

## Głęboka stymulacja mózgu – najnowszą fizykalną metodą leczenia depresji

### Deep brain stimulation – the newest physical method of treatment of depression

Tomasz Zyś<sup>1</sup>, Andrzej Zięba<sup>2</sup>, Robert T. Hese<sup>3</sup>, Dominika Dudek<sup>2</sup>,  
Bartosz Grabski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

<sup>2</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

<sup>3</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. med. R. T. Hese

#### Summary

The deep brain stimulation DBS is the newest physical method of the treatment of depressive disorders. When applying of this technique in neurological illnesses (e.g. Parkinson's disease), mood changes were observed. In 2005, Helen Mayberg et al. used DBS in the therapy of the depression for the first time. Stimulating electrodes were placed in Brodmann areas 25. In the period of some past years, only about 30-40 patients with refractory depression have undergone DBS treatment. Numerous problems connected with applying DBS in patients with psychiatric disorders are described in the paper.

*Słowa kluczowe:* głęboka stymulacja mózgu, terapia, depresja

*Key words:* deep brain stimulation, therapy, depression

#### Wstęp

Truizmem jest twierdzenie, iż podstawową metodą leczenia znamienitej większości zarówno chorób neurologicznych, jak i zaburzeń natury psychicznej jest farmakoterapia. Istnieje jednak kilka metod fizykalnych z mniejszym lub większym powodzeniem wykorzystywanych w leczeniu schorzeń obu obszarów medycyny. Do metod tych zaliczyć można terapię elektrowstrząsową EW (nie powinno dziwić, iż w psychiatrii wszystkie nowsze metody fizykalne są porównywane – pod względem skuteczności i bezpieczeństwa – właśnie do terapii elektrowstrząsowej, jako najwcześniej stosowanej (z pewnymi zastrzeżeniami) ze wszystkich metod fizykalnych) oraz najlepiej

przebadanej i najskuteczniejszej ze wszystkich metod leczenia określonych postaci zaburzeń depresyjnych) [1] przezczaszkową stymulację magnetyczną TMS [2] czy stymulację nerwu błędnego VNS [3]. W zakresie psychiatrii wymienione metody wykazują działanie przeciwdepresyjne; z kolei w neurologii stosowano je lub nadal stosuje się głównie w terapii padaczki czy choroby Parkinsona.

Najmłodszą fizykalną metodą leczenia psychiatrycznego – stosowaną już co prawda od kilku dekad w terapii zaburzeń neurologicznych, a ostatnio zaadaptowaną na potrzeby psychiatrii – jest głęboka stymulacja mózgu DBS (deep brain stimulation) [4]. W metodzie tej miejsce umieszczenia stymulatora elektrycznego jest takie samo, jak w technice VNS, sam koniec elektrody podłączany jest jednak nie do obwodowych elementów układu nerwowego (VNS: lewy nerw błędny na wysokości szyi), lecz wprowadzany jest do określonych głębokich struktur mózgowia, które odgrywają kluczowe znaczenie w zakresie kontroli nad sferą emocjonalną, nastrojem i afektem.

Pierwszeństwo zastosowania metody DBS w psychiatrii przypisuje się Poolowi, który w 1948 r. dokonał implantacji elektrody do jądra ogoniastego u kobiety z ciężką postacią choroby Parkinsona – cierpiącej dodatkowo z powodu nasilonych zaburzeń depresyjnych. W ciągu 8 tygodni stymulacji doszło u pacjentki do znaczącej poprawy nastroju i apetytu. Praca nie zawierała jednak bliższych informacji – czy i/lub w jakim zakresie przeprowadzana stymulacja wpłynęła na objawy samej choroby Parkinsona [5].

### Aspekty techniczne DBS

Stymulator do DBS jest implantowany do uprzednio wykonanej kieszonki podskórnej w lewej okolicy podobojczykowej. Generuje on prostokątne impulsy prądowe o napięciu od 0 do 10,5 V o szerokości z zakresu 60–480  $\mu$ s i częstotliwości 2–185 Hz. Stymulacja może być przeprowadzana w sposób ciągły lub przerywany – zgodnie z różnymi programami włączania i wyłączania urządzenia.

W zależności od jednostki chorobowej, w której przeprowadza się stymulację DBS, konieczne jest precyzyjne umieszczenie elektrody stymulującej w określonej strukturze mózgu. Takie schorzenia jak dystonie wymagają stymulacji jednostronnej głębokich struktur mózgu, z kolei w przypadku choroby Parkinsona czy drżenia konieczna jest stymulacja dwustronna. Obustronną stymulację głębokich struktur mózgu przeprowadza się również w przypadku zaburzeń psychicznych [6].

Lozano i wsp. [7] oraz Kiss i Anderson [8] wymienili szereg mechanizmów mogących leżeć u podłoża działania stymulacji DBS. Durand i Bikson [9] opisali eksperymentalny model kontroli aktywności neuronalnej za pomocą pola elektrycznego generowanego przez elektrodę stosowaną w DBS. W związku z podobieństwem funkcjonalnym między DBS a ablacyjnym zabiegiem chirurgicznym – przyjmuje się, iż głęboka stymulacja mózgu prowadzi do zahamowania aktywności stymulowanej okolicy mózgu [10]. W porównaniu z neurochirurgicznymi technikami ablacyjnymi stymulacja DBS ma jednak charakter odwracalny – efekt biologiczny utrzymuje się w trakcie stymulacji i jeszcze przez pewien czas po jej zakończeniu [11]. Analizę biologicznych efektów DBS wraz z jej modelowaniem zaprezentowali w swych badaniach

McIntyre i wsp. [12]. Miocinovic i wsp. [13] oraz Jech [14] opisali szereg efektów obserwowanych w trakcie stosowania terapii DBS – od zmian biochemicznych, metabolicznych czy elektrofizjologicznych do zmian na poziomie ekspresji genów.

Formalnie pobudzeniu lub zahamowaniu ulegają neurony znajdujące się w pobliżu końca zaimplantowanej elektrody. Przykładowo jednak badania nad wykorzystaniem stymulacji DBS w terapii padaczki [15] wykazały, iż stymulacja głębokich jąder mózgu skutkuje również wtórną rozlaną stymulacją rozległych obszarów korowych, poprzez wykorzystanie wielu dróg i połączeń istniejących między głębokimi strukturami a okolicami kory mózgowej [16].

