

Funkcjonowanie poznawcze osób z chorobą Parkinsona poddanych głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego

Cognitive functioning of patients with Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation of subthalamic nucleus

Katarzyna Małgorzata Potasz

Instytut Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2013; 8, 1: 32–39

Adres do korespondencji:

mgr Katarzyna Małgorzata Potasz
Instytut Psychologii Stosowanej
Uniwersytet Jagielloński
ul. Łojasiewicza 4, 30-348 Kraków
e-mail: katarzyna.potasz@gmail.com

Streszczenie

Zabieg głębokiej stymulacji mózgu (*deep brain stimulation* – DBS) jest stosunkowo nowym sposobem terapii proponowanym pacjentom cierpiącym na chorobę Parkinsona, dla których tradycyjne leczenie preparatami lewodopy okazuje się niewystarczające lub też gdy doświadczają oni przykrych objawów ubocznych związanych z takim leczeniem (dyskinezy, fluktuacje). Skuteczność zabiegu w zakresie poprawy funkcjonowania motorycznego chorych została potwierdzona w wielu badaniach i jest niewątpliwym sukcesem. Wpływ zabiegu na funkcje poznawcze i emocjonalne wciąż jednak pozostaje kwestią kontrowersyjną. Istnieje wiele sprzecznych doniesień na ten temat. Celem niniejszego artykułu poglądowego jest próba zestawienia badań z zakresu funkcjonowania poznawczego pacjentów z chorobą Parkinsona, którzy zostali poddani zabiegowi głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego. Obszar ten, jak dowiedziono w badaniach, wydaje się jednym z najlepszych celów stereotaktycznych, pozwalających na ograniczenie dobowych dawek lewodopy nawet do 84%. W artykule przedstawiono wpływ DBS na funkcje językowe, wzrokowo-przestrzenne, wykonawcze, pamięć, uwagę i koncentrację oraz globalny profil poznawczy prezentowany przez chorych. Podjęto także próbę wskazania czynników mogących mieć wpływ na pogorszenie funkcjonowania poznawczego po zabiegu.

Zapoznanie się z najnowszymi doniesieniami na temat funkcjonowania pacjentów po zabiegu DBS wydaje się ważne ze względu na bardziej świadomy wybór tego sposobu leczenia przez specjalistów oraz pacjentów. Ponadto może to wskazywać, jak ważna jest uważna, stała obserwacja i opieka nad pacjentem ze wszczepionym stymulatorem.

Słowa kluczowe: głęboka stymulacja mózgu, choroba Parkinsona, funkcje poznawcze, jądro niskowzgórzowe.

Abstract

Deep brain stimulation surgery (DBS) is a relatively new method of therapy proposed to patients suffering from Parkinson's disease (PD), especially when the traditional dopatherapy appears to be insufficient or when patients experience side effects associated with this kind of treatment (dyskinesias, fluctuations). The effectiveness of the surgery in improving motor functions has been confirmed in a number of studies. However, its impact on cognitive functions still remains a controversial issue. There are many contradictory reports in this area. The purpose of this review is to combine the previous studies about cognitive functioning of PD patients who underwent DBS surgery of the subthalamic nucleus. According to the previous studies, this area seems to be one of the best stereotactic targets and allows clinicians to reduce the daily doses of levodopa by up to 84%. The article presents previous reports about the influence of the surgery on the cognitive functions of verbal fluency, visuo-spatial, executive functions, memory, attention and concentration, and global cognitive profile presented by the patients. Furthermore, the possible factors that may have an impact on the deterioration in cognitive functions after the surgery are also discussed in this paper.

It seems that knowledge about latest reports about patients' functioning after DBS surgery is important both for the specialist and the patients due to the more conscious choice of this method of treatment. What is more, this knowledge may indicate the importance of careful and constant observation of the patient who underwent the surgery.

Key words: deep brain stimulation, Parkinson's disease, cognitive functions, subthalamic nucleus.

Wstęp

Głęboka stymulacja mózgu (*deep brain stimulation* – DBS) jest stosunkowo nową terapią, jakiej można poddać osoby z chorobą Parkinsona (ChP). Stymulacja stanowi niewątpliwą szansę dla pacjentów, którym zaburzenia ruchowe istotnie przeszkadzają w codziennym funkcjonowaniu czy też w wykonywaniu pracy zawodowej. Korzystny wpływ stymulacji na objawy ruchowe ChP potwierdzono w bardzo wielu badaniach (np. Rodriguez-Oroz i wsp. 2005; Schüpbach i wsp. 2005). Zabieg może być także szansą dla osób cierpiących w wyniku skutków ubocznych dopaterapii (takich jak fluktuacje czy dyskinezy). Wpływ zabiegu na funkcje poznawcze wciąż jednak pozostaje kwestią kontrowersyjną. Istnieje wiele doniesień na ten temat, jednakże bardzo często przytaczane obserwacje i analizy są wzajemnie sprzeczne.

