

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Overview of management of stereotactic radiosurgery treatment in movement disorder

¹Gabrielė Petlinskaitė¹, Emilija Stulginskaitė¹, Marija Ramanauskaitė¹

¹Faculty of Medicine, Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences

Summary

Movement disorders are common neurological problems that impairs quality of life. The main treatment for movement disorders, especially tremor, is medication, but after time the treatment becomes ineffective, side effects become apparent. One of the most innovative treatments for tremor is stereotactic radiosurgery - the gamma knife thalamotomy. The first prototype of gamma knife was tested in 1968 by Lars Leksell, the pioneer of stereotactic radiosurgery. Modern studies show that a non-invasive method of treatment is indicated for patients suffering from uncontrolled tremor, for elderly patients, for patients, who have severe comorbidities, such as cardiovascular disease, diabetes, renal insufficiency, and if patients are contraindicated in invasive therapies: deep brain stimulation or radiofrequency ablation. The patient's desire and choice are also included as an indication for the Gamma Knife Thalamotomy procedure. However, different authors have different views on this method of treatment. The dose of ionizing radiation suggested in the literature varies from 120 Gy to 150 Gy. Still, although different authors choose different target localization techniques, but absolutely everyone agrees that the efficiency of the procedure is achieved only by determining the coordinates of the target in the three-dimensional plane with great precision. One of the most popular methodologies recognized worldwide is the *Guyot* methodology. After the procedure, patients are followed for an average of half a year. After treatment, most published studies found that more than 80 percent of patients achieved clinical improvement in tremor. The most commonly used scales for the evaluation of tremor are the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, the Clinical Tremor Rating Scale, and the Fahn – Tolosa - Marin Tremor Rating Scale. Complications after stereotactic radiosurgery occur at a frequency of less than 9 percent. In this article, we will review the different indications for gamma knife thalamotomy presented by different authors, as well as the methodology of this procedure and the results obtained in various articles.

Keywords: Tremor; Stereotactic; Radiosurgery; Treatment.

Judėjimo sutrikimo gydymas stereotaktine radiochirurgija: gydymo apžvalga

¹Gabrielė Petlinskaitė¹, Emilija Stulginskaitė¹, Marija Ramanauskaitė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas, medicinos akademija

Santrauka

Judėjimo sutrikimai yra dažna neurologinė problema, bloginanti gyvenimo kokybę. Pagrindinis judėjimo sutrikimų, ypač tremoro, gydymas yra medikamentinis, tačiau palaiptisniui gydymas tampa neefektyvus, išryškėja šalutiniai reiškiniai. Vienas inovatyviausių tremoro gydymo būdų yra stereotaktinė radiochirurgija- Gama peilio talamotomija, kurios prototipas pirmą kartą pasaulyje buvo išbandytas 1968 metais paties stereotaktinės radiochirurgijos pradininko Larso Lekselio. Šiuolaikinės studijos parodo, jog neinvazinis gydymo metodas indikuotinas pacientams, kurie kenčia nuo vaistais nekontroliuojamo tremoro, yra vyresnio amžiaus, turi sunkių gretutinių ligų, tokių kaip kardiovaskulinės ligos, cukrinis diabetas, inkstų funkcijos nepakankamumas, taip pat jei pacientams yra kontraindikuotini invaziniai gydymo metodai: gilioji smegenų stimuliacija ar radiodažnuminė abliacija. Paciento noras bei pasirinkimas taip pat yra įtraukiami kaip indikacija Gama peilio talamotomijos procedūrai. Tačiau skirtingi autoriai turi skirtingą nuomonę apie šį gydymo metodą. Literatūroje sūloma jonizuojančios spinduliuotės dozė varijuoja nuo 120 Gy iki 150 Gy. Vis tik, nors ir skirtingi autoriai pasirenka skirtingas taikinio lokalizavimo technikas, bet absoliučiai visi sutinka, jog procedūros efektyvumas pasiekiamas tik itin tiksliai nustačius taikinio koordinates trimatėje plokštumoje. Viena populiariausių metodikų, pripažintų visame pasaulyje, yra *Guyot* metodika. Atlikus procedūrą pacientai yra stebimi vidutiniškai pusę metų. Po taikyto gydymo dauguma publikuotų tyrimu nustatė, jog klinikinį tremoro pagerėjimą pasiekia daugiau nei 80 procentų pacientų. Tremoro įvertinimui dažniausiai naudojamos skalės yra Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, klinikinė tremoro vertinimo skalė bei Fahn – Tolosa – Marin tremoro vertinimo skalė. Komplikacijos po stereotaktinės radiochirurginės operacijos pasireiškia mažiau nei 9 procentų dažniu. Šiame straipsnyje apžvelgsime skirtingų autorių pateikiamas skirtingas indikacijas Gama peilio talamotomijai, taip pat šios procedūros atlikimo metodiką bei įvairiuose straipsniuose gaunamus rezultatus.

