

Głęboka stymulacja mózgu (*Deep Brain Stimulation*) – nowe możliwości leczenia zaburzeń psychicznych

Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders

Jan Aleksander Beszłej¹, Tomasz Wieczorek¹, Agnieszka Kobyłko¹,
Patryk Piotrowski¹, Damian Siwicki¹, Artur Weiser²,
Karolina Fila-Witecka¹, Joanna Rymaszewska¹, Paweł Tabakow²

¹ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Klinika Psychiatrii

² Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Klinika Neurochirurgii

Summary

Deep brain stimulation (DBS) is a treatment method that is currently getting more and more attention from psychiatrists. It has proven to be efficacious and safe in the treatment of neurological disorders, mainly Parkinson's disease (PD), dystonia and essential tremor. DBS has very often contributed to successful treatment in cases that had proved resistant to all other methods of treatment.

Nowadays treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD) is the main psychiatric indication for DBS. Many studies have focused on assessing the efficacy and safety of this method in different mental disorders, including depressive disorders, Alzheimer's disease, anorexia nervosa, Tourette syndrome, substance addiction or aggressive behaviors. Single cases of successful treatment in bipolar disorder, schizophrenia and post-traumatic stress disorder have also emerged in recent years. In this review the current state of knowledge on the applicability of DBS in psychiatry is presented, based on the available systematic reviews, clinical trials and case studies, as well as on neurophysiological and neuroimaging data.

Słowa kluczowe: głęboka stymulacja mózgu, oporne na leczenie zaburzenia psychiczne, neuromodulacja

Key words: deep brain stimulation, treatment-resistant mental disorder, neuromodulation

Wstęp

Pierwsze użycie długotrwałej głębokiej stymulacji mózgu w terapii zaburzeń neurologicznych zostało udokumentowane w 1963 roku przez Natalię Pietrowną

Bektherevą, neurobiolog w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Akademii Nauk Medycznych w Leningradzie [1]. Natomiast pierwsza długotrwała stymulacja wysoką częstotliwością, zastępująca krótkotrwałą stymulację próbną z następczą ablacją w leczeniu zaburzeń ruchowych, została opisana przez Benabida i wsp. w 1987 roku [2]. Bezpieczeństwo i skuteczność DBS jako metody leczniczej zostały potwierdzone na podstawie wyników leczenia chorób ruchowych [3, 4].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w 1997 roku zatwierdziła metodę głębokiej stymulacji (DBS) wzgórza w leczeniu drżenia samoistnego i drżenia w chorobie Parkinsona (PD). Następnie w 2003 roku FDA wydała zgodę na zastosowanie stymulacji jądra niskowzgórzowego (*Subthalamic Nucleus* – STN) i gałki bladej wewnętrznej (łac. *globus pallidus internus* – GPi) w leczeniu PD. Ponadto w 2003 roku urządzenia DBS zostały dopuszczone do implantacji do STN i GPi w leczeniu pierwotnie uogólnionej i odcinkowej dystonii, a do leczenia zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego w 2009 roku [5].

W kolejnych trzech rozdziałach niniejszego przeglądu zostanie przedstawiony współczesny stan wiedzy dotyczący zastosowania DBS w trzech najszerzej opisanych wskazaniach psychiatrycznych (OCD, depresja nawracająca, zespół Tourette’a). Dalsze rozdziały skupiają się na innych, bardziej eksperymentalnych wskazaniach.

1. Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD)

DBS zaproponowano jako opcję leczenia dla pacjentów z opornym na leczenie zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym. Spośród wszystkich rozpoznań psychiatrycznych, w których ta metoda jest stosowana, najczęściej zabiegów przeprowadzono właśnie w grupie pacjentów z OCD i skuteczność DBS w leczeniu tego rozpoznania jest jak dotychczas najlepiej udokumentowana. W ostatnich latach wskazywano wiele różnych obszarów mózgu jako potencjalne cele stymulacji. Pierwszą strukturą poddaną DBS w leczeniu OCD była przednia odnoga torebki wewnętrznej (*Anterior Limb of Internal Capsule* – ALIC), co opisali Nuttin i wsp. [6]. Kolejno stymulowano struktury w prążkowie: jądro półleżące (*Nucleus Accumbens* – NAc), brzuszna torebka/brzuszne prążkowie (*Ventral Capsule/Ventral Striatum* – VC/VS) i brzuszna część jądra ogoniastego [7]. Innym potencjalnym celem jest STN [7]. W 2009 roku Agencja ds. Żywności i Leków dopuściła DBS w obszarze ALIC w leczeniu OCD jako wyjątek humanitarny [8]. Dwa lata później władze europejskie przyznały oznakowanie CE dla ALIC-DBS w wypadku ciężkiego OCD. Ostatnie lata przyniosły propozycję nowych celów: jądra łożyskowego prążka krańcowego (*Bed Nucleus of the Stria Terminalis* – BNST), dolnego konaru wzgórza (*Inferior Thalamic Peduncle* – ITP) i górno-boczną gałąź pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (*Medial Forebrain Bundle* – MFB) [9].

2.1. Cele stymulacji i jej skuteczność

Obszerny przegląd systematyczny z metaanalizą porównującą efekty stymulacji ALIC i STN nie wykazał żadnych znaczących różnic pod względem skuteczności leczenia między tymi dwoma celami. Łącznie 60% pacjentów z DBS zostało sklasyfikowanych

jako osoby odpowiadające na leczenie – z poprawą zdefiniowaną jako co najmniej 35% redukcji wyniku w *Skali nasilenia obsesji i kompulsji Yale–Brown (Yale–Brown Obsessive-Compulsive Scale – Y-BOCS)*, a średnia redukcja wyniku Y-BOCS wyniosła około 45% [10]. Ta sama metaanaliza wykazała również, że starszy wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów OCD jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi DBS, podczas gdy czas trwania objawów przed wszczęciem DBS nie różni się znacząco między osobami odpowiadającymi na leczenie i opornymi. Respondenci częściej zgłaszali obsesje o treści religijnej lub seksualnej niż osoby niereagujące [10]. Inne interesujące badanie wykazało, że śródoperacyjne wystąpienie uśmiechu i spontanicznego śmiania się podczas testowej stymulacji ALIC i NAc może być czynnikiem predykcyjnym długotrwałego zmniejszenia nasilenia objawów OCD [11].

Najważniejszym funkcjonalnym obszarem mózgu zaangażowanym w patogenezę OCD jest tzw. pętla korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowa. Fizjologicznie aktywność kory przekazywana jest do prążkowie i NAc, skąd jest przewodzona do GPi przez dwie drogi: bezpośrednią (hamującą) i pośrednią (pobudzającą), obejmującą zewnętrzną część gałki bladej (łac. *globus pallidus externus – GPe*) i STN. Następnie GPi hamuje aktywność wzgórzową, która jest przekazywana do kory mózgowej. Ponadto aktywność prążkowie i NAc jest modulowana przez BNST (które również otrzymuje stymulację pobudzającą z kory mózgowej). U zdrowych pacjentów obie drogi powinny pozostawać w równowadze, podczas gdy u pacjentów z OCD bezpośrednia droga jest potencjalnie nadaktywna, co może być warunkowane przez czynność BNST. Ta nadaktywność powoduje silne hamowanie GPi, prowadząc do hiperaktywnego pozytywnego sprzężenia zwrotnego kory mózgowej [9]. Niewystarczająca kontrola aktywności wzgórzowej przez prążkowie prowadzi zatem do nadaktywności kory oczodołowo-czołowej (co wywołuje obsesje) oraz przedniej części zakrętu obręczy (co nasila lęk) [12]. Tak więc neuromodulacja różnych struktur istoty szarej i białej tego układu może spowodować przywrócenie zaburzonej równowagi.

