

Elektrowstrząsy oraz inne nowe techniki stymulacji elektrycznej i magnetycznej w terapii depresji – zagadnienia placebo i zapewnienie warunków ślepej próby, oraz inne problemy metodologiczne

Electroconvulsive treatment and new techniques of electrical and magnetic stimulation in treatment of depression – question of placebo and warranting of blind conditions, as well as other methodological problems

Tomasz Zyss

Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

Summary

Testing new therapeutic methods requires the confirmation so their efficacy, application and their safety. So that the specific and subjective factors do not influence the evaluation, it is necessary to assure suitable conditions – enclosing carrying out of the investigations in control to placebo and providing blinding conditions. In the case of pharmacological investigations it is possible and necessary to fulfil the most raw investigation criteria. Examinations of physical methods meet essential obstacles by granting of these criteria.

The paper describes these impediments and methodological difficulties which accompany investigations on the following techniques: electroconvulsive treatment ECT, nerve vagus stimulation NVS, magnetic seizure therapy MST / magnetoconvulsive therapy MCT, the deep brain stimulation DBS and transcranial direct current stimulation tDCS.

Słowa kluczowe: elektrowstrząsy, stymulacja elektryczna i magnetyczna, depresja, placebo, ślepa próba

Key words: electroconvulsive treatment, electrical and magnetic stimulation, depression, placebo, blinding

Omówienie pojęć placebo i ślepej próby

Wprowadzenie na rynek nowego leku jest procedurą trudną, jak również długotrwałą i drogą [1]. Wymaga ona przetestowania zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa substancji o potencjalnym działaniu terapeutycznym w eksperymentach na zwierzętach (badania I fazy; dla leków psychotropowych szczególnie ważne są

badania w modelach zwierzęcych określonych zaburzeń psychicznych) oraz badaniach klinicznych [2]. Tam, gdzie jest to możliwe, wskazane jest również przeprowadzenie badań w warunkach *in vitro* (te zdecydowanie nie nadają się do badań nad substancjami z grupy szeroko rozumianych leków psychotropowych). Eksperymenty kliniczne obejmują ocenę głównie bezpieczeństwa i wstępną ocenę efektywności w badaniach przeprowadzanych wśród zdrowych ochotników (badania I fazy) oraz ocenę przede wszystkim skuteczności w małych grupach pacjentów (badania pilotażowe – II faza) oraz dużych i możliwie różnorodnych (badania właściwe – III faza) [3, 4].

Aby m.in. wykluczyć wpływ niespecyficznego lub nieobiektywnych czynników mogących mieć istotny wpływ na ocenę tak skuteczności, jak i bezpieczeństwa, badanego leku – nowoczesne kliniczne badania farmakologiczne wymagają spełnienia kilku koniecznych warunków metodologicznych. Badania nie powinny mieć wyłącznie charakteru obserwacyjnego, lecz konieczne jest ich przeprowadzenie w warunkach kontrolnych, tj. z zastosowaniem innej substancji farmakologicznej. Porównywana substancja może być farmakologicznie nieczynna (prawdziwe lub czyste placebo) lub też może być preparatem referencyjnym – lekiem stosowanym w danym wskazaniu (jednostce chorobowej czy zaburzeniu), o znanym profilu działania, określonej skuteczności i poznanych objawach ubocznych [5, 6].

Za prawdziwe placebo uznaje się substancję obojętną – nie mającą formalnie działania terapeutycznego, która jednak jest podawana choremu jako lek. Pacjent nie wie, czy to, co zastosowano, jest czy też nie jest prawdziwym lekiem. W przypadku placebo takie właściwości, jak: wygląd, zapach, smak, konsystencja, są takie same jak leku stosowanego w rzeczywistej terapii – oczywiście oprócz właściwości leczniczych [7, 8].

Oprócz wspomnianego prawdziwego preparatu placebo w literaturze znaleźć można informacje o istnieniu jeszcze dwóch innych jego postaci: placebo rzekomego (pseudo-placebo) oraz placebo aktywnego. Placebo rzekome jest prawdziwym lekiem, który jednak nie jest skuteczny w określonej jednostce chorobowej (w przypadku której przeprowadzane są badania kliniczne nowego leku o potencjalnej skuteczności), ponieważ albo jego dawka jest za mała (np. podawanie 1 mg imipraminy dziennie w terapii depresji) albo też spektrum jego działania nie ma specyficznego wpływu na istniejącą chorobę (np. podanie witaminy C jako leku nasennego). Z kolei aktywne placebo to preparat stosowany kontrolnie w badaniach nowego leku – wprawdzie nie wykazujący jego skuteczności klinicznej, lecz przypominający go w zakresie objawów ubocznych [9, 10].

W przypadku badań eksperymentalnych na zwierzętach możliwe jest prowadzenie badań kontrolnych z zastosowaniem tak prawdziwego placebo (kontrola nieaktywna), jak i leku porównawczego (kontrola aktywna). Z punktu widzenia poznawczego kontrola nieaktywna przynosi z pewnością więcej informacji o działaniu leku. Liczni autorzy opisują jednak problemy etyczne związane z prowadzeniem badań klinicznych z użyciem placebo – szczególnie w ciężkich lub cięższych schorzeniach – co związane jest z faktem pozostawienia chorych z grupy kontrolnej bez adekwatnego leczenia (choćby nową substancją o potencjalnym działaniu terapeutycznym). Podnoszone są również problemy z doborem leku referencyjnego (rodzaju i dawki – mogących istotnie wpływać na wynik badań porównawczych).

Wspomniana powyżej niewiedza pacjenta co do tego, czy otrzymuje preparat placebo, czy też czynną substancję działającą klinicznie (verum) określana jest terminem pojedynczej ślepej próby (nazywanej niekiedy terminem próby pojedynczo zaślepionej). Udzielając świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym pacjent musi jednak otrzymać informację, iż potencjalnie może znaleźć się w grupie chorych otrzymujących preparat placebo.

W sytuacji, gdy ani pacjent, ani też lekarz zaangażowany w badanie kliniczne nie mają dostępu do informacji o rodzaju otrzymywanego przez chorego preparatu (placebo versus verum) – mamy do czynienia z warunkami podwójnie ślepej próby. Terminem potrójnie ślepej próby określa się natomiast sytuację, gdy o sposobie przydzielenia pacjenta do określonej grupy nie wie również osoba zajmująca się analizą wyników badania [11, 12].

Badania eksperymentalne na zwierzętach zasadniczo nie są przeprowadzane w warunkach zaślepionych.

Podział na odpowiednie grupy powinien być przeprowadzony losowo; procedura doprowadzająca do tego rodzaju podziału określana jest terminem randomizacji [13].

Zaburzenia psychiczne są schorzeniami w większości przewlekłymi – stąd też prawdziwą skuteczność badanego leku można zweryfikować nie w eksperymencie ostrym, lecz w przypadku przewlekłego (wiele miesięcy – do 12, a nawet 2–3 lat) zażywania tego leku. Uciążliwości i rygoru badania klinicznego powodują jednak, iż wraz z wydłużającym się okresem prowadzenia badania zwiększa się liczba chorych z niego wypadających (drop-out) – wycofujących zgodę na dalszy udział w badaniu, do czego zresztą mają prawo, zagwarantowane warunkami badania klinicznego, w którym biorą udział jako ochotnicy.

Opisane powyżej warunki są wymogiem koniecznym nowoczesnych badań tzw. lekowych. Warunki tak placebo, jak i podwójnie ślepej próby dosyć łatwo jest zagwarantować w przypadku, gdy instytucja dająca preparaty do badania klinicznego (firma farmaceutyczna) może dostarczyć je w formie efektywnie zakodowanej i nieidentyfikowalnej – tak dla pacjenta, jak i lekarza prowadzącego.

