

HLUBOKÁ MOZKOVÁ STIMULACE A JEJÍ VYUŽITÍ V LÉČBĚ DEPRESE

souborný článek

Radovan Příkryl
Tomáš Kašpárek

Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz

SOUHRN

**Příkryl R, Kašpárek T. Hluboká moz-
ková stimulace a její využití v léčbě
deprese**

Hluboká mozková stimulace je založe-
na na principu stimulace příslušných
mozkových oblastí prostřednictvím do
mozku implantovaných elektrod spo-
jených se stimulatorem, který generuje
pulzy elektrického napětí. Hluboká moz-
ková stimulace má mnoho let uplatnění
zejména v léčbě Parkinsonovy nemoci,
novými indikacemi se jeví být farmako-
rezistentní deprese. Dosud však nebyla
realizována žádná dvojité zaslepená stu-
die, která by ověřila účinnost hluboké
mozkové stimulace v akutní léčbě de-
prese. Dosud největší studií je otevřené
sledování dvaceti pacientů s farmakore-
zistentní depresí. Za půl roku stimulace
dvě třetiny pacientů vykázaly odpověď
na léčbu a třetina dosáhla remise. Závaž-
né nežádoucí účinky hluboké mozkové
stimulace souvisí hlavně s implantací
elektrod a stimulatoru. Jde o bolest, in-
trakraniální nebo subkutánní krvácení,
infekci operační rány či celkové poope-
rační komplikace. Hluboká mozková
stimulace může představovat léčebnou
alternativu pro pacienty s farmakorezis-
tentní depresí, u nichž selhaly dosavadní
léčebné postupy včetně jiných neuro-
stimulačních metod. V současnosti však
jde o metodu zcela experimentální, jejíž
účinnost a bezpečnost je třeba ověřit ve
studiích s větším počtem pacientů.

Klíčová slova: DBS, deprese, farmako-
rezistence, hluboká mozková stimulace,
léčba.

SUMMARY

**Příkryl R, Kašpárek T. Deep brain sti-
mulation utilization in treatment of
depression**

Deep brain stimulation is based on the
principle of stimulation of respective brain
areas through brain-implanted electrodes
connected with the stimulator which ge-
nerates electric voltage pulses. For many
years now the deep brain stimulation has
been used in the treatment of Parkinson
disease and new indications appear to be
pharmaco-resistant depressions. Howe-
ver, no double-blind study has been car-
ried out so far to verify effectiveness of
deep brain stimulation in the treatment of
acute depression. The largest study so far
has been an open follow-up of twenty pa-
tients with pharmaco-resistant depressi-
on. After 6-month stimulation two thirds
of patients demonstrated response to the
treatment and one third of patients achie-
ved remission. Serious adverse events as-
sociated with deep brain stimulation are
connected particularly with the implanta-
tion of electrodes and stimulator. They in-
clude pain, intracranial or subcutaneous
bleeding, infection of operating wound
or overall postoperative complications.
Deep brain stimulation may represent
a treatment alternative for patients with
pharmaco-resistant depression where
existing treatment procedures including
other neuro-stimulation methods have
so far failed. However, at the moment it
is an entirely experimental method whose
efficacy and safety need to be verified in
studies with a larger number of patients.

Key words: DBS, depression, pharmaco-
resistance, deep brain stimulation, treatment.

Tato práce byla podpořena vý-
zkumným záměrem Ministerstva
školy, mládeže a tělovýchovy ČR
MSM0021622404 a grantem IGA
MZ ČR číslo 9890-4.

Farmakorezistentní deprese představuje značnou zátěž obyvatel nejen z pohledu zdravotního, ale i sociálně ekonomického. Z celosvětového hlediska představuje deprese jednu z největších zdravotních zátěží obyvatel vůbec.¹¹ Dle některých ukazatelů postihuje farmakorezistentní deprese až dvě pětiny pacientů s tímto onemocněním. Jelikož farmakologická léčba deprese má své limity, novou naději představují neurostimulační techniky mozku. Mezi ně řadíme vedle elektrokonvulzivní léčby i tzv. nové neurostimulační metody mozku. Zatímco elektrokonvulzivní léčba své místo v léčbě deprese prokázala dostatečně, nové způsoby stimulace mozku pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace nebo vagové stimulace jsou považovány za nadějně a postupně se rozšiřuje také jejich využití v podmínkách běžné klinické praxe. Hluboká mozková stimulace (DBS: deep brain stimulation) je další metodou, která se řadí mezi moderní neurostimulační techniky mozku a jejíž ambicí je uplatnit se v léčbě farmakorezistentních forem psychiatrických onemocnění.

