

NEUROMODULAČNÍ LÉČBA CHRONICKÝCH BOLESTÍ HLAVY

NEUROMODULATION THERAPY OF CHRONIC HEADACHES

TOMÁŠ NEŽÁDAL

*Nemocnice Na Františku, Neurologické oddělení, epileptologické a neuropsychiatrické centrum, Praha
Institut neuropsychiatrické péče, Praha*

SOUHRN

Neuromodulační léčba refrakterních bolestí hlavy je relativně novou oblastí rozvíjenou v posledním desetiletí. První dostupnou a zároveň nejrozšířenější metodou je stimulace okcipitálního nervu. Zprvu lokální ovlivnění neuropatické bolesti mělo pozitivní vliv i na primární bolesti hlavy, zejména chronickou migrénu. V následných experimentálních studiích bylo potvrzeno ovlivnění dalších struktur mozku zapojených v patofyziologickém mechanismu vzniku migrény cestou trigeminocervikálního komplexu. Metoda je úspěšně používána i v léčbě nakupených bolestí hlavy (cluster headache). Technické provedení implantace okcipitálního stimulatoru není složité, největším rizikem bývá migrace elektrody. Naše zatím nepublikované zkušenosti se datují od roku 2011, bylo implantováno 11 pacientů s převážně uspokojivými výsledky. Dobrou prediktivní hodnotu má předchozí přechodná transkutánní elektrická stimulace v oblasti týlního nervu. Na závěr jsou uvedeny méně používané invazivní i neinvazivní neuromodulační metody pro léčbu cluster headache a migrény.

Klíčová slova: chronické bolesti hlavy, neuromodulace, okcipitální nerv

SUMMARY

Neurostimulation therapy of refractory headaches is a relatively new area developed in the last decade. First available and widely distributed is the occipital nerve stimulation. The local influence of neuropathic pain had a positive impact on primary headaches too, especially chronic migraine. In subsequent experimental studies was confirmed affecting other brain structures involved in the pathophysiologic mechanism causing migraine by path of the trigeminocervical complex. The method is also used successfully in the treatment of cluster headache. Technical realization of occipital stimulator implantation is not difficult, the biggest risk is the electrode migration. Our experience so far unpublished dates from 2011, 11 patients were implanted with mostly satisfied results. The good predictive value has the previous transitional transcutaneous electrical stimulation in the area of the occipital nerve. Finally, the less used invasive and non-invasive neuromodulation methods for the treatment of cluster headache and migraine are mentioned.

Key words: chronic headaches, neuromodulation, occipital nerve

Okcipitální stimulace – od počátků k multicentrickým studiím

Implantace stimulatoru okcipitálního nervu (ONS) v léčbě farmakorezistentních bolestí hlavy je relativně novou metodou. Prvními invazivními zákroky v terapii bolesti hlavy byly ablativní a dekompresivní techniky v oblasti cervikokraniálního přechodu, při cervikogenní etiologii bolesti nebo u neuralgie okcipitálního nervu. Neurochirurgy prováděné okcipitální neurolyzy a neurektomie měly přechodně dobrý efekt, ale často vyvolaly oddálené neuropatické bolesti. Ganglionektomie ve druhé krční etáži u potraumatické bolesti měly až 80% trvalý účinek ve tříletém sledování (Lozano et al., 1998). U netraumatické bolesti však nebyl významný efekt této ireverzibilní metody pozorován a výkony též nebyly bez rizika. Paralelně byla již od 70. let dvacátého století u malých skupin pacientů zkoušena stimulace periferních nervů včetně léčby okcipitální neuralgie s dobrým efektem (Picaza et al., 1978), nicméně bez dalšího rozvoje techniky.

Moderní etapa okcipitální stimulace se datuje od roku 1999, kdy Weiner a Reed poprvé prezentovali svůj soubor pacientů s perkutánně implantovanými elektrodami v týlní

oblasti z indikace okcipitální neuralgie. Následné podrobnější pozorování pacientů souboru, zejména pomocí PET studie, která je uvedena níže, prokázalo ovlivnění oblastí, které hrají roli v patofyziologickém mechanismu vzniku migrény. Rovněž nezávislé zpětné vyšetření klinických příznaků bolesti svědčilo u některých pacientů pro diagnózu chronické migrény. Následují další otevřené studie, které efekt ONS u této diagnózy potvrdily. V průměrném sledování 18 měsíců byla zjištěna pozitivní odpověď na stimulaci u 88 % pacientů s 50% redukcí počtu dní s bolestí hlavy (Poppeny et al., 2003) a 75% redukcí bolesti u 80 % pacientů po 6 měsících stimulace (Oh et al., 2004). Velmi dobrý efekt ONS byl prokázán i u dalších typů bolesti hlavy: syndromu nakupených bolestí (cluster headache) (Burns et al., 2007; Magis et al., 2007), hemicrania continua (Burns et al., 2008) a opět u okcipitální neuralgie (Slavin et al., 2006).