Pierwotnie STN był celem stymulacji w chorobie Parkinsona. Zainteresowanie tym szczególnym obszarem mózgu wzrosło jednak po opisanu przypadków pacjentów z PD ze współistniejącym OCD, u których stwierdzono redukcję nasilenia objawów obu zaburzeń [13, 14]. Ten pozytywny wpływ na objawy OCD został później potwierdzony w większych badaniach, podsumowanych we wcześniej wspomnianym przeglądzie systematycznym Alonso i wsp. [10]. Mulders i wsp. [15], którzy podsumowali dotychczasowe badania kliniczne i elektrofizjologiczne nad STN, doszli do wniosku, że struktura ta odpowiada nie tylko za funkcje motoryczne, ale również za sferę poznawczą i emocjonalną, modulowanie procesów decyzyjnych i selekcji działań. Mając bezpośrednie połączenie z obwodami motorycznymi, limbicznymi i asocjacyjnymi, przetwarza różne bodźce w celu określenia właściwej reakcji behawioralnej. Autorzy powołali się też na badania wykazujące nadczynność STN w OCD i uznali, że niemotoryczna część STN nie jest w stanie zahamować niepożądanych reakcji behawioralnych u pacjentów z OCD [15]. Podobne wskaźniki odpowiedzi OCD na DBS w STN i ALIC mogą potwierdzać, że te regiony są częściami tego samego obwodu patologicznego. O ile jednak DBS w obszarach prążkowie (ALIC i NAc) często pro-

wadzi do szybkiej redukcji objawów depresyjnych i lękowych, o tyle nie obserwuje się tego efektu w trakcie stymulacji STN [10].

W wypadku BNST, ITP i MFB ostatnie badania sugerują, że są one bardzo obiecującymi celami dla DBS w OCD, chociaż stosunkowo niewielka liczebność włączonych grup i brak większych kontrolowanych badań zmuszają nas nadal do postrzegania tych rejonów mózgu jako celów eksperymentalnych [16–19]. Zwrócono także uwagę na wzmocnienie leczenia DBS przez wprowadzenie pooperacyjnej CBT. Mimo że większość pacjentów nie jest w stanie poddać się CBT przed rozpoczęciem DBS lub jest ona nieskuteczna, wielu z nich zgłasza, że podczas stymulacji udaje im się wykonać zadania CBT i mają jeszcze większe korzyści pod względem zmniejszenia nasilenia objawów OCD [20, 21].

2.2. Wskazania, kryteria włączenia i wyłączenia

Najczęściej stosowane kryteria kwalifikacji do terapii DBS w OCD są następujące:

- Oporność na poprzednie leczenie (niewystarczająca skuteczność lub jej brak): dwa cykle terapii SSRI w maksymalnej dawce przez co najmniej 12 tygodni; jeden cykl leczenia klomipraminą w maksymalnej dawce przez co najmniej 12 tygodni; jedna terapia potencjalizująca atypowym lekiem przeciwpsychotycznym przez co najmniej 8 tygodni; jeden cykl CBT – co najmniej 16 sesji terapeutycznych.
- Rozpoznanie OCD zgodne z kryteriami DSM-5; wynik Y-BOCS co najmniej 28 punktów; wynik GAF <45 punktów; co najmniej pięć lat trwania OCD.
- Wiek od 18 do 65 lat.
- IQ powyżej 80.

Kryteria wykluczające:

- Współistniejące: zaburzenie psychiczne (zaburzenie psychotyczne, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, autyzm, ciężkie zaburzenia osobowości, uzależnienie od substancji psychoaktywnej, otępienie), niestabilny stan somatyczny, choroby OUN (w tym padaczka, PD, stwardnienie rozsiane).
- Cięża [12, 22].

2.3. Przyszłe kierunki zastosowań

Występowanie podwyższonego nastroju lub nawet hipomanii jest zgłaszane w wielu badaniach dotyczących stymulacji ALIC/NAc [10]. Niedawno zaproponowano wprowadzenie tzw. adaptacyjnego DBS (aDBS). Opracowywany jest prototyp takiego systemu – byłby on w stanie monitorować lokalne potencjały pola podczas terapii DBS i dostosować parametry stymulacji, aby jeszcze bardziej zmniejszyć nasilenie obsesji i zachowań kompulsywnych. Mógłby również zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci gwałtownej zmiany nastroju, w tym hipomanii. Zastosowanie

do tego celu automatycznego programu rozpoznawania twarzy umożliwiłoby szybkie identyfikowanie zmian nastroju [23].

Piąty Doroczny DBS Think Tank zaproponował ponadto, aby pacjenci mogli skorzystać z przedoperacyjnego obrazowania tensora dyfuzji (DTI) w obrębie ALIC i połączonych struktur, ponieważ ostatnie badania potwierdziły, że zmienność osobnicza tego obszaru mózgu jest znacząca i takie rozwiązanie może spersonalizować leczenie na etapie przedoperacyjnym [23]. W przyszłości badacze powinni się też skupić się na porównaniu skuteczności DBS w różnych celach anatomicznych, najlepiej w badaniach kontrolowanych. Na razie możemy wysunąć hipotezę, że wybór celu może być spersonalizowany na podstawie obrazu klinicznego – np. stymulacja ALIC/NAC może być stosowana u pacjentów z wysokim poziomem lęku, podczas gdy stymulacja STN może być preferowana u pacjentów z silnymi stereotypowymi kompulsjami [9].

3. Zaburzenie depresyjne nawracające (duże zaburzenie depresyjne; *Major Depressive Disorder – MDD*)

Etiologia MDD jest związana z nadmierną aktywnością w obszarach limbiczno-korowych mózgu. Zauważono, że DBS może hamować nadmierną stymulację i znormalizować działanie połączeń limbiczno-korowych, co może doprowadzić do ustąpienia objawów [24].

3.1. Cele stymulacji

VS/VC jest najczęściej badanym celem DBS w wypadku OCD, MDD i uzależnień [25]. Został wykorzystany jako cel u pacjentów z MDD w wyniku zastosowania DBS w torebce wewnętrznej u pacjentów z OCD. Podczas prób DBS u pacjentów z OCD poprawa nastroju występowała szybko, przed zmniejszeniem objawów OCD [26]. Wykazano, że VC/VS i NAc wpływają na czynność obszaru czołowo-limbicznego. W związku z tym zaczęto wykorzystywać DBS u pacjentów z MDD [27, 28].

