

И.В. Красаков^{1,2}, И.В. Литвиненко²,
О.В. Тихомирова¹

Нарушение фазы быстрого сна на фоне глубокой стимуляции головного мозга при болезни Паркинсона

¹Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Глубокая стимуляция головного мозга признана эффективной и безопасной методикой лечения моторных симптомов болезни Паркинсона. В то же время, влияние данной операции на немоторные проявления болезни Паркинсона мало изучено. Расстройства сна являются частым немоторным симптомом болезни Паркинсона, среди которых особое место занимает нарушение фазы быстрого сна. Диагностика и коррекция данного расстройства важны в связи с наличием прямой корреляции степени выраженности нарушения фазы быстрого сна, когнитивных нарушений и галлюцинаций у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Рассмотрен вопрос взаимосвязи двусторонней электростимуляции субталамических ядер и развития нарушения фазы быстрого сна у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Отдельное внимание уделено возможному механизму развития указанного расстройства сна на фоне операции. Показано, что субталамические ядра имеют прямые связи с ядрами, регулирующими фазу быстрого сна. Вероятно, в процессе установки электрода в субталамическое ядро происходит повреждение данных связей, что приводит к нарушению фазы быстрого сна. При этом более точная установка электрода может являться predisposing фактором к развитию данного расстройства. Эффективность терапии нарушения фазы быстрого сна мелатонином и клоназепамом после проведенной электростимуляции крайне низкая. Представлен собственный опыт терапии нарушения фазы быстрого сна после электростимуляции. Предложен альтернативный подход к лечению данного расстройства с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, расстройство сна, глубокая стимуляция головного мозга, фаза быстрого сна, субталамическое ядро, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, клоназепам, мелатонин.

Введение. Внедрение электростимуляции глубоких структур головного мозга (deep brain stimulation (DBS)) произвело революцию в терапии болезни Паркинсона (БП). В настоящий момент данный вид лечения признан как эффективный и безопасный, существенно улучшающий качество жизни пациентов. Основной хирургической мишенью при БП является субталамическое ядро (СТЯ), постоянная электростимуляция которого улучшает как моторные, так и немоторные проявления БП [1].

Существует достаточное количество работ, в которых показано, что электростимуляция СТЯ у пациентов, страдающих БП, приводит к улучшению качества ночного сна (в основном за счет снижения ночной гипокинезии), а также снижению дневной сонливости (в связи с уменьшением дозы принимаемых дофаминергических препаратов) [5, 6, 12, 13]. Однако число наблюдений в данных работах не превышало 10–11 больных, что не позволяет считать полученные результаты достоверными.

Среди нарушений сна, встречающихся при БП, особое место занимает нарушение фазы быстрого сна (ФБС), которое встречается у 60% пациентов [7]. Диагностика и коррекция данного расстройства важны в связи с наличием прямой корреляции степени выраженности нарушения ФБС, когнитивных нарушений и галлюцинаций у пациентов, страдающих БП [2].

Учитывая анатомическое расположение субталамических ядер, можно предположить, что их стимуляция теоретически не способна привести к развитию нарушения ФБС или ухудшить течение данного расстройства. Однако повседневная практика, с учетом увеличения числа прооперированных пациентов, доказывает обратное. Все чаще мы сталкиваемся с появлением жалоб у пациентов и их родственников на развитие двигательного возбуждения и криков по ночам после проведения электростимуляции СТЯ. При этом коррекция дофаминергической терапии и очередная настройка стимулятора не дают положительного результата. Предложенные меры медикаментозной коррекции (мелатонин, клоназепам) также не приводят к купированию симптоматики.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь глубокой стимуляции субталамического ядра с развитием нарушения фазы быстрого сна у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона.

Результаты и их обсуждение. Патогенез развития нарушения ФБС связан с патологией ядер ствола головного мозга. В 2007 году В.Ф. Воеве [10] предположил, что существует две группы нейронов, ответственных за контроль фазы быстрого сна у человека: генерирующие (REM-on) и блокирующие (REM-off).

К REM-оп нейронам относятся, в том числе, холинергические педункулопонтинные и латеродорзальные ядра покрышки, снижение активности которых может приводить к нарушению генерации ФБС. Это предположение подтверждается работой R.L. Albin et al. [8], в которой с помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружено снижение активности педункулопонтинных ядер у больных с нарушением ФБС. На рисунке 1 представлена схема возможного механизма развития нарушения ФБС.

