

Głęboka stymulacja mózgu w leczeniu lekoopornych zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych: systematyczny przegląd piśmiennictwa

Deep brain stimulation in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: A systematic literature review

Michał Sobstyl¹, Anna Kupryjaniuk^{1,2}, Marta Stajszczak³,
Tadeusz Pietras², Łukasz Świącicki²

¹ Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

² Klinika Psychiatrii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

³ Uniwersytet Humanistycznospołeczny, Warszawa, Polska

Summary

Aim. The aim of this review is to present the overview of deep brain stimulation (DBS) outcomes for obsessive – compulsive disorder (OCD). We have discussed the current OCD pathophysiology with its implications for DBS. We have also presented the current indications and contraindications for DBS in OCD patients as well as still existing limitations in neuromodulation for OCD.

Method. The literature was reviewed using two medical databases: Medical Literature, Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CEN-TRAL) on DBS research in OCD with the use of the following key words: “deep brain stimulation”, “refractory obsessive-compulsive disorder”, “anterior limb of the inner capsule”. We have found 9 well-conducted trials or open label trials with at least 6 individuals in each trial. Other reports present the data on the case series or single case reports of OCD treated with DBS.

Results. A number of well-conducted trials have demonstrated that the response rates (more than 35% YBOCS score reduction) of OCD symptomatology remain in 50% to 80% range. The study individuals in these trials have proven refractoriness and severity of OCD. The most common adverse events related to DBS include hypomanic episodes, suicidal ideation and other mood changes.

Conclusions. Our review suggests that DBS for OCD cannot be regarded as an established therapy for OCD. DBS for OCD should be regarded as palliative treatment, but it is not curative. DBS should be considered if available non-operative forms of OCD treatment have failed.

Słowa kluczowe: zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, głęboka stymulacja mózgu, neuromodulacja

Key words: obsessive-compulsive disorder, deep brain stimulation, neuromodulation

Wprowadzenie

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD) jest chorobą psychiczną, która wiąże się z wywołującymi lęk myślami i wykonywaniem prostych czasochłonnych zachowań [1, 2]. OCD jest czwartym najczęściej występującym zaburzeniem psychicznym po depresji, nadużywaniu alkoholu/substancji psychoaktywnych i fobii społecznej [3]. To wyniszczające zaburzenie psychiczne łączy się ze znacznymi zakłóceniami w funkcjonowaniu w wielu wymiarach, takich jak dom, praca i życie towarzyskie [4]. Jest to choroba, która ma duży wpływ nie tylko na relacje międzyludzkie i pracę, ale także na uczestnictwo we wszelkich czynnościach dotyczących społecznych aspektów życia. Pacjenci często potrafią ukryć objawy OCD nawet przed własną rodziną [3]. OCD jest stosunkowo powszechne w Stanach Zjednoczonych, z częstością występowania szacowaną na 2–3% w ciągu życia [5]. Kiedy zaburzenie zaczyna się w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, młodzi mogą unikać spotkań towarzyskich lub tracić zdolność do samodzielnego życia. Stosunek płci w badaniach epidemiologicznych na całym świecie jest równy, jednak więcej kobiet przejawia kompulsywne mycie, podczas gdy więcej mężczyzn ma obsesje seksualne, obsesyjną powolność lub obsesje powiązane z magicznymi liczbami [6]. Średni wiek zachorowania to okres późnego dojrzewania u mężczyzn i około 20. roku życia u kobiet [3].

Najczęstszymi diagnozami współistniejącymi w badaniach osób z OCD są: depresja, fobia społeczna, nadużywanie alkoholu, fobie specyficzne i zespół lęku uogólnionego [7]. OCD występuje częściej, niż można by się spodziewać, u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (u ok. 10%), schizofrenią (u ok. 10%), zespołem Tourette’a (u ok. 20%), jądłowstrętem psychicznym i bulimią (u ok. 20%) [7–10]. Badania pokazują, że ludzie mogą zmagać się z objawami OCD 10 lat, a czasem nawet dłużej, zanim otrzymają odpowiednią pomoc [11].

Niechirurgiczne metody leczenia OCD

Dostępne są dwie bardzo skuteczne metody leczenia pacjentów z OCD: psychoterapia i farmakoterapia. Chociaż istnieje wiele form psychoterapii, terapia poznawczo-behawioralna (ang. *cognitive – behavioural therapy* – CBT) uznawana jest za najbardziej skuteczną w leczeniu OCD. Pomimo to badania nad CBT w OCD wykazały, że około 30% osób odmawia leczenia, wcześniej kończy terapię lub nie reaguje na nią [12]. Inne badania ujawniły, że nawet 50% leczonych osób ma szczątkowe objawy OCD po CBT [13]. Badania kliniczne potwierdziły, że najskuteczniejszymi grupami leków w farmakoterapii OCD są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i leki przeciwdepresyjne takie jak klomipramina [14].

Pomimo korzystnego działania SSRI i klomipraminy około 40% do 60% chorych z OCD pozostaje odporne na leczenie farmakologiczne [14]. Najwyższą skutecznością

charakteryzuje się połączenie CBT z farmakoterapią. Niemniej jednak około 10% chorych jest całkowicie opornych na jakąkolwiek zachowawczą metodę terapii OCD.

Patofizjologia OCD i jej konsekwencje w wyborze celów do DBS

Obecnie uważa się, że zaburzenia ruchowe (choroba Parkinsona, dystonia), a także zaburzenia psychiczne, np. OCD, są spowodowane nieprawidłowościami poszczególnych somatosensorycznych i limbicznych obszarów mózgu, które zintegrowane są w pętli korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowe (*Cortico-striato-thalamo-cortical Loops* – CSTC) [15]. Pętla somatosensoryczna integruje pierwotną korę somatosensoryczną, grzbietowe prążkowie, grzbietową część gałki bladej, przednie jądra wzgórza i brzuszno-boczny kompleks jąder wzgórza. Pętla limbiczna łączy następujące struktury: limbiczne obszary korowe, brzuszne prążkowie, w tym jego główną składową – jądro półleżące, brzuszną część gałki bladej, jądro przypęczkowe i kompleks jąder grzbietowych i przyśrodkowych wzgórza [15]. Każda z tych pętli (motoryczna i limbiczna) posiada dwie drogi: bezpośrednią i pośrednią, które integrują i zapewniają prawidłowe ich funkcjonowanie. Neuromodulacja (DBS) somatosensorycznych obszarów pętli okazała się bardzo skutecznym sposobem leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona i dystonii. Przez analogię neuromodulacja limbicznych obszarów pętli powinna znormalizować objawy OCD.

