизмом (особенно при дрожательном фенотипе заболевания), различными формами идиопатической и симптоматической дистонии, эссенциальным тремором и другими тяжелыми и нередко некурабельными состояниями. Технология ГСМ доказала свою высокую эффективность и надежность, низкий риск побочных эффектов, возможность осуществления долговременной стимуляции с поддержанием достойного качества жизни оперируемых пациентов и членов их семей. Важным преимуществом ГСМ является возможность проведения двусторонней операции без опасности развития нарушений бульбарных функций. Следует отметить в то же время, что, несмотря на несомненную клиническую эффективность операции, после проведения ГСМ не достигается прекращение прогрессирования нейродегенеративного процесса. Обращает на себя внимание также появление сообщений, касающихся некоторых осложнений со стороны эмоционально-волевой, поведенческой и когнитивной сфер при хронической многолетней ГСМ, что требует детального дальнейшего исследова-

ния и анализа тонких нейрофизиологических механизмов действия данной процедуры.

Каким же образом ГСМ в режиме высокочастотной стимуляции (ВЧС), т.е. с частотой 100 Гц и более, применяемая на различные точки в рамках функционального контура «кора-базальные ганглии-таламус-кора» уменьшает выраженность различных неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, дистония, обсессивно-компульсивное расстройство? Является ли позитивный исход вмешательства результатом исключительно (или хотя бы преимущественно) локальных эффектов со стороны стимулируемой мозговой структуры, либо он также опосредуется действием ВЧС на более отдаленные (дистальные) структуры мозга?

На сегодняшний день предполагается, что ВЧС как экстрацеллюлярная стимуляция активирует определенный набор как афферентных, так и эфферентных аксонов. Это ведет к антидромным спайкам, которые накладываются на текущие спонтанные, а также ортодромные спайки, в результате чего возникает общий суммарный синаптический ответ в нейронах-мишенях. Последние данные свидетельствуют о том, что ВЧС вмешивается в спонтанные патологические паттерны путем «навязывания» новой активности в нескольких узловых точках нейронной сети. Следовательно, лучшим местом имплантации ВЧС-электрода могут быть области мозга, в которых ВЧС-индуцируемая активность распространяется на большинство идентифицированных дизритмичных нейронных популяций, не вызывая при этом дополнительных побочных эффектов. Развитие данного нейрофизиологического

направления может помочь разрешить и в полной мере понять наиболее сложный вопрос: как именно постоянная, регулярная ВЧС-индуцируемая активность, которая подавляет спонтанную патологическую актив-

ность, восстанавливает нейрональный процессинг вдоль всего контура «кора базальные ганглии таламус кора»?

Перевод с английского: С.Н. Иллариошкин.

Отдаленные результаты применения хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона

*Е.В. Бриль, А.А. Томский, В.А. Шабалов, Н.В. Федорова, С.Б. Буклина
Российская медицинская академия последипломного образования и
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России,
НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН (Москва)*

Болезнь Паркинсона является прогрессирующим заболеванием, значительно ограничивающим повседневную активность пациентов и влияющим на качество жизни больных. В настоящее время спектр лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона достаточно широк, однако прогрессирующая дегенерация nigrostriарных нейронов и изменение функционального состояния дофаминовых рецепторов в связи с пульсирующим поступлением леводопы ведет к неизбежному появлению медикаментозных дискинезий и моторных флуктуаций. По мере прогрессирования заболевания коррекция этих осложнений становится все более сложной. На этом этапе у некоторых пациентов возникает необходимость в применении нейрохирургических методов лечения.

В последние двадцать лет во всем мире электростимуляция субталамического ядра (ЭС STN) является важной частью комплексного лечения развернутых стадий болезни Паркинсона. Основным преимуществом метода является обратимое и дозированное воздействие на глубокие структуры мозга, в отличие от применявшихся в прошлом деструктивных методов лечения (A-L. Vepa-bid, 1987, 2006; A.Lang, 1998, 2006; J.Jankovic, 2001).

Целью нашего исследования явилась оценка отдаленных результатов хирургического лечения больных с прогрессирующей болезнью Паркинсона (три года ЭС STN) в сравнении с контрольной группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию.