Raktiniai žodžiai: Tremoras; Stereotaktinė; Radiochirurgija; Gydymas.

Įvadas

Tremoras- tai judėjimo funkcijos sutrikimas, pasireiškiantis kaip išraiška tam tikrų neurologinių ligų. Vienos pagrindinių tokių ligų yra Parkinsono liga (PL), kuria pasaulyje serga daugiau nei 7,5 milijonai žmonių, o 2030 metais prognozuojama pasiekti 9 milijonų sergamumą, bei esencilinis tremoras (ET), kurio paplitimas sudaro 0,5 - 5 procentus bendrosios populiacijos [1] [2]. Nors medikamentinis gydymas yra sukurtas dar praeitame amžiuje, tačiau palaipsniui atsirandantis klinikinis efektyvumo mažėjimas lėmė prastas klinikinės išėitis ir stipriai sumažino gyvenimo kokybę. Todėl buvo imtasi ieškoti kitų, efektyvesnių gydymo būdų, kurie sumažintų tremorą bei pagerintų gyvenimo kokybę [3]. Vienas pažangiausių šių dienų gydymo metodų yra laikomas neinvazinis stereotaktinis radiochirurginis gydymo būdas- Gama peilio radiochirurgija. Pirmoji tokio tipo operacija buvo atlikta 1968 metais paties stereotaktinės radiochirurgijos pradininko Larso Lekselio (1907-1986m.). Lietuvoje Gama peilio radiochirurgijos centras atidarytas 2019 metais. Taigi, nors bėgant metams keitėsi Gama peilio modelis, buvo ieškoma geresnių procedūros atlikimo technikų, tačiau moksliniuose tyrimuose yra pateikiamos skirtingos klinikinės išvados šia tema. Diskusijos kyla svarstant stereotaktinės radiochirurgijos indikacijas, atlikimo techniką bei išėičių vertinimą.

Stereotaktinės radiochirurginės procedūros metodika

Gama peilio veikimo principas paremtas jonizuojančios spinduliuotės nukreipimu į konkretų tašką- taikinį. Tremoro atveju taikinys yra ventralinis tarpvidurinis gumburo branduolys (lot. *Nucleus ventralis intermedius*, VIM). Taikinys, o

tiksliu jo koordinatės, nustatomos pasitelkiant aukštos rezoliucijos magnetinio rezonanso vaizdus ir stereotaksinius altasus [4] [5] [6]. Viena labiausiai paplitusių metodikų yra *Guyot* metodika, kurios metu identifikuojama linija tarp priekinės ir užpakalinės smegenų jungties (AC - PC), menama linija padalijama į tris lygias dalis, kurios savo ruožtu dar padalijamos į dvi dalis gumburo aukščiausio taško ir AC - PC linijos atžvilgiu. Vėliau yra brėžiamos įstrižos linijos, tarp kurių yra randamas taškas 2,5 milimetrai atstumu nuo AC - PC linijos. Koronarinėje vaizdo plokštumoje nuo gauto taško iki trečiojo skilvelio sienos yra nubrėžiama linija (11 milimetrų atstumu). Pažymėtas taškas ir yra taikinys Gama peilio talamotomijoje- VIM branduolys. Galiausiai yra parenkama saugi ir efektyvi Gama peilio talamotomijos jonizuojančios spinduliuotės dozė, kuri įvairių autorių duomenimis svyruoja tarp 120 ir 150 Grėjų (Gy) [7]. Procedūra yra atliekama naudojant stereotaktinį rėmą ir „Leksell Gamma Knife Perfection“ modelį su 4 milimetrų kolimatoriumi. Procedūra vidutiniškai trunka 60±30 minučių [4].