Powyższe warunki, niestety, nie do końca mogą być spełnione w badaniach nad fizykalnymi metodami leczenia psychiatrycznego, do których zaliczyć można stosowane już od ponad 70 lat zabiegi elektrowstrząsowe oraz badane w okresie minionych 20 lat nowe techniki stymulacji elektrycznej i magnetycznej mózgu, jak: przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS = transcranial magnetic stimulation), stymulacja nerwu błędnego (VNS = vagus nerve stimulation), terapia magnetowstrząsowa (MST/MCT = magnetic seizure therapy/magnetoconvulsive therapy), głęboka stymulacja mózgu (DBS = deep brain stimulation) oraz przeczaszkowa stymulacja stałoprądowa (tDCS = transcranial direct current stimulation). Opisy wymienionych technik znalazły się w licznych własnych opracowaniach [14–17]. W niniejszej pracy poświęcono uwagę wybranym problemom metodologicznym – zwłaszcza zapewnieniu warunków placebo i zaślepienia – w badaniach nad wymienionymi powyżej technikami leczenia fizykalnego. Porównanie wszystkich technik zostało ujęte w tabeli 1.

Tabela 1. Problemy metodologiczne ze stosowaniem placebo i warunków ślepej próby w różnych technikach o uznany i potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym

METODA	zabiegi elektrowstrząsowe – EW (ECT = electroconvulsive treatment)	przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS = transcranial magnetic stimulation)	stymulacja nerwu błędnego (VNS = vagus nerve stimulation)	wstrząsy magnetyczne (MST = magnetic seizure therapy; MCT = magnetocoinulsive therapy)	głęboka stymulacja mózgu (DBS = deep brain stimulation)	przecczaszkowa stymulacja sialopądowa (DCS = transcranial direct current stimulation)
KRYTERIA BADAWCZE						
BADANIA EKSPERYMENTALNE NA ZWIĘKSZEJ LICZBIE	bardzo liczne badania na różnych modelach zwierzęcych – zarówno nad bezpieczeństwem, jak i skutecznością; badania z kontrolnym stosowaniem placebo, jak i leków referencyjnych; badania zwykłe w eksperymentach osłym (określanym jako przewlekle elektroszoki); badania nad skutecznością elektroszoków podtrzymujących, możliwe, ale nie przeprowadzane	mimo liczne badania (w porównaniu z badaniami nad EW); więcej badań nad bezpieczeństwem niż skutecznością; badania z kontrolnym stosowaniem EW oraz placebo i leków referencyjnych; pojedyncze badania nad przewlekłym stosowaniem TMS	więcej badań eksperymentalnych niż klinicznych; badania zasadniczo u naczelnych – badany głównie aspekt bezpieczeństwa, a nie skuteczności przeciwdepresyjnej; jak do tej pory brak możliwości wywołania napadu magnetycznego u gryzoni – ślad też brak oceny skuteczności MST/ MCT w zwierzęcych modelach depresji	bodaj jedno badanie na zwierzęcym modelu depresji (istnieją natomiast badania na zwierzęcych modelach padaczki, otyłości, itp.)	dawne badania nad ośrodkami przyległymi (układu nerwowego i kory); nieliczne nowe badania nad skutecznością DBS w badaniach nad bezpieczeństwem	brak jakichkolwiek badań eksperymentalnych nad skutecznością DCS; bodaj tylko jedno badanie nad bezpieczeństwem metody
PLACEBO	możliwe warunki prawdziwego placebo – pacjent jest wprowadzony w znieczulenie ogólne i zwiolczony, ale nie podlega stymulacji elektrycznej; zabiegi niedługokwe lub też poronne byłyby posiadać placebo rzekomego; badania kliniczne tego typu pochodzą sprzed wielu lat; obecnie badania z kontrolnym stosowaniem placebo nie są przeprowadzane – głównie z przyczyn etycznych	nie jest możliwe zapewnienie warunków prawdziwego placebo; badania kliniczne określone ta nazwa wykorzystują formalnie placebo rzekome, tj. stymulację słabym polem magnetycznym – za pomocą specjalnych cewek placebo; daleko łatwiej wdrożyć w zakresie metodologicznej poprawności badań z kontrolnym stosowaniem placebo rzekomego	placebo prawdziwe (aparat włączony, ale amplituda generowanych impulsów = 0; stymulacja rzekoma) wykorzystywane głównie we wczesnej fazie badania, później wszyscy pacjenci przechodzą do grupy verum (prawdziwa stymulacja); problem z badaniami długoterminowymi z placebo (implantowanie stimulatora bez jego włączenia)	bardzo nieliczne badania kliniczne – przebadanych kilka osób; placebo aktywne – jak do tej pory w technice EW, ale jak dotychczas nie stosowane; istotne problemy etyczne ze stosowaniem placebo	bardzo nieliczne celowe badania kliniczne – przebadanych kilkanaście osób; liczne obserwacje nad wpływem DBS na nastój; w przypadku implantacji dla innego rozpoznania niż depresja; placebo aktywne możliwe – w przeciwieństwie do stosowania DBS w zaburzeniach ruchowych brak natychmiastowego widocznego efektu klinicznego; ze względu etycznych placebo jak dotychczas nie stosowane	placebo prawdziwe możliwe i stosowane

METODA KRYTERIA BADAWCZE	WARUNKI ŚLEPEJ PROBY	zabieg elektrostrząsowe EW	przeznaczskowa stymulacja magnetyczna	stymulacja nerwu błędnego	wstrząsy magnetyczne	głęboka stymulacja mózgu	przeznaczskowa stymulacja siatopłótkowa
	warunki pojedynczej ślepej próby możliwe do zagwarantowania; warunki podwójnie ślepej próby możliwe do zapewnienia, gdy lekarz wykonujący zabieg nie jest ocenianym prowadzącym i oceniającym stan pacjenta; badania głównie w przeszłości – obecnie nie powtarzane	warunki bardzo trudne do zapewnienia; pacjentowi dość łatwo zorientować się, czy otrzymuje stymulację prawdziwą czy rzekomą; w przypadku podwójnie ślepej próby – lekarz przeprowadzający stymulację TMS nie mógłby być lekarzem prowadzącym	warunki bardzo trudne do zapewnienia; pacjent dość łatwo może zorientować się, czy otrzymuje stymulację prawdziwą czy rzekomą; nietyczne przeprowadzanie badań długoterminowych z kontrolnym stosowaniem placebo; brak „odczuwania” stymulacji jest ponadto markerem pewnej wadliwości stymulacji VNS (niepracujący stymulator, przewianie ciągłości elektrody)	warunki trudne do zapewnienia; w przypadku EW – ale jak do tej pory nie stosowane	warunki teoretycznie możliwe do zapewnienia – jak w przypadku EW – ale jak do tej pory nie stosowane	warunki teoretycznie możliwe do zapewnienia – jak w przypadku EW – ale jak do tej pory nie stosowane	stosowane warunki podwójnie ślepej próby
BADANIA DŁUGOTRWALE	metoda zasadniczo przebadana w ostrym, krótkotrwałym badaniu klinicznym; tzw. zabiegi podtrzymujące z trudem można uznać za formę terapii przewlekłej	ze względu na nieinwazyjność i proste działanie – możliwe jest badanie metody w eksperymencie ostrym i przewlekłym; większość badań opiera się jednak na badaniu efektów działania krótkotrwałego	inwazyjność metody niejako wymusza przeprowadzanie badań bardziej długo- niż krótkoterminowych; istotne problemy związane z zakończeniem terapii (decyzja pacjenta, pojawienie się objawów ubocznych lub przeciwwskazań) – wymagające eksplantowania stymulatora; mało etyczne długoterminowe badania z kontrolnym stosowaniem placebo	badania wykonywane w eksperymencie ostrym – obejmującym zwykle kilka zabiegów magnetowstrząsowych	podobnie jak w przypadku VNS	podobnie jak w przypadku VNS	możliwe badania długotrwałe

Zabiegi elektrowstrząsowe – EW

Terapia elektrowstrząsowa – ze względu na fakt, iż została wprowadzona do praktyki klinicznej najwcześniej z porównywanych metod fizykalnego leczenia depresji – jest techniką najlepiej przebadaną pod względem tak skuteczności, jak i bezpieczeństwa [18–25]. Wydaje się, iż istotną rolę w utrzymaniu się zabiegów EW w repertuarze lecznictwa psychiatrycznego mogło mieć potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa tej metody w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach [26–30]. W badaniach tych działanie EW porównywane było do działania tak placebo, jak i leków przeciwdepresyjnych. W badaniach eksperymentalnych oraz klinicznych odpowiednio elektroszoki lub zabiegi EW wykonywane były wielokrotnie z kontrolnym stosowaniem rozlicznych leków psychotropowych – zwłaszcza przeciwdepresyjnych.