Główne korowe obszary pętli limbicznej to kora oczodołowo-czołowa (*Orbitofrontal Cortex* – OFC), grzbietowo-boczna kora przedczołowa (*dorsolateral Prefrontal Cortex* – dlPFC) i grzbietowa przednia kora zakrętu obręczy (*dorsal Anterior Cingulate Cortex* – dACC). Obecnie dominujący model patofizjologii OCD opiera się na dysfunkcji pętli limbicznej CSTC, w szczególności w zakresie przedczołowych obszarów korowych tej pętli [16]. Limbiczne obszary korowe wysyłają projekcje glutaminergiczne przez brzuszną torebkę/brzuszne prążkowie do jąder podstawy. Szlak bezpośredni łączy brzuszne prążkowie przez neurony GABA-ergiczne ze strukturami wyjściowymi układu pozapiramidowego, czyli częścią wewnętrzną gałki bladej (*Globus Pallidus pars interna* – GPi) i częścią siatkowatą istoty czarnej (*Substantia Nigra pars reticulata* – SNr). Szlak pośredni łączy brzuszne prążkowie przez część zewnętrzną gałki bladej (*Globus Pallidus pars externa* – GPe) i jądro niskowzgórzowe (*Subthalamic nucleus* – STN) ze strukturami wyjściowymi (GPi/SNr) układu pozapiramidowego. Informacje z limbicznych struktur wyjściowych (GPi/SNr) układu pozapiramidowego wędrują przez neurony GABA-ergiczne do jądra przypęczkowego i jądra grzbietowego przyśrodkowego wzgórza, a także do jądra przedniego wzgórza. Jądra przekątnikowe wzgórza pętli limbicznej wysyłają glutaminergiczne połączenia pobudzające do limbicznych obszarów korowych (OFC, dlPFC i ACC), zamykając w ten sposób całą pętlę limbiczną [17, 18].

Badania obrazowe mózgu dostarczyły przekonujących dowodów o zwiększonej aktywności, zwłaszcza w zakresie kory oczodołowo-czołowej (OFC) i w jądrze ogonistycznym, u pacjentów z OCD [19]. Wzmocniona aktywność w OFC wywołuje pobudzenie drogi bezpośredniej, która nadmiernie hamuje struktury wyjściowe (GPi/SNr) układu pozapiramidowego. Skutkiem tego jest utracenie tonicznego hamowania jąder prze-

kaźnikowych – limbicznych wzgórze, co przyczynia się do nadmiernej wzmożonej aktywności glutaminergicznej i dodatkowego pobudzenia kory oczodołowo-czołowej (OFC). Przerwanie tej patologicznej nadaktywności w pętli neuronalnej w okolicy brzusznej torebki/jądra półłączonego może znormalizować aktywność pętli limbicznej, a następnie złagodzić kliniczne objawy OCD [20]. Dlatego też elektrody DBS są implantowane w okolicy przedniej odnogi torebki wewnętrznej (*Anterior Limb of Internal Capsule* – ALIC), zwłaszcza w jej obszarze brzuszny, w bliskim sąsiedztwie jądra półłączonego (NAc), w celu przerwania nadaktywnej aktywności z kory limbicznej do limbicznych obszarów jąder podstawy [21].

Odnoga przednia torebki wewnętrznej (ALIC) zawiera drogi korowo-mostowe, przednią promienistość wzgórze (łączy limbiczną korę płatów czołowych z jądrami grzbietowymi i przyśrodkowymi wzgórze). Przednia promienistość wzgórze integruje jądro grzbietowo-przyśrodkowe wzgórze z korą przedczołową, jak również jądro przednie wzgórze (ANT) z grzbietową przednią korą zakrętu obręczy (dACC). Struktury znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie z ALIC obejmują prążek krańcowy (*Stria Terminalis*) i jądro łożyskowe prążka krańcowego (*Bed Nucleus of Stria Terminalis* – BNST). Struktury te odpowiedzialne są za kontrolowanie poziomu niepokoju i odczucia strachu u pacjentów z OCD [22]. Prążek krańcowy i jądro łożyskowe prążka krańcowego należą do struktur tzw. rozszerzonego ciała migdałowatego. Rozszerzone ciało migdałowate jest bezpośrednio połączone z jądrem półłączącym (NAc) i obie te struktury tworzą też bezpośrednie połączenia neuronalne z korą przedczołową, w szczególności z jej obszarami przyśrodkowymi (mPFC), i korą oczodołowo-czołową (OFC). Ciało migdałowate i jądro łożyskowe prążka krańcowego biorą udział w przewodzeniu bodźców dotyczących strachu i lęku i ujawniają dysfunkcję u pacjentów z OCD [23].

Powszechnie stosowane cele dla DBS wywodzą się z ablacyjnych operacji neurochirurgicznych w leczeniu OCD, czyli kapsulotomii przedniej i cingulotomii [24]. Kapsulotomia przednia (ablacja przedniej odnogi torebki wewnętrznej) i cingulotomia (ablacja przedniej części kory zakrętu obręczy) dostarczają dowodów na to, że stymulacja odnogi przedniej torebki wewnętrznej (ALIC) może skutecznie zastąpić techniki ablacyjne [24, 25]. Kapsulotomia odnosi się do uszkodzenia całej struktury, czyli włókien w obrębie odnogi przedniej torebki wewnętrznej. Obszar tzw. brzusznej torebki/brzuszno-prążkowie (VC/VS) odnosi się do najbardziej brzusznej części torebki wewnętrznej i leżącej poniżej istoty szarej brzuszno-prążkowie, w tym jądra półłączonego (NAc). Umieszczenie elektrody DBS w ALIC wskazuje, że celem stymulacji są włókna istoty białej odnogi przedniej torebki wewnętrznej [24, 26]. Umieszczenie elektrody w istocie szarej brzuszno-prążkowie (VC), czyli w jądrze półłączącym (NAc), wpływa na jądro przekaźnikowe pętli limbicznej.