Проанализированы результаты лечения 50 больных болезнью Паркинсона, которые были разделены на две группы. Основную группу составили пациенты, которым проводилась двусторонняя ЭС STN (n=22, 9 женщин и 13 мужчин), с акинетико-ригидной (n=12) и смешанной (n=10) формой заболевания в возрасте от 39 до 67 лет. Средняя степень тяжести болезни Паркинсона составила $4,1 \pm 0,7$ баллов; средний возраст больных $53,2 \pm 8,15$ лет. Длительность заболевания варьировала от 5 до 16 лет ($9,75 \pm 3,37$). Группу сравнения составили больные, которые получали только фармакотерапию. В эту группу включены 28 пациентов с болезнью Паркинсона (21 мужчина и 7 женщин), возраст варьировал от 40 до 68 лет (в среднем $54,2 \pm 9,7$), длительность заболевания находилась в пределах от 5 до 16 лет (в среднем $9,6 \pm 3,1$ лет). По основным эпидемиологическим показателям основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

Все пациенты основной группы принимали препараты леводопы в средней дозе $985 \pm 469,4$ мг/сут. Средняя продолжительность приема леводопы – $6,8 \pm 2,9$ лет (от 3 до 14 лет). Длительность ON-периода – 1,7 часа. В контрольной группе средняя доза леводопы составила $842,5 \pm 240,4$ мг/сут. Длительность ON-периода – 2,4 часа. Средняя продолжительность приема леводопы составила $6,6 \pm 2,4$ лет. У всех пациентов обеих групп отмечались осложнения длительной терапии препаратами леводопы: моторные флуктуации и лекарственные дискинезии.

Показаниями к хирургическому лечению являлись: моторные флуктуации и/или медикаментозные дискинезии, не

поддающиеся адекватной медикаментозной коррекции, значительно нарушающие бытовую адаптацию пациента. При этом соблюдались следующие критерии отбора:

- 1) длительность заболевания не менее 5 лет;
- 2) степень тяжести болезни Паркинсона (по Hoehn and Yahr) не ниже 3 баллов;
- 3) высокая эффективность терапии леводопой при проведении фармакологической пробы: уменьшение степени двигательных расстройств до операции в ON-периоде должно составлять не менее 50% от периода выключения;
- 4) высокая степень повседневной активности (не менее 60–70%) в ON-периоде (шкала Shwab and England).

Хирургическое лечение проводилось на базе НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН. Всем больным были имплантированы системы KINETRA™ (Medtronic), позволяющие проводить круглосуточную высокочастотную стимуляцию глубоких структур мозга одновременно с двух сторон.

Клинико-неврологическое исследование проводилось с помощью стандартных шкал: шкалы Hoehn and Yahr, UPDRS (части II+III), шкалы повседневной активности Shwab and England. Качество жизни больных болезнью Паркинсона изучалось с помощью опросника качества жизни PDQ-39. Эффективность противопаркинсонической терапии оценивалась степенью контроля двигательных нарушений в OFF- и ON- периодах (UPDRS II, III) до операции и в катамнезе, уменьшением выраженности лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций и динамикой суточной дозы леводопа-содержащих препаратов. Оценка выраженности лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций включала шкалу оценки тяжести моторных флюктуаций

и лекарственных дискинезий (BSF) и шкалу Обесо. Тестирование по шкалам проводилось в двух периодах: OFF (вне действия леводопы) и ON (на фоне приема леводопы). Оценка в OFF-периоде включала наихудшее состояние больного, возникающее после 12-часовой отмены леводопы.

Максимальное уменьшение двигательных расстройств у больных основной группы отмечалось к 24 месяцам наблюдения (50% и 49,3% соответственно). Отмечалось уменьшение степени тяжести и по шкале Hoehn and Yahr. Этот показатель оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. Результаты влияния ЭС STN на основные симптомы паркинсонизма оставались без выраженных колебаний в течение трех лет наблюдения. В таблицах 1 и 2 показана динамика показателей выраженности основных симптомов паркинсонизма в OFF- и в ON- периодах в баллах и в процентах от исходных величин через 36 месяцев наблюдения.

Максимально снизить дозу леводопы удалось к 12 месяцам послеоперационного наблюдения (54,6%), в дальнейшем для большей эффективности фармакотерапии доза была несколько увеличена (на 4%), однако не достигла дооперационного уровня. В группе сравнения было отмечено достоверное увеличение суточной дозы к 36 месяцам наблюдения (на 20,5%).