Velmi uspokojivé výsledky okcipitální stimulace vedly k uspořádání 3 multicentrických, prospektivních, randomizovaných kontrolovaných studií zaměřených čistě na chronickou migrénu.

Studie PRISM (Precision Implantable Stimulator for Migraine) neprokázala významný rozdíl mezi aktivní a shamovou

stimulací, ale pacienti, kteří reagovali pozitivně na předchozí percutánní stimulaci, měli signifikantně vyšší redukci počtu dní s bolestí hlavy – 8,8 ku 0,7 (Lipton et al., 2010a).

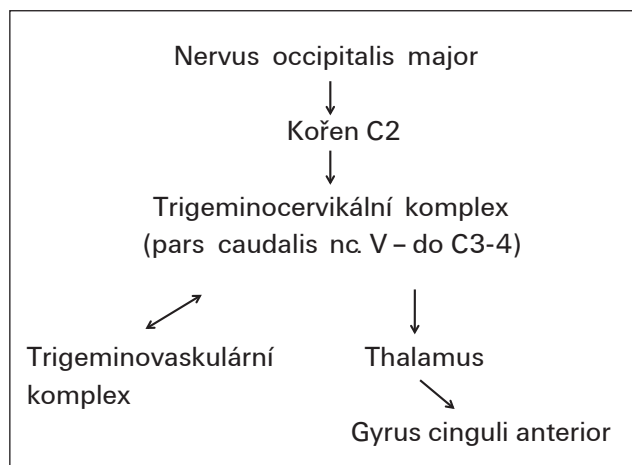
Studie ONSTIM (The Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Intractable Migraine), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2011, byla pilotní, placebem kontrolovaná studie s cílem zjištění poměru potenciálních výhod a rizik ONS jako podkladu pro schvalovací řízení FDA (The Food and Drug Administration). Jako respondéři byli hodnoceni pacienti s více než 50% redukcí počtu dní s bolestí hlavy za měsíc a/nebo redukcí intenzity bolesti o 3 body na desetistupňové škále. Podmínkou pro zařazení 110 pacientů ke sledování byl pozitivní efekt farmakologického bloku okcipitálního nervu. Po 3 měsících dosáhlo uvedených podmínek 39 % pacientů s aktivní stimulací, 6 % po stimulaci podprahovým podnětem a 0 % při trvajícím standardní farmakoterapii bez stimulace (Saper et al., 2011).

V recentní studii St. Jude Medical bylo randomizováno 157 pacientů v poměru 2 : 1 do aktivní a neaktivní skupiny, 1 rok v zaslepeném a dále pak v otevřeném sledování. Počet dní s bolestí hlavy poklesl v aktivní skupině o 7,3 dne za měsíc, hodnoty dotazníku MIDAS o 40,8 % a Zungova dotazníku o 13,3 bodu; 44,4 % pacientů hodnotilo zlepšení jako výborné nebo dobré. Po roce sledování bylo 111 pacientů nadále aktivně stimulováno (Silberstein et al., 2012).

Nově je věnována pozornost i kombinaci okcipitální a supraorbitální stimulace (Reed et al., 2010).

Jak působí stimulace okcipitálního nervu?

Mechanismus účinku ONS není zcela vysvětlen. První teorie – periferní – spočívá v modulaci vrátkového mechanismu obdobně jako u míšní nebo periferní stimulace pro neuropatickou bolest, v tomto případě v oblasti okcipitálního nervu. Druhá teorie – centrální – má za to, že retrográdní aktivace kořenů C2 a C3 stimulací okcipitálního nervu působí na míšňí část (pars caudalis) jádra n. trigeminus, který má název trigeminocervikální komplex, jenž je přes trigeminovaskulární systém zapojen do patofyziologie primárních bolestí hlavy. Podíl trigeminocervikálních neuronů v mechanismu vzniku migrény prokázali Bartsch a Goadsby (2003) přímou lokální stimulací nervových zakončení v dura