Jądro półłączące NAc jest kluczowym regionem mózgu, który odgrywa znaczącą rolę w poznawczym przetwarzaniu motywacji, niechęci, jak również nagrody. Jądro to jest uważane za interfejs limbiczno-motoryczny, w którym skojarzenia o znaczeniu motywacyjnym (emocjonalnym) są przekształcane w zachowania ukierunkowane na cel [27]. Jądro półłączące (NAc) posiada połączenia neuronalne z jądrami podstawy mózgu, ciałem migdałowatym, jądrem grzbietowo-przyśrodkowym wzgórze i korą przedczołową, czyli strukturami zaangażowanymi w przetwarzanie i kontrolę poziomu

łęk u chorych na OCD [28]. Zasugerowano, że korzystne efekty stymulacji brzuszno-prądkowia wynikają głównie z blokowania samego jądra półleżącego (NAc), a nie włókien nerwowych w odnodze przedniej torebki wewnętrznej (ALIC). Co więcej, samo jądro półleżące (NAc) wydaje się obiecującym celem dla DBS, ponieważ istnieją dowody na dysfunkcję systemu nagrody w OCD [28].

W bliskim sąsiedztwie brzuszno-prądkowia znajduje się jądro łożyskowe prądkowia końcowego – przez jądro to i prądek końcowy biegnie największa projekcja z ciała migdałowatego. Badania kliniczne sugerują, że stymulacja tych struktur jest skuteczniejsza niż stymulacja odnogi przedniej torebki wewnętrznej w leczeniu objawów OCD. Potwierdziły to dwa badania kliniczne z wieloletnim okresem pooperacyjnym [29, 30]. Rola jądra półleżącego w patofizjologii OCD jest poznana jako struktura łącząca ciało migdałowate z pętlą limbiczną czołowo-prądkowiowo-wzgórzowo-czołową. Ponadto aktywność BNST jest modulowana bezpośrednio przez korę oczodołowo-czołową, która bierze udział w wielu aspektach regulacji poziomu lęku, adekwatnego zachowania i nadmiernej pobudliwości, czyli objawów występujących u pacjentów z OCD [31]. Kora oczodołowo-czołowa jest nadmiernie aktywna u chorych z OCD, tak więc stymulacja w zakresie jądra łożyskowego prądkowia końcowego może zmniejszać poziom odczuwania lęku u chorych z OCD.

Celem stereotaktycznym wykorzystywanym w leczeniu OCD jest jądro niskowzgórzowe (STN) [32, 33]. Limbiczny obszar tego jądra ma liczne połączenia neuronalne z korą limbiczną (OFC, dlPFC i dACC), tworząc tzw. limbiczną drogę bezpośrednią (*Hiperdirect Limbic Pathway*) [33]. Uważa się, że neuromodulacja STN wywiera wpływ terapeutyczny na całą pętlę limbiczną u pacjentów z OCD, zmniejszając nasilenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

Podsumowując, celem neuromodulacji w OCD jest przerwanie nadmiernej impulsacji w pętli limbicznej korowo-prądkowiowo-wzgórzowo-korowej przez implantację elektrod w różne jej obszary. Nadmierna impulsacja z kory limbicznej może być hamowana na poziomie odnogi przedniej torebki wewnętrznej (ALIC), brzuszno-prądkowia – głównie jądra półleżącego (NAc), jak również limbicznego obszaru jądra niskowzgórzowego (STN). Interesującym celem jest jądro łożyskowe prądkowia końcowego (BNST), które moduluje poziom lęku przez wpływ na pętlę limbiczną i jest ściśle związane z ciałem migdałowatym i korą oczodołowo-czołową.

Kryteria kwalifikacji do DBS w leczeniu OCD

Należy stwierdzić, że większość międzynarodowych towarzystw psychiatrycznych traktuje DBS jako terapię ostatniej szansy. Główne kryteria kwalifikacji do metody DBS w wypadku OCD to prawidłowe rozpoznanie, przewlekłość, ciężkość i oporność zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. W 2013 roku Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne zaleciło DBS lub przezczaszkową stymulację magnetyczną (sTMS) tylko po wyczerpaniu leczenia farmakologicznego i terapii poznawczo-behawioralnej (CBT). W 2017 roku Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego (National Institute of Mental Health and Neurosciences) zaproponował postępowanie, w którym rTMS powinna być wykonywana przed DBS [34]. W 2014 roku Światowe Towarzystwo Neurochirurgii

Stereotaktycznej i Czynnościowej (WSSFN) opublikowało *Konsensus w sprawie wytycznych dla neurochirurgii stereotaktycznej w zaburzeniach psychiatrycznych* [35].

Według zaleceń WSSFN pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi kwalifikowani do procedur neuromodulacyjnych powinni spełniać konkretne wymogi – w pierwszej kolejności: kryteria diagnostyczne OCD według Międzynarodowej Kwalifikacji Chorób ICD. Rozpoznanie OCD powinno być postawione przez psychiatrę. Dodatkowe współwystępujące zaburzenia psychiatryczne mogą obejmować zaburzenia nastroju, lęku i zaburzenia odżywiania. Te schorzenia psychiatryczne nie powinny być podstawowymi diagnozami [35]. Pacjenci muszą podpisać świadomą zgodę na leczenie metodą DBS po uzyskaniu wyczerpujących informacji dotyczących jego skuteczności i ewentualnych powikłań. Pacjenci powinni zostać ocenieni pod kątem zdolności do wyrażenia świadomej zgody na zabieg. Pacjenci muszą być pełnoletni. Rokowanie bez leczenia operacyjnego musi być niekorzystne. Ocenę przedoperacyjną z wykorzystaniem wystandaryzowanej skali ocen OCD powinien przeprowadzić zespół wielospecjalistyczny. Pacjentów na leczenie operacyjne kieruje lekarz psychiatra udostępniający dokumentację leczenia, a kwalifikuje konsylium, w którego skład wchodzi lekarze psychiatry, neuropsycholodzy z zespołu do spraw zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i neurochirurdzy. Pacjentów należy oceniać za pomocą obiektywnej skali, z zaleceniem skali *Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS). Kryterium kwalifikacji do procedury DBS według punktacji OCD to co najmniej 28,5 punktu w skali Y-BOCS. Przewlekłość definiuje się jako co najmniej 5 lat trwania choroby od diagnozy. Oporność na leczenie farmakologiczne definiuje się jako przynajmniej 3 próby farmakologiczne trwające dłużej niż 12 tygodni z zastosowaniem maksymalnych tolerowanych dawek inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), w tym jedną próbę farmakologiczną z klomipraminą. Oporność na leczenie jest również brana pod uwagę, gdy odpowiednia terapia poznawczo-behawioralna i próba rTMS okazały się nieskuteczne.