В 2007 г. проведено исследование, в котором при помощи трактографии было показано, что субталамическое ядро имеет реципрокное взаимодействие с педункулопонтинным ядром, регулирующим ФБС [9]. При этом субталамическое ядро имеет подобные педункулопонтинному ядру связи с корой больших полушарий, базальными ганглиями, мозжечком и спинным мозгом (табл.).

Более того, в 1995 г. были доказаны связи субталамического ядра с холинергическими латеродорзальными ядрами покрышки [11] и ядрами шва [16]. Таким образом, доказано наличие непосредственной

Таблица

Связи педункулопонтинных и субталамических ядер с другими структурами головного мозга. Адаптировано из V.R. Aravamuthan et al. [9]

Область мозга/ядра		Педункулопонтинное ядро	Субталамическое ядро
Кора больших полушарий	Двигательная кора	+	+
	Первичная моторная кора	+	+
	Дополнительная моторная область	+	+
Базальные ганглии	Таламус	+	+
	Бледный шар	+	+
	Черная субстанция	-	+
	Субталамическое ядро	+	
Педункулопонтинное ядро		-	+
Мозжечок		+	+
Спинальный мозг		+	+

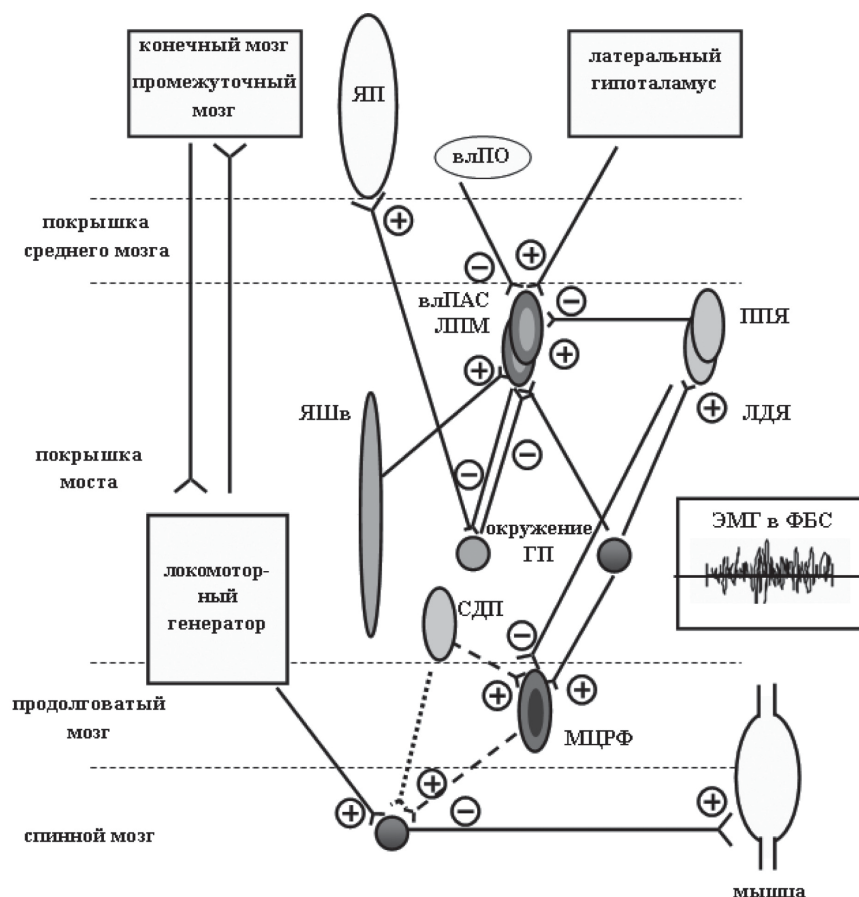


Рис. 1. Возможный механизм развития нарушения ФБС. Адаптировано из V.F. Voeve [10]: влПАС – вентролатеральная часть периакведуктального серого вещества; ЛПМ – латеральное ядро покрышки моста; ППЯ – педункулопонтинные ядра; ГП – голубое пятно; ЯШв – ядра шва; ЯП – ядра перегородки; влПО – вентролатеральное преоптическое ядро; ЛДЯ – латеродорзальные ядра покрышки; СДП – сублатеродорзальное ядро; МЦРФ – магноцеллюлярная ретикулярная формация; ЭМГ – электромиография; «+» – активизирующее влияние; «-» – ингибирующее влияние

связи СТЯ с ядрами, вовлеченными в генерацию ФБС, что подтверждает возможность развития нарушения ФБС при их глубокой стимуляции.