Podspoidłowy odcinek zakrętu obręczy (*Subcallosal Cingulate Gyrus – SCG*) odgrywa ważną rolę w patofizjologii MDD. Obszar ten ma liczne połączenia z regionami mózgu biorącymi udział w rozwoju objawów MDD, w związku z tym bezpośrednia stymulacja SCG może mieć znaczenie kliniczne w leczeniu depresji [29–31].

Pęczek przysrodkowy przodomózgowia (*Medial Forebrain Bundle – MFB*) jest częścią układu nagrody, który łączy NAc, brzuszne pole nakrywki, ciało migdałowate oraz brzuszno-przysrodkowe i boczne jądra podwzgórza. W niedawno publikowanych badaniach wykazano wpływ aktywności układu nagrody na regulowanie motywacji, często zaburzonej u pacjentów z depresją [32, 33].

NAc pełni również istotną funkcję w układzie nagrody [34]. U pacjentów z MDD obserwowano dysfunkcję NAc w zakresie bodźców nagradzających [35]. Co więcej, badania wykazały, że stymulacja NAc zmienia poziomy monoamin w korze przedczołowej [36].

3.2. Skuteczność

Efekty głębokiej stymulacji mózgu stosowanej jako leczenie MDD nie są tak spektakularne, jak się spodziewano na początku. Wiele otwartych badań wykazało zmniejszenie objawów depresji po stymulacji różnych celów: VC/VS, SCG, MFB, NAc [33, 37–40], jednak wyniki badań z zaślepieniem nie były tak optymistyczne. Nasilenie objawów depresyjnych uległo znacznemu zmniejszeniu w większości badań, ale nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami ze stymulacją pozorowaną i aktywną. Ostatnio przeprowadzono dwa sponsorowane, duże, randomizowane i kontrolowane badania z zaślepieniem. W jednym z nich stymulowano VC/VS – badanie miało objąć 200 pacjentów, zakończyło się jednak po wykonaniu zabiegu na 29 uczestnikach z powodu braku znaczącej różnicy między grupą badaną i kontrolną z nieaktywną stymulacją [27]. Podobnych obserwacji dokonano w największym badaniu (obejmującym 90 uczestników), w którym stymulowano SCG: 30 pacjentów zostało przydzielonych do grupy kontrolnej (bez stymulacji), a 60 do badanej z aktywną stymulacją, i nie stwierdzono znaczącej różnicy w efekcie przeciwdepresyjnym między tymi grupami [30].

Badacze nadal szukają idealnego celu stymulacji i wskazują na istnienie wielu potencjalnych obszarów mózgu, które mogą spełniać kryteria terapeutyczne. MFB jest bardzo obiecującą strukturą, patrząc pod kątem DBS w MDD – badanie pilotażowe przeprowadzone przez Schlaepfera i wsp. [33] wykazało znaczny spadek wyniku *Montgomery–Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) już po 7 dniach stymulacji. Po 33 tygodniach sześciu z siedmiu pacjentów zostało zaklasyfikowanych jako osoby odpowiadające na leczenie [33]. Inne badanie, w którym stymulowano MFB, dało zbliżone wyniki. Było to badanie z pojedynczą ślepą próbą, pacjenci byli poddawani stymulacji pozorowanej przez 4 tygodnie, następnie przełączani na aktywną stymulację, po czym ujawniono przydział pacjentów. Zaobserwowano istotny spadek MADRS podczas okresu pozorowanego, chociaż autorzy sądzili, że może być to związane z pooperacyjnym stanem zapalnym lub uwolnieniem neuroprzekaźników [32]. Z pewnością potencjalna stymulacja MFB w leczeniu MDD wymaga dalszych badań.

NAc to kolejny nie w pełni zbadany cel dla DBS. W badaniu, które nie było kontrolowane stymulacją pozorowaną, wykazano znaczne zmniejszenie objawów depresyjnych oraz anhedonii, a także, co było czymś nowym w porównaniu z innymi badaniami, efekt przeciwłękowy stymulacji [37].

3.3. Wskazania, kryteria włączenia i wyłączenia

Powszechnie stosowane kryteria włączenia do DBS w MDD są następujące:

- Oporność na poprzednie leczenie (brak lub niewystarczające działanie): trzy rzuty leczenia lekami przeciwdepresyjnymi w odpowiednich dawkach przez co najmniej 6 tygodni – w tym co najmniej jednorazowe leczenie inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym; jednorazowa potencjalizacja litem lub lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji przez co najmniej 6 tygodni;

co najmniej jeden cykl CBT lub terapia interpersonalna (co najmniej 16 sesji terapeutycznych); jeden cykl terapii elektrowstrząsowej lub przeciwwskazania do tego leczenia.

- Diagnoza MDD potwierdzona zgodnie z kryteriami DSM-5; wynik co najmniej 20 punktów w *Skali depresji Hamiltona-17* (HDRS-17) lub 25 punktów w *Montgomery–Asberg Depression Rating Scale* (MADRS); wynik GAF mniejszy niż 50 punktów; co najmniej 5 lat trwania MDD.
- Wiek od 18 do 65 lat.
- IQ ponad 80.

Kryteria wykluczenia:

- Współistniejące zaburzenie psychiczne (zaburzenia psychotyczne, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, autyzm, ciężkie zaburzenia osobowości, uzależnienie od substancji psychoaktywnej, otępienie); niestabilny stan somatyczny, zaburzenia OUN (w tym epilepsja, PD, stwardnienie rozsiane).
- Ciąża.
- Obecność niektórych objawów związanych z MDD: zachowania autoagresywne, samookaleczenia, tendencje samobójcze, obecne ryzyko popełnienia czynów samobójczych, niestabilne i poważnie upośledzone funkcjonowanie [12, 22].

3.4. Wnioski

Stosowanie DBS u pacjentów dotkniętych MDD jest bardzo obiecujące, jednak naukowcy muszą nieco ostudzić swój początkowy entuzjazm. Większość badań nie wykazała znaczącej różnicy między stymulacją aktywną a pozorowaną, chociaż wyniki – ponad 50-procentowa poprawa w wynikach skal depresji, zmiany w poziomie neurotransmiterów i zauważalny wpływ na neuroplastyczność – dowodzą, że należy przeprowadzać więcej kontrolowanych badań.

4. Zespół Tourette’a

Zespół Tourette’a (*Tourette Syndrome* – TS) to zespół objawów charakteryzujących się mimowolnymi tikami ruchowymi i głosowymi mającymi początek w dzieciństwie. Często współwystępuje z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi i zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi [41]. Patomechanizm mimowolnych tików polega na zaburzeniu hamującego wpływu gałki bladej (GP) na jądra wzgórze. Wtórne zahamowanie transmisji dopaminergicznej w połączeniach wzgórze-korowych objawia się zespołem hiperkinetycznym [42]. Wyjaśnia to wybór obszarów stymulowanych w TS, jakimi są gałka biała wewnętrzna i środkowe jądro wzgórze [7].