Nie udało się znaleźć prac eksperymentalnych odpowiadających zabiegom podtrzymującym w badaniach klinicznych, które można by – w pewnym zakresie – uznać za postać terapii przewlekłej. Należy jednak podnieść istnienie pewnej nieścisłości terminologicznej. I tak w badaniach eksperymentalnych termin „ostry” przypisuje się pojedynczemu zabiegowi EW, a już 6–12 zabiegów wykonanych w serii jest przewlekłą formą leczenia, podczas gdy w warunkach klinicznych leczenie przewlekłe byłoby formą kontynuowania terapii poza typową dla jednej serii liczbą zabiegów EW. Zwyczajowo nie wykonuje się więcej niż 12 zabiegów w serii – kończąc ją niekiedy w sposób rozrzedzający i/lub wykonując w różnie długich odstępach czasowych tzw. zabiegi przypominające lub podtrzymujące [31, 32].

W literaturze można znaleźć nieco ponad dziesięć opisów badań klinicznych z kontrolnym zastosowaniem tzw. stymulacji rzekomej [za: 24], która formalnie odpowiada rzeczywistemu placebo. Pacjenci byli poddawani procedurze anestezyjologicznej – przynajmniej w zakresie znieczulenia ogólnego, podczas którego nie przeprowadzano jednak procedury stymulacji elektrycznej. Ponieważ wymienione prace pochodzą sprzed wielu lat i dostęp do tekstów oryginalnych jest utrudniony, nie można się w pełni zorientować, czy model placebo EW obejmował również takie techniki anestezyjologiczne, jak zwiotczenie czy natlenowanie. Mimo podnoszonych uwag o charakterze metodologicznym (problemy z randomizacją, diagnozą, homogennością grup, stosowanymi lekami, sposobami oceny poprawy) wszystkie badania wykazały jednak istotną przewagę czynnej stymulacji EW nad stymulacją rzekomą, czy formalnie brakiem stymulacji. Szczegółowo przedstawione zostały one w innej pracy [32]. Nie należy ponadto zapominać, iż w przeciwieństwie do badań eksperymentalnych, w których zwierzęta mogą otrzymywać elektroszoki jako pojedynczą formę terapii – w badaniach klinicznych zabiegi EW są zwykle formą terapii dodanej (ad-on) do kontynuowanej farmakoterapii.

Utrzymanie warunków podwójnie ślepej próby w badaniach nad techniką EW nie wydaje się istotnie trudne i musi polegać na tym, że zabiegi EW (prawdziwe czy też rzekome) powinien przeprowadzać inny lekarz niż ten prowadzący chorego i zajmujący się oceną jego stanu klinicznego [34–38]. W ostatnim okresie pojawiło się kilka publikacji dotyczących badań nad EW z kontrolnym placebo – miały one jednak charakter poglądowy [24, 39–41]. W pracach Rasmussena [24, 41] można znaleźć zalecenie

kontynuowania badań nad efektami placebo terapii elektrowstrząsowej. Z przyczyn etycznych propozycja ta jest jednak mało realistyczna. Mało prawdopodobne wydaje się otrzymanie w obecnym czasie zgody lokalnej komisji lekarskiej na przeprowadzanie u chorego na depresję procedur anestetycznych – ostatecznie bez poddania pacjenta zabiegowi EW [42].

Wracając do definicji różnych postaci placebo zaprezentowanych we wstępie można sobie wyobrazić, iż w przypadku badań nad techniką EW można znaleźć formę placebo rzekomego (nie mylić z rzekomą stymulacją). Ta postać placebo oznaczałaby zabiegi EW, których „dawka” byłaby za mała względem wskazania, w którym EW są stosowane. Innymi słowy placebo rzekomym w badaniach nad elektrowstrząsami byłyby takie zabiegi, przy których dobrano niskie (za niskie) parametry stymulacji elektrycznej, nie powodujące ujawnienia się czynności napadowej (zabiegu sub- lub niedrgawkowe), albo wyzwalające za krótką, tj. klinicznie nieefektywną (mało efektywną) czynność napadową (zabiegi poronne, przedwcześnie porzucone). Z metodologicznego punktu widzenia można mieć jednak określone wątpliwości co do zasadności, czy też jakości takiej postaci placebo [43, 44].

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna – TMS

Ze względu na stopień skomplikowania zagadnień związanych z placebo i zaślepieniem badań w trakcie stosowania techniki przecczaszkowej stymulacji magnetycznej – będzie ona omówiona w osobnej pracy [45], lecz pewne jej cechy charakterystyczne zostały ujęte już w tym artykule w tabeli 1.

Stymulacja nerwu błędnego – VNS

Technika VNS polega na zaimplantowaniu w lewą okolicę podobojczykową elektronicznego generatora impulsów, które za pomocą specjalnej elektrody są przeniesione na lewy nerw błędny – w okolicy szyi pacjenta. W celach terapeutycznych wykorzystuje się połączenie jąder nerwu błędnego tak z głębokimi, jak i korowymi strukturami zawiadującymi nastrojem i sferą emocjonalną [46–49]. Działanie VNS w zwierzęcym modelu depresji zostało zaprezentowane w bodaj tylko jednej publikacji [50].

W badaniach klinicznych napotyka się z kolei istotne problemy z placebo i warunkami zaślepienia badania [51–56]. Zwykle pacjent w okresie pierwszych dwóch pooperacyjnych tygodni nie otrzymuje stymulacji VNS (stymulacja impulsami o amplitudzie 0 mA). Przed zabiegiem jest on jednak informowany o tym, że stymulacja taka może być przeprowadzana lub też nie. Tym samym uzyskuje się warunki pojedynczo ślepej próby. Wyniki pozyskane z tej fazy są sprawdzianem efektu samego zabiegu chirurgicznego i możliwego efektu placebo. Po dwóch tygodniach po zabiegu stymulator VNS jest uruchamiany – już bez informowania o tym pacjenta – a parametry stymulacji (głównie natężenie) są stopniowo podwyższane do poziomu tolerowanego bez dolegliwości. Faza ta trwa dwa tygodnie, po czym ustalone parametry stymulacji pozostają niezmiennione (wyjątek stanowi ujawnienie się źle tolerowanych objawów ubocznych) przez mniej więcej kolejne 8 tygodni eksperymentu klinicznego, który określane

jest ostrą (wczesną) fazą badania. W fazie przewlekłej badania (ok. 8–12 tygodni od implantacji) zwyczajowo wszyscy pacjenci poddani początkowo stymulacji rzekomej przechodzą zwykle do grupy chorych otrzymujących prawdziwą stymulację.

Wspomniany powyżej termin „poziom tolerowany bez dolegliwości” oznacza wprost, iż pacjent wyczuwa wprawdzie, kiedy włącza się stymulator i kiedy odbywa się stymulacja, lecz nie prowadzi ona u niego do poczucia dyskomfortu, który byłby nie do wytrzymania. Innymi słowy pacjent poddawany stymulacji prawdziwej zwykle orientuje się, w której grupie się znalazł. Markerem otrzymywania stymulacji prawdziwej jest wrażenie sensoryczne – odczuwane w czasie pracy stymulatora (ON) i ustępujące przy wyłączeniu stymulacji (OFF). Skoro u ponad 50% pacjentów poddawanych terapii VNS ujawniał się objaw uboczny pod postacią zmiany głosu, to wrażenie stymulacji (choćby nieznacznej i nie prowadzącej do zmiany tembru głosu) musi być odczuwane przez wszystkich pacjentów.