Stymulacja jądra niskowzgórzowego

Jądro niskowzgórzowe (*subthalamic nucleus* – STN) należy do struktur pętli jąder podstawy i uznawane jest przez wielu autorów za stację przekaźnikową na szlaku tzw. pośredniej drogi neuronalnej, kontrolującą pobudliwość wzgórzowo-korową. Jest ważną strukturą zwojów podstawy, otrzymuje połączenia nie tylko z większej części obszaru kory czołowej, lecz także ze struktur wzgórza i pnia mózgu (Volkman i wsp. 2010).

Obecnie STN uważa się za główną strukturę regulującą funkcje motoryczne związane z aktywnością zespołu jąder podstawy. W badaniach klinicznych potwierdzono tezę, że struktura ta ma duże znaczenie w deficytach motorycznych będących objawem ChP. W schorzeniu tym STN wykazuje nieprawidłową, nadmierną aktywność neuronalną. Tę nadaktywność STN wiąże się ze wzrostem aktywności na drodze połączeń wysyłanych przez struktury jąder podstawy. Powoduje to nadmierne hamowanie struktur będących celami tych połączeń. Opisany mechanizm prawdopodobnie odpowiada za główne objawy występujące w ChP, takie jak bradykineza/akineza czy sztywność (Temel i wsp. 2005).

Benabid wraz z zespołem przedstawił metodę DBS jako alternatywę dla zabiegów ablacyjnych w leczeniu zaburzeń motorycznych. Co więcej, był także pierwszym badaczem, który zachęcony wynikami badań nad leżą oraz stymulacją struktur u zwierząt, zaprezentował efekty głębokiej stymulacji STN u pacjenta cierpiącego na zaawansowaną postać ChP. W 1995 r. opublikowano pracę opisującą rezultat STN-

-DBS u trzech pacjentów, u których zaobserwowano wyraźną poprawę funkcji motorycznych. Te doniesienia były niewątpliwym początkiem ery zabiegów głębokiej stymulacji struktury STN (Temel i wsp. 2005).

Zabieg głębokiej stymulacji STN wywołuje podobne efekty kliniczne jak zabiegi polegające na uszkodzeniu struktur, jednak jest metodą o wiele bezpieczniejszą, w pełni odwracalną. Ponadto zapewnia możliwość indywidualnego dopasowania parametrów stymulacji zgodnie z potrzebami pacjenta, pozwala też na zmniejszenie dobowych dawek preparatu lewodopy (Ząbek i Sobstyl 2006). Jak piszą dalej ci autorzy, poprawa funkcji motorycznych, jaką notowano 3 miesiące po zabiegu STN-DBS, wynosiła 42–83%. Najwyższy wskaźnik poprawy obserwowano w obrębie akinezy oraz sztywności mięśniowej. Oprócz tych efektów stymulacja STN skutkowała zupełnym ustąpieniem lub znacznym zmniejszeniem drżenia parkinsonowskiego, zarówno jeśli chodzi o komponent spoczynkowy, jak i posturalny. Według różnych źródeł ograniczenie dobowej dawki preparatu lewodopy waha się od 50% do 84%. Niektóre źródła donoszą nawet o całkowitym wycofaniu lewodopy z leczenia (Ząbek i Sobstyl 2006).

Wpływ głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego na funkcje poznawcze

Skuteczność terapii DBS w zakresie funkcji motorycznych została potwierdzona w wielu badaniach i metoda ta staje się powszechnie akceptowanym sposobem leczenia wielu zaburzeń. Jednak wpływ zabiegu stymulacji na funkcje poznawcze oraz psychiczne wciąż pozostaje kwestią dość kontrowersyjną wymagającą dalszych systematycznych badań. Poniżej przedstawiono przekrój najnowszych doniesień na temat funkcji poznawczych prezentowanych przez pacjentów poddanych STN-DBS.

Funkcje językowe

Większość doniesień z badań nad funkcjonowaniem pacjentów po zabiegu STN-DBS informuje o pogorszeniu funkcjonowania w obrębie fluencji słownej. Parsons i wsp. (2006) w swojej metaanalizie badań informują, że jedynie pogorszenie funkcjonowania w obrębie funkcji wykonawczych oraz fluencji słownej można uznać za statystycznie istotną różnicę pomiędzy pacjentami po zabiegu i grupą kontrolną. Ponadto znaczne pogorszenie można było obserwować

w obszarze kategorii semantycznej, a następnie literowej w zakresie fluencji słownej. Jak zaznaczają ci autorzy, deficyty dotyczące fluencji słownej są w badaniach częstym problemem i dotyczą wielu pacjentów (Parsons i wsp. 2006).