### Zagadnienia kliniczne

Metoda DBS była i jest wykorzystywana już od wielu lat w terapii ciężkich zaburzeń ruchowych (choroba Parkinsona, drżenia, dystonie, płasawice), centralnych zespołów bólowych, padaczki, niektórych zaburzeń psychicznych itp. [17]. Stymulacja elektryczna dokładnie wybranych (odpowiedzialnych za powstawanie określonych zaburzeń neurologicznych) obszarów mózgu prowadzi do klinicznego osłabienia objawów chorobowych. Szczególne znaczenie odgrywają przy tym jądra podstawy wraz z licznymi funkcjonalnymi interakcjami między nimi. Za kluczowe okolice do uzyskiwania efektu przeciwdepresyjnego w trakcie stymulacji DBS uznaje się: zakręt obręczy – szczególnie pole Brodmanna 25, konar dolny wzgórze, jądro ogoniaste, jądro półleżące, a w mniejszym zakresie również: jądro niskowzgórzowe, gałkę bladą wewnętrzną oraz torebkę wewnętrzną [18]. Dokładne opisy badań i wyników dotyczących stymulacji DBS w terapii schorzeń neurologicznych znaleźć można w dużych monografiach opublikowanych ostatnio przez Lüdersa [19], Baltucha i Sterna [20] czy Tarsy'ego i wsp. [21].

Mimo że to zaburzenia depresyjne były historycznie pierwszymi z grupy zaburzeń psychicznych, które zostały poddane leczeniu techniką DBS, to stosowanie tej techniki w tym rozpoznaniu na długi okres zeszło na dalszy plan, żeby nie powiedzieć – zostało zapomniane.

Niezależnie od potwierdzonej skuteczności głębokiej stymulacji mózgu (szczególnie w stosunku do zaburzeń neurologicznych), metoda DBS jest najbardziej inwazyjną techniką z fizykalnych metod stosowanych obecnie w psychiatrii (poza neurochirurgicznymi zabiegami ablacyjnymi np. w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych). Trudno zgodzić się z George'em [22], który metodę tę zaliczył do psychiatrycznych terapii o jedynie minimalnej inwazyjności. Stymulacja DBS wymaga zabiegu operacyjnego, a ponadto zabieg ten przeprowadzany jest na ośrodkowym układzie nerwowym.

Technika ta skutkować może szeregiem objawów ubocznych czy powikłań (m.in. związanych zarówno z chirurgiczną implantacją stymulatora oraz elektrod stymulujących, jak i samą stymulacją, np. doznania zmęczenia, uczucia gorąca lub zimna, obfite pocenie się, dreszcze) – zasadniczo nieobecnych w trakcie prowadzenia standardowej farmakoterapii – mających większe nasilenie od powikłań występujących przy zabiegach implantacji zestawów do stymulacji nerwu błędnego VNS. Oprócz wielu objawów somatycznych stymulacja DBS może być odpowiedzialna za wywołanie

lub nasilenie objawów depresji, wyzwolenie lub odwrócenie fazy w maniakalną, jak również wywołanie objawów natury psychotycznej lub jakościowych zaburzeń świadomości [23]. Powyższe oznaczałoby, iż DBS może być zarówno stosowana terapeutycznie w przypadku wybranych zaburzeń psychicznych, jak i wywoływać niemal te same zaburzenia. Pewnym wyjaśnieniem tego zjawiska może być m.in. zmienna lokalizacja stymulującej elektrody. W literaturze trudno znaleźć jednoznaczne zalecenia lub też wskazania, czy ujawnienie się powikłań związanych z ogólnie rozumianym zdrowiem psychicznym jest przesłanką do tylko krótkookresowego wyłączenia pracy stymulatora i opanowania objawów psychopatologicznych (oraz ponownej próby podjęcia stymulacji), czy też – do jego natychmiastowej eksplantacji. Skądinąd zasadność kierowania pacjenta w nasilonej depresji czy manii – nie mówiąc już o psychozie – na zabieg chirurgiczny jawi się jako dość wątpliwa. Zasadne jest przeprowadzanie próby ponownego włączenia stymulatora, aby potwierdzić lub wykluczyć związek przyczynowy między samą stymulacją elektryczną DBS a ujawnieniem się objawów ubocznych. Niewielki odsetek tego rodzaju powikłań u pacjentów neurologicznych oraz w sumie bardzo niewielka liczba pacjentów psychiatrycznych poddanych stymulacji DBS utrudnia dokonanie oceny, czy ewentualne objawy psychotyczne mogą grozić podjęciem przez pacjenta próby eksplantacji stymulatora i/lub elektrody.

Tak technicznie zaawansowana metoda jak DBS wymaga szczególnie dobrej współpracy między pacjentem a lekarzem prowadzącym. Wydaje się również, iż sam pacjent kwalifikowany do terapii DBS winien cechować się wystarczającym poziomem sprawności funkcji poznawczych, aby zrozumieć wszystkie aspekty terapii oraz móc zaakceptować i dostosować się do określonych warunków i ograniczeń związanych z samą terapią [24]. Trzeba podkreślić, iż terapia DBS zarezerwowana jest zasadniczo dla pacjentów z wyjątkowo ciężkim przebiegiem choroby podstawowej, u których nie udało się uzyskać poprawy za pomocą żadnej z bardziej konwencjonalnych, bardziej zachowawczych i mniej inwazyjnych metod. W związku z inwazyjnym i nadal eksperymentalnym charakterem stymulacji DBS w terapii zaburzeń depresyjnych (uwaga: na początku 2009 r. FDA dopuściła stymulację DBS do stosowania w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych) – chorzy wymagają przebycia dokładnej procedury pozyskiwania świadomej zgody, a sam protokół badań wymaga zatwierdzenia przez lokalną komisję bioetyczną [25]. Przy Polskim Towarzystwie Psychiatrycznym istnieje Komisja ds. Psychochirurgii, której celem jest m.in. analizowanie przypadków pacjentów i dopuszczanie ich do terapii psychochirurgicznych.

Sporym ograniczeniem – szczególnie w warunkach polskich – możliwości zastosowania stymulacji DBS u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi są koszty całego zestawu stymulatora wraz z jego neurochirurgiczną implantacją oraz całej pozafarmakologicznej opieki nad chorym (terapia ta nie jest refundowana) [26]. W przeciwieństwie do pacjentów neurologicznych chorzy na depresję zdają się mieć zdecydowanie mniejszą motywację i gotowość do poddania się eksperymentalnej, słabo zweryfikowanej badaniami klinicznymi, inwazyjnej i przywodzącej na myśl niepopularne metody psychochirurgiczne, terapii DBS [27].

### DBS – dawniejsze obserwacje dotyczące jej wpływu na nastrój

W praktyce klinicznej stymulacja DBS jest najczęściej stosowana w leczeniu choroby Parkinsona. Terapii tej stosunkowo często (16–76% przypadków) towarzyszą zaburzenia sfery psychicznej w postaci zaburzeń depresyjnych, manii i psychoz – są one uważane za objawy uboczne stymulacji [28]. Podobne obserwacje dotyczą także objawów otępienia, przy czym nie udało się dokładnie ustalić, czy są one objawami towarzyszącymi naturalnemu przebiegowi choroby Parkinsona, czy też zostały wywołane zastosowaniem techniki DBS [29]. Ponadto opisywane były stany apatii, zaburzenia kontroli impulsów (zachowania agresywne) oraz zaburzenia lękowe z napadami paniki [30]. Nie należy jednak zapominać, iż wszystkie z wymienionych zaburzeń często towarzyszą zaawansowanym stadiom choroby Parkinsona. Ich powstanie ma mieć (czy raczej może mieć) związek zarówno ze stresem okołoperacyjnym, jak i zabiegiem implantacji – uszkodzającym choćby w niewielkim stopniu tkankę mózgową.