Kryteria wykluczające obejmują: istotne współistniejące diagnozy psychiatryczne, które mogą wpływać na leczenie DBS, takie jak zaburzenie psychotyczne, epizody maniakalne, zaburzenie nadużywania substancji psychoaktywnych, ciężkie zaburzenia osobowości, bezpośrednie ryzyko samobójstwa lub myśli samobójcze. Inne przeciwwskazania to niepełnoletność, ciąża, niestabilna choroba neurologiczna lub znaczne obciążenia internistyczne.

Metoda wyszukiwania badań klinicznych DBS w OCD

Przy wyszukiwaniu badań klinicznych DBS w terapii opornych na leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych użyliśmy następujących słów kluczowych: „głęboka stymulacja mózgu”, „oporne zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne”, „przednia odnoga torbki wewnętrznej”. Ze względu na to, że DBS w terapii opornych na leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych zostało zapoczątkowane w 1998 roku przez Nuttina i wsp., zbadaliśmy okres od 1998 roku do lutego 2021 roku. Skorzystaliśmy z następujących elektronicznych baz danych: Medical Literature, Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CEN-TRAL).

Jeśli chodzi o kryteria włączenia do wyszukiwania, uwzględniono wyłącznie prace kliniczne z zastosowaniem DBS u co najmniej 6 osób z rozpoznaniem opornego OCD. Ustalono taki właśnie limit, ponieważ badania z udziałem mniej niż 6 pacjentów często podawały wyniki poszczególnych pacjentów, zamiast analizować dane dla całej grupy. Przy małej liczbie pacjentów uzyskane wartości graniczne mogły też znacząco wpłynąć na ostateczną analizę wyników klinicznych. Ponadto efekt placebo jest bardzo silny przy wszystkich funkcjonalnych procedurach neurochirurgicznych i aby zminimalizować jego wpływ na końcowe wyniki, wybrano jako limit minimalny okres obserwacji pooperacyjnej trwający co najmniej 6 miesięcy. Uwzględniono tylko badania opublikowane w języku angielskim.

Kryteria wykluczenia obejmowały: badania na zwierzętach, badania dotyczące leczenia opornego OCD bez zastosowania DBS i opisujące metody ablacyjne, badania przedkliniczne, artykuły przeglądowe, listy do redakcji i badania zduplikowane. Z analizy wyłączono badania kliniczne z udziałem mniej niż 6 pacjentów i z obserwacją krótszą niż 6 miesięcy. Kryteria wykluczenia obejmowały również artykuły opisujące populację pacjentów inne niż te z OCD oraz raporty, które dotyczyły głównie aspektów związanych z techniką operacyjną.

Wyszukiwanie w dwóch bazach medycznych z opisanymi wyżej słowami kluczowymi wykazały 833 artykuły. W trzystu siedmiu artykułach wspomniano o zastosowaniu DBS w terapii opornego OCD. Korzystając z wyżej wymienionych kryteriów włączenia i wyłączenia, zidentyfikowaliśmy 9 artykułów nadających się do dalszej analizy, które omówiono poniżej.

Wyniki kliniczne DBS w leczeniu OCD

Nuttin i wsp. [24] przedstawili w 1999 roku pierwsze przypadki chorych z OCD leczonych metodą DBS. Cel stereotaktyczny został wybrany na podstawie doświadczeń uzyskanych po kapsulotomii u pacjentów z lekoopornym OCD [24], a była nim odnoga przednia torebki wewnętrznej (ALIC). Elektrody były implantowane w ten sposób, że dwa proksymalne kontakty znajdowały się w odnodze przedniej torebki wewnętrznej, a dwa dystalne w brzuszonym prążkowie, odtwarzając trajektorię i uszkodzenie stereotaktycznej kapsulotomii. Uzyskane wyniki były obiecujące u 3 z 4 pacjentów, lecz poważnym ograniczeniem było bardzo wysokie napięcie stymulacji niezbędne do złagodzenia objawów OCD. Przedstawione wyniki w grupie 4 pacjentów miały charakter opisowy, ale jest to pierwsze badanie, które wykazało bezpieczeństwo i skuteczność DBS w leczeniu OCD [24]. Wszystkie badania kliniczne raportujące co najmniej sześciu lub większą grupę pacjentów z OCD po operacjach DBS w porządku chronologicznym przedstawiono w tabeli. Aby uniknąć powielania prezentowania wyników, wyłączono raporty, których rezultaty zostały również zawarte w późniejszych publikacjach.

Pierwsze wieloośrodkowe badanie z udziałem 16 pacjentów zostało przedstawione przez Malletta i wsp. w 2008 roku [32]. Celem stereotaktycznym był limbiczny obszar jądra niskowzgórzowego. Punktacja w skali Y-BOCS zmniejszyła się o 41% po 3 miesiącach aktywnej stymulacji. Huff i wsp. [36] opisali wyniki u 10 pacjentów po jednostronnej prawostronnej stymulacji ALIC/NAc w jednoośrodkowym badaniu

z podwójnie ślełą próbą. Głównym kryterium oceny była zmiana Y-BOCS po 12 miesiącach. W badaniu tym tylko jeden pacjent spełnił kryteria pełnej odpowiedzi, przy zastosowaniu jako wykładnika klinicznej odpowiedzi ponad 35% redukcję punktacji w skali Y-BOCS [36]. Czterech pacjentów miało częściową odpowiedź (redukcja od 25% do 34% punktacji w skali Y-BOCS).

W 2010 roku opublikowano aż trzy duże badania dotyczące DBS w OCD [29, 37, 38]. Denys i wsp. [38] wszczepili 16 pacjentom z OCD elektrody do jądra półleżącego, uzyskując 46% zmniejszenie punktacji w skali Y-BOCS w fazie otwartej. Wieloośrodkowe badanie z podwójnie ślełą próbą przedstawione przez Goodmana i wsp. [37] z implantacją elektrod do brzuszno-tyłowego obszaru torebki wewnętrznej/brzuszno-tyłowego prążkowania (VC/VS) w grupie 6 pacjentów wykazało, że 4 z nich po 12 miesiącach stymulacji zareagowało na leczenie (redukcja powyżej 35% w skali Y-BOCS) z równoczesną poprawą objawów towarzyszącej depresji.