Z materiałów technicznych firmy Cyberonics [57] wprost wynika, iż procedura ustawienia parametrów stymulacji polega na takim ich dobraniu, aby pacjent wprawdzie odczuwał drażnienie płynącego prądu, ale aby nie był on dla niego (zbyt) uciążliwy (nie wywoływał dolegliwości bólowych czy innych objawów ubocznych). Stymulacja podprogowa nerwu obwodowego, tj. nie wywołująca wrażenia sensorycznego, nie jest – jak się zdaje – w stanie wywołać odpowiedniego pobudzenia na odległość, czyli w obrębie struktur mózgowia. Tego rodzaju stymulacja ma być inną – oprócz stymulacji impulsami o amplitudzie 0 mA – metodą stymulacji rzekomej (stymulacja z zerową amplitudą impulsów = placebo prawdziwe; stymulacja z amplitudą podprogową = placebo rzekome).

Materiały techniczne firmy Cyberonics [57] informują wyraźnie, iż brak odczuwania stymulacji przez pacjenta jest zwykle przesłanką informującą o złej pracy stymulatora: słabych bateriach przed końcem okresu działania, nieciągłości (przerwanie, rozłączenie) elektrod czy uszkodzenia samego generatora impulsów. Martinez i Zboyan [58] opisali przypadek kobiety, u której doszło nawet do nasilenia się objawów depresji w sytuacji wyczerpania się baterii. Sama pacjentka poinformowała, iż w pewnym momencie przestała odczuwać stymulację VNS.

Możliwe jest również, iż pacjent z czasem przyzwyczaja się do zaprogramowanych ustawień prądu stymulacji i przestaje go odczuwać. Niejasne jest, czy w trakcie dodatkowego włączania i wyłączania pracy stymulatora za pomocą magnesu pacjent może zorientować się, czy stymulator w ogóle pracuje. Na pewno pamięta początkowy okres, w którym to odczuwał – choćby jakieś słabe wrażenia sensoryczne związane ze stymulacją. Tymczasem pacjent włączony do grupy stymulowanej jedynie (od początku) w sposób rzekomy nie doświadczył tego nawet krótkiego okresu, kiedy to odczuwałby wrażenie miejscowej stymulacji w okolicy szyi. Pacjent wcześniej informowany o warunkach udziału w projekcie badawczym, jak również dysponujący dokładnym informatorem – jest w stanie dość łatwo zorientować się, do jakiej grupy został zaliczony. Jego wiedza w tym zakresie – choćby nie była otwarcie zgłaszana lekarzowi prowadzącemu – zdecydowanie zaburza warunki badania kontrolowanego, tj. przeprowadzanego w warunkach ślepej próby. W sytuacji, kiedy pacjentowi znana jest jego randomizacja, niemożliwe jest zachowanie warunków choćby pojedynczo ślepej

próby. Opisane wątpliwości w zakresie metod badań nad techniką VNS stawiają pod wielkim znakiem zapytania jakość wszystkich badań klinicznych (zarówno tych nad skutecznością przeciwpadaczkową, jak i przeciwdepresyjną), które określone zostały terminem kontrolowanych i przeprowadzanych w warunkach ślepej próby.

Idąc dalej tym tokiem rozumowania można przyjąć, iż rzeczywista skuteczność stymulacji VNS w terapii depresji musi być mniejsza niż przypisują jej autorzy badań nad tą techniką.

Ze względu natomiast na fakt inwazyjności metody technika VNS (podobnie jak i omówiona w dalszej części stymulacja DBS, a odmiennie od innych omawianych w niniejszej pracy technik) nadaje się do badań długoterminowych, tj. trwających od wielu miesięcy do wielu lat. Przestankami do przedwczesnej eksplantacji układu stymulacji VNS są m.in. objawy uboczne lub powikłania (np. zapalenie/zakażenie w okolicy stymulatora), uszkodzenie stymulatora i przewodu łączącego z elektrodą stymulującą, dalsze istotne pogarszanie się stanu zdrowia psychicznego pacjenta przy kolejnych próbach załączania stymulacji, czy wreszcie wycofanie przez niego zgody na dalszy udział w eksperymencie klinicznym. Ostatni z wymienionych punktów stanowi istotną przeszkodę prostego przedterminowego przerwania badania. U pacjenta odmawiającego dalszego udziału w badaniu należy nie tylko wyłączyć pracę stymulatora, lecz również doprowadzić do jego (wraz z elektrodami) eksplantowania. Mimo różnych ograniczeń to stymulacja VNS jest najbardziej skuteczną ze wszystkich nowych technik neurostymulacyjnych i jedyną dopuszczoną do stosowania w depresji, podczas gdy pozostałe mają charakter eksperymentalny [59].

Terapia magnetowstrząsowa – MST/MCT

Technika MST/MCT raczej wadliwie określana jest terminem terapii magneto-wstrząsowej. Bardziej właściwym jej określeniem powinny być zabiegi magneto-wstrząsowe lub wstrząsy magnetyczne, które polegają na wywołaniu czynności napadowej za pomocą nieco zmodyfikowanych parametrów w porównaniu ze stosowanymi w technice TMS (maksymalne wartości amplitudy, duże częstotliwości stymulacji), a możliwe do uzyskania dzięki specjalnie zmodyfikowanym stymulatorom i cewkom stymulacyjnym [60–62]. Jak do tej pory, większość badań została przeprowadzona na zwierzętach, przy czym koncentrowały się one głównie na bezpieczeństwie metody (m.in. mniejsze zaburzenia funkcji poznawczych, szybszy powrót do stanu przytomności niż po elektroszokach) – i to u naczelnych, których wielkość mózgu jest znacząco większa niż innych zwierząt laboratoryjnych [63–66]. Małpy naczelne były ponadto, jak dotąd, jedynymi zwierzętami, u których udało się wywołać za pomocą stymulacji magnetycznej napad ogniskowy. Brak jest danych, aby za pomocą stymulacji magnetycznej udało się wywołać czynność napadową u szczurów. Informacja ta jest o tyle ważna, iż to w przypadku szczurów udało się opracować kilka zwierzęcych modeli depresji, pozwalających na testowanie substancji czy technik terapeutycznych o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym; jest to gatunek najczęściej wykorzystywany w badaniach nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Z drugiej jednak strony w pracy Kostowskiego [67] znaleźć można informację, iż także w przypadku

mał opracowane zostały pewne modele depresji – choćby test McKinleya [68], który pozwoliłby ocenić przynajmniej pewne aspekty działania przeciwdepresyjnego zabiegów MST/MCT.

Bardzo nieliczne są także badania kliniczne nad magnetowstrząsami. Analiza tekstów opublikowanych badań klinicznych pozwala na stwierdzenie nietypowych okoliczności, okazuje się bowiem, iż choć wszystkie były wykonane u chorych z depresją (a więc nie sposób uznać je za badania I fazy), to ich znacząca większość dotyczyła oceny nie skuteczności przeciwdepresyjnej, lecz bezpieczeństwa tej techniki [69–71]. Do połowy 2009 r. – po 10 latach badań nad techniką MST/MCT – zaledwie trzech pacjentów z ekstremalnie lekooporną depresją poddano zabiegom magnetowstrząsowym z następczą ewaluacją skuteczności klinicznej [72–74]. Ponadto jeden z tych pacjentów nie otrzymał pełnej serii MST/MCT, gdyż po kilku magnetowstrząsach (mimo pewnej poprawy i bez wyraźnego wyjaśnienia ze strony badacza) następnych kilka zabiegów przeprowadzono już na drodze stymulacji elektrycznej, czyli za pomocą elektrowstrząsów [72]. Nie przeprowadzono badań nad przewlekle aplikowanymi zabiegami MST/MCT czy też magnetowstrząsami podtrzymującymi.