W przypadku powikłań poimplantacyjnych zaburzenia w zakresie stanu emocjonalnego pacjenta tłumaczone były przedostaniem się impulsów stymulujących w obręb struktur układu limbicznego [31], objawy (hipo)maniakalne obserwowane były natomiast często w okresie okołoperacyjnym. Okun i wsp. [32] opisali stany śmiechu i euforii wywołane stymulacją DBS. Mandat i wsp. [33] wiązali ujawnienie się objawów hipomanii ze stymulacją jądra podwzgórzowego. Z kolei stymulacja tej samej okolicy dokonywana przez Drapiera i wsp. [34] prowadziła raczej do stanów apatii.

Andy i Jurko [35] opisali ujawnienie się objawów depresyjnych u 8 z 10 chorych poddanych stymulacji wzdłuża z powodu zaburzeń bólowych. Bezerra i wsp. [36] oraz Kumar i wsp. [37] reakcje depresyjne obserwowali przy zastosowaniu stymulacji z wyższymi częstotliwościami (od 100 Hz). Stefurak i wsp. [38] wykazali za pomocą technik czynnościowego neuroobrazowania, iż ujawnienie się zaburzeń nastroju u pacjentów z chorobą Parkinsona poddanych stymulacji DBS wiąże się ze zmianami m.in. w obrębie mezolimbicznych struktur korowych. Mimo kontynuowania procedury stymulacji, zaburzenia nastroju po pewnym czasie samoistnie ustępowały. Według Kopella i wsp. [39] stymulacja DBS oddziałuje na rozległe struktury/pętle korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowe. W 2008 r. Piacentini i wsp. [40] opisali przypadek ujawnienia się zaburzeń psychicznych u pacjenta leczonego DBS z powodu dystonii. Zaburzenia psychiczne okazały się skutkiem technicznego powikłania, jakim było przemieszczenie się zaimplantowanej po stronie lewej elektrody z prawidłowej okolicy wewnętrznej gałki bladej w okolice ciała migdałowatego.

Obserwacje kliniczne znalazły potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach. Friedman i wsp. [41] udowodnili, iż ostra stymulacja okolicy nakrywkowej brzusznej nasila zaburzenia podobne do tych występujących w zaburzeniach depresyjnych.

Zaburzenia depresyjne ujawniały się u pacjentów zarówno bezpośrednio po stymulacji DBS [42], jak i nawet wiele miesięcy po przeprowadzeniu implantacji systemu do DBS, co zbiegało się ze zmniejszeniem dawkowania terapii o działaniu dopaminergicznym. Objawy zwykle ustępowały wraz ze zwiększeniem dawek leków dopaminergicznych.

Mimo efektywności w opanowywaniu objawów choroby Parkinsona, terapia DBS czasem prowadziła do tak nasilonych zaburzeń depresyjnych, że kończyły się one podjęciem udanej próby samobójczej [43]. Appleby i wsp. [23] oszacowali ryzyko wystąpienia próby samobójczej u pacjentów poddawanych stymulacji DBS na poziomie 0,9–1,7%. Stąd też objawy depresji ujawniające się u chorych poddanych DBS wymagają szczególnego nadzoru i opieki.

Niekiedy jednak obserwowano, iż stymulacja DBS stosowana u pacjentów neurologicznych (ergo z elektrodami zaimplantowanymi do struktur mózgowia nie zawiadujących zasadniczo sferą afektywną) może prowadzić do poprawy u osób z przedoperacyjnie obniżonym nastrojem [44]. Poprawa nastroju ujawniać się może również u pacjentów, poddawanych DBS, bez przedoperacyjnie obniżonego nastroju [45]. Z kolei Berney i wsp. [46] wykazali, iż długotrwała stymulacja jądra podwzgórzowego u pacjentów z chorobą Parkinsona nie prowadzi do istotnych wahań nastroju.

Zaburzenia lękowe – jako jedno z najczęściej ujawniających się objawów psychopatologicznych – mają występować u około 75% pacjentów [47].

Siddiqui i wsp. [48] podkreślają znaczenie obecności psychiatry w zespole prowadzącym pacjenta „neurologicznego”, który ma być czy jest poddawany głębokiej stymulacji mózgu. Tröster i wsp. [49] zaprezentowali zakres badań psychiatrycznych, psychologicznych i neuropsychologicznych, których przeprowadzenie wskazane byłoby u pacjentów kwalifikowanych do DBS, a następnie poddawanych tej terapii. Kolejni autorzy zaczęli poszukiwać możliwości nie przypadkowego, lecz celowego wykorzystania stymulacji DBS do leczenia objawów depresyjnych. Aouizerate i wsp. [50] opisali korzystny efekt terapeutyczny u pacjenta poddanego stymulacji DBS, który oprócz objawów zespołu obsesyjno-kompulsyjnego zdradzał objawy depresyjne.

### **Najnowsze badania nad celowym zastosowaniem DBS w terapii zaburzeń depresyjnych**

Za przełom w celowym zastosowaniu stymulacji DBS w terapii depresji uważa się badania zespołu Helen Mayberg i wsp. [51], których wyniki zostały zaprezentowane w marcu 2005 r. Eksperyment kliniczny poprzedzony był wcześniejszymi badaniami wykorzystującymi techniki czynnościowego neuroobrazowania, które potwierdziły, iż struktury limbiczno-korowe odgrywają znaczącą rolę w kontroli nad emocjami [52, 53]. Badania własne Mayberg [54] wykazały, iż kluczową rolę w powstawaniu objawów ostrego smutku/depresji, jak również w procesie terapii [55], odgrywa fragment zakrętu obręczy położony pod kolanem ciała modzelowatego, odpowiadający cytoarchitektonicznemu polu Brodmanna o numerze 25 (BA25). Poparciem dla tych obserwacji były również badania wykazujące, iż wiele różnych terapii przeciwdepresyjnych prowadziło do zmniejszenia aktywności tej okolicy [56, 57]. Według Greiciusa i wsp. [58] (nad)aktywność okolicy BA25 ma korelować z czasem trwania aktualnego epizodu depresyjnego.

Formalnie to prace Drevetsa z drugiej połowy lat 90. – jako pierwsze – wiązały zaburzenia afektywne właśnie z okolicą podkolanową zakrętu obręczy. Drevets i wsp. [59] wykazali zmiany metabolizmu tej okolicy – wiążące się przynajmniej po części ze zmniejszeniem masy/objętości kory mózgowej w tym miejscu (głównie przez redukcję liczby komórek glejowych i bez ewidentnej utraty komórek neuronalnych) – zarówno u pacjentów z chorobą jedno-, jak i dwubiegunową. Redukcja objętości kory potwierdzona została przez Drevetsa i wsp. [60] zarówno badaniami za pomocą MRI, jak i histopatologicznymi przeprowadzonymi post mortem.