Indikacijos stereotaktinės radiochirurgijos gydymui

Teisingai nustatytos indikacijos yra dalis efektyvaus gydymo sėkmės. 1998 metais C.M. Duma su bendraautorais, kaip indikaciją gama peilio talamotomijai, įvardijo pacientus, kuriems yra kontraindikuotina invazinė procedūra dėl kardiopulmoninių ligų, kuriems negalima anestezija. Taip pat tyrime kaip indikacija nurodoma ir vyresnis amžius, antikoagulantų vartojimas, vidutinio sunkumo demencijos buvimas bei paties paciento pasirinkimas [8]. Kitame tyrime autorius Kondziolka ir kiti įtraukia indikacijas, kurios apima tiek kontraindikacijas giliajai smegenų stimuliacijai,

tiek ir paciento nesutikimą atlikti giliają smegenų stimuliaciją [9]. 2017 metų tyrime Raju ir kiti kaip indikaciją Gama peilio talamotomijai išskiria tokių ligų turėjimą, kaip cukrinis diabetas, inkstų funkcijos nepakankamumas, išeminio insulto buvimas anamnezėje [10]. Visas šias indikacijas papildo Niranjan su bendraautorais 2018 metais atliktame tyrime, kuriame prie visų jau paminėtų indikacijų dar yra ir sunkus, negalią sukeliantis tremoras, kurio buvimas apsunkina kasdienės veiklos ir profesinius veiksmus [11].

Išeitys po Gama peilio talamotomijos

Tremoro išeitys po taikyto gydymo neurochirurgijos srityje yra nustatomos remiantis klinikiniais rodikliais, tokiais kaip: išgyvenamumas, pasireiškusios klinikinės komplikacijos, ligos progresavimas ir panašiai. Tačiau neretai šie rodikliai ne iki galo atspindi poveikį paciento gyvenimo kokybei [12]. Todėl yra reikalinga į pacientą orientuotų išeičių stebėseną [13] [14]. Tam yra naudojami neurologiniai testai, kurie įvertina tremoro išeitis: Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė (angl. *Unified Parkinson disease rating scale* arba UPDRS), klinikinė tremoro vertinimo skalė (angl. *Clinical Rating Scale for Tremor*) bei Fahn – Tolosa – Marin tremoro vertinimo skalė (angl. *The Fahn – Tolosa – Marin Tremor Rating Scale*, FTRS) [15] [16] [17] [18]. Taikant šias skales yra vertinamas ir Gama peilio talamotomijos efektyvumas. Apžvelgiant į mokslinę literatūrą galima teigti, jog tremoro pagerėjimą pasiekia daugiau nei 80 procentų gydytų pacientų [19]. Raju su bendraautorais savo tyrime aprašo statistiškai reikšmingą 93,9 procentų tremoro sumažėjimą pacientams, iš kurių 36,4 procentams tiriamųjų išeitys buvo vertinamos puikai. Prastesnį rezultatą gavusios studijusios, kaip priežastį tokio rezultato, įvardija taikytą per mažą jonizuojančios

spinduliuotės dozę ar tikslumo trūkumą taikinio nustatyme [20]. Daugelis tyrimų aprašo ne tik geras išeitis, bet ir komplikacijas, kurios bendrais duomenimis po Gama peilio talamotomijos pasireiškia mažiau nei 9 procentams tyrimuose dalyvaujančių pacientų. Young ir kitų tyrime įvardijamos komplikacijos apima klausos sutrikimus, disfaziją, disartriją, priešingos pusės motorikos sutrikimus, kurie, einant laikui, pranyko [21]. Kooshkabadi ir kiti pranešė apie dar vieną komplikaciją, kuri gana neretai pasitaiko – tai kontralateralinės pusės veido tirpimas [22]. Young su bendraautorais palygino vidutinį pažeidimo tūrį po Gama peilio talamotomijos pacientų, kurie patyrė komplikacijas ir kurie nepatyrė. Gautas rezultatas parodė, jog pacientams be komplikacijų vidutinis pažeidimo tūris siekė 188 kubinių centimetrų, o pacientams, kuriems komplikacijos pasireiškė – vidutinis pažeidimo tūris buvo 871 kubinių centimetrų.

Apibendrinimas

Stereotaktinė radiochirurgija- Gama peilio talamotomija yra įnovatyvus neinvazinis medikamentams atsparaus tremoro gydymo metodas. Pagrindinės indikacijos, kuriomis remiantis yra atrenkami pacientai, yra vaistais nekontroliuojamas tremoras, vyresnis paciento amžius, sunkios gretutinės ligos, būklės, kurios kontraindikuoja invazinį tremoro gydymą, pačių pacientų pasirinkimas ir/ar sutikimas atlikti invazinę (pvz.: gilioji smegenų stimuliacija) ar neinvazinę- Gama peilio talamotomijos procedūrą. Atrinktiems pacientams yra atliekamas aukštos rezoliucijos (1,5-3 teslų) magnetinio rezonanso tyrimas, kurio vaizdai yra naudojami taikinio- VIM branduolio nustatyme. Stereotaktinis rėmas yra pritvirtinamas prie galvos ir pacientas paruošiamas Gama peilio talamotomijos procedūrai. Po procedūros pacientai yra sekami bent