Podobnie jak w przypadku zabiegów EW, również technika magnetowstrząsów, ze względu na stosowanie technik anestezjologicznych, pozwala potencjalnie na zastosowanie warunków placebo oraz pojedynczo ślepej próby. Gdyby lekarzem wykonującym stymulację MST/MCT była inna osoba niż lekarz prowadzący chorego – wówczas możliwe byłoby zachowanie warunków podwójnie ślepej próby. Dotychczasowe nieliczne badania kliniczne miały jednak charakter obserwacyjny i niezaślepiony. Zabiegi MST/MCT są metodą eksperymentalną zarezerwowaną dla cierpiących na depresję chorych, u których zawiodły inne metody leczenia (oprócz EW; do MST/MCT nie byli kierowani pacjenci po wcześniejszej nieefektywnej serii zabiegów EW; MST/MCT jako metoda wywołująca miejscowo ograniczoną napadowość nie może być bardziej skuteczna niż metoda prowadząca do uogólnionej napadowości); ze względu na niewielką liczbę osób biorących udział w badaniach – jak dotąd – nie przydzielano nikogo do grupy kontrolnej.

Głęboka stymulacja mózgu – DBS

Stymulacja DBS (poza ekstremalnie rzadko stosowanymi zabiegami neurochirurgicznymi w rodzaju cingulotomii w ciężkich postaciach nerwicy natręctw) musi być uznana za najbardziej inwazyjną obecnie metodę leczenia psychiatrycznego. Polega ona na zaimplantowaniu, za pomocą technik stereotaktycznych, pary elektrod do głębokich struktur mózgowia, np. pola Brodmanna 25 [75–77]. Nie jest przy tym do końca wiadomo, czy konieczne jest umieszczenie końcówek elektrod dokładnie w okolicy, która wcześniej – za pomocą metod funkcjonalnego MRI – została zdiagnozowana jako metabolicznie zaburzona, czy też możliwe jest przeprowadzenie procedury implantacji „na ślepo” w obrębie głębokich struktur mózgowia, a sama stymulacja dokona rozległej modyfikacji struktur – tak głębokich, jak i powierzchniowych (korowych) – z przeciwdepresyjnym efektem końcowym [78].

Pierwsze badania eksperymentalne datują się na połowę wieku XX, kiedy to odkryte zostały ośrodki przyjemności – części składowe neuronalnego układu nagrody i kary [79, 80]. Obecne badania nad skutecznością DBS w zwierzęcych modelach depresji można uznać za nieliczne [81, 82]. Nieco liczniejsze są badania kliniczne. Celowe zastosowanie stymulacji DBS w terapii zaburzeń depresyjnych opisane zostało w 6 badaniach [83–88]; w nieco większej liczbie publikacji korzystny wpływ stymulacji DBS na nastrój był wynikiem przypadkowych obserwacji u pacjentów poddawanych tej formie terapii w związku z niepsychiatrycznymi wskazaniami.

Istnieje pewna odmienność fizjologiczna między implantacją układu stymulacji DBS u pacjentów z rozpoznaniem depresji a przykładowo u pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi w rodzaju drżenia, choroby Parkinsona czy dystonii. U tych drugich przeprowadzenie testowej procedury stymulacji w trakcie operacji neurochirurgicznej – w sytuacji, gdy elektroda została umieszczona dokładnie w strukturach właściwych dla danej jednostki chorobowej – powoduje niemal od razu opanowanie objawów chorobowych związanych z układem ruchu [89–91]. Takiej natychmiastowej reakcji nie obserwuje się natomiast u pacjentów z depresją. Daje to wprawdzie możliwość zapewnienia warunków placebo i pojedynczo ślepej próby – choć z terapeutycznego punktu widzenia jest to okoliczność oczywiście gorsza niż w przypadku pacjentów neurologicznych. Metodologiczna zaleta stymulacji DBS w przypadku pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi (tu: depresją), tj. nieodczuwanie sytuacji, kiedy stymulator generuje impulsy, a kiedy nie, nie jest jednak faktycznie wykorzystywana, gdyż niedługo po implantacji układu stymulatora DBS przeprowadzana jest stymulacja właściwa. Metodologiczny argument raczej przegrywa z aspektem etycznym [92, 93], gdyż trudno sobie wyobrazić, aby znacząco oporny na inne formy terapii pacjent z depresją miał być poddawany tak inwazyjnej metodzie, jaką jest implantacja układu stymulatora DBS, a następnie – przydzielany do grupy placebo. Pewnym częściowym rozwiązaniem mogłoby być stosowanie – podobnie jak w przypadku techniki VNS – krótkotrwałego okresu stymulacji rzekomej, tj. niewłączanie stymulatora (czy też stymulowanie z amplitudą równą zero wolt) przez początkowe kilka tygodni po implantacji [94].

Wobec niewielkiej liczby pacjentów z depresją poddanych terapii DBS dotychczasowe badania miały charakter wyłącznie obserwacyjny, a nie kontrolny, choć tego rodzaju badania w innych wskazaniach były przeprowadzane. Zalety związane z długotrwałym prowadzeniem badań nad stymulacją DBS oraz przedterminowym końceniem badań są takie same jak w przypadku techniki VNS.

Przecczaszkowa stymulacja stałoprądowa – tDCS

Najnowszą z badanych w ostatnich latach technik fizykalnego leczenia depresji jest przecczaszkowa stymulacja stałoprądowa (prądem stałym) – tDCS. W metodzie tDCS wykorzystywany jest słaby prąd stały o natężeniu 1–2 (0,2–10) mA (aplikowany za pomocą elektrod skórnych przez 20–30 minut), co właściwie prowadzi nie do zjawiska stymulacji, lecz polaryzacji [95–98]. Elektrody o dużej powierzchni mogą być umieszczane nad dowolną okolicą głowy pacjenta, w badaniach nad depresją

preferowane jest jednak umiejscawianie elektrod nad lewą okolicą grzbietowo-boczną kory przedczołowej (LDLPFC – left dorsolateral prefrontal cortex), która uważana jest za jedną z kluczowych powierzchniowych struktur uczestniczących w powstawaniu zaburzeń nastroju [99].

Propagatorzy i entuzjaści techniki tDCS przekonują, iż stałe napięcie przyłożone do głowy wytwarza stałe pole elektryczne, które ma modyfikować częstotliwość wyładowania neuronów. Częstotliwość ta ma wzrastać, gdy dodatni biegun lub elektroda (anoda) oddziałuje na ciało komórek nerwowych i dendryty, a zmniejsza się w przypadku przyłożenia w okolicy elektrody ujemnej – katody. Na poziomie neurofizjologicznym efekt ten można tłumaczyć tym, że anoda prowadzi do depolaryzacji położonych w pobliżu neuronów, a tym samym sprzyja powstawaniu potencjału czynnościowego i pobudzeniu komórki [100].

Stymulacja tDCS jest kolejnym przykładem, jak technika fizykalna, nie będąc praktycznie wcale przebadana w warunkach eksperymentalnych, poddawana jest badaniom klinicznym, co w przypadku badań tzw. lekowych jest sytuacją niemożliwą. Analiza literatury potwierdza, iż brak jest jakichkolwiek badań nad skutecznością tDCS w zwierzęcych modelach depresji. Znaleźć można bodaj tylko jedno badanie nad bezpieczeństwem tej techniki [101].

W ciągu ostatnich 7–8 lat opublikowano kilkanaście prac klinicznych wykazujących pewną skuteczność terapeutyczną tDCS u chorych z depresją – poddawanych zwykle kilkunastu zabiegom stymulacji [102–104].

Ponieważ w technice tDCS stosuje się bardzo słaby, niewyczuwalny prąd, pacjent nie może się zorientować, czy jest poddawany stymulacji prawdziwej, czy też rzekomej. W niektórych pracach oprócz placebo prawdziwego (rzekoma stymulacja = brak stymulacji) stosuje się także placebo rzekome (zwane błędnie aktywnym placebo), które polega na stymulowaniu innych niż wspomniana powyżej okolica LDLPFC regionów głowy [102]. Stymulatory do tDCS niektórych firm mają specjalne opcje pracy, które nie pozwalają pacjentowi na zorientowanie się, czy stymulacja ma miejsce, czy też nie. Tym samym możliwe jest zapewnienie warunków tak placebo, jak i (nawet podwójnie) ślepej próby.

Interesująca z metodologicznego punktu widzenia jest pochodząca z pracy Boggia i wsp. [105] informacja, iż pacjenci pozostawali bez leków. Sytuacja taka jest bardzo pożądana w zakresie czystości badania klinicznego, pozwalając uzyskać wyniki przypisać głównie stymulacji tDCS, a nie dodanej stymulacji tDCS.