HLUBOKÁ MOZKOVÁ STIMULACE: STRUČNÝ POPIS METODY

Hluboká mozková stimulace je založena na principu přímé stimulace příslušných mozkových oblastí prostřednictvím do mozku implantovaných elektrod spojených se stimulatorem, který generuje pulzy elektrického napětí. Implantace elektrod vyžaduje neurochirurgický zákrok, který je prováděn stereotakticky za kontroly magnetickou rezonancí. Implantované elektrody jsou spojeny se stimulatorem, který je podobně jako kardiostimulátor nebo generátor pulzů vagové stimulace umístěn do podklíčkové oblasti hrudníku (obr. 1). Neurochirurgický zákrok absoluuje pacient v bdělém stavu, což umožňuje jeho aktivní spolupráci při zavádění elektrod. Stimulátor se aktivuje až za týden nebo dva po implantaci elektrod, aby se dostatečně resorboval edém v okolí elektrod a zhojily se operační rány na hlavě a v podklíčkové oblasti. Stimulátor pomocí elektrod zajišťuje trvalou elektrickou stimulaci cílových mozkových struktur. Současné přístroje hluboké mozkové stimulace technicky vycházejí z modelů konce osmdesátých let minulého století, kdy tato metoda začala být používána v neurologii.⁶ Hluboká mozková stimulace má mnoho let uplatnění v léčbě Parkinsonovy nemoci nebo



Obr. 1. Pacient s implantovaným generátorem elektrických pulzů umožňujícím přímou stimulaci cílových mozkových struktur

esenciálního třesu, kde stimulace subthalamického jádra vede ke zmírnění třesu a svalové ztuhlosti. Její využití je v současnosti kromě neurologie rozšiřováno i na psychiatrická onemocnění, jako jsou zejména farmakorezistentní formy obsedantně-kompulzivní poruchy nebo deprese. Hluboká mozková stimulace je schválena pro léčbu obsedantně-kompulzivní poruchy, v léčbě deprese se jedná o experimentální metodu, která zatím nemá uplatnění v běžné klinické praxi.

TEORETICKÉ VÝCHODISKO ÚČINNOSTI HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE V LÉČBĚ DEPRESE

Do současnosti byly v léčbě deprese stimulovány tři různé cílové struktury mozku, nicméně jasný konsensus nevhodnější oblasti zatím stanoven nebyl. Nejvíce byl prověřován subkalózní cingulární gyrus odpovídající Broadmannově areji 25.^{4,8,12} Teoretickým východiskem zvolení této oblasti pro neurostimulaci jsou nálezy z funkčních zobrazovacích metod mozku, které ukazují souvislosti mezi smutkem u zdravých dobrovolníků a zvýšenou aktivací Broadmannovy arey 25. Také u pacientů, u nichž dochází ke zmírnění příznaků deprese vlivem antidepressivní léčby, nastává úbytek aktivace v této oblasti mozku.⁷ Stejný efekt byl pozorován i po elektrokonvulzivní léčbě. Subkalózní cingulární gyrus má četné spoje s mozkovým kmenem, hypotalamem, inzulou, orbitofrontálním, mediálním prefrontálním a cingulárním kortexem, což jsou struktury začleněné do neuronálních okruhů podílejících se na regulaci nálady.⁸ Mezi další kandidátní oblasti patří nucleus accumbens¹³ a přední striatum.⁵ Jde o struktury mozku, anatomicky i funkčně vzájemně související, začleněné do mezolimbických a mezokortikálních dopaminergních mozkových drah, které modulují anhedonii, jež je považována za klíčový příznak depresivního syndromu.