Greenberg i wsp. [29] wykazali, że w grupie 26 pacjentów z OCD poddanych stymulacji VC/VS DBS u 61,5% chorych uzyskano zmniejszenie objawów OCD powyżej 35% w skali Y-BOCS w obserwacji trwającej średnio 31,4 miesiąca od rozpoczęcia stymulacji. To wieloośrodkowe badanie trwało aż 10 lat. W jego trakcie anatomiczny cel, ustanowiony pierwotnie do przodu od spoidła przedniego, obejmujący odnogę przednią torebki wewnętrznej i brzuszno-tyłowe prążkowanie, został zmieniony. Badacze ci zaobserwowali, że umieszczenie elektrody do tyłu i przyśrodkowo w stosunku do spoidła przedniego jest skuteczniejsze, z równoczesnym znacznym zmniejszeniem napięcia prądu stymulującego. Ta nowa lokalizacja celu stereotaktycznego może być optymalnym miejscem dla DBS w OCD [29]. Anatomicznie odpowiada ona lokalizacji jądra łożyskowego prążka krańcowego. W 2013 roku Jiménez i wsp. [39] przedstawili wyniki obustronnej stymulacji dolnej promienistości wzgórza w grupie 6 pacjentów z OCD. Po 12 miesiącach średnia redukcja w skali Y-BOCS u 6 pacjentów wyniosła 49%.

Luyten i wsp. [30], którzy jako pierwsi wprowadzili DBS w leczeniu OCD, przeprowadzili badanie na 24 pacjentach, podając w 2015 roku wyniki obejmujące okres od 1998 do 2010 roku. Początkowo implantowali elektrody DBS w ALIC, około 15 mm do przodu od spoidła przedniego, ale na podstawie obserwacji klinicznych cel został przesunięty do tyłu i przyśrodkowo w stosunku do spoidła przedniego, podobnie jak w badaniu Greenberga i wsp. [29]. Ta nowa lokalizacja była skuteczniejsza w leczeniu objawów OCD [29, 30]. W grupie ostatnich leczonych elektrody DBS implantowano w tej nowej lokalizacji, czyli w jądrze łożyskowym prążka krańcowego [30]. Stymulacja tego jądra spowodowała znaczną poprawę kliniczną u większości operowanych. To wieloletnie badanie potwierdziło dowody na skuteczność DBS w rejonie BNST w leczeniu OCD.

Ostatnie badanie opublikowane w 2019 roku łączyło dwa cele stereotaktyczne VC/VS i STN [40]. Tak więc każdy pacjent miał implantowane cztery elektrody – dwie do STN i dwie do VC/VS. Średnia redukcja w skali Y-BOCS w grupie stymulacji STN wyniosła 42% (u 3 chorych zmniejszenie Y-BOCS powyżej 35%), w porównaniu z 53% redukcją Y-BOCS u badanych poddanych stymulacji VC/VS (u 5 chorych zmniejszenie Y-BOCS powyżej 35%). Jednoczasowa stymulacja STN i VC/VS spowodowała 62%

redukcję Y-BOCS, przy czym 5 pacjentów zgłosiło odpowiedź powyżej 35% redukcji objawów OCD w skali Y-BOCS [40]. Autorzy tego badania doszli do wniosku, że stymulacja i STN, i VC/VS w takim samym stopniu spowodowała obniżenie wyników Y-BOCS. Wystąpiły natomiast różnice w nastroju i funkcjach poznawczych między dwoma celami. STN DBS znacznie poprawiło elastyczność poznawczą, natomiast VC/VS DBS poprawiło bardziej nastrój niż funkcje poznawcze. Autorzy raportu stwierdzili, że różne efekty odzwierciedlają neuromodulację różnych obszarów mózgu [40].

W ostatnim badaniu opublikowanym w 2020 roku Winter i wsp. [41] ocenili długoterminowy efekt DBS w terapii opornych zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych w okresie od 4 do 8 lat po operacji. W tym prospektywnym badaniu obserwacyjnym sześciu pacjentów przeszło DBS BNST/ALIC. Czterech z sześciu pacjentów miało trwałą poprawę w długoterminowej obserwacji. Według autorów stymulacja jądra łożyskowego prążka krańcowego nie była szczególnie skuteczna w leczeniu OCD, ponieważ żaden pacjent nie odniósł korzyści z bezpośredniej stymulacji. Zaobserwowano natomiast, że DBS ALIC zapewnia długotrwałe korzyści w leczeniu opornego na leczenie OCD [41].

Zdarzenia niepożądane związane z procedurami DBS w leczeniu OCD

Operacja DBS rozpoczyna się od założenia ramy stereotaktycznej. Pacjenci z OCD operowani są w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym. Po wybraniu celu stereotaktycznego planowana jest trajektoria stereotaktyczna od punktu wejścia (na korze mózgu) do celu stereotaktycznego (ALIC, VC/VS, NAc, BNST), do którego wprowadzana jest elektroda do stałej stymulacji. Druga część zabiegu polega na umieszczeniu przewodu łączącego elektrody z generatorem impulsów implantowanym w ścianę klatki piersiowej lub w powłoki jamy brzusznej.

Objawy niepożądane związane z zabiegiem DBS można podzielić na 3 kategorie: (1) te związane z zabiegiem chirurgicznym, tj. najpoważniejsze powikłania krwotoczne (krwawienia śródmózgowe, udary żyłne), (2) powikłania związane z implantacją systemu DBS (infekcje, nadżerki, złamanie elektrody) oraz (3) powikłania wywołane stymulacją (nasilenie współistniejących objawów psychiatrycznych lub pojawienie się nowych objawów psychiatrycznych). Zabiegi DBS ze wskazań neuropsychiatrycznych są wykonywane z reguły w ośrodkach posiadających doświadczenie w procedurach DBS w leczeniu zaburzeń ruchowych. Ta sytuacja wyjaśnia niewielką liczbę powikłań związanych z operacją DBS u chorych z OCD raportowanych w literaturze światowej. Wśród pacjentów poddanych operacjom DBS w OCD wystąpiło tylko 5 przypadków bezobjawowych krwotoków śródmózgowych [21, 24, 29]. Żaden pacjent nie miał w następstwie operacji DBS ubytków neurologicznych i żadna operacja nie doprowadziła do zgonu [29, 30, 32, 37, 38]. Objawy niepożądane związane z implantowanym systemem do DBS obejmowały przypadki złamań elektrod [29, 30, 32, 37]. Wszystkie z tych powikłań były skutecznie leczone operacjami rewizyjnymi [21, 29, 30, 32, 37, 38].