Podobne obserwacje poczynili Funkiewicz i wsp. (2004). Deficyty w zakresie fluencji słownej pojawiały się w niedługim okresie po zabiegu, nie stwierdzano przy tym pogorszenia tych funkcji w czasie. Autorzy nie łączą zatem pojawiających się zaburzeń z samą procedurą zabiegu ani też ze zmniejszeniem dawek preparatu lewodopy, gdyż do maksymalnego ograniczenia dawek dochodzi zaraz po zabiegu. Ponadto, pomimo że obserwowane zmiany w obszarze fluencji słownej są istotne, nie są jednak duże. Autorzy piszą, że z przeprowadzonych przez ich zespół badań można wywnioskować, iż pojawiające się deficyty mogą być związane z redukcją w obszarze *self activation* (motywowaną chorych do aktywności). Innymi słowy, taki rezultat mogło spowodować wystąpienie apatii, która może się pojawić w wyniku zmniejszenia dawek leków dopaminergicznym po zabiegu DBS. Funkiewicz i wsp. (2004) dostrzegają powiązanie pomiędzy wysokim poziomem apatii u pacjentów a niskimi wynikami w wykonywanych zadaniach dotyczących fluencji słownej. Taką korelację zaobserwowano rok po zabiegu, ponadto podobna tendencja utrzymywała się także 3 lata po zabiegu. Castelli i wsp. (2006), którzy także zaobserwowali u chorych niższe wyniki w zakresie kategorii semantycznej i literowej fluencji słownej, zaprzeczają hipotezie łączącej te deficyty z apatią. Jak piszą ci autorzy, w wyniku przeprowadzonych badań nie stwierdzono apatii jako objawu towarzyszącego u pacjentów mających problemy z zadaniami badawczymi fluencję słowną. Wysuwają zatem inną hipotezę tłumaczącą pogorszenie w zakresie tych funkcji. Jak piszą, wydaje się, że STN-DBS wywiera pozytywny wpływ w zakresie czynności rutynowych i automatycznych, natomiast wywołuje pewne deficyty w zakresie czynności angażujących wyższy poziom funkcji poznawczych, np. elastyczności myślenia (Castelli i wsp. 2006).

Pogorszenie w zakresie fluencji słownej po zabiegu odnotowali także Dromey i Bjarnason (2011), Mollion i wsp. (2011), Smeding i wsp. (2011), Williams i wsp. (2011), Zahodne i wsp. (2000), jak również Okun i wsp. (2009). Ostatni z badaczy twierdzili ponadto, że odnotowane deficyty w zakresie fluencji słownej (głównie kategoria literowa) wydają się stałym deficytem, utrzymującym się także po zabiegu (badanie przeprowadzono 7 miesięcy po operacji). Saint-Cyr i wsp. (2000) wyciągnęli podobne wnioski

– obserwowane przez nich deficyty utrzymywały się także rok po zabiegu. Z kolei w badaniach Zangaglie i wsp. (2009) wykazano, że porównując funkcjonowanie pacjentów przed operacją i po niej, można zauważyć, że deficyty w zakresie funkcji wykonawczych i fluencji słownej (kategoria literowa) są przemijającym problemem. Autorzy ci zaobserwowali, że rok po zabiegu funkcjonowanie poznawcze pacjentów wracało do stanu sprzed zabiegu i taki profil funkcjonowania utrzymywał się 3 lata po operacji. Obserwacja pacjentów po zabiegu wykazała, że deficyty w zakresie fluencji słownej nie są długotrwałe (Zangaglia i wsp. 2009).

Niektóre źródła (np. Volkmann i wsp. 2010) podają, że pomimo pojawiających się deficytów w obszarze funkcji językowych, jakość życia pacjentów się nie zmienia. Niektórzy autorzy, zastanawiając się nad czynnikiem sprawczym pogorszenia funkcjonowania w tej domenie, wiążą ten problem z lewostronną stymulacją struktur mózgu (Zahodne i wsp. 2009). Obniżenie w zakresie fluencji słownej obserwuje się także po zabiegu obustronnej stymulacji mózgu (np. Williams i wsp. 2011).

Funkcje wzrokowo-przestrzenne

W literaturze na temat funkcjonowania poznawczego po zabiegu STN-DBS funkcje wzrokowo-przestrzenne nie są zbyt często analizowaną domeną poznawczą. Moberg i wsp. (2007), analizując wybraną pulę badań, stwierdzili, że na osiem doniesień, w których zajmowano się tymi funkcjami, w żadnym nie odnotowano lepszego funkcjonowania po DBS, a tylko jedno informowało o pogorszeniu w zakresie tych funkcji.

Przykładowo, Alegret i wsp. (2001) pośród wielu testów badających funkcje poznawcze wykorzystywali zadanie, w którym badani mieli ocenić położenie linii. Stwierdzili oni wyraźne pogorszenie wykonania tego zadania 3 miesiące po zabiegu. Jednak badania (np. Pillon i wsp. 2000; Morrison i wsp. 2004) porównujące funkcjonowanie pacjentów ze stymulatorem włączonym i wyłączonym 12 miesięcy po zabiegu nie wykazały różnic w odniesieniu do funkcji wzrokowo-konstrukcyjnych, orientacji czy też rozróżniania (Halpern i wsp. 2009).