pusę metų, vertinamas atsakas į gydymą naudojant klinikines tremoro vertinimo skales. Didžioji dalis daugiau nei 80 procentų pacientų po stereotaktinės radiochirurginės procedūros pasiekia geras ar labai geras tremoro valdymo iššeits. Mažiau nei 9 procentai pacientų patiria ankstyvas ar vėlyvas tremoro komplikacijas, kurios eigoje regresuoja. Taigi, stereotaktinė radiochirurgija yra efektyvus ir gana saugus gydymo būdas, kuris padeda valdyti medikamentais nekontroliuojamą tremorą. Norint geriau įvertinti gydymą bei saugumo ir efektyvumo santykį, reikalingi išsamūs ir ilgalaikiai tyrimai šitoje srityje.

Literatūra

1. Kyung Rae Cho, Hong Rye Kim, Yong Seok Im, Jinyoung Youn, Jin Whan Cho, Jung-Il Lee. Outcome of Gamma Knife Thalamotomy in Patients with an Intractable Tremor. 192-196, 2015
2. <http://www.hi.lt/sveikatos-statistika.html>
3. Louis eD, Gillman A, Boschung S, et al. High width variability during spiral drawing: further evidence of cerebellar dysfunction in essential tremor. *Cerebellum* 2012;11:872–9.
4. R.F. Dallapiazza, D.J. Lee, P.D. Vloos et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. [http:// dx. doi. org/ 10. 1136/ jnnp- 2018- 318240](http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-318240).
5. Chihiro Ohye, Y. Higuchi, T. Shibasaki, T. Hashimoto et al. Gamma Knife Thalamotomy for Parkinson Disease and Essential Tremor: A Prospective Multicenter Study. *Neurosurgery* 70:526–536, 2012.
6. Ohye C, Shibasaki T, Sato S, Cai X. Distribution of kinesthetic neurons in the thalamic ventralis intermedius nucleus. Its relation to gamma thalamotomy. *Funct Neurosurg.* 2011;42:108-109.
7. M. Keisuke, K. Kyousuke, T. Tomoyuki et al. Tolerance of Pyramidal Tract to Gamma Knife Radiosurgery Based on Diffusion-Tensor Tractography. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*; 2010.
8. C M. Duma, M.D., Deane B. Jacques et al. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J Neurosurg* 88:1044–1049, 1998.
9. D. Kondziolka, G. Joseph, Y. K. John et al. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 108: 111- 117, 2008.
10. S. S. Raju, A. Niranjana, E. A. Monaco et al. Stereotactic Radiosurgery for Intractable Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Retrospective Analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:291–297
11. A. Niranjana, S.S. Raju et al. Stereotactic Radiosurgery for Essential Tremor: Retrospective Analysis of a 19-Year Experience. *Movement Disorders*, Vol. 32, No. 5, 2017.
12. W. Lorenz, H. Troidl, F. Michael et al. *RoizenMedicineWorld Journal of Surgery*;2014.
13. V. R. Desai, N. Gadgil, S. Saad, J. S. Raskin, S. K. Lam. Measures of Health-Related Quality of Life Outcomes in Pediatric Neurosurgery: Literature Review. *World Neurosurgery*;2019;Vol.122:252-265p.
14. P. Ghimire, H. Hasegawa, N. Kalyal, V. Hurwitz, K. Ashkan. Patient-Reported Outcome Measures in Neurosurgery: A Review of the Current Literature. *Neurosurgery.* 2018;Vol.83:622–630.
15. Rascol, Olivier, et al. "A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and

- post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes." *The Lancet Neurology* 10.5 (2011): 415-423.
16. Ballard, C., et al. "The UPDRS scale as a means of identifying extrapyramidal signs in patients suffering from dementia with Lewy bodies." *Acta Neurologica Scandinavica* 96.6 (1997): 366-371.
 17. Rutkauskas S. Galvos ir kaklo kraujagyslių ultragarsinių tyrimų parametrų vertė prognozuojant lengvo kognityvinio sutrikimo progresavimą į demenciją. Daktaro disertacija. Kaunas. LSMU, 2014.
 18. Ghimire P, Hasegawa H, Kalyal N, Hurwitz V, Ashkan K. Patient-reported outcome measures in neurosurgery: a review of the current literature. *Neurosurgery*.2017.
 19. A. M. Campbell, J. Glover, V.L.S. Chiang. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: A systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology* 114 (2015) 296-301.
 20. Duma CM, Jacques D, Kopyov OV. The treatment of movement disorders using gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10:379–89.
 21. Young RF et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results. *J Neurosurg* 2010;112:1311–7.
 22. Kooshkabadi A et al. Gamma knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg* 2013;118:713–8.