Najczęstsze objawy niepożądane u pacjentów z OCD są związane ze stymulacją i obejmują zmiany nastroju, w tym jego pogorszenie [41–45]. Niektóre objawy niepożądane łączą się ze stymulacją poszczególnych struktur pętli limbicznej. Stymulacja

VC/VS prowadziła do nasilonej depresji i epizodów myśli samobójczych [29, 30]. Stymulacja BNST może korelować z nasileniem myśli samobójczych [30]. Natomiast stymulacja NAc może wywołać przejściowe pobudzenie lub hipomanię [38]. Stymulacja limbicznego obszaru STN była również związana ze zwiększeniem liczby epizodów hipomanii [32].

W najnowszej metaanalizie dotyczącej objawów niepożądanych u chorych z OCD poddanych metodzie DBS zalicza się do nich nasilenie lęku (21,6% pacjentów z OCD) i hipomanię (19,8%) [42]. Inne rzadziej występujące objawy niepożądane obejmują: odhamowanie (6%), nastrój depresyjny (4,3%), zwiększenie masy ciała (4,3%), myśli samobójcze (3,4%), parestezje i zaburzenia węchowe (3,4%) oraz bezsenność (3,4%) [42]. Są one indukowane stymulacją i ustępują po zmianie parametrów stymulacji. Podsumowując, można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa DBS jest wysoki, przy bardzo niskim odsetku objawów niepożądanych związanych z zabiegiem chirurgicznym lub implantowanymi systemami DBS, z całkowitą odwracalnością objawów niepożądanych łączących się z samą stymulacją.

Ograniczenia obecnych badań DBS w leczeniu OCD

Chociaż DBS w leczeniu OCD została po raz pierwszy wykonana w 1998 roku, jak do tej pory przeprowadzono bardzo mało randomizowanych badań klinicznych i badań klinicznych otwartych z tego zakresu [29, 30, 32, 37–40]. W badaniach z udziałem mniej niż 6 pacjentów często podawane są wyniki dla poszczególnych pacjentów, a nie dane kliniczne dla całej populacji. Ponadto niewielka liczba operowanych chorych w poszczególnych badaniach może znacząco wpłynąć na końcową analizę danych. Największe dotychczasowe badania DBS dla OCD nie są pozbawione ograniczeń. Nawet randomizowane badania kliniczne dotyczące DBS w OCD miewają różną strukturę prowadzenia okresu stymulacji z licznymi możliwymi zmiennymi wpływającymi na raportowanie końcowych wyników [29, 30, 32, 37–40]. W dużym stopniu oddziałuje na wyniki obecność efektu mikrolezji, który może utrzymywać się nawet do kilku miesięcy. Efekt ten jest obserwowany u chorych z padaczką po zabiegu DBS [46]. Efekt mikrolezji definiowany jest jako poprawa wyników klinicznych wskutek samej implantacji elektrody DBS, a nie efekt kliniczny wywołany stymulacją w okresie pooperacyjnym. Czynnikiem zakłócającym ocenę wyników jest bardzo silny efekt placebo obserwowany w neurochirurgii czynnościowej. Efekt ten słabnie z czasem, ale może mieć znaczący wpływ na krótkoterminowe wyniki leczenia pacjentów z OCD. W celu zmniejszenia oddziaływania efektu placebo na objawy OCD okres pooperacyjnej oceny powinien trwać co najmniej 6 miesięcy. W przeciwieństwie do choroby Parkinsona lub drżenia samoistnego, gdzie objawy motoryczne ustępują bezpośrednio po włączeniu stymulacji, a tym samym efekt stymulacji jest prawie natychmiastowy (np. w wypadku drżenia), w OCD poprawa objawów może trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy i dopiero po tym okresie w pełni się ujawnić. To opóźnienie stanowi wyzwanie dla osób programujących generatory impulsów i z oczywistych względów wpływa na ocenę leczenia.

Dodatkowe czynniki zewnętrzne, takie jak dostosowanie leków, niekorzystne wydarzenia życiowe lub samoistne fluktuacje objawów OCD, także mogą znacząco

oddziaływać na czasowe nasilenie objawów OCD. Nie da się ich łatwo kontrolować, a znacznie zaburzają one ocenę chorych w wypadku zmian samych parametrów stymulacji.

Kolejnym ograniczeniem badań DBS w OCD jest brak grupy kontrolnej. Przy czym wszystkie wymienione ograniczenia i wciąż niewielką liczbę randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem DBS w OCD można tłumaczyć wieloma problemami wynikającymi z oceny chorych i szerokiego zestawu zmiennych mających istotny wpływ na końcowe wyniki badań.

Wnioski

DBS w leczeniu OCD jest wykonywana od dwóch dekad. Jak do tej pory przeprowadzono niewiele randomizowanych badań klinicznych, które wykazały korzyści ze stymulacji. Większość badań prezentuje serie przypadków lub opisy pojedynczych przypadków [47–50]. Jednak 60% pacjentów poddanych DBS spełnia kryteria poprawy, czyli obserwuje się u nich redukcję objawów OCD powyżej 35% punktacji w skali Y-BOCS, a średnie zmniejszenie punktacji w skali Y-BOCS wynosi 45,1% [29, 42].

DBS w leczeniu OCD ma kilka ograniczeń. W badaniach stosowano stymulację różnych struktur pętli limbicznej z niewystandaryzowanymi parametrami stymulacji [29, 30, 32, 37–40]. Pewne obawy budzą pooperacyjne epizody myśli samobójczych, prób samobójczych i epizody hipomanii [42, 43, 45]. Zdarzenia niepożądane związane ze stymulacją są przejściowe i całkowicie odwracalne po zmianie parametrów stymulacji. DBS w OCD należy prowadzić tylko w badaniach klinicznych realizowanych przez zespoły wielodyscyplinarne.