Późniejsze badania nad DBS w znaczący sposób uzupełniły obserwacje Drevetsa. Johansen-Berg i wsp. [61] wykazali, iż efekt przeciwdepresyjny można uzyskać przez miejscowe działanie (stymulację DBS) na okolicę podkolanową zakrętu obręczy, jak również pośrednio – przy wykorzystaniu połączeń korowo-korowych lub korowo-podkorowych, rzutujących w kierunku kory BA25. Autorzy przedstawili hipotezę, iż okolica podkolanowa charakteryzuje się największą liczbą połączeń z rozproszonymi w obrębie całej sieci neuronalnej mózgu strukturami odgrywającymi istotną rolę w kontroli nad nastrojem i stanami emocjonalnymi. Lujan i wsp. [62] zaproponowali wykorzystanie metody obrazowej traktografii w badaniach nad zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Tematem badań Gutmana i wsp. [63] była dokładna analiza połączeń neuronalnych dwóch okolic, które, jak się przypuszcza, biorą udział w patomechanizmie powstawania depresji: istoty białej okolicy podkolanowej zakrętu obręczy oraz odnogi przedniej torebki wewnętrznej. Badania traktograficzne zostały przeprowadzone u 13 zdrowych ochotników. Wykazały, iż sieć neuronalnych połączeń związanych z oboma potencjalnymi celami terapii przeciwdepresyjnej przy zastosowaniu techniki DBS – pokrywa się.

Poczynione obserwacje stały się przesłanką do podjęcia badań klinicznych nad celowym wykorzystaniem techniki przewlekłej stymulacji DBS za pomocą elektrod implantowanych obustronnie do substancji szarej pola BA25 dla obniżenia patologicznie podwyższonej aktywności metabolicznej tej okolicy. W marcu 2005 r. opublikowane zostały wyniki pierwszego otwartego badania klinicznego, przeprowadzonego u sześciu pacjentów z ciężką lekooporną depresją [51].

Sześciu włączonych do badania chorych poddanych było już wcześniej różnym formom terapii przeciwdepresyjnej – bez większego efektu. Objawy depresji utrzymywały się od przynajmniej jednego roku i spełniały kryteria diagnostyczne epizodu dużej depresji. W trakcie zabiegu neurochirurgicznego przeprowadzonego w znieczuleniu miejscowym elektrody zostały umieszczone w obu okolicach BA25. Stymulacja DBS doprowadziła do zmniejszenia aktywności okolicy BA25, czego skutkiem była redukcja symptomatyki depresyjnej. Tuż po rozpoczęciu stymulacji wszyscy pacjenci opisali uczucie „nagłego spokoju” (sudden calmness) oraz „ustąpienie próżni” (disappearance of the void). Badania wykorzystujące technikę mózgowego przepływu krwi (CBF) wykazały, iż efekt obserwowany był w 3 i 6 miesiącu terapii. Obszar zmniejszonej aktywności był w 6 miesiącu nawet większy niż w 3 miesiącu od rozpoczęcia terapii.

Dokładna analiza uzyskanych wyników wykazała jednak, iż efekty stymulacji DBS były znacznie bardziej rozległe. W rzeczywistości zaburzenia aktywności

metabolicznej mózgu w okresie przed zastosowaniem DBS dotyczyły nie tylko zwiększonego przepływu w podkolanowej okolicy zakrętu obręczy BA25, lecz również zmniejszonego przepływu w następujących strukturach: grzbietowo-bocznej okolicy przedczołowej, brzuszno-bocznej okolicy przedczołowej oraz grzbietowo-przedniej okolicy zakrętu obręczy. Tego rodzaju wzorec aktywności metabolicznej mózgu (nadaktywności okolicy BA25 oraz hipoaktywności kory przedczołowej) obserwowany był u wszystkich pacjentów – zarówno tych, którzy odpowiedzieli później pozytywnie na terapię DBS oraz tych bez jakiegokolwiek poprawy. Nasilenie hipofrontalności było jednak większe w grupie dobrze reagującej na stymulację DBS. W tej samej grupie identyfikowany był ponadto jeszcze jeden obszar hiperaktywności – w okolicy kory czołowej przyśrodkowej.

Po trzech miesiącach stymulacji DBS stwierdzono zmniejszenie się przepływu CBF w okolicy BA25 oraz w sąsiadującej z nią okolicy kory czołowej oczodołowej, podwzgórze, przedniej okolicy wyspy, okolicy środkowej czołowej i okolicy czołowej nadoczodołowej, oraz zwiększenie – w okolicach przedczołowych i grzbietowej okolicy zakrętu obręczy.

Te same zmiany obserwowane były również po 6 miesiącach ciągłej stymulacji DBS, a dodatkowo stwierdzono również zwiększenie się przepływu CBF w okolicy pnia mózgu (brainstem; bs – co było powrotem do sytuacji sprzed stymulacji DBS).

W grupie dobrze reagującej na stymulację DBS po 6-miesięcznej terapii zaobserwowano m.in. zmniejszenie się nasilenia objawów depresyjnych z 35,7 do 11,3 punktów w 24-zadaniowej skali HDRS, oraz z 33,8 do 9,7 punktów w skali MADRS. Przebieg terapii był powikłany miejscowymi stanami zapalnymi, które ostatecznie spowodowały konieczność usunięcia stymulatora u dwóch pacjentów (1/3) – należących skądinąd do grupy bez poprawy.

Badania neuropsychologiczne, przeprowadzone w grupie pacjentów, nie wykazały, aby stymulacja DBS prowadziła do jakichkolwiek zaburzeń funkcji poznawczych [64].

Mayberg i wsp. [51] uznali, iż okolica BA25 jest kluczową strukturą dla powstawania zaburzeń depresyjnych. Analiza wyników badań zdaje się jednak potwierdzać, iż strukturalno-funkcjonalne podłoże depresji może mieć charakter wielomiejscowy, tj. liczne odległe struktury mózgowia mogą być odpowiedzialne za powstawanie klinicznych objawów depresji. Z późniejszych badań wynika jednak, iż aż tak bardzo precyzyjne umieszczanie elektrod stymulujących w obszarach, które zostały zidentyfikowane w badaniach czynnościowego neuroobrazowania jako metabolicznie zaburzone, wcale nie jest konieczne.

W tym samym roku, co Mayberg i wsp. [56], opublikowali swoją pracę Jiménez i wsp. [65], w której wykazali efekt przeciwdepresyjny DBS u pacjentki chorującej od 20 lat na nawracającą depresję. W tym przypadku elektrody stymulujące implantowane były w okolicę konarów dolnych wzgórza. Autorzy zaproponowali dodatkowo, aby technikę DBS wykorzystać w terapii opornych na leczenia zaburzeń osobowości typu borderline.