Уменьшить выраженность дискинезий и моторных флюктуаций удалось во всех наблюдениях путем подбора адекватной программы стимуляции и коррекцией дозы леводопы (уменьшение дозы или увеличение кратности приема). Достоверно значимое уменьшение дискинезий на 52% (шкала Обесо) отмечалось с 3-го месяца послеоперационного периода и сохранялось стабильным на протяжении всего катамнестического наблю-

Таблица 1. Динамика основных симптомов паркинсонизма в основной группе и группе сравнения в OFF- периоде на протяжении 36 месяцев наблюдения

Основные симптомы	Основная группа (n=22)			Группа сравнения (n=28)		
	До операции	36 мес.	% изменения	первичный осмотр	36 мес.	% изменения
Тремор	10,5±4,6	4,1±4,9*	+ 61	9,4±5,5	10,3±5,4*	– 8,7
Ригидность	15,0±4,4	7,0±3,0*	+ 53,3	12,9±3,6	15,0±2,1*	–16,2
Гипокинезия	34,3±9,0	17,5±7,2*	+ 49	29,3±9,5	35,1±7,1*	–19,7
Постуральные нарушения	8,3±3,6	4,6±2,1*	+ 45	7,7±3,3	9,1±1,8*	–18,2

Примечание: * $p \leq 0,005$, + положительная динамика, – отрицательная динамика.

Таблица 2. Динамика основных симптомов паркинсонизма в основной группе и группе сравнения в ON-периоде на протяжении 36 месяцев наблюдения

Основные симптомы	Основная группа (n=22)			Группа сравнения (n=28)		
	До операции	36 мес.	% изме-нения	первичный осмотр	36 мес.	% изменения
Тремор	3,2±4,7	0,5±1,1*	+ 84,3	0,4±0,6	0,6±1,4*	-50
Ригидность	5,6±3,7	2,6±2,1*	+ 53,6	3,3±2,5	5,2±2,1*	-57,6
Гипокинезия	13,2±7,1	7,6±5,2*	+ 42,4	9,9±5,2	11,6±4,9*	-17,2
Постуральные нарушения	2,7±1,9	1,3±1,4*	+ 51,9	2,9±1,5	3,3±1,4*	-13,8

Примечание: * $p \leq 0,005$, + положительная динамика, - отрицательная динамика.

дения. В группе сравнения, напротив, было отмечено нарастание тяжести дискинезий (31,3%) после 12 месяцев наблюдения, после 24 месяцев – на 43,8%, в дальнейшем этот показатель оставался без существенных изменений. Выраженность моторных флуктуаций в основной группе на фоне электростимуляции также снижалась на 62,5% в первые 6 месяцев, к 36 месяцам – на 56,3%. В группе сравнения отмечалось нарастание тяжести моторных флуктуаций (на 23%).

После ЭС STN на 12-м месяце наблюдения основной группы отмечалось улучшение показателей повседневной активности как в OFF- (33%), так и в ON-периоде (13,5%). Эти показатели сохранялись в течение всех 36 месяцев катamnестического наблюдения. В группе сравнения было отмечено незначительное снижение повседневной активности к 36 месяцам наблюдения (в OFF-периоде – на 3,5%, в ON-периоде – на 0,7%). В послеоперационном периоде отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни больных – на 27,6% через 36 месяцев катamnестического наблюдения (PDQ-39).

Благодаря ЭС STN в основной группе больных снизилась общая тяжесть двигательных нарушений в два раза, значительно уменьшилась выраженность основ-

ных симптомов паркинсонизма (тремор, ригидность, гипокинезия, постуральные нарушения), дозу леводопы в послеоперационном периоде удалось снизить в два раза при сохранении высокой эффективности фармакотерапии. Кроме того, уменьшилась тяжесть моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Все вышперечисленное положительно отразилось на повседневной активности и качестве жизни пациентов в послеоперационном периоде. ЭС STN оказала влияние как на OFF-, так и на ON-период. Результаты исследования оставались стабильными в течение трех лет.

У больных в группе сравнения, получающих только фармакотерапевтическое лечение, к трем годам было отмечено нарастание степени тяжести болезни Паркинсона, выраженности основных симптомов паркинсонизма, а также у большинства больных возникла необходимость в увеличении дозы леводопы, что отрицательно повлияло на выраженность дискинезий. Качество жизни пациентов в группе сравнения за период наблюдения не изменилось в положительную сторону.

Таким образом, электростимуляция субталамического ядра представляет собой высокоэффективный метод коррекции резистентных к лечению осложнений леводопа-терапии.