4.1. Cele stymulacji i jej skuteczność

Najczęściej wybieranymi obszarami do DBS w TS są tzw. środkowo-przyśrodkowy kompleks przypęczkowy (*Centromedian-Parafascicular Complex* – CM/Pf) oraz przednia część jądra brzuszno-przedniego wzgórza (nazywanego w języku angielskim *Ventral Oral Nucleus*). W gałce błodej wyodrębniono dwa różne cele: część tylnobrzusną (GPi-pov), odpowiedzialną przede wszystkim za redukcję tików, oraz przednio-przyśrodkową, stanowiącą część układu limbicznego gałki błodej, odpowiedzialną za hamowanie impulsów uwalniających tiki. Istnieją również ograniczone doniesienia na temat stymulacji STN, GPe, NAc i ALIC. Ostatnie dwa cele stymulowano u pacjentów ze współistniejącym OCD lub zachowaniami autoagresywnymi. Analiza skuteczności leczenia wykazuje niewielką przewagę stymulacji GPi (prawie 55% redukcji objawów na skali *Yale Global Tic Severity Scale* – YGTSS) nad celami wzgórzowymi (47% redukcji). Najbardziej swoistymi działaniami niepożądanymi stymulacji CM/Pf i jąder wzgórzowych są zmiany libido (zarówno jego wzrost, jak i spadek), natomiast w wypadku stymulacji GPi – zaostrzenie lęku lub objawów depresyjnych. U 18% pacjentów biorących udział w badaniu wystąpiło zanieczyszczenie okolicy stymulatora, spowodowane kompulsywnym drapaniem rany pooperacyjnej. Średnie ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego wynosi 3,7% w całej populacji pacjentów z DBS [12, 42–44].

W kilku badaniach randomizowanych obejmujących stymulację wzgórza wyniki były sprzeczne: dla gałki błodej w jednym badaniu znaczący spadek nasilenia był bardzo niski (15%), a w drugim zaś nie odnotowano znaczącej zmiany [45–47]. Te niejednoznaczne wyniki są dowodem na to, że należy przeprowadzić więcej kontrolowanych badań, a sposób wyboru odpowiedniego celu musi zostać udoskonalony z powodu trudności wywoływanych bogatą symptomatologią TS.

4.2. Wskazania, kryteria włączenia i wyłączenia

Najczęściej stosowane kryteria włączenia do DBS w TS są następujące:

- Oporność na poprzednie leczenie (brak efektu lub niewystarczający efekt): co najmniej trzy różne leki psychotropowe (głównie przeciwpsychotyczne); przynajmniej jeden cykl terapii interpersonalnej lub CBT (co najmniej 16 sesji terapeutycznych).
- Diagnoza TS potwierdzona zgodnie z kryteriami DSM-5; wynik YGTSS co najmniej 35 punktów; co najmniej pięć lat trwania choroby; wynik GAF mniejszy niż 50 punktów.
- Wiek od 25 do 65 lat.
- IQ ponad 80.

Kryteria wykluczenia obejmują:

- Współistniejące zaburzenie psychiczne (zaburzenia psychotyczne, choroba afektywna dwubiegunowa, autyzm, ciężkie zaburzenia osobowości, uzależ-

nienie od substancji psychoaktywnej, otępienie); niestabilne stany somatyczne; zaburzenia OUN (w tym epilepsja, PD, stwardnienie rozsiane).

- Cięża [12, 48].

5. Jadłowstręt psychiczny (*Anorexia Nervosa* – AN)

Do tej pory zaproponowano trzy różne cele dla DBS w AN na podstawie badań klinicznych: VS/NAc, BNST i podkolanową część zakrętu obręczy (*Subgenual Cingulate Cortex* – SCC).

Głęboka stymulacja o wysokiej częstotliwości w obrębie VS i NAc była przedmiotem badań w kilku opublikowanych seriach przypadków, głównie u pacjentów cierpiących na AN z rozpoznaniem OCD, depresji lub zaburzeń lękowych. Dotychczasowe wyniki z tych stosunkowo niewielkich badań są obiecujące, pokazują poprawę zarówno w zakresie stanu psychicznego pacjentów, jak i wskaźnika masy ciała (BMI) [49–51]. W badaniach tych nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych, jedynie w przypadku opisanym przez McLaughlin i wsp. [51] konieczne było dostosowanie parametrów stymulacji z powodu pogorszenia stanu psychicznego pacjenta. Obrazowanie PET sześciu pacjentów z AN wykazało znaczący spadek hipermetabolizmu glukozy w hipokampie, korze czołowej i jądrze soczewkowatym [52]. Można przypuszczać, że poprawa nastroju i redukcja lęku, obserwowane często u pacjentów ze stymulacją VS i NAc, znacznie przyczyniają się do zmniejszenia ciężkości AN i przyrostu masy ciała.

W 2010 roku opublikowano opis przypadku depresyjnej pacjentki ze współistniejącym jadłowstrętem psychicznym. Przeszła ona obustronną implantację DBS w SCC. Podczas obserwacji stwierdzono dwa nawroty depresji, ale po dostosowaniu parametrów stymulacji jej stan psychiczny ustabilizował się, a masa ciała znacznie wzrosła. W trakcie dalszej, jedynie prawostronnej, stymulacji SCC remisja AN utrzymywała się w kilkuletnim okresie obserwacji, pomimo kilku nawrotów depresji, głównie spowodowanych okolicznościowym stresem [53]. Później Lipsman i wsp. [54] opisali serię sześciu pacjentów z DBS w SCC. Po 9 miesiącach obserwacji u czterech z nich stwierdzono stabilną poprawę objawów (nastroju, lęku, obsesji i kompulsji). Trzech pacjentów wykazało znaczny wzrost BMI, utrzymujący się podczas dalszej obserwacji. Odnotowano jedno poważne zdarzenie niepożądane (drgawki podczas programowania ok. 2 tygodni po zabiegu) [54]. W kolejnym raporcie z rocznej obserwacji 16 pacjentów (z uwzględnieniem poprzednich sześciu przypadków) Lipsman i wsp. [55] stwierdzili istotną poprawę BMI (do wartości powyżej 17,0) w ośmiu przypadkach, z których sześć miało prawidłowy BMI (>18,5). Stwierdzono korzystną zmianę nastroju i zmniejszenie nasilenia lęku oraz objawów obsesyjno-kompulsyjnych. W obu badaniach opisanych przez Lipsmana i wsp. [54, 55] obserwowano w PET istotne zmiany metabolizmu glukozy, głównie w korze mózgowej, w porównaniu do aktywności wyjściowej.

Podsumowując, dotychczasowe wyniki są zachęcające, szczególnie w zakresie stymulacji VS/NAc, ale siła dotychczasowych dowodów jest zbyt mała, aby można było sformułować odpowiednie zalecenia kliniczne dla DBS w AN.