Т. А. Piette et al. [17] указывают на возникновение нарушения ФБС непосредственно после установки первого электрода в СТЯ. Так, 56-летний пациент с акинетико-ригидной формой БП моментально заснул сразу после установки электрода в левое субталамическое ядро, и его сон сопровождался двигательным возбуждением. Электроэнцефалограмма, полученная в течение часа после развития данного расстройства, соответствовала критериям ФБС, однако на электромиограмме, полученной с подбородочной мышцы, отсутствовала характерная для этой стадии сна атонация. Эпилептической активности выявлено не было. Пациент продолжал спать в течение двенадцати часов и после пробуждения предъявлял жалобы на кошмары, в которых он якобы избил до смерти своего внука. Выполненные компьютерная и магнитно-резонансная томографии исключили возможные геморрагическое или ишемическое внутриоперационные повреждения. Проведенная спустя 7 суток полисомнография не выявила признаков нарушения ФБС. Через две недели пациенту была проведена установка второго электрода в правое субталамическое ядро, прошедшая без особенностей. Авторы предположили, что в процессе установки электрода происходит повреждение волокон, отвечающих за генерацию ФБС, находящихся в непосредственной близости с СТЯ.

Результаты наиболее крупного известного нам исследования, посвященного определению взаимосвязи электростимуляции СТЯ и нарушения ФБС, были опубликованы в 2015 г. учеными Кореи [14]. В исследование было включено 90 пациентов, страдаю-

щих болезнью Паркинсона (40 мужчин и 50 женщин). Проведено интервьюирование пациентов и ухаживающих за ними лиц. Среди обследованных пациентов нарушение ФБС выявлено у 47 пациентов (52,2%) еще до проведения электростимуляции. Через год после проведенной операции отмечалось достоверное увеличение числа пациентов с нарушением ФБС среди обследованных ($p < 0,001$), данное расстройство было выявлено у 69 (76,6%) пациентов. В течение года после операции нарушение ФБС впервые развилось у 16 пациентов, при этом у 4 пациентов – незамедлительно после операции. Из 47 пациентов, имевших данную патологию до операции, расстройство сохранялось у 46 пациентов, у одного пациента произошел регресс симптоматики. Однако у 13 пациентов из 46 выраженность симптоматики значительно снизилась (рис. 2). Среди 16 пациентов с заново развившимся нарушением ФБС четверо получали препараты, потенциально способные приводить к данным расстройствам (трициклические антидепрессанты, бензодиазепиновые анксиолитики). У пациентов с вновь возникшим нарушением ФБС отмечалось более значимое улучшение двигательных симптомов и достоверное снижение суточной дозы леводопы по сравнению с пациентами без данного расстройства.

Таким образом, можно предположить, что более точная установка электрода в СТЯ является предрасполагающим фактором к развитию нарушения ФБС. Данная гипотеза в очередной раз заставляет задуматься о наличии связей субталамического ядра с центрами регуляции ФБС, а, следовательно, и о том, что в патологический процесс при нарушении ФБС вовлечены не только структуры нижней части ствола головного мозга.



Рис. 2. Влияние глубокой стимуляции головного мозга на качество сна по результатам работы Y.E. Kim et al. [14]

Несмотря на наличие данных об отрицательном влиянии глубокой электростимуляции на ФБС, N. Nishida et al. [15] представили результаты собственного исследования по оценке влияния данной операции на качество сна у пациентов, страдающих БП, которые говорят об обратном. При помощи шкалы оценки качества сна при БП и полисомнографического исследования они показали субъективное улучшение эффективности качества сна, а также восстановление нормальной архитектуры сна и процентного содержания ФБС. Кроме того, было показано достоверное увеличение содержания ФБС с физиологической атонией (рис. 3).

Авторы предполагают, что улучшение качества сна у прооперированных пациентов происходило за счет трех механизмов: снижения выраженности ночной акинезии, снижения дозы дофаминергических препаратов, а также за счет непосредственной стимуляции субталамического ядра.