Saint-Cyr i wsp. (2000) na podstawie swoich badań stwierdzają, że wstępne kodowanie informacji wzrokowej wydaje się czasowo zaburzone w wyniku zabiegu. Dzieje się tak przeważnie wtedy, gdy materiał wzrokowy jest złożony oraz gdy w trakcie badania nie została zapewniona wielokrotna ekspozycja materiału. Problem

odroczonego przypominania materiału wydaje się mniej zauważalny niż wstępne kodowanie. Co ważne, pomimo możliwości wyuczenia materiału, poprzez kilkukrotne stosowanie tego samego testu, pacjenci nie poprawiali swych wyników we wzrokowym uczeniu się materiału.

W artykule Mollion i wsp. (2011) można znaleźć opis badań przeprowadzonych w grupie pacjentów z wszczepionym stymulatorem, zarówno gdy był on włączony, jak i wyłączony. Zaobserwowano deficyty w obrębie wzrokowej pamięci u pacjentów z wyłączonym stymulatorem. U tych samych pacjentów po włączeniu stymulatora następowała znaczna poprawa w zakresie tych funkcji. Podczas gdy badani wyraźnie lepiej funkcjonowali z włączonym stymulatorem niż z wyłączonym, to jednak prezentowali gorsze wyniki w zadaniach badających pamięć wzrokową niż odpowiednio dobrana grupa kontrolna (Mollion i wsp. 2011).

Funkcje wykonawcze

Doniesienia na temat poprawy funkcji wykonawczych w wyniku zabiegu można znaleźć w monografii Jahanshahi i wsp. (2000). W swoich badaniach zaobserwowali oni, że przy ogólnej poprawie motorycznej u chorych po zabiegu notowano także poprawę wykonania testów standardowo używanych do oceny funkcji wykonawczych (Test łączenia punktów A i B, Test sortowania kart z Wisconsin czy Test interferencji nazw i kolorów). Autorzy ci nie łączą dobrych wyników uzyskiwanych w testach poznawczych z poprawą motoryki, gdyż użyte w badaniu testy (np. część B Testu łączenia punktów) wymagają nie tylko dobrej motoryki, lecz także szybkich i skutecznych oraz elastycznych procesów myślowych i uwagowych (Jahanshahi i wsp. 2000). Badacze tłumaczą te wyniki swojego rodzaju odblokowaniem w obrębie funkcji czołowo-wykonawczych, do którego dochodzi na skutek stymulacji czynności innych obszarów mózgu. Obszary te ściśle współpracują ze strukturą płatów czołowych (Jodzio 2008). Takie odblokowanie wpływa na lepsze funkcjonowanie zarówno w odniesieniu do motoryki, jak i funkcji poznawczych (Halpern i wsp. 2009).

Poprawę w zakresie funkcji wykonawczych w wyniku zabiegu DBS dostrzegali Alegret i wsp. w badaniach z 2001 r. Oceniano funkcjonowanie poznawcze pacjentów w różnych domenach przed zabiegiem, a także 3 miesiące po zabiegu STN-DBS. Pomimo pogorszenia funkcjonowania w wielu obszarach poznawczych po operacji Alegret i wsp. (2001) zaobserwowali

poprawę wykonania części B Testu łączenia punktów. Zdaniem autorów, poprawę tę można by przypisać ogólnej poprawie czynności motorycznych lub efektowi wyuczenia testu, lecz na uwagę zasługuje, że poprawy nie odnotowano w wykonaniu części A Testu łączenia punktów (Moberg i wsp. 2007). Funkcje motoryczne są równie ważne przy wykonaniu obu części zadania, lecz część B jest bardziej złożona i wymaga udziału bardziej zaawansowanych procesów poznawczych. Poprawę w zakresie wykonania zadania dotyczącego losowego generowania liczb zaobserwowała Witt (2004), w tych samych badaniach zanotowano pogorszenie w wykonaniu testu Stroopa (problem z hamowaniem odpowiedzi) (Zangaglia i wsp. 2009). Ardouin (1999) natomiast, badając pacjentów 3 i 6 miesięcy po operacji, stwierdził, że zabieg nie wpływa szczególnie na funkcje wykonawcze (Zangaglia i wsp. 2009).

Istnieje wiele doniesień na temat pogorszenia w obszarze funkcji wykonawczych po zabiegu głębokiej stymulacji STN. Przykładowo, Moretti i wsp. zaobserwowali w badaniach z 2003 r. deficyty w zakresie funkcji wykonawczych u badanych w porównaniu z dobraną grupą kontrolną. Różnice te zaobserwowano w poziomie wykonania testu Stroopa po upływie 3, 6 i 12 miesięcy od zabiegu. Co ważne, jak zaznaczali autorzy, badani potrzebowali istotnie więcej czasu na wykonanie tego zadania jeszcze przed operacją (Moretti i wsp. 2003). Saint-Cyr i wsp. (2000) obserwowali pogorszenie funkcjonowania pacjentów w obszarze funkcji wykonawczych manifestujące się dłuższym czasem wykonania części B Testu łączenia punktów. Ponadto obserwowano pogorszenie w wypadku zadań wymagających tworzenia skojarzeń przestrzennych (*Conditional Associative Learning Test* – CALT). Obserwacje te przeprowadzono 9–12 miesięcy po zabiegu (Saint-Cyr i wsp. 2000).