Tabela. Randomizowane badania kliniczne i badania kliniczne otwarte przedstawiające wyniki DBS w leczeniu OCD

Autorzy oraz rok publikacji	N	Cel stereotaktyczny	Projekt badania	Wnioski	Pacjenci zakwalifikowani jako chorzy z poprawą kliniczną (z ponad 35% zmniejszeniem objawów w skali YBOCS)
Mallet i wsp. (2008)	17	STN	Wieloośrodkowe badanie randomizowane z podwójnie ślełą próbą	Stymulacja spowodowała zmniejszenie objawów według skali YBOCS z 29 do 18 punktów	Nie przedstawiono dokładnej liczby chorych tylko ogólną średnią poprawy w skali YBOCS
Huff i wsp. (2010)	10	ALIC/ NAc	Jednośrodkowe badanie randomizowane z podwójnie ślełą próbą,	Po 1 roku stymulacji redukcja YBOCS średnio o 7 punktów	Tylko 1 pacjent wykazał ponad 35% redukcję w skali YBOCS

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Denys i wsp. (2010)	16	NAC	Faza otwarta z optymalizacją, po której następuje faza badania z podwójnie ślepa próbą	Po 1 roku stymulacji redukcja Y-BOCS średnio o 47%, po 21 miesiącach redukcja YBOCS średnio o 52%	9 pacjentów miało redukcję w YBOCS od 33,2 +/- 4 do 25,4 +/- 6,7 (średnia)
Goodman i wsp. (2010)	6	IC	Badanie randomizowane z podwójnie ślepa próbą	Po roku stymulacji znaczne zmniejszenie punktacji YBOCS	4 z 6 pacjentów zareagowało po 12 miesiącach o ponad 35% mniej w skali YBOCS
Greenberg i wsp. (2010)	26	VC/VS	Badanie otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe (seria przypadków)	U ostatnich 17 pacjentów YBOCS zmniejszył się o 54%, W ostatniej obserwacji (średnio 31,4 miesiąca) odsetek odpowiedzi wyniósł 61,5%	16 z 26 pacjentów sklasyfikowano jako osoby z odpowiedzią – redukcja YBOCS powyżej 35%
Jimenez i wsp. (2013)	6	ITP	Badanie otwarte, pojedynczy ośrodek	YBOCS zmniejszył się o 49% po 12 miesiącach	6 pacjentów z odpowiedzią
Luyten i wsp. (2015)	24	ALIC/ BNST	Otwarta, optymalizacja, po której następuje podwójnie ślepa, randomizowana próba.	W 4 lata po implantacji 15 z 24 pacjentów zareagowało, z medianą zmniejszenia YBOCS o 66%	15 z 24 pacjentów sklasyfikowano jako osoby z odpowiedzią – redukcja YBOCS powyżej 35%
Tyagi i wsp. (2019)	6	STN + VC/VS	Badanie randomizowane z podwójnie ślepa próbą	Oba cele okazały się skuteczne w redukcji YBOCS. Jednoczesna stymulacja jest nieco skuteczniejsza niż stymulacja z jednym celem	5 pacjentów z 6 sklasyfikowano jako osoby z odpowiedzią – redukcja YBOCS powyżej 35%
Denys i wsp. (2020)	70	vALIC	Badanie otwarte pojedynczy ośrodek	Stymulacja ALIC okazała się skuteczna w leczeniu lekoopornej postaci OCD. Po 12 miesiącach stymulacji YBOCS zmniejszył się o 40%	36 pacjentów z 70 sklasyfikowano jak osoby z pełną odpowiedzią – redukcja YBOCS powyżej 35%

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Winter i wsp. (2021)	6	BNST/ALIC	Badanie otwarte, pojedynczy ośrodek	Stymulacja ALIC wykazała wyższą skuteczność w leczeniu OCD. Stymulacja BNST nie skutkowała poprawą u żadnego chorego	4 z 6 pacjentów miało trwałą poprawę w odniesieniu do YBOCS
Menchon i wsp. (2021)	30	ALIC/BNST	Badanie otwarte, wieloośrodkowe	Stymulacja obu struktur czyli ALIC/BNST skuteczna. Po 12 miesiącach stymulacji YBOCS zmniejszył się o 42%	Pełną odpowiedź kliniczną uzyskano u 18 chorych co stanowi 60% operowanych

Skróty: ALIC – przednia odnoga torebki wewnętrznej, vALIC – brzuszna część przedniej odnogi torebki wewnętrznej, VC/VS – brzuszne prążkowie/ brzuszna część prążkowie, NAc – jądro półleżące, STN – jądro niskowzgórzowe, ITP – dolny konar wzgórza, BNST – jądro łożyskowe prążka krańcowego, YBOCS – Skala nasilenia obsesji i kompulsji Yale-Brown.

Piśmiennictwo

1. Mian MK, Campos M, Sheth SA, Eskandar EN. *Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: Past, present, and future*. Neurosurg. Focus 2010; 29(2): E10.
2. Plewnia C, Schober F, Rilk A, Buchkremer G, Reimold M, Wachter T i wsp. *Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia*. Int. J. Neuropsychopharmacology 2008; 11(8): 1181–1183.
3. Veale D, Roberts A. *Obsessive-compulsive disorder*. BMJ 2014; 348: g2183.
4. Asnaani A, Kaczurkin AN, Alpert E, McLean CP, Simpson HB, Foa EB. *The effect of treatment on quality of life and functioning in OCD*. Compr. Psychiatry 2017; 73: 7–14.
5. Arya S, Filkowski MM, Nanda P, Sheth SA. *Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder*. Bull. Menninger Clin. 2019; 83(1): 84–96.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen. Psychiatry 2005; 62(6): 593–602.
7. Murphy DL, Timpano KR, Wheaton MG, Greenberg BD, Miguel EC. *Obsessive-compulsive disorder and its related disorders: A reappraisal of obsessive-compulsive spectrum concepts*. Dialogues Clin. Neurosci. 2010; 12(2): 131–148.
8. Achim AM, Maziade M, Raymond É, Olivier D, Mérette C, Roy MA. *How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association*. Schizophr. Bull. 2011; 37(4): 811–821.
9. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. *Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(12): 2215–2221.
10. Pallanti S, Grassi G, Cantisani A, Sarrecchia E, Pellegrini M. *Obsessive-compulsive disorder comorbidity: Clinical assessment and therapeutic implications*. Front. Psychiatry 2011; 2: 70.