Najbardziej istotnym problemem techniki tDCS jest jednak to, iż dalece wątpliwe wydaje się, aby prąd rzędu 1–2 mA aplikowany na powierzchnię głowy (co odpowiada kilku woltom przyłożonego napięcia = 1–3 baterii połączonych szeregowo) pozwalał na osiągnięcie na poziomie choćby kory mózgowej parametrów prądowych pozwalających na jakąkolwiek elektrofizjologiczną czy też biochemiczną modyfikację pracy ludzkiego mózgu. Innymi słowy nie wydaje się prawdopodobne czy też możliwe, aby technika tDCS mogła w rzeczywistości charakteryzować się jakąkolwiek skutecznością kliniczną. Przeglądając dostępną literaturę medyczną, można jedynie zdziwić się niewielką liczbą krytycznych opracowań i analiz stanowisk dotyczących tDCS [106].

Podsumowanie

Zaprezentowana powyżej analiza wyraźnie demonstruje określone problemy metodologiczne związane szczególnie z prowadzeniem badań klinicznych nad nowymi metodami fizykalnymi. Badacze oraz użytkownicy opisanych w niniejszej pracy technik fizykalnego leczenia depresji powinni znać ograniczenia tych metod. O'Reardon i wsp. [107] wspominają, iż wiele urzędów elektromedycznych otrzymuje od Amerykańskiej Agencji Leków i Żywności FDA zgodę na stosowanie w USA na podstawie mniej restrykcyjnych kryteriów badawczych niż w przypadku badań lekowych. Kryteria te powinny być upowszechnione i zunifikowane.

Электрoшoки и иные новые техники электрической и магнетической стимуляции при лечении депрессии – вопросы плацебо и обеспечение условий слепой пробы, а также другие методологические проблемы

Содержание

Исследования над новыми терапевтическими методами требуют подтверждения как их эффективности, так и безопасности. Это связано с фактом, чтобы на их оценку не влияли неспецифические факторы и субъективные оценки. Все это требует обеспечения определенных условий, охватывающих, м.п., проведение исследований с контролем плацебо, а также определенных условий слепой пробы.

В случаях т.н. фармакологических исследований возможно осуществить выше указанные критерии исследований. Исследования над физическими методами встречают существенные трудности для проведения таких требований.

В работе обсуждаются эти препятствия и методологические трудности, которые сопутствуют исследованиям над следующими техниками: электрошоки, стимуляция блуждающего нерва, магнитошоковая терапия, глубокая стимуляция мозга, а также чрезчерепная стимуляция постоянным током.

Elektrokampf und andere neue Techniken der Elektrostimulation und Magnetstimulierung in der Depressionstherapie – Fragen zum Placebo und Sicherung der Bedingungen einer Blindprobe und andere methodologischen Probleme

Zusammenfassung

Studien an den neuen therapeutischen Methoden brauchen eine Bestätigung sowohl ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Sicherheit. Damit die Beurteilung nicht von den nicht typischen und subjektiven Faktoren beeinflusst wird, ist es notwendig, dass entsprechende Bedingungen gesichert werden – u.a. die unter Placebo-Kontrolle durchgeführte Studie und bessere Bedingungen für Blindproben.

Im Falle der Studien, die mit Medikamenten durchgeführt werden, ist es möglich, die obengenannten Forschungskriterien zu erfüllen. Die Studien an den physikalischen Methoden treffen auf unterschiedliche Hindernisse, wenn es um die Erfüllung dieser Bedingungen geht.

Die Arbeit bespricht diese Hindernisse und methodologische Probleme, die die Studien an folgenden Techniken begleiten: Elektrokampf, NVS Stimulation des Vagusnerves, Magnetschocktherapie MST/MCT, tiefe Hirnstimulation DBS und transkraniale Gleichstromstimulation tDCS.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) et les autres nouvelles méthodes de la stimulation électrique et magnétique dans la thérapie de la dépression – questions du placebo, des conditions de l'étude randomisée en aveugle de la stimulation et d'autres problèmes méthodologiques

Résumé

Les nouvelles méthodes thérapeutiques exigent la confirmation de leur efficacité et sécurité. Pour que les facteurs non spécifiques et subjectifs n'influent pas sur leur estimation, il est donc

indispensable d'assurer certaines conditions – par exemple contrôler ces recherches par l'effet placebo ou observer les conditions de l'étude randomisée en aveugle.

Dans les cas des études pharmacologiques il est possible d'observer ces conditions. Les recherches concernant les méthodes physiques rencontrent plusieurs obstacles.

Ce travail présente ces obstacles et ces difficultés méthodologiques qui accompagnent les techniques suivantes : ECT, stimulation du nerf vague (SNV), thérapie par stimulation magnétique (MST), magnéto-convulsive (TMC), stimulation cérébrale profonde (SCP), stimulation transcrânienne à courant continu (STCC).

Piśmiennictwo

1. Jarema M. *Kliniczne badanie leków psychotropowych*. W: Kostkowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996, s. 236–251.
2. Tansella M, Thornicroft G, Barbui C, Cipriani A, Saraceno B. *Seven criteria for improving effectiveness trials in psychiatry*. *Psychol. Med.* 2006; 36 (5): 711–720.
3. Fava M, Rosenbau JF. red. *Research designs and methods in psychiatry (Techniques in the behavioral and neural sciences, Vol 9)*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1992.
4. Rzewuska M, Sobucka K. *Metody klinicznej oceny leków psychotropowych*. *Leki Psychotr.* 1992; 4.
5. Hotopf M, Churchill R, Lewis G. *Pragmatic randomised controlled trials in psychiatry*. *Brit. J. Psychiatry* 1999; 175: 217–223.
6. *Zasady prawidłowego prowadzenia badań klinicznych produktów medycznych w krajach Wspólnoty Europejskiej*. Komisja Wspólnot Europejskich. Warszawa: MZiOS; 1992.
7. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. *Active placebos versus antidepressants for depression*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 1: CD003012.
8. Quitkin FM. *Placebos, drug effects and study design: a clinician's guide*. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 829–836.
9. Kaptchuk TJ. *Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial*. *Lancet* 1998; 351 (9117): 1722–1725.
10. Sullivan MD. *Placebo controls and epistemic control in orthodox medicine*. *J. Med. Philos.* 1993; 18 (2): 213–231.
11. Boutron I, Estellat C, Guittet L, Dechartres A, Sackett DL, Hróbjartsson A, Ravaud P. *Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review*. *PLoS Med.* 2006; 3: 425.
12. Haahr MT, Hróbjartsson A. *Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors*. *Clin. Trials.* 2006; 3 (4): 360–365.
13. Han C, Kwak KP, Marks DM, Pae CU, Wu LT, Bhatia KS, Masand PS, Patkar AA. *The impact of the CONSORT statement on reporting of randomized clinical trials in psychiatry*. *Contemp. Clin. Trials.* 2009; 30 (2): 116–122.
14. Hese RT, Zyss T, red. *Elektrowstrząsy w praktyce klinicznej*. Wrocław: Elsevier – Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2007.
15. Zyss T. *Elektrowstrząsy: wprowadzenie do bioelektrycznej natury zaburzeń depresyjnych*. Kraków: Wydawnictwo Medyczne; 2009.
16. Zyss T, Zięba A, Dudek D, red. *Najnowsze techniki neuromodulacyjne w terapii zaburzeń depresyjnych*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP 2009.
17. Zyss T. *Przeznaczona stymulacja magnetyczna: w poszukiwaniu nowej metody leczenia depresji*. Warszawa: Wydawnictwo Borgis; 2010 [w przygotowaniu].