Z badania Kosela i wsp. z 2007 r. wynika, iż poprawę nastroju udaje się uzyskać również w trakcie stymulacji DBS gałki bladej wewnętrznej [66]. Uzyskany efekt



autorzy wytłumaczyli tym, iż ingerencja w bodaj dowolną okolicę podkorową jest potencjalnie w stanie modyfikować pracę struktur odpowiedzialnych za sferę emocjonalną. Wyniki badań klinicznych Kosela i wsp. znajdują potwierdzenie w badaniach Stathisa i wsp. [67], którzy jako miejsce potencjalnego działania DBS w terapii depresji uznali połączenia między zwojami podstawy a układem limbicznym.

U 15 lekoopornych chorych Dougherty i wsp. [68] zastosowali stymulację DBS mającą na celu przerwanie połączenia między zakrętem obręczy a korą czołowo-oczodołową. Koniec implantowanych elektrod został umieszczony między odnogą przednią torebki wewnętrznej a jądrem półleżącym. U około połowy chorych, po 6 i 12 miesiącach terapii stwierdzono poprawę, a nieco mniej niż 1/3 pacjentów osiągnęła nawet stan remisji. Jednak u pewnej części doszło w trakcie terapii do pogorszenia z ujawnieniem się myśli samobójczych.

U kolejnych trzech pacjentów z lekooporną depresją elektroda do DBS została implantowana w brzusznej części odnogi przedniej torebki wewnętrznej. Za pomocą stymulacji udało się uzyskać przynajmniej 50% redukcję nasilenia depresji (w skali Montgomery'ego–Asberg).

Schläpfer i wsp. [69] do opanowania objawów anhedonii w odpornej na leczenie wielkiej depresji u trzech pacjentów zastosowali stymulację jądra półleżącego. Objawy ustępowały w trakcie stymulacji DBS i nawracały w trakcie wyłączenia stymulacji.

Grupa Mayberg i Lozano – tym razem pod kierownictwem Johansena-Berga [61] – zaprezentowała wyniki badań klinicznych nad 9 pacjentami, u których przeprowadzono stymulację DBS okolicy podkolanowej zakrętu obręczy. Autorzy potwierdzili istnienie silnego działania przeciwdepresyjnego stymulacji u lekoopornych pacjentów z depresją.

Poza pierwszymi sześcioma pacjentami, ta sama grupa badawcza Lozano i Mayberg [70] przeprowadziła terapię DBS u dalszych 14 pacjentów z lekooporną depresją. Po miesiącu terapii u 35% pacjentów stwierdzono poprawę stanu klinicznego, a 10% spełniało kryteria remisji; z kolei po 6 miesiącach stosowania terapii DBS poprawa była obserwowana u 60% pacjentów, a remisję identyfikowano u 35% chorych. W okresie obserwacji metoda DBS była dobrze tolerowana i nie wystąpiły żadne poważnie powikłania. Badacze podnieśli konieczność przeprowadzenia dokładnych badań klinicznych w warunkach podwójnie ślepej próby – jako głównej przesłanki, która musi być spełniona przed zarekomendowaniem szerszego zastosowania techniki DBS w terapii depresji [70]. Neimat i wsp. [71] opisali przypadek, kiedy to stymulacja neuronalna DBS doprowadziła do skutecznego opanowania zaburzeń depresyjnych u pacjenta, u którego wcześniej przeprowadzona była (z innych przyczyn) ablacyjna cingulotomia.

Jako potencjalne miejsca implantacji elektrody do DBS – stosowanej w leczeniu zaburzeń depresyjnych – zostało wymienionych przez Hauptmana i wsp. [72] pięć okolic: okolica podkolanowa zakrętu obręczy (BA25), prążkowie brzuszne/jądro półleżące, konar dolny wzgórza, kora dziobowa zakrętu obręczy oraz konary boczne. W badaniach eksperymentalnych u ludzi – jak do tej pory – stymulację DBS przeprowadzano jedynie przy wykorzystaniu elektrod zaimplantowanych do pierwszych trzech z wymienionych okolic. Stymulacja DBS wymienionych struktur była zarówno

bezpieczna, jak i efektywna, a sama technika została przez badaczy określona jako obiecująca.

Higgins i George [73] oszacowali, iż do końca 2008 r. na całym świecie stymulacji DBS zostało poddanych łącznie nie więcej niż trzydzieści osób z depresją (z powyższego zestawienia wynika jednak, iż liczba ta może zbliżyć się do czterdziestu). Żadne z badań nie zostało przeprowadzone w warunkach ślepej próby.

Prace, które ukazały się od 2005 r. na temat głębokiej stymulacji mózgu DBS w leczeniu depresji, były w przeważającej mierze pracami poglądowymi [74, 75]. Większość autorów – w tym również Ressler i Mayberg [76] – zwracali uwagę na konieczność poszukiwania nieprawidłowo pracujących układów neuronalnych, które mogą być odpowiedzialne za ujawnianie się u danego pacjenta zaburzeń nastroju.

### Uwagi krytyczne dotyczące terapii DBS

Głęboka stymulacja mózgu DBS jest najbardziej inwazyjną ze wszystkich omawianych fizykalnych metod leczenia depresji (przeciwnie – neurochirurg będzie uznawał tę technikę za jedną z najbardziej bezpiecznych i najmniej inwazyjnych). Wymaga przeprowadzenia zabiegu neurochirurgicznego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – wprowadzenia przez otwory trepanacyjne elektrod do określonych struktur mózgu. Wydaje się jednak czymś innym stosowanie metody DBS w schorzeniach neurologicznych, a zupełnie innym w chorobach psychicznych – nasuwa się niemal automatycznie skojarzenie z dawnymi terapiami psychochirurgicznymi w rodzaju lobotomii czy leukotomii. Ingerencja w pracę i funkcjonowanie mózgu ludzkiego (szczególnie w zakresie psychiki) za pomocą elektronicznych protez jest nie od dziś tematem rozważań etycznych [77].

Metoda DBS – w kontekście wprowadzania jej do terapii psychiatrycznej – na pewno jeszcze przez długi okres pozostanie eksperymentalną metodą badawczą, której stosowanie ograniczone będzie do niewielu ośrodków badawczych na świecie, dysponujących zapleczem neurochirurgicznym oraz dostępem do funkcjonalnej diagnostyki neuroobrazowej.