6. Uzależnienie od substancji psychoaktywnych

Opublikowano kilka opisów przypadków i serii przypadków sugerujących potencjalne korzyści z zastosowania DBS w leczeniu uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Neuromodulacja układu nagrody wydaje się tutaj najbardziej korzystna. Chociaż nie zawsze osiąga się długoterminową abstynencję, często zgłaszane jest zmniejszenie ilości przyjmowanych substancji i nasilenia głodu. W jednym przypadku obustronnej DBS w NAc u pacjenta uzależnionego od heroiny zaobserwowano abstynencję utrzymującą się w trakcie sześciolietniej obserwacji, trwającą nawet po usunięciu DBS, co było konieczne trzy lata po implantacji [56]. Kolejny przypadek DBS w tej samej lokalizacji u pacjenta uzależnionego od heroiny wykazał ponad trzymiesięczną abstynencję [57]. W niedawno opublikowanym opisie serii ośmiu przypadków pacjentów uzależnionych od heroiny badanych poddano DBS w ALIC/NAc. Pięciu z nich utrzymywało abstynencję przez ponad trzy lata, dwóch powróciło do nałogu po sześciu miesiącach, a jeden przestał zgłaszać się na wizyty kontrolne trzy miesiące po operacji. Głód heroinowy był znacznie mniejszy podczas stymulacji, ale tylko u pacjentów, którzy pozostali abstynentami. Nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych. Obrazowanie PET pięciu pacjentów (wyjściowe i po 6 miesiącach stymulacji) wykazało istotne różnice w metabolizmie glukozy w korze mózgowej i ciele modzelowatym [58].

Opisano też serię przypadków pacjentów uzależnionych od alkoholu, których poddano DBS w NAc. Dwóch z pięciu badanych osiągnęło czteroletnią abstynencję, podczas gdy u pozostałych stwierdzono zmniejszenie spożycia alkoholu i nasilenia głodu alkoholowego [59]. W innej serii przypadków wszyscy trzej pacjenci zgłosili zanik potrzeby spożycia etanolu natychmiast po włączeniu DBS, ale tylko dwóch z nich utrzymało abstynencję po roku obserwacji, podczas gdy trzeci pacjent pozostał w abstynencji tylko przez kilka pierwszych miesięcy po zabiegu [60]. W kilku badaniach zaobserwowano przerwanie lub znaczną redukcję przyjmowania nikotyny i głodu nikotynowego u pacjentów z DBS w NAc, leczonych z powodu OCD, TS lub uzależnienia od alkoholu. Niewielu pacjentów utrzymywało długotrwałą abstynencję nikotynową [60–62]. Opublikowano również jeden przypadek głębokiej stymulacji NAc i BNST u pacjenta z ciężkim uzależnieniem od kokainy. Znacząca redukcja ilości stosowanej substancji psychoaktywnej utrzymała się w okresie dwóch lat obserwacji, przy 68% tygodni wolnych od przyjmowania substancji. Co ciekawe, nie zaobserwowano pogorszenia podczas zaślepionych okresów wyłączenia – autorzy tłumaczyli to albo efektem placebo, albo wykształceniem długotrwałych zmian plastyczności neuronalnej [63].

7. Choroba Alzheimera

Dane dotyczące skuteczności leczenia DBS w chorobie Alzheimera (*Alzheimer's Disease – AD*) są nadal ograniczone. Dwa główne potencjalne cele anatomiczne, które zostały dotychczas zaproponowane, to: jądro podstawne Meynerta (*Nucleus Basalis of Meynert – NBM*) i sklepienie (*Fornix*).

W 2015 roku opublikowano wyniki pilotażowego badania dotyczącego DBS w NBM, do którego włączono sześciu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem AD. Po roku stymulacji zaobserwowano wolniejszy spadek zdolności poznawczych, a czterech pacjentów zaklasyfikowano jako odpowiadających na leczenie [64]. Dalsze badania dostarczyły dodatkowych dowodów na wpływ stymulacji NBM na funkcje poznawcze, pokazując, że pacjenci z mniej zaawansowaną AD mają większe szanse na uzyskanie korzyści z leczenia [65, 66]. Wszystkie te badania wykazały dobrą tolerancję leczenia i brak poważnych działań niepożądanych DBS. W innym opublikowanym badaniu na grupie 10 pacjentów poziom zaniku kory czołowo-ciemieniowo-skroniowej obserwowany w badaniach neuroobrazowych został uznany za potencjalny predyktor odpowiedzi na DBS w NBM [67].

W 2008 roku Hamani i wsp. opisali przypadek DBS okolicy sklepienia, wykonanej w celu leczenia patologicznej otyłości. Już w trakcie próbnej stymulacji podczas zabiegu chirurgicznego 50-letni pacjent zgłosił powracające wspomnienia i wrażenia *déjà vu*, obejmujące okres życia, gdy miał około 20 lat. Efekt ten utrzymywał się podczas pooperacyjnej DBS [68]. Przypadek ten zasugerował, że stymulacja sklepienia może być korzystna u pacjentów z zaburzeniami pamięci. Pierwsza faza badań z udziałem sześciu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem AD wykazała bezpieczeństwo tej metody leczenia. Dodatkowo u pięciu pacjentów upośledzenie sprawności poznawczej zmniejszyło się (mierzone za pomocą skali *Mini Mental State*), a u czterech pacjentów po sześciomiesięcznej obserwacji stwierdzono poprawę w wyniku podskali poznawczej skali ADAS (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) – ADAS-Cog. Pacjenci z lepszymi wyjściowymi wynikami poznawczymi wykazywali lepszą poprawę w trakcie DBS [69]. Dalsze obserwacje ujawniły wzrost metabolizmu glukozy w zakresie dwóch obwodów: czołowo-skroniowo-ciemieniowo-prążkowiowo-wzgórzowego i czołowo-skroniowo-ciemieniowo-potyliczno-hipokampalnego [70]. Obserwacja ta sugeruje, że plastyczność neuronalna została wzmocniona przez DBS. Ponadto po roku obserwacji stwierdzono zwiększenie objętości hipokampu w MRI [71]. Pomimo tych zachęcających wyników faza II w formie większego, kontrolowanego badania klinicznego przyniosła rozbieżne rezultaty. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat obserwowano tendencję do uzyskiwania korzyści klinicznych, natomiast młodszy badani wykazali skłonność do dalszej deterioracji poznawczej [72]. Dalsza 12-miesięczna obserwacja tej kohorty potwierdziła możliwe korzyści płynące z leczenia u pacjentów po 65. roku życia [73]. Obecnie planowane jest badanie III fazy na 150 pacjentach.

W tym momencie oba cele (NBM i *Fornix*) są obiecujące pod względem poprawy funkcji poznawczych i bezpieczeństwa, ale potrzebne są większe kontrolowane badania, aby można było potwierdzić te potencjalne korzyści wynikające z terapii DBS u pacjentów z AD.

8. Zachowania agresywne

Zachowania agresywne w klasyfikacji DSM-5 nazywane są Zaburzeniem Eksplozywnym Przerwanym (*Intermittent Explosive Disorder* – IED). Mogą występować w przebiegu wielu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Jak dotąd opisano

szereg udanych terapii pojedynczych przypadków DBS, z różnymi obszarami anatomicznymi jako celami stymulacji. Stymulacja dwustronna w boczno-podstawnej części ciała migdałowatego u pacjenta z upośledzeniem umysłowym i autyzmem przyniosła znaczne zmniejszenie nasilenia zachowań autoagresywnych [74]. Taira i wsp. [75] odnotowali nieoczekiwane całkowite wycofanie samookaleczenia u pacjenta, którego poddano obustronnej stymulacji GPI z powodu dystonii w przebiegu zespołu Lescha–Nyhana. Autorzy zasugerowali, że zachowania agresywne mogły być spowodowane obecnością dystonii lub mogły być regulowane aktywnością zwojów podstawy.