18. Avery D, Winokur G. *The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression*. Biol. Psychiatry 1977; 12 (4): 507–523.
19. Baghai TC, Frey R, Kasper S, Möller H-J, red. *Elektrokonvulsionstherapie. Klinische und wissenschaftliche Aspekte*. Wien: Springer Verlag; 2004.
20. Gábor G, László T. *The efficacy of ECT treatment in depression: a meta-analysis*. Psychiatr. Hung. 2005; 20 (3): 195–200.
21. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. *A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression*. J. ECT 2003; 19 (3): 139–147.
22. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. *Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review*. J ECT 2004; 20 (1): 13–20.
23. Piper A Jr. *Tricyclic antidepressants versus electroconvulsive therapy: a review of the evidence for efficacy in depression*. Ann. Clin. Psychiatry 1993; 5 (1): 13–23.
24. Rasmussen KG. *Evidence for electroconvulsive therapy efficacy in mood disorders*. W: Swartz CM, red. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009, s. 109–123.
25. Sackeim HA. *The efficacy of electroconvulsive therapy*. Discussion of the part I. W: Malitz S, Sackeim HA. red. *Electroconvulsive therapy. Clinical and basic research issues*. Ann. NY Acad. Sc. 462. New York: NY Acad. Sci.; 1986; s 70–75.
26. Katz RJ. *Animal model of depression: effects of electroconvulsive shock therapy*. Neurosc. Biobehav. Rev. 1981; 5 (2): 273–277.
27. Moreau JL, Scherschlicht R, Jenck F, Martin JR. *Chronic mild stress-induced anhedonia model of depression; sleep abnormalities and curative effects of electroshock treatment*. Behav. Pharmacol. 1995; 6 (7): 682–687.
28. Naruo T, Hara C, Nozoe S, Tanaka H, Ogawa N. *Evaluation of depression in rats exposed to chronic (unpredictable) electric shock*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1993; 46 (3): 667–671.
29. Vetulani J, Antkiewicz-Michaluk L, Rokosz-Pelc A, Michaluk J. *Effects of chronically administered antidepressants and electroconvulsive treatment on cerebral neurotransmitter receptors in rodents with 'model depression'*. Ciba Found Symp. 1986; 123: 234–245.
30. Vetulani J. *Studies on the neurochemical basis of action of antidepressant drugs and electroconvulsive treatment*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1984; 36 (2–3): 101–115.
31. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, Mueller M, Bernstein HJ, O'Connor K, Smith G, Biggs M, Bailine SH, Malur C, Yim E, McClintock S, Sampson S, Fink M. *Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE)*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63 (12): 1337–1344.
32. van Beusekom BS, van den Broek WW, Birkenhäger TK. *Long-term follow-up after successful electroconvulsive therapy for depression: a 4- to 8-year naturalistic follow-up study*. J ECT 2007; 23 (1): 17–20.
33. Zyss T, Zięba A, Dudek D, Hese RT. *Ocena skuteczności zabiegów elektrowstrząsowych w zaburzeniach depresyjnych*. Post. Psychiatr. Neurol. 2010; 19 (2): 133–142.
34. Fink M. *Placebo-controlled studies of ECT*. Brit. J. Psychiatry 1982; 141: 213–214.
35. Guido JA, Jones J. „Placebo” (stimulation) electroconvulsive therapy. Am. J. Psychiatry 1961; 117: 838–839.
36. Mendelson G. *Electrotherapy and „placebo” electrotherapy*. Rev. Med. J. Austr. 1981; 2 (3): 125–126 i 128.
37. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J. *A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57 (5): 425–434.

38. Yvonneau M. *Placebo and electroshock*. *Evol. Psychiatr. (Paris)* 1962; 27: 393–397.
39. Crow TJ, Johnstone EC. *Controlled trials of electroconvulsive therapy*. W: Malitz S, Sackeim HA, red. *Electroconvulsive therapy. Clinical and basic research issues*. Ann. NY Acad. Sc. 462. New York: NY Acad. Sc.; 1986, s. 12–29.
40. McCall WV. *Electroconvulsive therapy and placebo effects: does full disclosure affect expectancy and satisfaction?* *J ECT* 2006; 22 (3): 161–162.
41. Rasmussen KG. *Sham electroconvulsive therapy studies in depressive illness: a review of the literature and consideration of the placebo phenomenon in electroconvulsive therapy practice*. *J. ECT* 2009; 25 (1): 54–59.
42. Ross CA. *The sham ECT literature: implications for consent to ECT*. *Ethical Hum. Psychol. Psychiatry* 2006; 8 (1): 17–28.
43. Ulett GA, Smith K, Gleser GC. *Evaluation of convulsive and subconvulsive shock therapies utilizing a control group*. *Am. J. Psychiatry* 1956; 112 (10): 795–802.
44. Kotresh S, Girish K, Janakiramaiah N, Rao GU, Gangadhar BN. *Effect of ECT stimulus parameters on seizure physiology and outcome*. *J. ECT* 2004; 20 (1): 10–12.
45. Zyss T. *Przeznaczszkowa stymulacja magnetyczna w terapii depresji – zagadnienia placebo i zapewnienie warunków ślepej próby, oraz inne problemy metodologiczne*. *Psychiatr. Pol.* 2011;1: 117–134.
46. Ansari S, Chaudhri K, Moutaery KAL. *Vagus nerve stimulation: indications and limitations*. W: Sakas DE, Simpson BA, red. *Operative neuromodulation. Volume 2: Neural networks surgery*. Acta Neurochirurgica Supplement 97/2. Wien: Springer; 2007, s. 281–286.
47. Bschor T. *Vagusnervstimulation*. W: Bschor T. red. *Behandlungsmanual therapieresistente Depression: Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer; 2007, s. 295–302.
48. Dell’Osso B, Camuri G, Oldani L, Altamura AC. *Current and future perspectives on vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression*. W: Rogers MH, Anderson PB, red. *Deep brain stimulation. Applications, complications and side effects*. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2009, s. 177–188.
49. George MS, Nahas Z, Bohning DE, Kozel FA, Anderson B, Chae J-H, Li X, Mu Q. *Potential mechanisms of action of vagus nerve stimulation for depression*. W: Schachter SC, Schmidt D, red. *Vagus nerve stimulation*. London: MD Martin Dunitz; 2003, s. 67–84.
50. Krahl SE, Senanayake SS, Pekary AE, Sattin A. *Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in a rat model of antidepressant action*. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38 (3): 237–240.
51. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. *A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression*. *Biol. Psychiatry* 2005; 58 (5): 364–373.
52. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, Sureddi S, Allen JC. *A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder*. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69 (2): 183–189.
53. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. *Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes*. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66 (9): 1097–1104.
54. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R. *Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study*. *Biol. Psychiatry* 2000; 47 (4): 276–286.
55. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg

- D, Cooke RG. *Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial*. Biol. Psychiatry 2005; 58 (5): 347–354.
56. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. *Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study*. Biol. Psychiatry 2005; 58 (5): 355–363.
 57. *Cyberonics: Physician's manual, VNS therapy & depression patient's manual for vagus nerve stimulation with the VNS therapy system*. Huston: Cyberonics; 2007.
 58. Martinez JM, Zboyan HA. *Vagus nerve stimulation therapy in a patient with treatment-resistant depression: a case report of long-term follow-up and battery end-of-service*. CNS Spectr. 2006; 11 (2): 143–147.
 59. Dell'Osso B, Camuri G, Oldani L, Altamura AC. *Current and future perspectives on vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression*. W: Rogers MH, Anderson PB, red. *Deep brain stimulation. Applications, complications and side effects*. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2009, s. 177–188.
 60. Eschweiler GW. *Magnetic seizure therapy (MST) als Weiterentwicklung der Elektrokrampftherapie*. W: Eschweiler GW, Wild B, Bartels M, red. *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie. Elektrokrampftherapie (EKT), transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Darmstadt: Steinkopff; 2003, s. 243–246.
 61. Lisanby SH. *Magnetic seizure therapy: development of a novel convulsive technique*. W: Lisanby SH, red. *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Review of psychiatry. Vol. 23. Washington: American Psychiatric Press Inc.; 2004, s. 67–98.
 62. Lisanby SH, Peterchev AV. *Magnetic seizure therapy for the treatment of depression*. W: Marcolin MA, Padberg F, red. *Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders*. Advances in biological psychiatry. Vol. 23. Basel: Karger AG; 2007, s. 155–171.
 63. Dwork AJ, Arango V, Underwood M, Ilievski B, Rosoklija G, Sackeim HA, Lisanby SH. *Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy*. Am. J. Psychiatry 2004; 161 (3): 576–578.
 64. Lisanby SH, Luber B, Sackeim HA, Finck AD, Schroeder C. *Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation in nonhuman primates*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58 (2): 199–200.
 65. Lisanby SH, Luber B, Schroeder C, Osman M, Schroeder C, Sackeim HA. *Magnetic stimulation therapy: a novel convulsive technique*. Biol. Psychiatr. 1999; 45: 64–65.
 66. Moscrip TD, Terrace HS, Sackeim HA, Lisanby SH. *Randomized controlled trial of the cognitive side-effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS)*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006; 9 (1): 1–11.
 67. Kostowski W. *Metody i zasady przedklinicznych badań leków psychotropowych*. W: Kostowski W, Puzyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwa Lekarskie PZWL; 1986, s. 214–228.
 68. McKinley NT Jr. *Behavioral models of depression in monkeys*. W: Hanin I, Usdin E, red. *Animal models in psychiatry and neurology*. New York: Pergamon Press; 1977.
 69. Lisanby SH, Luber B, Barroilhet L, Neufeld E, Schläpfer TE, Sackeim HA. *Magnetic seizure therapy (MST): acute cognitive effects of MST compared with ECT*. J ECT 2001; 17: 77.
 70. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. *Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy*. Neuropsychopharmacol. 2003; 28 (10): 1852–1865.
 71. Kirov G, Ebmeier KP, Scott AI, Atkins M, Khalid N, Carrick L, Stanfield A, O'Carroll RE, Husain MM, Lisanby SH. *Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder*. Brit. J. Psychiatry 2008; 193 (2): 152–155.

72. Lisanby SH, Schläpfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. *Magnetic seizure therapy of major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58 (3): 303–305.
73. Kosel M, Frick C, Lisanby SH, Fisch HU, Schlaepfer TE. *Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression*. Neuropsychopharmacol. 2003; 28 (11): 2045–2048.
74. Kayser S, Bewernick B, Axmacher N, Schlaepfer TE. *Magnetic seizure therapy of treatment-resistant depression in a patient with bipolar disorder*. J ECT 2009; 25 (2): 137–140.
75. Bajbouj M. Tiefe Hirnstimulation. W: Bschor T, red. *Behandlungsmanual therapieresistente Depression: Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer; 2007, s. 303–311.
76. Greenberg BD. *Deep brain stimulation in depression: background, progress, and key issues*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 511–530.
77. Greenberg BD. *Deep brain stimulation in psychiatry*. W: Lisanby SH, red. *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Review of psychiatry. Vol. 23. Washington: American Psychiatric Press Inc.; 2004, s. 53–66.
78. Lee KH, Blaha CD, Bledsoe JM. *Mechanisms of action of deep brain stimulation: a review*. W: Krames ES, Packham PH, Rezai AR, red. *Neuromodulation*. London: Academic Press; 2009, s. 157–170.
79. Olds J, Milner P. *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain*. J. Comp. Physiol. Psychol. 1954; 47 (6): 419–427.
80. Olds J. *Pleasure center in the brain*. Sc. AM 1956; 195: 105–112.
81. Friedman A, Frankel M, Flaumenhaft Y, Merenlender A, Pinhasov A, Feder Y, Taler M, Gil-Ad I, Abeles M, Yadid G. *Programmed acute electrical stimulation of ventral tegmental area alleviates depressive-like behavior*. Neuropsychopharmacol. 2009; 34 (4): 1057–1066.
82. Hamani C, Diwan M, Macedo CE, Brandão ML, Shumake J, Gonzalez-Lima F, Raymond R, Lozano AM, Fletcher PJ, Nobrega JN. *Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats*. Biol. Psychiatry 2010; 67 (2): 117–124.
83. Dougherty DD, Malone D, Carpenter L, Tyrka A, Friehs G, Rezai A, Eskandar E, Machado A, Kubu C, Malloy PF, Salloway S, Rauch SL, Price L, Rasmussen S, Greenberg B. *Long-term outcomes of ventral capsule/ventral striatum DBS for highly treatment-resistant depression*. ACNP American College of Neuropsychopharmacology. 46th Annual Meeting. Boca Raton; 2007; 179: 47.
84. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, Lozano AM, Mayberg HS. *Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Cereb. Cortex 2008; 18 (6): 1374–1383.
85. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B. *Deep brain stimulation in treatment-refractory major depression: preliminary results in three patients*. Eur. Psychiatry 2007; 22 (supl. 1): 264.
86. Kosel M, Sturm V, Frick C, Lenartz D, Zeidel G, Brodesser D, Schlaepfer TE. *Mood improvement after deep brain stimulation of internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression*. J. Psychiatr. Res. 2007; 41 (9): 801–803.
87. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. *Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2008; 64 (6): 461–467.
88. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Neuron 2005; 45 (5): 651–660.
89. Baltuch GH, Stern MB, red. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. New York: Informa Healthcare USA Inc.; 2007.

90. Lyons KE, Pahwa R. *Thalamic deep brain stimulation and essential tremor*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 205–214.
91. Vidailhet M, Grabli D, Roze E. *Deep brain stimulation in dystonia*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 305–320.
92. Buschman HPJ, Buiten D, Poels P, van Houten M, Lenders M, van der AHE. *Ethical and regulatory hurdles in the realization of deep brain stimulation in refractory depression. A case report*. *Neuromod*. 2007; 10 (2): 184–185.
93. Fins JJ. *Deep brain stimulation. Ethical issues in clinical practice and neurosurgical research*. W: Krames ES, Packham PH, Rezai AR, red. *Neuromodulation*. London: Academic Press; 2009, s. 81–92.
94. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, Knight W, Martin P, Godman WK. *Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78 (3): 310–314.
95. Nitsche MA. *Transcranial direct current stimulation: a new treatment for depression?* *Bipolar Disord*. 2002; 4 (supl. 1): 98–99.
96. Nitsche MA, Paulus W. *Transkranielle Gleichstromstimulation*. W: Siebner H, Ziemann U, red. *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007, s. 533–542.
97. Paulus W. *Transcranial direct current stimulation (tDCS)*. W: Paulus W, Tergau F, Nitsche MA, Rothwell JC, Ziemann U, Hallett M, red. *Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation*. *Clin. Neurophysiol*. 2003; supl. 56: 249–254.
98. Paulus W. *Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain*. W: Hallett M, Phillips LH, Schomer DL, Massey JM, red. *Advances in clinical neurophysiology*. *Clin. Neurophysiol*. 2004; 57: 708–714.
99. Williams JA, Fregni F. *Transcranial direct current stimulation*. W: Swartz CM, red. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies*. New York: Cambridge University Press; 2009, s. 573–582.
100. Eschweiler GW. *Transkranielle Gleichstromstimulation zur Steigerung der kortikalen Erregbarkeit*. W: Eschweiler GW, Wild B, Bartels M, red. *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie. Elektrokrafttherapie (EKT), transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Steinkopff: Darmstadt; 2003, s. 247–249.
101. Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. *Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats*. *Clin. Neurophysiol*. 2009; 120 (6): 1161–1167.
102. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. *A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression*. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2008; 11 (2): 249–254.
103. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. *Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation*. *Bipolar Disord*. 2006; 8 (2): 203–204.
104. Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, Lagopoulos J, Mitchell P. *A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression*. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2010; 13 (1): 61–69.
105. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. *Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients*. *Restor Neurol. Neurosc*. 2007; 25 (2): 123–129.

-
106. Higgins ES, George MS, red. *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington: American Psychiatric Press Publishing Inc.; 2009.
107. O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. *Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond*. *Psychiatry* 2006; 3 (5): 54–63.

Adres: Klinika Psychiatrii Dorosłych, Szpital Uniwersytecki
31-501 Kraków
ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 28.12.2009

Zrecenzowano: 22.02.2010

Otrzymano po poprawie: 16.03.2010

Przyjęto do druku: 20.03.2010