Безусловно, вклад электростимуляции СТЯ в развитие нарушения ФБС требует дальнейшего изучения. Что же касается терапии данного расстройства сна у пациентов, страдающих БП, перенесших операцию, к сожалению, рекомендованные способы терапии [3] показывают малую эффективность. Так, у наблюдаемых нами пациентов, страдающих БП, не отмечалось снижение выраженности симптоматики при назначении мелатонина. Даже при увеличении дозы мелатонина до 6 мг перед сном, прием препарата в течение месяца не приводил к снижению выраженности симптоматики ни у одного пациента. Прием клоназепама приводил к купированию данной патологии,

однако применяемая доза была значительно выше, чем в сопоставимой группе пациентов без перенесенного оперативного вмешательства и максимально достигала 4 мг перед сном, что было сопряжено с развитием побочных эффектов.

Отсутствие эффекта от проводимой «классической» терапии нарушения ФБС также позволяет предположить возможность наличия иного механизма развития данной патологии на фоне электростимуляции СТЯ, который может заключаться в снижении активации холинергических REM-оп нейронов ствола мозга.

Ранее нами [2, 4] были опубликованы результаты исследования, в котором была доказана эффективность коррекции нарушения ФБС ингибиторами ацетилхолинэстеразы у пациентов, страдающих БП, осложненной деменцией. По нашему мнению, данный подход может рассматриваться в качестве альтернативного при развитии нарушения ФБС после проведения электростимуляции вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений когнитивных функций у пациентов, страдающих БП. В настоящее время нами начато исследование в данном направлении.

Заключение. Проведение глубокой стимуляции субталамического ядра может влиять на архитектуру сна у пациентов, страдающих БП. Недостаточное количество исследований не позволяет однозначно трактовать влияние данной операции на немоторные проявления БП, в частности, нарушение фазы быстрого сна. Изучено влияние двусторонней электростимуляции субталамических ядер на развитие нарушения фазы быстрого сна у пациентов, страдающих

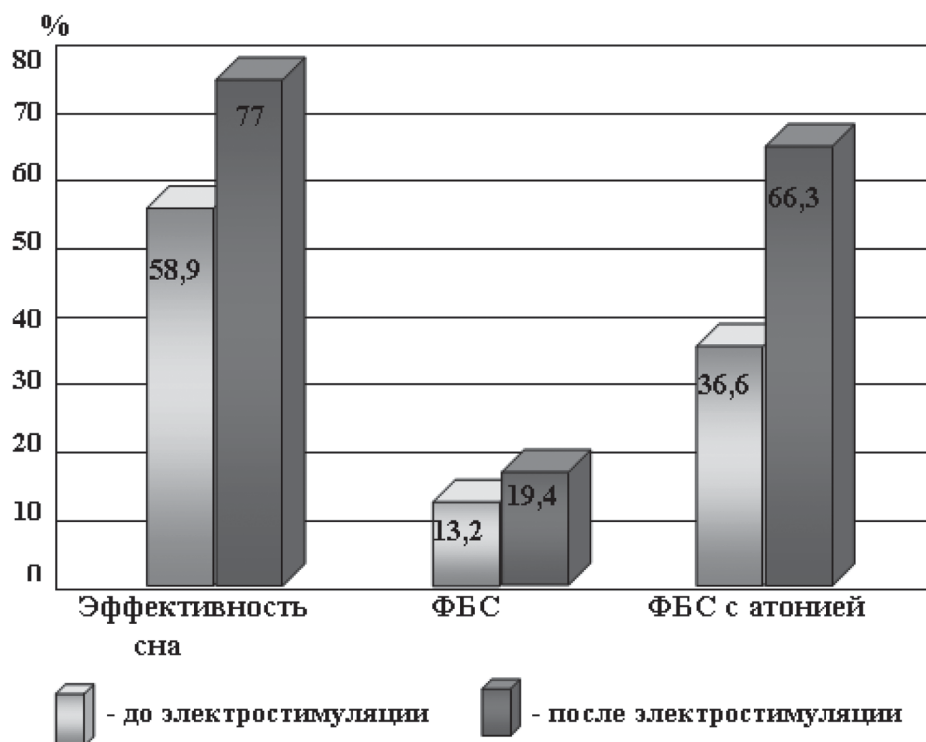


Рис. 3. Влияние глубокой стимуляции головного мозга на качество сна по результатам работы N. Nishida et al. [15]