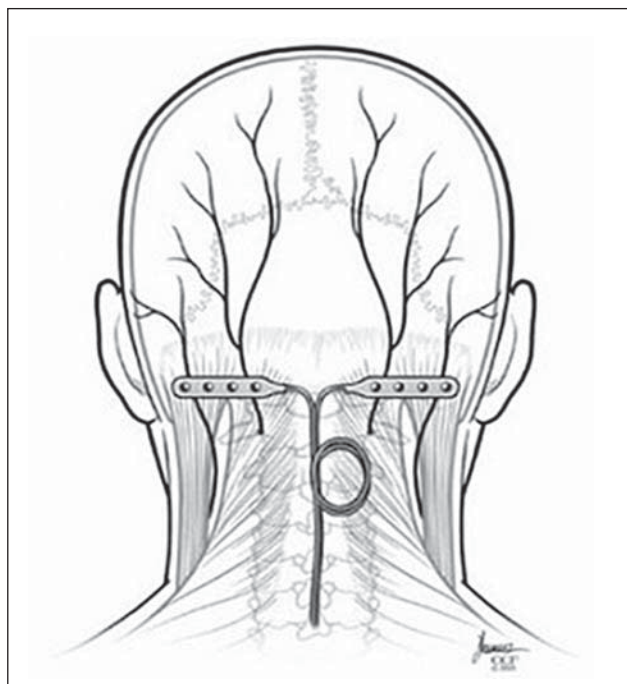


Obrázek 1: Fyziologický podklad účinku ONS

mater. Další cestou je centrální působení přes mozkový kmen a thalamus s jeho projekcemi do některých korových oblastí (obr. 1). Tento mechanismus účinku dokladují Matharu et al. v roce 2004 na skupině svých pacientů po implantaci ONS primárně pro okcipitální neuralgii (Weiner a Reed, 1999) pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) ve 3 fázích nastavení: 1. optimálním s pocitem parestézií a bez bolesti, 2. vypnutým stimulatorem a s bolestí a 3. s částečným efektem stimulace. Signifikantní změny průtoku (rCBF) byly pozorovány v oblasti dorzálního pontu, nucleus cuneatus a v přední části gyrus cinguli. Obdobně byl centrální vliv stimulace pozorován i ve studiích ONS v léčbě cluster headache, ovšem s patognomonickou perzistencí hypermetabolismu v ipsilaterálním zadním hypotalamu (možný cíl hluboké mozkové stimulace).

Technika implantace ONS

Implantace ONS je poměrně jednoduchý zákrok. Jednostranná nebo oboustranná stripová elektroda je implantována do měkkých tkání na fascii v blízkosti výstupu n. occipitalis major (obr. 2). Možné je též do dané oblasti zavést cylindrickou elektrodu percutánní cestou. U chronické migrény je doporučována oboustranná stimulace. Dále je podkožně tunelizována cesta elektrody ke stimulatoru umístěnému pro jeho relativní velikost zpravidla v gluteální oblasti. Správné uložení elektrod lze jednoduše kontrolovat podle příjemného pocitu parestézií v týlní oblasti referovaného pacientem. Závažné komplikace zákroku nejsou pozorovány. Nejčastějším problémem bývá migrace elektrody, ve studiích se vyskytuje ve 12–36 % (Young et al., 2012), avšak se zdokonalováním techniky fixace elektrody četnost její malpozice klesá. Při intenzivní stimulaci se může někdy rychle vybit baterie stimulatoru.



Obrázek 2: Příklad implantace elektrody v oblasti nervi occipitales, znázorněna je oboustranná stripová elektroda.

Naše první zkušenosti

V České republice je ONS užívána od roku 2011 u několika typů chronických bolestí hlavy, kde byl efekt potvrzen ve výše uvedených studiích: nejvíce u chronické migrény 9, dále cluster headache 2, cervikogenních bolestí hlavy 4 a okcipitální neuralgie 5 pacientů. Jedná se o pečlivě vybrané farmakorezistentní pacienty. U všech pacientů ještě před trvalou implantací ONS užíváme přechodnou transkutánní elektrickou neurostimulaci (TENS) okcipitálního nervu po dobu asi 1 měsíce. Efekt hodnotíme pomocí dotazníků MIDAS, PDI, HIT-6). Prediktivní hodnota TENS se pohybuje kolem 90 % podle nepublikovaných poznatků (Nguyen). Při významném efektu TENS (zlepšení o nejméně 50 %), v našem souboru u 85 % z 20 pacientů, zvažujeme implantaci ONS. ONS byl implantován zatím 11 pacientům. Zlepšení při chronické stimulaci se pohybuje průměrně mezi 60–70 %. Efekt byl obdobný u všech typů bolesti (Nežádal et al., 2013; Masopust et al., 2014).