Udane terapie udokumentowano również w przypadkach DBS w obszarze tylnej części podwzgórza (*Posterior Hypothalamus* – pHyp), głównie w przebiegu upośledzenia umysłowego. Największa grupa (licząca siedmiu pacjentów) została opisana przez Franziniego i wsp. [76–78]. Zakwalifikowani uczestnicy prezentowali iloraz inteligencji między 20 a 40, z tej grupy sześciu odpowiedziało pełną remisją zachowań agresywnych lub znacznym spadkiem ich intensywności. Obserwowano nawroty po wyłączeniu DBS. W 2015 roku Harat i wsp. [79] opisali przypadek pacjentki, która przejawiała niebezpieczne zachowania w przebiegu porażenia mózgowego, upośledzenia umysłowego i OCD. Najpierw rozpoczęto dwustronną stymulację pHyp, co przyniosło znaczną poprawę, ale trwającą tylko przez pierwsze trzy tygodnie. Modyfikacja parametrów stymulacji nie przyniosła efektu. Druga para elektrod została wszczepiona w obszar NAc. Po włączeniu wszystkich czterech elektrod zaobserwowano całkowite ustąpienie agresywnych zachowań, znaczną redukcję objawów OCD i lęku oraz znaczną poprawę funkcjonowania społecznego i jakości życia pacjentki.

9. Inne zaburzenia psychiczne

Obecnie dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii DBS w innych zaburzeniach psychicznych, w tym w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD), schizofrenii i zaburzeniu stresowym pourazowym (PTSD). Opierając się na dostępnych opisanych przypadkach terapii DBS przeprowadzonych w ChAD, Gippert i wsp. [80] doszli do wniosku, że korzyści z leczenia były porównywalne do efektów uzyskiwanych u pacjentów z MDD pod względem remisji epizodów depresyjnych. Epizody maniakalne lub hipomaniakalne mogą pojawić się w przebiegu DBS (ale obserwowane są również u pacjentów z MDD) i szybko odpowiadają na zmianę parametrów stymulacji [80].

Niedawno opublikowano opis przypadku (będącego częścią większego badania wczesnej fazy) udanej dwustronnej stymulacji NAc u pacjenta z rozpoznaną schizofrenią oporną na leczenie. Po jedenastu miesiącach leczenia zaobserwowano stabilną poprawę, zarówno w zakresie objawów pozytywnych, jak i negatywnych, a następnie istotną zmianę funkcjonowania i jakości życia [81].

Odnotowano pojedynczy przypadek terapii opornego na leczenie PTSD leczonego obustronną stymulacją podstawno-bocznej części ciała migdałowatego, również w ramach niedawno rozpoczętego badania wczesnej fazy. Po ośmiu miesiącach stymulacji zaobserwowano znaczną redukcję objawów, w tym częstotliwości występowania

koszmarów sennych, bezsenności i lęku. Stwierdzono również wycofanie epizodów dysocjacyjnych i lepszą tolerancję ekspozycji na bodźce przypominające traumę [82].

10. Wnioski

Powyższe doniesienia sugerują, że DBS we właściwie dobranej lokalizacji może przyczynić się do znacznej poprawy klinicznej w wielu różnych zaburzeniach psychicznych, szczególnie w grupie pacjentów z OCD, bardzo często opornych na inne metody leczenia. Konieczne są jednak dalsze badania, aby można było określić kliniczną przydatność tej metody. Obecnie w Polsce istnieją ośrodki zajmujące się zastosowaniem DBS w zaburzeniach psychicznych – doświadczeniem w tym zakresie dysponują 10 Wojskowy Szpital Kliniczny w Bydgoszczy oraz Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu wraz z Uniwersyteckim Szpitalem Klinicznym. Aktualnie planowane jest wieloośrodkowe badanie dotyczące zastosowania DBS u pacjentów z depresją nawracającą (MDD) oporną na leczenie.

Piśmiennictwo

1. Bekthereva NP, Grachev KV, Orlova AN, Iatsuk SL. *Utilisation of multiple electrodes implanted in the subcortical structure of the human brain for the treatment of hyperkinesia*. Zh. Nevropatol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova. 1963; 63: 3–8.
2. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease*. Appl. Neurophysiol. 1987; 50(1–6): 344–346.
3. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E i wsp. *Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders*. J. Neurosurg. 1996; 84(2): 203–214.
4. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K i wsp. *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N. Engl. J. Med. 2006; 355(9): 896–908.
5. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL. *History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation*. JAMA Neurol. 2013; 70(2): 163–171.
6. 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. 1999; 354(9189): 1526. Doi: 10.1016/S0140-6736(99)02376-4.
7. Clair A, Haynes W, Mallet L. *Recent advances in deep brain stimulation in psychiatric disorders*. F1000Res. 2018; 7: F1000 Faulty Rev-699. Doi: 10.12688/f1000research.14187.1.
8. FDA. *Humanitarian Device Exemption (HDE): Deep brain stimulator for OCD*, US Food and Drug Administration; 2009 n.d. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfhde/hde.cfm?id=H050003> (dostęp: 4.08.2018).
9. Kohl S, Baldermann JC. *Progress and challenges in deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder*. Pharmacol. Ther. 2018; 186: 168–175. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.011.
10. 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: 1–16. Doi: 10.1371/journal.pone.0133591.

11. Haq IU, Foote KD, Goodman WG, Wu SS, Sudhyadhom A, Ricciuti N i wsp. *Smile and laughter induction and intraoperative predictors of response to deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder*. 2012; 54(Suppl 1): S247–255. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.009.Smile.
12. Beszlej J, Tabakow P. *O stymulowaniu mózgu i możliwościach neurochirurgii funkcjonalnej*. W: Rymaszewska J, Dudek D. red. *Psychiatria w medycynie. Dialogi interdyscyplinarne*, t. 2. Wrocław: Medical Education; 2017. S. 185–214.
13. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C i wsp. *Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation*. *Lancet*. 2002; 360(9342): 1302–1304.
14. Fontaine D, Mattei V, Borg M, Langsdorff von D, Magnie M-N, Chanalet S i wsp. *Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report*. *J. Neurosurg*. 2004; 100(6): 1084–1086. Doi: 10.3171/jns.2004.100.6.1084.
15. Mulders AEP, Plantinga BR, Schruers K, Duits A, Janssen MLF, Ackermans L i wsp. *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Neuroanatomical and pathophysiological considerations*. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2016; 26(12): 1909–1919. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.011.
16. Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. *Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder*. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21(9): 1272–1280. Doi: 10.1038/mp.2015.124.
17. Raymaekers S, Vansteelandt K, Luyten L, Bervoets C, Demyttenaere K, Gabriëls L i wsp. *Long-term electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder*. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22(6): 931–934. Doi:10.1038/mp.2016.124.
18. Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salin 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. Doi: 10.1016/j.wneu.2012.07.010.
19. Coenen VA, Schlaepfer TE, Goll P, Reinacher PC, Voderholzer U, Tebartz van Elst L i wsp. *The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder*. *CNS Spectr*. 2017; 22(3): 282–289. Doi: 10.1017/S1092852916000286.
20. Haan de S, Rietveld E, Stokhof M, Denys D. *Effects of deep brain stimulation on the lived experience of obsessive-compulsive disorder patients: In-depth interviews with 18 patients*. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0135524. Doi: 10.1371/journal.pone.0135524.
21. Mantione M, Nieman DH, Figeo M, Denys D. *Cognitive-behavioural therapy augments the effects of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder*. *Psychol. Med*. 2014; 44(16): 3515–3522. Doi: 10.1017/S0033291714000956.
22. Naesström M, Blomstedt P, Bodlund O. *A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder*. *Nord. J. Psychiatry*. 2016; 70(7): 483–491. Doi: 10.3109/08039488.2016.1162846.
23. Ramirez-Zamora A, Giordano JJ, Gunduz A, Brown P, Sanchez JC, Foote KD i wsp. *Evolving applications, technological challenges and future opportunities in neuromodulation: Proceedings of the fifth annual deep brain stimulation think tank*. *Front. Neurosci*. 2018; 11: 734. Doi: 10.3389/fnins.2017.00734.
24. Schlaepfer TE, Bewernick BH. *Deep brain stimulation for major depression*. *Handb. Clin. Neurol*. 2013; 116: 235–243. Doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00018-8.
25. Zhang C, Li D, Jin H, Zeljic K, Sun B. *Target-specific deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for the treatment of neuropsychiatric disease*. *Ann. Transl. Med*. 2017; 5(20): 402. Doi: 10.21037/atm.2017.07.13.