Литература

1. Lang A., Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov. Disord.* 2002; 17: S94–S101.
2. Lezcano E., Gomez-Esteban J.C., Zarranz J.J. et al. Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 451–454.
3. Rodriguez-Oroz M.C., Obeso J.A., Lang A.E. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240–2249.

Генная терапия с использованием нейротрофических факторов при болезни Паркинсона

В. Дж. Маркс (William J. Marks)

Университет Калифорнии (Сан-Франциско, США)

На сегодняшний день, несмотря на весь впечатляющий прогресс нейрофармакологии и методов стереотаксической функциональной нейрохирургии, существующие методы лечения болезни Паркинсона позволяют лишь ослабить выраженность клинической симптоматики. При этом существует неотложная необходимость разработки принципиально новых терапевтических подходов, которые помогли бы улучшить функцию дегенерирующих дофаминергических нейронов черной субстанции, а также замедлить, остановить или, в идеале, повернуть вспять нейродегенеративный процесс. Одним из наиболее перспективных направлений в достижении данной цели, по общему мнению, может стать доставка трофических пептидных факторов в нигростриарную систему. Существующие и разрабатываемые сегодня методы *генной доставки* трофических факторов позволяют «направить» пептид в необходимое место («точка цели» в ЦНС) в стабильном, постоянном режиме.

Функции всего разнообразия нейротрофических факторов могут быть классифицированы нижеследующим образом.

- Регуляция пептидными факторами роста:
 - числа нейронов в конкретной популяции клеток;
 - ветвления нейритов и процессов синаптогенеза;
 - синаптической пластичности зрелых клеток;
 - «созревания» конкретного нейронального фенотипа.
- Поддержание выживаемости нейронов.
- Модуляция процессов нормальной (при развитии) и патологической гибели нейронов.

Несмотря на определенные дискуссионные вопросы, в настоящее время наиболее часто выделяют три ведущих семейства нейротрофических факторов:

- Нейротрофины, или NTs (фактор роста нервов, мозговой нейротрофический фактор, факторы NT-3, NT-4);
- Нейрокины (цилиарный нейротрофический фак-

тор, интерлейкин-6, лейкемия-ингибирующий фактор, кардиотропин-1 и др.);

- GDNF-семейство лигандов (глиальный нейротрофический фактор, неуртурин, артемин, персефин).

В последнее время внимание исследователей привлекает сравнительно недавно идентифицированный нейротрофический фактор из группы GDNF-семейства – неуртурин. Неуртурин – естественный природный аналог GDNF (глиального по происхождению нейротрофического фактора); как и GDNF, неуртурин осуществляет внутриклеточную передачу сигналов через RET-трансмембранную протеинкиназу. Это пептид поддерживает выживаемость и улучшает функционирование дофаминергических нейронов *in vitro*. Он предотвращает дегенерацию нигростриарных нейронов и улучшает двигательные функции на модели животных с экспериментальным паркинсонизмом.

Для достижения оптимального клинического эффекта при нейротрофической терапии болезни Паркинсона требуется **адресная** и притом **продолжительная** доставка трофических факторов в ЦНС, а также способность предотвращать их распространение в нежелательные области мозга. С целью решения этих проблем нами создана рекомбинантная конструкция CERE-120 (AAV2-NRTN). Эта конструкция представляет собой рекомбинантный адено-ассоциированный вирусный вектор (серотип 2), дефектный с точки зрения репликации, в который встроена ДНК-кодирующая последовательность человеческого гена неуртурина (NRTN). На животных моделях болезни Паркинсона было показано, что CERE-120 предохраняет дофаминергические нейроны и улучшает двигательные функции лабораторных животных [1, 2]. На основании этих данных при поддержке компании Ceregene, Inc. (San Diego, США) нами впервые у человека была инициирована I фаза клинических исследований, направленных на оценку безопасности, переносимости и потенциальной эффек-

тивности конструкции AAV2-NRTN (CERE-120), вводимой интрапутамально для лечения болезни Паркинсона. Исследование было одобрено FDA, NIH RAC, IBCS, IBRS (разрешительные медико-биологические и социальные инстанции США).

В исследование были включены 12 пациентов с болезнью Паркинсона, стадия 3-4 по функциональной шкале Hoehn-Yahr (у всех пациентов имели место двигательные флуктуации симптоматики). Из них 6 пациентов получали низкую дозу CERE-120 ($1,3 \times 10^{11}$ vg) и 6 больных – высокую дозу ($5,4 \times 10^{11}$ vg). Первое введение данной генноинженерной конструкции пациенту состоялось 30 июня 2005 г., последнее – 1 марта 2006 г. Детальный отчет по проведенному исследованию опубликован совсем недавно – в мае 2008 г. в *Lancet Neurology* [3].