Pogorszenie funkcji wykonawczych zaobserwowali także Dujardin i wsp. (2001), Smeding i wsp. (2005), Schüpbach i wsp. (2005), Moberg i wsp. (2007), a także Parsons i wsp. (2006). Podobnie Zangaglia i wsp. (2009) odnotowywali pogorszenie tych funkcji u pacjentów po zabiegu w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy badań twierdzą, że deficyty w zakresie tych funkcji po zabiegu są problemem przemijającym (Zangaglia i wsp. 2009).

Pamięć

Doniesienia na temat poprawy w zakresie funkcji pamięci można znaleźć w badaniach

Hälbiga i wsp. (2004). Stwierdzili oni odmienny wpływ stymulacji STN na pamięć deklaracyjną i niedeklaracyjną. Na podstawie badań innych autorów (np. Parent i Smith 1987) wiadomo, że STN ma połączenia z częścią grzbietową prążkowiec (*dorsal striatum*) i, jak dowiedziano (np. Squire i Zola 1996), wiąże się to z funkcjonowaniem pamięci niedeklaracyjnej (Halbig i wsp. 2004). Hälbig wraz z zespołem zaobserwowali pogorszenie w obszarze pamięci deklaracyjnej w wyniku stymulacji STN i poprawę funkcjonowania pamięci niedeklaracyjnej. Dlatego też badacze wysunęli hipotezę na temat specyficznego udziału STN w procesach pamięciowych. Być może poprawa w zakresie przekazywania dopaminergicznego na skutek stymulacji STN prowadzi do zmian w pamięci niedeklaracyjnej (Halpern i wsp. 2009; Hälbig i wsp. 2004). Informację na temat pogorszenia w zakresie pamięci deklaracyjnej można również znaleźć w monografii Faglioni i wsp. (1997) (Halpern i wsp. 2009).

Pogorszenie w zakresie pamięci roboczej zanotowali w swych badaniach m.in. Saint-Cyr i wsp. (2000). Obserwacji tej dokonano 9–12 miesięcy po zabiegu głębokiej stymulacji STN. Podobne obserwacje poczynili Trepanier i wsp. (2000), którzy dodatkowo jako czynnik sprzyjający tego typu deficytom podali wiek pacjentów powyżej 69 lat. Także w badaniach Weavera i wsp. (2009), w których porównywano funkcjonowanie pacjentów po zabiegu i chorych przyjmujących leki, stwierdzono pogorszenie w zakresie pamięci roboczej 6 miesięcy po zabiegu (Williams i wsp. 2011). Pogorszenie w odniesieniu do pamięci niewerbalnej zaobserwowali Williams i wsp. (2011), porównując chorych poddanych zabiegowi z chorymi bez przebytego zabiegu. Wśród badanych pacjentów deficyty w zakresie tej domeny poznawczej obserwowano 2 lata po zabiegu (Williams i wsp. 2011).

Hilker w badaniach z 2004 r. zaobserwował poprawę zarówno w zakresie pamięci werbalnej, jak i niewerbalnej u pacjentów po zabiegu. Jednakże pogorszenie odnośnie do funkcji pamięci niewerbalnej odnotowano w kilku innych badaniach (np. Alegret i wsp. 2001; Halpern i wsp. 2009). Daniele i wsp. (2003) zaobserwowali pooperacyjne pogorszenie wykonania zadań badających epizodyczną pamięć werbalną. Jednakże pogorszenie notowano jedynie 3 miesiące po operacji (z wyłączonym stymulatorem), nie notowano zaburzeń 6 i 12 miesięcy po zabiegu (z włączonym stymulatorem). Jak konkludują badacze, być może dysfunkcje

zauważalne w tej domenie są charakterystyczne jedynie dla wczesnego etapu po zabiegu, mijają natomiast wraz z upływem czasu. Mogą być na przykład związane z odpowiednim ustawieniem stymulacji (Daniele i wsp. 2003).

Uwaga i koncentracja

Wiele źródeł łączy funkcje uwagi i koncentracji z funkcjami wykonawczymi, gdyż zadania sprawdzające te domeny poznawcze angażują podobne obszary mózgu. Niektóre doniesienia informują o poprawie w zakresie uwagi i koncentracji. Takie wyniki otrzymali w swych badaniach Jahanshahi i wsp. (2000), wykorzystując dwa zadania (*the missing digit task* oraz *the paced auditory serial addition test*) i oceniając pacjentów z włączonym i wyłączonym stymulatorem. Obserwowana poprawa u pacjentów z włączonym stymulatorem mogła być wynikiem zmian aktywności zachodzących w części bocznej i środkowej kory przedcuchowej. Jądro niskowzgórzowe wysyła w wymienione miejsca swoje projekcje (Halpern i wsp. 2009). Podobnie Hälbig i wsp. (2004) zauważyli poprawę w zakresie uwagi i koncentracji u pacjentów z włączonym stymulatorem w porównaniu z wykonaniem zadań przez pacjentów z wyłączonym stymulatorem. Ponadto Witt w swoich badaniach z 2004 r. stwierdziła, że jedyną domeną poznawczą, w jakiej zauważyła poprawę, była właśnie uwaga (Moberg i wsp. 2007).