Niewielka liczba chorych poddanych leczeniu tą metodą nie pozwala na ocenę jej realnej skuteczności, a przede wszystkim jej bezpieczeństwa. Z dostępnej literatury trudno się zorientować w zakresie optymalnych/zalecanych kryteriów doboru i kwalifikowania pacjentów do udziału w badaniu, jak również uzyskiwania od nich zgody. Przykładowo, pewne wątpliwości budzą dane anamnestyczne pierwszych sześciu pacjentów zakwalifikowanych do eksperymentu klinicznego Mayberg i wsp. z 2005 r. [51]. Jeden z pacjentów, u którego w całym życiu wystąpiło już 12 epizodów depresji – nigdy nie był poddany terapii elektrowstrząsowej. Wszyscy pacjenci przebyli natomiast psychoterapię. Trzech z pacjentów zakwalifikowanych do badania przebyło tylko 1 lub 2 epizody depresji. Nasilenie depresji, osiągające wartość przynajmniej 20 punktów w Skali Hamiltona złożonej z 17 zadań, nie wydaje się szczególnie duże jako kryterium włączające pacjenta do badania. Wątpliwości budzi stosowanie u dwóch pacjentów preparatów (psycho)stymulujących; u żadnego z pacjentów nie stosowano leków przeciwdepresyjnych z grupy klasycznych leków trój- czy czteropierścieniowych.

Należy podnieść, iż dotychczasowe badania nad DBS w terapii depresji miały charakter badań obserwacyjnych – bez randomizacji. W przypadku planowania dalszych badań niepokój budzić może sposób ich przeprowadzenia w warunkach podwójnie ślepej próby. Pewną wyższością techniki DBS nad, przykładowo, metodą stymulacji nerwu błędnego VNS jest to, iż pacjent nie odczuwa wrażenia stymulacji w trakcie aktywnej pracy stymulatora, a tym samym nie jest w stanie zorientować się do jakiej grupy zostałby potencjalnie zaliczony: otrzymującej prawdziwą czy też rzekomą stymulację [78]. W przypadku badań nad VNS warunki ślepej próby badane są zwykle przez krótki 3-miesięczny okres, kiedy to część chorych otrzymuje stymulację rzekomą. Potem jednak u wszystkich jest włączana praca stymulatora. Długoterminową skuteczność VNS bada się już w odniesieniu do kontrolnej grupy pacjentów otrzymujących standardową farmakoterapię, którą to populację nie sposób zrandomizować poprawnie z grupą pacjentów otrzymujących terapię dodaną VNS [79]. Właściwą grupą kontrolną powinni być jednak pacjenci ze wszczepionym stymulatorem i równocześnie nie poddawani stymulacji VNS lub DBS. Problemem etycznym jest jednak to, iż nie sposób pewnej grupy pacjentów poddać obciążającej i charakteryzującej się określonym ryzykiem operacji neurochirurgicznej, która ma doprowadzić do zaimplantowania stymulatora i elektrod, a następnie nie poddawać jej przez długi okres 6–12–18 miesięcy stymulacji – tu: DBS – tak, aby pozyskać dane dla tzw. prawdziwej grupy kontrolnej.

Brak jest jakichkolwiek badań próbujących wyjaśnić wpływ terapii DBS na wyzwolenie efektu kindlingu. Długotrwała poddrgawkowa stymulacja elektryczna mózgu jest per se procedurą stosowaną w celu uzyskania zjawiska rozniecania.

Nie został wypracowany schemat postępowania w przypadku wystąpienia dekompensacji psychotycznej. Zagrożenie tego rodzaju powikłaniem wydaje się większe u chorych z depresją niż u pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi (uwaga: zjawisko wymuszonej normalizacji).

Brak wyników badań klinicznych u większej liczby pacjentów utrudnia opracowanie standardów stosowania metody DBS w całościowym schemacie terapii zaburzeń depresyjnych.

W najbliższych latach winny zostać wyjaśnione dylematy zawarte w pytaniu: czy każdy epizod depresji u danego pacjenta wywodzi się z tej samej zaburzonej metabolicznie okolicy mózgowia, czy też główny ośrodek, którego zaburzenie metaboliczne wyzwała kliniczne objawy depresji (metaboliczny target depresji), zmienia swoje położenie w obrębie mózgowia w trakcie jej kolejnych epizodów? Dalsze badania powinny również dać odpowiedź na pytanie, czy trzeba przed implantacją stymulatora przeprowadzać u każdego pacjenta czynnościowe badanie neuroobrazowe, mające na celu zidentyfikowanie metabolicznie zaburzonej struktury, i dopiero w tę okolicę implantować elektrody, czy też wystarczająca jest ingerencja „na ślepo” w dowolnym miejscu neuronalnych obwodów struktur korowych i/lub podkorowych? Poczynione obserwacje mogłyby być punktem wyjścia dalszych badań nad optymalizacją miejsca dla najbardziej efektywnej klinicznie stymulacji mózgu. Być może uda się znaleźć w przyszłości taką okolicę na powierzchni mózgowia, której stymulacja za pomocą elektrod umieszczonych bardziej powierzchownie (dla bezpieczeństwa np. nad-

twardówkowo), a nie elektrod głębokich – pozwoli na uzyskanie optymalnego efektu klinicznego [80].

### **Глубокая стимуляция мозга – настоящий новый, физический метод лечения депрессии**

#### **Содержание**

Глубокая стимуляция мозга DBS является самым новым физическим методом лечения депрессивных нарушений. в процессе применения этой техники при неврологических болезнях (нп. болезнь Паркинсона) были отмечены изменения настроения. Впервые стимуляции в терапии депрессии в 2005 году провела Элен Майберг и сотр. Электроды были в области полей Бродманна 25. В периоде прошедших лет только не более 30–40 - пациентов с устойчивым сопротивлением к фармакотерапии с депрессией было подвергнуто лечению этим методом. В работе обсуждены проблемы, связанные с применением DBS у пациентов с психическими нарушениями.

#### **Tiefe Hirnstimulation – neueste physikalische Methode zur Behandlung der Depression**

##### **Zusammenfassung**

Tiefe Hirnstimulation (DBS) ist die neueste physikalische Methode zur Behandlung der depressiven Störungen. Bei der Anwendung dieser Behandlungstechnik in den neurologischen Erkrankungen (zB. Parkinson-Krankheit) wurden die Stimmungsveränderungen bemerkt. Das erste Mal wurde die DBS – Stimulation in der Therapie der Depression von Helen Mayberg & Co. 2005 durchgeführt. Die Elektroden wurden in das Brodmann Area 25 vorgeschoben. In den vergangenen Jahren wurden nur 30-40 Patienten mit der resistenten Depression mit Hilfe dieser Methode behandelt.

Die Arbeit bespricht eine Reihe von Problemen, die mit der Anwendung von DBS bei Patienten mit psychischen Störungen verbunden sind.

#### **La stimulation cérébrale profonde (SCP = Deep brain stimulation - DBS) - la plus nouvelle méthode physique de traiter la dépression**

##### **Résumé**

La stimulation cérébrale profonde est la plus nouvelle méthode physique de traiter la dépression. Pendant l'application de cette méthode au cours des maladies neurologiques (p.ex. maladie de Parkinson) on a observé les changements de l'humeur. Pour la première fois cette méthode est appliquée par Helen Mayberg et ses collaborateurs en 2005. Les électrodes stimulantes ont été placées dans la région des champs de Brodmann 25. Durant les dernières années on a appliqué cette méthode seulement aux 30-40 patients souffrant de la dépression résistant à la thérapie. Ce travail présente plusieurs problèmes liés avec l'application de cette méthode aux patients psychiatriques.