11. Hollander E, Stein DJ, Kwon, JH, Rowland C, Wong C, Broatch J i wsp. *Psychosocial function and economic costs of obsessive-compulsive disorder*. CNS Spectrums 1997; 2(10): 16–25.
12. Emmelkamp PMG, Foa EB. *Failures in behaviour therapy*. New York: Wiley; 1983.
13. Abramowitz JS. *The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder*. Can. J. Psychiatry 2006; 51(7): 407–416.
14. Drubach DA. *Obsessive-compulsive disorder*. Continuum (Minneap. Minn.) 2015; 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry): 783–788.
15. McGovern RA, Sheth SA. *Role of the dorsal anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder: Converging evidence from cognitive neuroscience and psychiatric neurosurgery*. J. Neurosurg. 2017; 126(1): 132–147.
16. Saxena S, Rauch LS. *Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr. Clin. North. Am. 2000; 23(3): 563–586.
17. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H i wsp. *Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control*. J. Neurosci. 2007; 27(9): 2349–2356.
18. Paus T. *Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface*. Nat. Rev. Neurosci. 2001; 2(6): 417–424.
19. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. *Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder*. Br. J. Psychiatry Suppl. 1998; 173(35): 26–37.
20. Bourne SK, Eckhardt ChA, Sheth AS, Eskandar EN. *Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: Effects upon cells and circuits*. Front. Integr. Neurosci. 2012; 6: 29.
21. Kopell BH, Greenberg B, Rezaei AL. *Deep brain stimulation for psychiatric disorders*. J. Clin. Neurophysiol. 2004; 21(1): 51–67.
22. Walker DL, Miles LA, Davis M. *Selective participation of the bed nucleus of the stria terminalis and CRF in sustained anxiety-like versus phasic fear-like responses*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2009; 33(8): 1291–1308.
23. Kohl S, Baldemann JC, Kuhn J. *The bed nucleus: A future hot spot in obsessive compulsive disorder research?* Mol. Psychiatry 2016; 21(8): 990–991.
24. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. *Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder*. Lancet Lond. Engl. 1999; 354(9189): 1526.
25. Pepper J, Hariz M, Zrinzo L. *Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: A review of the literature*. J. Neurosurg. 2015; 122(5): 1028–1037.
26. Nanda P, Banks GP, Pathak YJ, Sheth SA. *Connectivity-based parcellation of the anterior limb of the internal capsule*. Hum. Brain Mapp. 2017; 38(12): 6107–6117.
27. Haber SN, Brian Knutson B. *The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging*. Neuropsychopharmacology 2010; 35(1): 4–26.
28. Salgado S, Kaplitt MG. *The nucleus accumbens: A comprehensive review*. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2015; 93(2): 75–93.
29. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezaei AR, Friehs GM, Okun MS i wsp. *Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: Worldwide experience*. Mol. Psychiatry 2010; 15(1): 64–79.
30. Luyten L, Hendricks S, Raymeakers S, Gabriels L, Nuttin B. *Electrical stimulation in the bed nucleus of stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder*. Mol. Psychiatry 2016; 21(9): 1272–1280.

31. Duvarci S, Bauer SE, Paré D. *The bed nucleus of the stria terminalis mediates inter-individual variations in anxiety and fear*. J. Neurosci. 2009; 29(33): 10357–10361.
32. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D i wsp. *Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder*. N. Engl. J. Med. 2008; 359(20): 2121–2134.
33. Benarroch EE. *Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation*. Neurol. 2008; 70(21): 1991–1995.
34. Janardhan Reddy YC, Sundar AS, Narayanaswamy JC, Math SB. *Clinical practice guidelines for obsessive-compulsive disorder*. Indian J. Psychiatry 2017; 59(Suppl 1): S74–S90.
35. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriels L, Galert T i wsp. *Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2014; 85(9): 1003–1008.
36. Huff W, Lenart D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A i wsp. *Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year*. Clin. Neurol. Neurosurg. 2010; 112(2): 137–143.
37. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H i wsp. *Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: Pilot study using a blinded, staggered-onset design*. Biol. Psychiatry 2010; 67(6): 535–542.
38. Denys D, Mantione M, Figeo M, Van Den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H i wsp. *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder*. Arch. General. Psychiatry 2010; 67(10): 1061–1068.
39. Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salín R, Velasco F. *Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders*. World Neurosurg. 2013; 80(3–4): S30.e17–25.
40. Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, Foltynie T, Limousin P, Drummond LM i wsp. *A randomized trial directly comparing ventral capsule and anteromedial subthalamic nucleus stimulation in obsessive-compulsive disorder: Clinical and imaging evidence for dissociable effects*. Biol. Psychiatry 2019; 85(9): 726–734.
41. Winter L, Saryyeva A, Schwabe K, Heissler HE, Runge J, Alam M i wsp. *Term Deep Brain Stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcome and quality of life at four to eight years follow-up*. Neuromodulation 2021; 24(2): 324–330.
42. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD i wsp. *Deep Brain Stimulation for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of treatment outcome and predictors of response*. PLoS One 2015; 10(7): e0133591.
43. Antosik-Wójcińska AZ, Świącicki Ł. *The use of DBS stimulation in mental disorders – Opportunities and risks*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(4): 791–800.
44. Beszlej JA, Wiczorek T, Kobyłko A, Fila-Witecka K, Rymaszewska J, Tabakow P i wsp. *Deep Brain Stimulation: New possibilities for the treatment of mental disorders*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(4): 789–806.
45. Chang CH, Chen SY, Hsiao YL, Tsai ST, Tsai HC. *Hypomania with hypersexuality following bilateral anterior limb stimulation in obsessive-compulsive disorder*. J. Neurosurg. 2010; 112(6): 1299–1300.
46. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R i wsp. *Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy*. Epilepsia 2010; 51(5): 899–908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x. Epub 2010 Mar 17.
47. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. *Neurocognitive response to deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A case report*. Am. J. Psychiatry 2011; 168(12): 1338–1339.

48. Roh D, Chang WS, Chang JW, Kim CH. *Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder*. *Psychiatry Res.* 2012; 200(2–3): 1067–1070.
49. Franzini A, Messina G, Gambini O, Muffatti R, Scarone S, Cordella R i wsp. *Deep-brain stimulation of the nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder: Clinical, surgical and electrophysiological considerations in two consecutive patients*. *Neurol. Sci.* 2010; 31(3): 353–359.
50. Beszlej JA, Siwicki D, Fila-Witecka K, Wieczorek T, Piotrowski P, Weiser A i wsp. *Deep Brain Stimulation in obsessive-compulsive disorder – Case report of two patients*. *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(4): 807–824.

Adres: Anna Kupryjaniuk
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: kupryjaniukanna@gmail.com

Otrzymano: 25.11.2020
Zrecenzowano: 13.03.2021
Otrzymano po poprawie: 21.03.2021
Przyjęto do druku: 9.08.2021