26. 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. Doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.028.
27. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP i wsp. *A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry. 78(4): 240–248. Doi: 10.1016/j.biopsych.2014.11.023.
28. Widge AS, Malone DA Jr, Dougherty DD. *Closing the loop on deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Front. Neurosci. 2018; 12: 175. Doi: 10.3389/fnins.2018.00175.
29. Mayberg HS. *Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression*. J. Clin. Invest. 2009; 119(4): 717–725. Doi: 10.1172/JCI38454.
30. Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH, Taylor SF, Whitworth LA, McClintock S i wsp. *Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: A multisite, randomised, sham-controlled trial*. Lancet Psychiatry. 2017; 4(11): 839–849. Doi: 10.1016/S2215-0366(17)30371-1.
31. Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, Kolivakis TT i wsp. *A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. J. Neurosurg. 2012; 116(2): 315–322.
32. Fenoy AJ, Schulz PE, Selvaraj S, Burrows CL, Zunta-Soares G, Durkin K i wsp. *A longitudinal study on deep brain stimulation of the medial forebrain bundle for treatment-resistant depression*. Transl. Psychiatry. 2018; 8(1): 111. Doi: 10.1038/s41398-018-0160-4.
33. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA. *Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression*. Biol. Psychiatry. 2013; 73(12): 1204–1212. Doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.034.
34. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N i wsp. *Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression*. Neuropsychopharmacology. 2008; 33(2): 368–377. Doi: 10.1038/sj.npp.1301408.
35. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, Herrmann N, Mayberg HS, Hevenor S i wsp. *Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe*. Arch. Gen. Psychiatry. 2005; 62(11): 1228–1236. Doi: 10.1001/archpsyc.62.11.1228.
36. Van Dijk A, Klompmaakers AA, Feenstra MG, Denys D. *Deep brain stimulation of the accumbens increases dopamine, serotonin, and noradrenaline in the prefrontal cortex*. J. Neurochem. 2012; 123(6): 897–903. Doi: 10.1111/jnc.12054.
37. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B i wsp. *Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry. 2010; 67(2): 110–116. Doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.013.
38. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barocas A i wsp. *Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression*. Arch. Gen. Psychiatry. 2012; 69(2): 150–158. Doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1456.
39. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN i wsp. *Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry. 2009; 65(4): 267–275. Doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.029.
40. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, Gall von CC, Haberkorn U, Unterberg AW i wsp. *Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient*. Biol. Psychiatry. 2010; 67(2): e9–e11. Doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.027.

41. Cheung MY, Shahed J, Jankovic J. *Malignant Tourette syndrome*. *Mov. Disord.* 2007; 22(12): 1743–1750.
42. Akbarian-Tefaghi L, Zrinzo L, Foltynie T. *The use of deep brain stimulation in Tourette syndrome*. *Brain Sci.* 2016; 6(3): E35. Doi: 10.3390/brainsci6030035.
43. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, Becker I, Timmermann L, Jessen F i wsp. *Deep brain stimulation for Tourette-syndrome: A systematic review and meta-analysis*. *Brain Stimul.* 2015; 9(2): 296–304. Doi: 10.1016/j.brs.2015.11.005.
44. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, Porta M, Servello D, Visser-Vandewalle V i wsp. *Tourette syndrome deep brain stimulation: A review and updated recommendations*. *Mov. Disord.* 2015; 30(4): 448–471.
45. Welter ML, Houeto JL, Thobois S, Bataille B, Guenot M, Worbe Y i wsp. *Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: A randomised, double-blind, controlled trial*. *Lancet Neurol.* 2017; 16(8): 610–618. Doi: 10.1016/S1474-4422(17)30160-6.
46. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P i wsp. *Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome*. *Arch. Neurol.* 2008; 65(7): 952–957. Doi: 10.1001/archneur.65.7.952.
47. Kefalopoulou Z, Zrinzo L, Jahanshahi M, Candelario J, Milabo C, Beigi M i wsp. *Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: A double-blind, randomised crossover trial*. *Lancet Neurol.* 2015; 14(6): 595–605. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)00008-3.
48. Müller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, Dehning S, Porta M, Robertson MM i wsp. *European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: Deep brain stimulation*. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2011; 20(4): 209–217.
49. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, Kuyck van K, Gabriëls L, Lin G i wsp. *Deep-brain stimulation for anorexia nervosa*. *World Neurosurg.* 2013; 80(3–4): S29.e1–10. Doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.039.
50. Wang J, Chang C, Geng N, Wang X, Gao G. *Treatment of intractable anorexia nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery*. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2013; 91(6): 364–372. Doi: 10.1159/000348278.
51. McLaughlin NC, Didie ER, Machado AG, Haber SN, Eskandar EN, Greenberg BD. *Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder*. *Biol. Psychiatry.* 2013; 73(9): e29–31. Doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.015.
52. Zhang HW, Li DY, Zhao J, Guan YH, Sun BM, Zuo CT. *Metabolic imaging of deep brain stimulation in anorexia nervosa*. *Soc. Nucl. Med.* 2012; 38(12): 943–948.
53. Israël M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot AF. *Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder*. *Biol. Psychiatry.* 2010; 67(9): e53–54. Doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.016.
54. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, Hamani C, Carter JC, Norwood SJ i wsp. *Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: A phase 1 pilot trial*. *Lancet.* 2013; 381(9875): 1361–1370. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)62188-6.
55. Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P i wsp. *Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial*. *Lancet Psychiatry.* 2017; 4(4): 285–294. Doi: 10.1016/S2215-0366(17)30076-7.
56. Zhou H, Xu J, Jiang J. *Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: A case report*. *Biol. Psychiatry.* 2011; 69(11): e41–42. Doi: 10.1016/j.biopsych.2011.02.012.