#### **Piśmiennictwo**

1. Hese RT, Zyss T, red. *Elektrowstrząsy w praktyce klinicznej*. Wrocław: Elsevier – Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2007.
2. Marcolin MA, Padberg F, red. *Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders*. Advances in Biological Psychiatry. Vol. 23. Freiburg, Paris, London, New York, Bangalore, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney: Karger AG. Basel; 2007.
3. Schachter SC, Schmidt D, red. *Vagus nerve stimulation*. Tobben Drive: MD Martin Dunitz. Taylor & Francis Group; 2003.

4. Lisanby SH, red. *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Review of Psychiatry. Vol. 23. Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2004.
5. Pool JL. *Psychosurgery in older people*. J. Am. Geriat. Soc. 1954; 2: 456–465.
6. *Cyberonics: VNS therapy. Physician's manual*. 2007. <http://www.vnstherapy.com/manuals/>
7. Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption*. Lancet Neurol. 2002; 1: 225–231.
8. Kiss Z, Anderson T. *Cellular mechanisms of action of therapeutic brain stimulation*. W: DiLorenzo DJ, Bronzino JD, red. *Neuroengineering*. Boca Raton, London, New York: CRC Press. Taylor & Francis Group; 2008, s. 2-1--2-20.
9. Durand D, Bikson M. *Control of neuronal activity by electrical fields: in vitro models of epilepsy*. W: Lüders HO, red. *Deep brain stimulation and epilepsy*. London, New York: MD Martin Dunitz; 2004, s. 67–86.
10. Kern DS, Kumar R. *Deep brain stimulation*. Neurolog. 2007; 13 (5): 237–252.
11. Greenberg BD. *Deep brain stimulation in psychiatry*. W: Lisanby SH, red. *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Review of Psychiatry. Vol. 23. Washington, London: American Psychiatric Press, Inc.; 2004, s. 53–66.
12. McIntyre CC, Miocinovic S, Butson CR. *Computational analysis of deep brain stimulation*. Expert Rev. Med. Devices 2007; 4 (5): 615–622.
13. Miocinovic S, McIntyre CC, Savasta M, Vitek JL. *Mechanisms of deep brain stimulation*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA i in., red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 151–178.
14. Jech R. *Functional imaging of deep brain stimulation: fMRI, SPECT, and PET*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA i in., red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 179–204.
15. Velasco AL, Valasco F, Velasco M, Boleaga B, Kuri M, Jiménez F, Núñez JM. *Neuromodulation: current trends in interfering with epileptic seizures*. W: DiLorenzo DJ, Bronzino JD, red. *Neuroengineering*. Boca Raton, London, New York: CRC Press. Taylor & Francis Group; 2008, s. 3-1--3-14.
16. Lüders J, Najm I, Lüders HO. *Brain stimulation and epilepsy: basic overview and novel approaches*. W: Lüders HO, red. *Deep brain stimulation and epilepsy*. London, New York: MD Martin Dunitz; 2004, s. 3–17.
17. Pereira EA, Green AL, Nandi D, Aziz TZ. *Deep brain stimulation: indications and evidence*. Expert. Rev. Med. Dev. 2007; 4 (5): 591–603.
18. Moyer JT, Danish SF, Finkel LH. *Deep brain stimulation: anatomical, physiological, and computational mechanisms*. W: Baltuch GH, Stern MB, red. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. New York, London: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007, s. 17–40.
19. Lüders HO, red. *Deep brain stimulation and epilepsy*. London, New York: MD Martin Dunitz. Taylor & Francis Group plc. Independence; 2004.
20. Baltuch GH, Stern MB, red. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. New York, London: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007.
21. Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008.
22. George MS. *New methods of minimally invasive brain modulation as therapies in psychiatry: TMS, MST, VNS and DBS*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002; 65 (8): 349–360.
23. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. *Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience*. Mov. Disord. 2007; 22 (12): 1722–1728.

24. Baker KB, Phillips MD. *Deep brain stimulation safety: MRI and other electromagnetic interactions*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 453–472.
25. Wolpe PR, Ford PJ, Harhay M. *Ethical issues in deep brain stimulation*. W: Baltuch GH, Stern MB, red. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. New York, London: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007, s. 323–338.
26. Diamond A, Jankovic J. *Quality of life and cost effectiveness of deep brain stimulation in movement disorders*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 495–510.
27. Sachdev P. *Is deep brain stimulation a form of psychosurgery?* Austral. Psychiatry 2007; 15 (2): 97–99.
28. Richard IH. *Depression and apathy in Parkinson's disease*. Curr. Neurol. Neurosc. Rep. 2007; 7 (4): 295–301.
29. Moberg PJ, Kniele K, Rick JH. *Neuropsychology of deep brain stimulation in Parkinson's disease*. W: Baltuch GH, Stern MB, red. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. New York, London: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007, s. 247–268.
30. Shapira NA, Okun MS, Wint D, Foote KD, Byars JA, Bowers D, Springer US, Lang PJ, Greenberg BD, Haber SN, Goodman WK. *Panic and fear induced by deep brain stimulation*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77 (3): 410–412.
31. Takeshita S, Kurisu K, Trop L, Arita K, Akimitsu T, Verhoeff NP. *Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems*. Neurosurg. Rev. 2005; 28 (3): 179–186.
32. Okun MS, Bowers D, Springer U, Shapira NA, Malone D, Rezai AR, Nuttin B, Heilman KM, Morecraft RJ, Rasmussen SA, Greenberg BD, Foote KD, Goodman WK. *What's in a "smile?" Intra-operative observations of contralateral smiles induced by deep brain stimulation*. Neurocase 2004; 10 (4): 271–279.
33. Mandat TS, Hurwitz T, Honey CR. *Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases*. Acta Neurochir. 2006; 148 (8): 895–897.
34. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, Peron J, Lallement F, Rivier I, Reymann JM, Edan G, Verin M, Millet B. *Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease?* J. Neurol. 2006; 253 (8): 1083–1091.
35. Andy OJ, Jurko F. *Thalamic stimulation effects on reactive depression*. Appl. Neurophysiol. 1987; 50 (1–6): 324–349.
36. Bezerra ML, Martínez JV, Nasser JA. *Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation*. N. Engl. J. Med. 1999; 341 (13): 1003.
37. Kumar R, Krack P, Pollak P. *Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation*. N. Engl. J. Med. 1999; 341 (13): 1003–1004.
38. Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H, Lang AE, Hevenor S, Pahapill P, Saint-Cyr J, Lozano A. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study*. Mov. Disord. 2003; 18 (12): 1508–1516.
39. Kopell BH, Greenberg BD. *Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2008; 32 (3): 408–422.
40. Piacentini S, Romito L, Franzini A, Granato A, Broggi G, Albanese A. *Mood disorder following DBS of the left amygdaloid region in a dystonia patient with a dislodged electrode*. Mov. Disord. 2008; 23 (1): 147–150.
41. Friedman A, Frankel M, Flaumenhaft Y, Merenlender A, Pinhasov A, Feder Y, Taler M, Gil-Ad I, Abeles M, Yaidid G. *Programmed acute electrical stimulation of ventral tegmental area alleviates depressive-like behavior*. Neuropsychopharm. 2009; 34 (4): 1057–1066.

42. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Samson Y, Agid Y. *Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation*. N. Engl. J. Med. 1999; 340 (19): 1476–1480.
43. Albanese A, Piacentini S, Romito LM, Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. *Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders*. Neurol. 2005; 65 (3): 499–500.
44. Schadt CR, Cox KL, Tramontana MG, Byrne DW, Davis TL, Fang JY, Konrad PE, Padaliya B, Mutter RW, Gill CE, Richardson CR, Charles PD. *Depression and intelligence in patients with Parkinson's disease and deep-brain stimulation*. J. Nat. Med. Assoc. 2006; 98 (7): 1121–1125.
45. Blomstedt P, Hariz MI, Lees A, Silberstein P, Limousin P, Yelnik J, Agid Y. *Acute severe depression induced by intraoperative stimulation of the substantia nigra: a case report*. Parkinsonism Relat. Disord. 2008; 14 (3): 253–256.
46. Berney A, Panisset M, Sadikot AF, Ptito A, Dagher A, Fraraccio M, Savard G, Pell M, Benkelfat C. *Mood stability during acute stimulator challenge in Parkinson's disease patients under long-term treatment with subthalamic deep brain stimulation*. Mov. Disord. 2007; 22 (8): 1093–1036.
47. Weintraub D, Rothlind JC. *Neuropsychiatric complications and deep brain stimulation in Parkinson's disease*. W: Baltuch GH, Stern MB, red. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. New York, London: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007, s. 269–284.
48. Siddiqui MS, Ellis T, Tatter SS, Foote KD, Okun MS. *Deep brain stimulation: patient selection in Parkinson's disease, other movement disorders, and neuropsychiatric disorders*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 83–98.
49. Tröster AI, McTaggart AB, Heber IA. *Neuropsychological issues in deep brain stimulation of neurological and psychiatric disorders*. W: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, red. *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press; 2008, s. 399–452.
50. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, Fabrigoule C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. *Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression*. Case report. J. Neurosurg. 2004; 101 (4): 682–686.
51. 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.
52. Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S. *Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder*. Semin. Clin. Neuropsychiatry 2001; 6 (2): 102–112.
53. Drevets WC. *Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression*. Ann. NY Acad. Sc. 1999; 877: 614–637.
54. Mayberg HS. *Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment*. Brit. Med. Bull. 2003; 65: 193–207.
55. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. *Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis*. Neuroim. 2004; 22 (1): 409–418.
56. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. *Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response*. Biol. Psychiatry 2000; 48 (8): 830–843.
57. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA, Mann JJ. *Decreased regional brain metabolism after ECT*. Am. J. Psychiatry 2001; 158 (2): 305–308.

58. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, Reiss AL, Schatzberg AF. *Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus*. Biol. Psychiatry 2007; 62 (5): 429–437.
59. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. *Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders*. Nature 1997; 386: 824–827.
60. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. *The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders*. CNS Spectr. 2008; 13 (8): 663–681.
61. 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.
62. Lujan JL, Chaturvedi A, McIntyre CC. *Tracking the mechanisms of deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders*. Front. Biosc. 2008; 13: 5892–5904.
63. Gutman DA, Holtzheimer PE, Behrens TE, Johansen-Berg H, Mayberg HS. *A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression*. Biol. Psychiatry 2009; 65 (4): 276–282.
64. Gutman DA, Holtzheimer PE, Behrens TE, Johansen-Berg H, Mayberg HS. *Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months*. J. Nerv. Ment. Dis. 2008; 196 (5): 405–410.
65. Jiménez F, Velasco F, Salin-Pascual R, Hernández JA, Velasco M, Criales JL, Nicolini H. *A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle*. Neurosurg. 2005; 57 (3): 585–553.
66. 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.
67. Stathis P, Panourias IG, Themistocleous MS, Sakas DE. *Connections of the basal ganglia with the limbic system: implications for neuromodulation therapies of anxiety and affective disorders*. Acta Neurochir. 2007 (supl.); 97 (2): 575–586.
68. Dougherty DD, Malone D, Carpenter L, Tyrka A, Friehs G, Rezaei 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.
69. Schläpfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, Joe AY, Kreft M, Lenartz D, Sturm V. *Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression*. Neuropsychopharm. 2008; 33 (2): 368–377.
70. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy S.H. *Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2008; 64 (6): 461–467.
71. Neimat JS, Hamani C, Giacobbe P, Merskey H, Kennedy SH, Mayberg HS, Lozano AM. *Neural stimulation successfully treats depression in patients with prior ablative cingulotomy*. Am. J. Psychiatry 2008; 165 (6): 687–693.
72. Hauptman JS, DeSalles AA, Espinoza R i in. *Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression*. Neurosurg. Focus 2008; 25 (1): 3.
73. Higgins ES, George MS, red. *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington, London: American Psychiatric Press Publishing, Inc.; 2009.
74. Giacobbe P, Kennedy SH. *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a psychiatric perspective*. Curr. Psychiatry Rep. 2006; 8 (6): 437–444.
75. Sakas DE, Panourias IG. *Rostral cingulate gyrus: A putative target for deep brain stimulation in treatment-refractory depression*. Med. Hypotheses 2006; 66 (3): 491–494.



76. Ressler KJ, Mayberg HS. *Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic*. Nat. Neurosc. 2007; 10 (9): 1116–1124.
77. Kubu CS, Ford PJ. *Ethics in the clinical application of neural implants*. Camb. Q. Healthcare Ethics 2007; 16 (3), 317–321.
78. 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–New York: Springer; 2007, s. 281–286.
79. Carpenter LL, Friehs GM, Tyrka AR, Rasmussen S, Price LH, Greenberg BD. *Vagus nerve stimulation and deep brain stimulation for treatment resistant depression*. Med. Health R. I. 2006; 89 (4): 137, 140–141.
80. Lefaucheur JP. *Motor cortex stimulation for Parkinson's disease and dystonia: lessons from transcranial magnetic stimulation? A review of the literature*. Rev. Neurol. 2005; 161 (1): 27–41.

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

Otrzymano: 23.10.2009  
Zrecenzowano: 17.12.2009  
Otrzymano po poprawie: 25.01.2010  
Przyjęto do druku: 5.02.2010

# Informacja o leku