Deficyty w funkcjach uwagi i koncentracji po zabiegu dostrzegli w swych badaniach Morrison i wsp. (2004). Zanotowali oni znaczne pogorszenie wśród pacjentów, którzy mieli o 14 lat więcej, niż wynosiła średnia wieku pacjentów włączonych do badania. Nie udało im się także wykazać różnicy pomiędzy funkcjonowaniem pacjentów w obrębie tej domeny z włączonym *vs* wyłączonym stymulatorem (Halpern i wsp. 2009; za: Morrison i wsp. 2004). Badania Pillona z 2000 r. nie wykazały różnic w funkcjonowaniu pacjentów po zabiegu z wyłączonym stymulatorem (Halpern i wsp. 2009; za: Pillon i wsp. 2000).

Brak różnic w obszarze funkcji uwagi i koncentracji zanotowali w swych badaniach Saint-Cyr i wsp. (2000) oraz Trepanier i wsp. (2000).

Co ciekawe, jak donoszą Jahanshahi i wsp. (2000), pomimo zaobserwowanej przez nich poprawy w obrębie pamięci i koncentracji żaden z pacjentów sam nie stwierdzał zmian w zakresie koncentracji, uwagi czy pamięci. Pacjenci nie wyrażali zmian zarówno w deklaracjach spon-tanicznych, jak i pytani o to wprost. Dlatego

też trudno określić znaczenie obserwowanych przez klinicystów zmian w codziennym życiu pacjentów (Jahanshahi i wsp. 2000).

Ogólne funkcjonowanie poznawcze

Według Halperna i wsp. (2009) w literaturze przeważnie można znaleźć opisy badań, które wykazały, że głęboka stymulacja STN nie powoduje zmian w globalnym funkcjonowaniu poznawczym pacjentów. Przykładowo, badania długoterminowe przeprowadzone przez Kracka i wsp. (2003) nie wykazały istotnych zmian w tym obszarze (Halpern i wsp. 2009). Podobnie Witt i wsp. (2008) nie stwierdzili pogorszenia ogólnego funkcjonowania poznawczego u pacjentów po DBS (6 miesięcy po zabiegu), porównując ich z grupą kontrolną chorych leczonych farmakologicznie (Witt i wsp. 2008). Funkiewicz i wsp. (2004) także nie zaobserwowali w swych badaniach, obejmujących okres 3 lat po zabiegu, pogorszenia globalnego funkcjonowania poznawczego u pacjentów. Według tych autorów, łagodne zaburzenia poznawcze pojawiające się po zabiegu wiązały się z procedurą operacyjną i w większości były przejściowe. Jednakże u 5 badanych (ogółem zbadano 77 osób) wystąpiło trwale pogorszenie funkcjonowania poznawczego. Zaburzenia poznawcze o charakterze postępującym stwierdzono u dwóch pacjentów, jednak prawdopodobnie miały one związek z postępowaniem procesów neurodegeneracyjnych będących skutkiem choroby. U jednego z tych pacjentów rozwinęły się także zaburzenia psychiatryczne. Jak piszą Funkiewicz i wsp. (2004), wiek pacjentów był istotnie powiązany z przypadkami wystąpienia objawów demencji czołowo-podkorowej.

Informację na temat poprawy w zakresie ogólnego funkcjonowania poznawczego można znaleźć w monografii Danielego i wsp. (2003). Autorzy ci, oprócz pogorszenia w zakresie niektórych pojedynczych domen poznawczych, odnotowali poprawę wyniku w teście badającym ogólny profil poznawczy (Krótka skala oceny stanu psychicznego, test MMSE). Poprawę u pacjentów z włączonym stymulatorem obserwowano 6 i 12 miesięcy po zabiegu. Badacze wyrazili jednak wątpliwość, czy na taki rezultat wpłynęła głęboka stymulacja STN, czy też na przykład efekt wyuczenia się testu (Daniele i wsp. 2003).

Ogólne pogorszenie funkcjonowania poznawczego stwierdzono w badaniach Saint-Cyr i wsp. z 2000 r. Obserwacji tej dokonano u 2 z 6 najstarszych pacjentów z grupy badanej. Jeden

z przypadków pogorszenia funkcjonowania był następstwem infekcji, która pojawiła się w wyniku wszczęcia stymulatora. Jednakże, po rozwiązaniu tego problemu, okazało się, że profil poznawczy pacjenta jest równy poziomowi prezentowanemu 3 miesiące po zabiegu, który to poziom nie dorównywał funkcjonowaniu pacjenta z czasu sprzed operacji. Drugi z pacjentów miał zaburzenia poznawcze powstałe w wyniku procedury zabiegu. Warto zaznaczyć, że obaj pacjenci byli dobrze wykształceni i nie wykazywali oznak demencji w badaniu poprzedzającym zabieg. Autorzy badań, podobnie jak wcześniej Funkiewicz i wsp., wskazują na większą podatność pacjentów starszych na wystąpienie zaburzeń poznawczych. Wiek może bardziej sprzyjać wystąpieniu deficytów niż problemy związane z procedurą zabiegu (Saint-Cyr i wsp. 2000).