Další možnosti neuromodulace v terapii primárních bolestí hlavy

V praxi je v léčbě primárních bolestí hlavy kromě okcipitální stimulace užívána řada neinvazivních a invazivních neuromodulačních metod, které našly významné uplatnění u jiných diagnóz v algeziologii (Masopust et al., 2014; Fricová a Rokyta, 2013).

Neinvazivní techniky

Neinvazivní neuromodulační techniky byly podrobně popsány v recentní monografii (Rokyta a Fricová, 2015). V léčbě bolestí hlavy jsou zkoušeny zejména transkraniální magnetická (Fricová et al., 2014) a elektrická stimulace a transkutánní neurostimulace.

Transkraniální magnetická stimulace (TMS)

TMS indukuje magnetické pole o intenzitě 1–2 tesla. Magnetické pole moduluje excitabilitu buněk určité oblasti mozkové kůry změnou elektrochemického membránového potenciálu. V multicentrické studii s celkem 164 pacienty byla jednopulzová stimulace (sTMS) vizuálního kortexu přenosným přístrojem účinnější než shamová u akutního záchvatu migrény s auroou s vyšším počtem pacientů bez bolesti po 2 hodinách od vzniku záchvatu (Lipton et al., 2010b). Výsledky studií repetitivní TMS (rTMS) v profylaktické léčbě migrény zůstávají na rozdíl od např. atypické obličejové bolesti (Fricová et al., 2013) rozporuplné.

Přímá transkraniální elektrická stimulace (tDCS)

tDCS moduluje kortikální excitabilitu v závislosti na polaritě stimulace a ovlivňuje rozsáhlejší oblast mozkové kůry než TMS. Katodová tDCS oblasti vizuálního kortexu po dobu 6 týdnů u pacientů s migrénou (13 pacientů stimulovaných oproti 13 kontrolám) snížila intenzitu bolesti a délku záchvatů, nikoliv však jejich frekvenci (Antal et al., 2011).

Transkutánní elektrická neurostimulace (TENS)

Principem je elektrická stimulace drobných nervových vláken kůže v oblasti bolestivého místa různou intenzitou a frekvencí. Navzdory některým pozitivním výsledkům

malých studií metaanalýzy efekt TENS u primárních bolestí hlavy neprokázaly (Oosterhof et al., 2012). V naší skupině 15 pacientů vyšetřovaných před implantací ONS s různými typy bolestí hlavy a trváním TENS v týlní oblasti 1 měsíc tvořil počet respondérů (snížení frekvence bolesti o nejméně 50 %) 86,7 % s průměrným zlepšením kolem 75 %. Ač je užití jednoduché, limitem delšího trvání TENS jsou časté kožní změny v místě aplikace (Nežádal et al., 2013, Masopust et al., 2014).

Invazivní techniky

Kromě ONS jsou v léčbě bolestí hlavy užívány i další invazivní techniky (Rokyta a Fricová, 2012; Kozák et al., 2012), které jsou však technicky náročnější (hluboká mozková stimulace) nebo výsledky nejsou v současné době prokázány ve studiích (stimulace nervus vagus).

Hluboká mozková stimulace (DBS)

DBS zadního hypotalamu je užívána v léčbě cluster headache a dalších trigemino-autonomních bolestí hlavy. Implantováno bylo více než 60 pacientů. V kontrolované studii u 11 pacientů s cluster headache byl počet respondérů 50 %. Tento efekt byl po 1měsíční zaslepené fázi prokázán až v následné otevřené 12měsíční části studie (Fontaine et al., 2010).

Stimulace ganglion sphenopalatinum (SPGS)

V minulosti byla elektroda zaváděna perkutánně a připojena k zevnímu stimátoru. Nově je chirurgicky zaveden pod lícní kost do blízkosti ganglion mikrostimulátor, který je řízen externím ovladačem. V současné době probíhá studie u pacientů s cluster headache, jejíž předběžné výsledky jsou optimistické, 5 ze 7 pacientů se zlepšilo o 80 %, externě bylo přerušeno 11 z 18 spontánních nebo indukovaných atak (Schoenen et al., 2013). Ve starší studii měla perkutánní SPGS akutní efekt u 5 z 10 pacientů s chronickou migrénou (Tepper et al., 2009).

Další neuromodulační přístupy pro léčení cluster headache a migrény

V literatuře jsou popisovány jednotlivé případy zlepšení cluster headache a migrény při **stimulaci nervus vagus (VNS)** u pacientů s epilepsií, studie u primárních bolestí hlavy však nejsou v současnosti dále rozvíjeny. **Stimulace horní krční míchy** snížila frekvenci záchvatů všech sedmi pacientů s cluster headache, avšak u pěti z nich došlo k dislokaci nebo přerušení elektrody. **Stimulace supraorbitálního nervu** může zvýšit účinek ONS, jak bylo uvedeno výše (Reed et al., 2010).