57. Valencia-Alfonso CE, Luigjes J, Smolders R, Cohen MX, Levar N, Mazaheri A i wsp. *Effective deep brain stimulation in heroin addiction: A case report with complementary intracranial electroencephalogram*. Biol. Psychiatry. 2012; 71(8): e35–37. Doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.013.
58. Chen L, Li N, Ge S, Lozano AM, Lee DJ, Yang C i wsp. *Long-term results after deep brain stimulation of nucleus accumbens and the anterior limb of the internal capsule for preventing heroin relapse: An open-label pilot study*. Brain Stimul. 2018; 12(1): 175–183. Doi: 10.1016/j.brs.2018.09.006.
59. Voges J, Müller U, Bogerts B, Münte T, Heinze HJ. *Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction*. World Neurosurg. 2013; 80(3–4): S28.e21–31. Doi: 10.1016/j.wneu.2012.07.011.
60. Müller UJ, Sturm V, Voges J, Heinze HJ, Galazky I, Heldmann M i wsp. *Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: First experience with three cases*. Pharmacopsychiatry. 2009; 42(6): 288–291. Doi: 10.1055/s-0029-1233489.
61. Mantione M, Brink van de W, Schuurman PR, Denys D. *Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: Therapeutic and research implications: Case report*. Neurosurgery. 2010; 66(1): E218. Doi: 10.1227/01.NEU.0000360570.40339.64.
62. Kuhn J, Bauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH i wsp. *Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens*. Eur. Addict. Res. 2009; 15(4): 196–201. Doi: 10.1159/000228930.
63. Gonçalves-Ferreira A, Couto do FS, Rainha Campos A, Lucas Neto LP, Gonçalves-Ferreira D, Teixeira J. *Deep brain stimulation for refractory cocaine dependence*. Biol. Psychiatry. 2016; 79(11): e87–89. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.06.023.
64. Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, Gruendler T, Ullsperger M, Bartsch C i wsp. *Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia*. Mol. Psychiatry. 2015; 20(3): 353–360. Doi: 10.1038/mp.2014.32.
65. Kuhn J, Hardenacke K, Shubina E, Lenartz D, Visser-Vandewalle V, Zilles K i wsp. *Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in early stage of Alzheimer's dementia*. Brain Stimul. 2015; 8(4): 838–839. Doi: 10.1016/j.brs.2015.04.002.
66. Hardenacke K, Hashemiyoon R, Visser-Vandewalle V, Zapf A, Freund HJ, Sturm V i wsp. *Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia: Potential predictors of cognitive change and results of a long-term follow-up in eight patients*. Brain Stimul. 2016; 9(5): 799–800. Doi: 10.1016/j.brs.2016.05.013.
67. Baldermann JC, Hardenacke K, Hu X, Köster P, Horn A, Freund HJ i wsp. *Neuroanatomical characteristics associated with response to deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert for Alzheimer's disease*. Neuromodulation. 2018; 21(2): 184–190. Doi: 10.1111/ner.12626.
68. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM i wsp. *Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation*. Ann. Neurol. 2008; 63(1): 119–123. Doi: 10.1002/ana.21295.
69. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R i wsp. *A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease*. Ann. Neurol. 2010; 68(4): 521–534. Doi: 10.1002/ana.22089.
70. Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Diaconescu AO, Workman CI i wsp. *Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease*. Arch. Neurol. 2012; 69(9): 1141–1148.
71. Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A, Lara M, Obuchi T, Laxton AW i wsp. *Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease*. Brain Stimul. 2015; 8(3): 645–654. Doi: 10.1016/j.brs.2014.11.020.

72. Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM, Leoutsakos JM, Munro C, Oh E i wsp. *A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease*. J. Alzheimers Dis. 2016; 54(2): 777–787. Doi: 10.3233/JAD-160017.
73. Leoutsakos JS, Yan H, Anderson WS, Asaad WF, Baltuch G, Burke A i wsp. *Deep brain stimulation targeting the fornix for mild Alzheimer dementia (the ADvance Trial): A two year follow-up including results of delayed activation*. J. Alzheimers Dis. 2018; 64(2): 597–606. Doi:10.3233/JAD-180121.
74. Sturm V, Fricke O, Bührle CP, Lenartz D, Maarouf M, Treuer H i wsp. *DBS in the basolateral amygdala improves symptoms of autism and related self-injurious behavior: A case report and hypothesis on the pathogenesis of the disorder*. Front. Hum. Neurosci. 2013; 6: 341. Doi: 10.3389/fnhum.2012.00341.
75. Taira T, Kobayashi T, Hori T. *Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with lesch-nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report*. J. Neurosurg. 2003; 98(2): 414–416. Doi: 10.3171/jns.2003.98.2.0414.
76. Franzini A, Marras C, Ferroli P, Bugiani O, Broggi G. *Stimulation of the posterior hypothalamus for medically intractable impulsive and violent behavior*. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2005; 83(2–3): 63–66.
77. Franzini A, Marras C, Tringali G, Leone M, Ferroli P, Bussone G i wsp. *Chronic high frequency stimulation of the posteromedial hypothalamus in facial pain syndromes and behaviour disorders*. Acta Neurochir. Suppl. 2007; 97(Pt 2): 399–406. Doi: 10.1007/978-3-211-33081-4-45.
78. Franzini A, Broggi G, Cordella R, Dones I, Messina G. *Deep-brain stimulation for aggressive and disruptive behavior*. World Neurosurg. 2013; 80(3–4): S29.e11–14. Doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.038.
79. Harat M, Rudaś M, Zieliński P, Birska J, Sokal P. *Deep brain stimulation in pathological aggression*. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2015; 93(5): 310–315. Doi: 10.1159/000431373.
80. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, Kayser S, Bräuer A, Coenen VA i wsp. *Deep brain stimulation for bipolar disorder – Review and outlook*. CNS Spectr. 2017; 22(3): 254–257. Doi: 10.1017/S1092852915000577.
81. Corripio I, Sarró S, McKenna PJ, Molet J, Álvarez E, Pomarol-Clotet E i wsp. *Clinical improvement in a treatment-resistant patient with schizophrenia treated with deep brain stimulation*. Biol. Psychiatry. 2016; 80(8): e69–70. Doi: 10.1016/j.biopsych.2016.03.1049.
82. Langevin JP, Koek RJ, Schwartz HN, Chen JWY, Sultzer DL, Mandelkern MA i wsp. *Deep brain stimulation of the basolateral amygdala for treatment-refractory posttraumatic stress disorder*. Biol. Psychiatry. 2016; 79(10): e82–e84. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.09.003.

Adres: Tomasz Wojciech Wieczorek
Katedra i Klinika Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-367 Wrocław, wyb. Pasteura 10
e-mail: tomasz.wieczorek@student.umed.wroc.pl

Otrzymano: 28.10.2018
Zrecenzowano: 4.11.2018
Otrzymano po poprawie: 10.12.2018
Przyjęto do druku: 21.01.2019