болезнью Паркинсона. Высказано предположение, что в процессе установки электрода в субталамическое ядро происходит повреждение прямых связей с ядрами ствола головного мозга, генерирующими фазу быстрого сна. В связи с низкой эффективностью применения клоназепама и мелатонина в терапии нарушения фазы быстрого сна на фоне проведенной глубокой стимуляции сна у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, предложен альтернативный подход к лечению данного расстройства с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Литература

1. Гамалея, А.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования / А.А. Гамалея [и др.] // Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С. 55–62.
2. Литвиненко, И.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журн. неврол. и психиатр. – 2011. – Т. 111. – № 9. – С. 37–42.
3. Литвиненко, И.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журн. неврол. и психиатр. – 2012. – Т. 112. – № 12. – С. 26–30.
4. Литвиненко, И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина / И.В. Литвиненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 100–105.
5. Amara, A. W. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease / A.W. Amara, R.L. Watts, H.C. Walker // Ther Adv Neurol Disord. – 2011. – Vol. 4. – P. 15–24.
6. Arnulf, I. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation / I. Arnulf [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55 – P. 1732–1734.
7. Arnulf, I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology / I. Arnulf // Mov Disord. – 2012. – Vol. 27 – P. 677–689.
8. Albin, R.L. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder / R.L. Albin, R.A. Koeppe, R.D. Chervin // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1410–1412.
9. Aravamuthan, B.R. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei / B.R. Aravamuthan [et al.] // Neuroimage. – 2007. – Vol. 37 – P. 694–705.
10. Boeve, B.F. REM Sleep Behavior Disorder: Updated Review of the Core Features, the RBD-Neurodegenerative Disease Association, Evolving Concepts, Controversies, and Future Directions / B.F. Boeve // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1184 – P. 15–54.
11. Bevan, M.D. Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat / M.D. Bevan, J.P. Bolam // J Neurosci – 1995. – Vol. 15 (11). – P. 7105–7120.
12. Cicolin, A. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients / A. Cicolin [et al.] // Sleep Med. – 2004. – Vol. 5. – P. 207–210.
13. Iranzo, A. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation / A. Iranzo [et al.] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2002. – Vol. 72. – P. 661–664.
14. Kim, Y.E. Rapid eye movement sleep behavior disorder after bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease / Y.E. Kim [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2015. – Vol. 22. – P. 315–319.
15. Nishida, N. Subthalamic nucleus deep brain stimulation restores normal rapid eye movement sleep in Parkinson's disease / N. Nishida [et al.] // Mov Disord. – 2011. – Vol. 26. – P. 2418–2422.
16. Parent, A. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry / A. Parent, L.N. Hazrati // Brain Res Brain Res Rev. – 1995. – Vol. 20 (1). – P. 128–154.
17. Piette, T. A unique episode of REM sleep behavior disorder triggered during surgery for Parkinson's disease / T. Piette [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2007. – Vol. 253. – P. 73–76.

I.V. Krasakov, I.V. Litvinenko, O.V. Tihomirova

Rapid eye movement sleep behavior disorder after deep brain stimulation in Parkinson's disease

Abstract. Deep brain stimulation improves motor symptoms of Parkinson's disease, but the effect of stimulation on nonmotor symptoms is not well known. Sleep disorders are among the most common nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Rapid eye movement sleep behavior disorder takes a special place among sleep disorders. Diagnosis and treatment of this disorder is very important. Here we discuss the effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. The subthalamic nucleus could be associated with the nucleus that regulates rapid eye movement sleep. Microlesion made by the electrode responsible for triggering the observed rapid eye movement sleep behavior disorder. Patients with better anatomical positioning in the subthalamic nucleus may have a greater chance of developing rapid eye movement sleep behavior disorder. The use of melatonin and clonazepam little effective in these patients. We offer an alternative method of treatment of disorders using acetylcholinesterase inhibitor.

Key words: Parkinson's disease, nonmotor symptoms, sleep disorder, deep brain stimulation, rapid eye movement sleep, subthalamic nucleus, acetylcholinesterase inhibitor, clonazepam, melatonin.

Контактный телефон: 8-905-276-42-95; e-mail: ikrasakov@gmail.com