За 30 дней до стереотаксического введения CERE-120 в область скорлупы у всех пациентов были проведены оценка шкалы UPDRS (в периоде «включения» и «выключения»), физикальное обследование, рутинные лабораторные тесты, МРТ головного мозга, ПЭТ-исследование головного мозга с использованием ^{18}F -допа, оценка качества жизни (QoL) и батарея нейрокогнитивных тестов.

Детали процедуры введения CERE-120:

- МРТ-направленная стереотаксическая операция с компьютерным расчетом планируемой траектории;
- 4 инъекции по 2 депозита CERE-120 на каждое полушарие (наложены фрезевые отверстия) в условиях глубокой седации или анестезии;
- длительность операции – 4–6 часов;
- госпитализация на 2 дня.

Послеоперационное наблюдение включало еженедельные осмотры на протяжении первого месяца, далее – ежемесячные осмотры в течение 3 месяцев, ежеквартальные осмотры (до конца 1-го года) и далее – ежегодны осмотры.

Предварительные выводы, которые можно сделать на основании проведенного исследования:

- Доставка в мозг нейротрофических факторов с помощью указанного вирусного вектора является выполнимой.
- 2-стороннее интрапутамальное введение CERE-120 у 12 пациентов с умеренной и выраженной болезнью Паркинсона не сопровождалось (до сих

пор) серьезными побочными эффектами.

- У больных достигнуто ~36% (в среднем) улучшение двигательной симптоматики по шкале UPDRS при оценке в момент временного прекращения приема препаратов ($p < 0,005$), с постоянством достигнутого эффекта на протяжении 12 месяцев.
- Основываясь на полученных данных о безопасности и толерантности изучаемой процедуры, а также на предварительных свидетельствах в пользу ее эффективности, мы инициировали II фазу контролируемого, мультицентрового клинического исследования.

Начатый триал (проспективное, мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование) проводится у 60 больных болезнью Паркинсона в 8 медицинских центрах США. Больным основной группы интрапутамально вводится большая доза CERE-120 (см. выше). В качестве группы сравнения осуществляется набор больных, у которых будет проводиться лишь «ложная хирургия» – наложение частичных фрезевых отверстий, имитирующее «настоящую» операцию. Соотношение больных с «истинной» и «ложной» операцией – 2:1. Спустя 12 месяцев после операции, т.е. по окончании «слепого» периода (если к этому времени будут отработаны вопросы безопасности и эффективности) ложноперированные больные начинают получать необходимую адекватную лекарственную терапию.

Первичная оценка исхода (эффективности) хирургического вмешательства будет базироваться на отклонениях от исходных показателей по двигательной части шкалы UPDRS (в момент временного прекращения приема препаратов) спустя 12 месяцев после операции. Набор планировавшегося числа пациентов был закончен в октябре 2007 года. Окончание обработки данных и оглашение результатов исследования ожидается в начале 2009 года.

Таким образом, генная терапия представляет собой новый, интенсивно развивающийся и эффективный подход к адресной доставке действующего биологического материала в мозг пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Можно предполагать рост числа исследований и соответствующих публикаций по данной проблеме в ближайшие годы.

Благодарности

- Автор выражает благодарность за участие в данной работе на различных ее этапах следующим ученым, представляющим научные центры, корпорации и ассоциации США:
- UCSF (Jill L. Ostrem, Graham A. Glass, Philip A. Starr, Paul S. Larson, Robin Taylor, Deborah Cahn-Weiner);
 - Rush Medical Center (Leonard Verhagen, Roy A.E. Bakay);
 - Ceregene, Inc. (Raymond T. Bartus).

Литература

1. Gasmí M., Herzog C.D., Brandon E.P. et al. Striatal delivery of neurturin by CERE-120, an AAV2 vector for the treatment of dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease. *Mol. Ther.* 2007; 15: 62–68.
2. Kordower J.H., Herzog C.D., Dass B. et al. Delivery of neurturin by AAV2 (CERE-120)-mediated gene transfer provides structural and functional neuroprotection and neurorestoration in MPTP-treated monkeys. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 706–715.
3. Marks Jr.W.J., Ostrem J.L., Verhagen L. et al. Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 400–408.

Перевод с английского: С.Н. Иллариошкин.