Literatura

1. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Of The Visual Cortex. In: The Prophylactic Treatment Of Migraine. Cephalalgia 2011;31:820–828.
2. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. Brain 2003;126:1801–1813.

3. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007;369:1099-1106.
4. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a Bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol* 2008;7:1001-1012.
5. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lantéri-Minet M. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010;11:23-31.
6. Fricová J, Klířová M, Masopust V, Novák T, Věrebová K, Rokyta R. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol Res* 2013;62 (Suppl. 1):125-134.
7. Fricová J, Klířová M, Masopust V, Novák T, Rokyta R. rTMS, repetitivní transkraniální magnetická stimulace – neinvazivní neuromodulační metoda. *Bolest* 2014;1:8-11.
8. Fricová J, Rokyta R. Neurostimulační metody v léčbě bolesti. *Neurol Prax* 2013;14:250-252.
9. Kozák J, Vrba I, Masopust V, Fricová J, Rokyta R. Neuromodulace v léčbě chronické bolesti. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds). *Bolest – monografie algeziologie*. Praha: Tigis, 2012:595-623.
10. Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK, Aurora SK, Grosberg BM, Freitag FG, Silberstein SD, Whiten DM, Jaax KN. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment of refractory migraine. *Headache* 2010;50:515.
11. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:373-380.
12. Lozano AM, Venderlinden G, Bachoo R, Rothbart P. Microsurgical C2 ganglionectomy for chronic intractable occipital pain. *J Neurosurg* 1998;89:359-365.
13. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007;6:314-321.
14. Masopust V, Rokyta R, Beneš V. Neuromodulace. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77:138-152.
15. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RSJ, Wiener R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004;127:220-230.
16. Nežádal T, Masopust V, Hovorka J. Okcipitální stimulace v léčbě refrakterní bolesti hlavy. *Cesk Slov Neurol N* 2013;76/109(Suppl 2):63.
17. Oh MY, Ortega J, Bellote JB, Whiting DM, Aló KM. Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using C1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: a technical report. *Neuromodulation* 2004;7:103-112.
18. Oosterhof J, Wilder-Smith OH, de Boo T, Oostendorp RA, Crul BJ. The long-term outcome of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment for patients with chronic pain: a randomized, placebo controlled trial. *Pain Pract* 2012;12:513-522.
19. Picaza JA, Hunter SE, Cannon BW. Pains upression by peripheral nerve stimulation: chronic effect of implanted devices. *Appl Neurophysiol* 1977-1978;2:223-234.
20. Popeney CA, Aló KM. Peripheral neurostimulation for treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache* 2003;43:369-375.
21. Reed KL, Black SB, Banta CJ, Will KR. Combined occipital and supra-orbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia* 2010;30:260-271.
22. Rokyta R, Fricová J. Neurostimulation Methods in the Treatment of Chronic Pain. *Physiol Res* 2012;61(Suppl. 2):23-31.
23. Rokyta R, Fricová J. Noninvasive Neuromodulation Methods in the Treatment of Chronic Pain. Racz GB, Noe CE (eds). *Pain and Treatment*. Rijeka: In Tech 2015:175-190.
24. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011;31:271-285.
25. Schoenen J, May A, Jensen R, Lainez JM, Lantéri-Minet M, Gaul C, Goodman A, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33:816-830.
26. Silberstein SD, Dodick D, Saper J, Huh B, Slavins K, Sharani A, et al. The safety and efficacy of occipital nerve stimulation for the management of chronic migraine: results from a prospective, multicenter, double-blind, controlled study. *Cephalalgia* 2012;32:1165-1179.
27. Slavin KV, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery* 2006;58:112-119.
28. Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 2009;49:983-989.
29. Weiner R, Reed K. Peripheral Neurostimulation for Control of Intractable Occipital Neuralgia. *Neuromodulation* 1999;2:217-222.
30. Young WB, Silberstein, SD. Occipital nerve stimulation for primary headaches. *J Neurosurg Sci* 2012;56:307-312.

*MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
Nemocnice Na Františku s poliklinikou
Neurologické oddělení, epileptologické
a neuropsychiatrické centrum
Na Františku 847/8
110 00 Praha 1
E-mail: nezadal@tiscali.cz*

*Do redakce přišlo: 22. 1. 2015
K publikaci přijato: 23. 2. 2015*