Pogorszenie ogólnego funkcjonowania poznawczego w wyniku stymulacji opisują w swej monografii również Castelli i wsp. (2006). Zaobserwowali oni w swych badaniach deficyty u 3 spośród 65 badanych pacjentów (Castelli i wsp. 2006). Ponadto także Williams i wsp. (2011) w swych 2-letnich badaniach stwierdzili wystąpienie zaburzeń u niektórych pacjentów. Autorzy zauważyli, że w ciągu 2 lat obserwacji przypadki wystąpienia demencji pojawiały się zarówno w grupie osób po zabiegu, jak i grupie kontrolnej. Jednakże pacjenci po DBS, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze 6 miesięcy po zabiegu, w ciągu następnych 2 lat częściej prezentowali pogorszenie w zakresie funkcji poznawczych lub też spełniali kryteria demencji. Ta obserwacja nasuwa wniosek, że zabieg DBS może skutkować pogorszeniem funkcjonowania poznawczego, które następnie może się rozwinąć w objawy dementywne. Jak podkreślają autorzy, w porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów po zabiegu stwierdzono ogólną tendencję do występowania zaburzeń poznawczych w ciągu 2 lat obserwacji, choć nie był to wynik istotny. Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że chorzy po zabiegu są bardziej narażeni na wystąpienie deficytów poznawczych (Williams i wsp. 2011).

Czynniki wpływające na funkcje poznawcze pacjentów po zabiegu głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego

Kwestią kontrowersyjną wciąż pozostaje mechanizm leżący u podłoża występowania zmian w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów po zabiegu. Wśród czynników wpływają-

cych na funkcjonowanie poznawcze wymienia się wszelkie okoliczności związane z zabiegiem i stymulacją, a także okres rekonwalescencji po zabiegu. Ponadto istotny jest profil funkcjonowania prezentowany przez pacjentów przed zabiegiem: ocena funkcji poznawczych, wiek (powyżej 70 lat), objawy motoryczne słabo reagujące na podanie lewodopy, duże dawki przyjmowanych leków dopaminergicznych, a także nasilenie osiowych objawów motorycznych (np. dyzartria, freezingi czy niestabilność postawy). Co ciekawe, podobne czynniki opisywane są jako zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia demencji u pacjentów z chorobą Parkinsona niepoddanych zabiegowi STN-DBS (Volkman i wsp. 2010).

Jak zaznaczają Witt i wsp. (2012), należy zwrócić uwagę na miejsce poprowadzenia przewodów oraz wszczepienia elektrod w kontekście pojawiających się zmian w zakresie funkcji poznawczych. Elektroda wprowadzana jest do mózgu poprzez obszar kory przedczołowej lub też grzbietowo-boczny obszar kory przedczołowej, które są zaangażowane w wyższe procesy poznawcze. Z badań York i wsp. (2009) wynika, że poznawcze i emocjonalne zmiany obserwowane u pacjentów z ChP po 6 miesiącach od zabiegu obustronnej stymulacji STN były związane z punktem wejścia elektrody na poziomie kory, a także z położeniem elektrody w obszarze niskowzgorza (Witt i wsp. 2012).

Podsumowanie

Wpływ zabiegu DBS na funkcjonowanie osób z ChP wydaje się ważny zarówno ze względu na poszukiwanie jak najlepszej terapii, jak i poszerzanie wiedzy na temat możliwości leczenia i jego skutków dla chorych. Wzrost zainteresowania stymulacją jako alternatywnym sposobem leczenia chorych skłania do bliższego przyjrzenia się efektom, jakie może ona wywoływać u chorych. Jak powszechnie wiadomo, ChP nie tylko obejmuje motorykę, lecz także powoduje stopniowe pogorszenie w zakresie funkcji poznawczych oraz wpływa na funkcjonowanie emocjonalne chorych. Pojawia się wiele doniesień na temat tego, że STN-DBS powoduje nie tylko zmiany w zakresie funkcji ruchowych, lecz prawdopodobnie wpływa także na funkcje poznawcze oraz emocjonalne, choć mechanizm tych zmian nie został do końca poznany.

Dokonując przeglądu badań na temat zmian w zakresie funkcji poznawczych, jakie może powodować zabieg DBS, można zaobserwować bardzo wiele rozbieżności. Niektóre doniesienia

optymistycznie informują o lepszym funkcjonowaniu w niektórych domenach, inne notują obniżenie funkcjonowania lub też stopniowe pogorszenie, obserwowane w czasie, w poszczególnych funkcjach. Należy zwrócić uwagę, jak trudno jest przeprowadzić badania z udziałem chorych poddanych zabiegowi i rzetelnie ocenić, z czego mogą wynikać ewentualne zmiany. Choroba Parkinsona jest chorobą postępującą, dlatego też trudno niekiedy stwierdzić, czy obserwowane zmiany są wynikiem stymulacji, czy też naturalnej progresji choroby. Jak piszą Volkman i wsp. (2010), wiele doniesień na temat poznawczych efektów stymulacji to badania mające słabe strony, takie jak brak grupy kontrolnej. Ewentualne pogorszenie funkcji poznawczych w wyniku stymulacji czy procedury zabiegu trudno w tym wypadku oddzielić od pogorszenia funkcji spowodowanego postępowaniem choroby. Zrozumienie skomplikowanych zależności pomiędzy czynnikami związanymi z zabiegiem a problemami pooperacyjnymi wymaga oceny dużej grupy pacjentów. W większości badań liczba badanych osób włączana do grup jest mała, dlatego trudno interpretować wyniki w odniesieniu do całej populacji osób z ChP. Być może także badania prowadzone na małych próbach są przyczyną dużej rozbieżności w wynikach badań (Volkman i wsp. 2010).

Obserwowanie chorych oraz analiza badań w zakresie skutków terapii STN-DBS są ważne ze względu na poszerzanie doświadczenia i wiedzy klinicystów oraz personelu medycznego w zakresie opieki nad chorymi, a także dobrej kwalifikacji pacjentów do zabiegu. Ponadto ważne jest, by rzetelnie informować pacjentów o tym, z jakimi konsekwencjami wiąże się ta operacja i jak wygląda życie ze stymulatorem. Zabieg jest bowiem bardzo kuszącym sposobem terapii dla osób cierpiących z powodu utrudniającego funkcjonowanie skutków ubocznych pojawiających się w wyniku leczenia preparatami lewodopy. Warto zatem eksplorować ten temat, by dobrana dla osób z ChP terapia w jak największym stopniu przyczyniła się do zmniejszenia przykrych objawów związanych z tym schorzeniem, nie wywoływała skutków ubocznych, a także przyczyniła się do poprawy jakości życia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1223-1227.
2. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects

- neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999; 46: 217-223.
3. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344-346.
 4. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol* 2006; 55: 136-144.
 5. Daniele A, Albanese A, Contarino MF, et al. Cognitive and behavioral effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 175-182.
 6. Dromey C, Bjarnason S. A preliminary report on disordered speech with deep brain stimulation in individuals with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2011: 1-11.
 7. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, et al. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248: 603-611.
 8. Faglioni P, Botti C, Scarpa M, et al. Learning and forgetting processes in Parkinson's disease: a model-based approach to disentangling storage, retention and retrieval contributions. *Neuropsychologia* 1997; 35: 767-779.
 9. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behavior in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 834-839.
 10. Hälbjg TD, Gruber D, Kopp UA, et al. Subthalamic stimulation differentially modulates declarative and nondeclarative memory. *Neuroreport* 2004; 15: 539-543.
 11. Halpern CH, Rick JH, Danish SF, et al. Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 443-451.
 12. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1142-1154.
 13. Jodzio K. *Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcje funkcji wykonawczych*. Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2008.
 14. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-1934.
 15. Moberg PJ, Kniele K, Rick JH. *Neuropsychology of deep brain stimulation in Parkinson's disease. W: Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. Baltuch GH, Stern MB (red.). Informa Health Care USA Inc, Nowy Jork 2007.
 16. Mollion H, Dominey PF, Broussolle E, Ventre-Dominey J. Subthalamic nucleus stimulation selectively improves motor and visual memory performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2019-2025.
 17. Morrison CE, Borod JC, Perrine K, et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 165-181.
 18. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Neuropsychological changes after subthalamic nucleus stimulation: a 12 month follow-up in nine patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10: 73-79.
 19. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE Trial. *Ann Neurol* 2009; 65: 586-595.
 20. Parent A, Smith Y. Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the Squirrel Monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain Res* 1987; 436: 296-310.
 21. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 578-588.
 22. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
 23. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 2091-2108.
 24. Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 years follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1640-1644.
 25. Smeding HM, Esselink RA, Schmand B, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD. *J Neurol* 2005; 252: 176-182.
 26. Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, et al. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 754-760.
 27. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 13515-13522.
 28. Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 2005; 76: 393-413.
 29. Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, et al. Neuropsychological outcome of GPI pallidotomy and GPI or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000; 42: 324-347.
 30. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 487-498.
 31. Williams AE, Arzola GM, Strutt AM, et al. Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 321-327.
 32. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 605-614.
 33. Witt K, Daniels Ch, Volkmann J. Factors associated with neuropsychiatric side effects after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 168-170.
 34. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 697-700.
 35. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Cognitive declines one year after unilateral deep brain stimulation surgery in Parkinson's Disease: a controlled study using reliable change. *The Clinical Neuropsychologist* 2009; 23: 385-405.
 36. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: a three-year controlled study. *Mov Disord* 2009; 24: 1621-1628.
 37. Zabek M, Sobstyl M. Głęboka stymulacja mózgu w leczeniu choroby Parkinsona. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40: 203-211.