Dle původních představ byl antidepressivní efekt hluboké mozkové stimulace dán trvalou elektrickou stimulací mozku, která vede k následné inaktivaci hyperexcitabilních iontových kanálů.² Dle současného pohledu se však právě zvýšená excitabilita axonálních zakončení podílí na vlastním terapeutickém efektu hluboké mozkové stimulace.⁹

ÚČINNOST HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE V AKUTNÍ LÉČBĚ DEPRESE

Dosud nebyla provedena dvojité zaslepená studie, která by ověřila účinnost hluboké mozkové stimulace v akutní léčbě deprese. Dosud největší studií je otevřené sledování dvaceti pacientů s farmakorezistentní depresí po dobu roku od implantace hluboké mozkové stimulace.⁴ Za půl roku 60 % pacientů vykázalo odpověď na léčbu (alespoň 50% redukce celkového skóre Hamiltonovy škály deprese) a 35 % dosáhlo remise (skóre Hamiltonovy škály deprese sedm a méně), která zůstala stabilní i po další půlrok léčby. Na konci ročního sledování celkově 55 % pacientů splnilo

kritéria pro odpověď na léčbu. Výsledky studie se shodují nejen se závěrem pionýrské práce využívající hlubokou mozkovou stimulaci u šesti pacientů s farmakorezistentní depresí,⁸ ale také s aktuálně publikovanou prací, která našla míru 50% odpovědi na léčbu hlubokou stimulací.⁵ S výjimkou této práce, která stimulovala centrální capsulu a přední striatum, předchozí stimulovaly subkalózní cingulární kortex. Odpověď na léčbu byla provázena poklesem mozkové perfúze, a to nejen cingulárního kortexu, ale i mediálního frontálního kortexu, a vzestupem prokrvení dorzálního prefrontálního a parietálního kortexu.⁸

ÚČINNOST HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE V PREVENCI RELAPSŮ DEPRESE

Studie zabývající se speciálně rolí hluboké mozkové stimulace v prevenci následných relapsů depresivních epizod nebyla dosud provedena. Je však známo, že pacienti, kteří měli časný profit ze stimulace subkalózního cingulárního gyru, zůstali i nadále respondery. Ovšem byly zaznamenány i oddálené odpovědi na stimulační léčbu s latencí půl roku po implantaci. Také potom byla hluboká mozková stimulace úspěšná v prevenci dalších epizod deprese. Z kazuistických sdělení navíc vyplývá, že pokud se stimulace vypne nebo se sníží její intenzita vybitím kapacity baterií, dochází k návratu deprese. Po opětovném uvedení stimulace do chodu však deprese opět mizí.³

PREDIKCE ODPOVĚDI NA HLUBOKOU MOZKOVOU STIMULACI

Dosud nejsou známe žádné demografické či klinické charakteristiky, které by byly spojeny s dobrou terapeutickou odpovědí na hlubokou mozkovou stimulaci. K zodpovězení této otázky bude třeba provedení studie s vyšším počtem pacientů, ideálně za současného využití funkčních neurovizuálních metod.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY SOUVISEJÍCÍ S HLUBOKOU MOZKOVOU STIMULACÍ

Závažné nežádoucí účinky jsou spojeny zejména s implantací elektrod a stimulatoru. Jedná se o bolestivé stavy, intrakraniální nebo subkutánní krvácení, infekci operační rány či celkové pooperační komplikace.⁴ V průběhu stimulační léčby byly zaznamenány hypomanické epizody, a to u pacientů bez ohledu na historii bipolární afektivní poruchy. Nejednalo se však o plně rozvinuté epizody hypomanie, nýbrž o stavy euforie trvající několik hodin, maximálně dnů. Vymizení bylo poté spontánní či dáno úpravou stimulačních parametrů.⁵ Neuropsychologické vyšetření neprokázalo u šesti pacientů se stimulací subkalózního cingulárního gyru narušení kognitivních funkcí v průběhu roční léčby.¹⁰

Nejvíce zkušeností s nežádoucími účinky hluboké mozkové stimulace pochází z metaanalýzy zahrnující období deseti let léčby Parkinsonovy nemoci, tardivních dyskinezií a esenciálního tremoru.¹ Mezi zajímavá zjištění patřilo, že prevalence deprese mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí léčených hlubokou mozkovou stimulací byla nižší (2–4%) než u pacientů s Parkinsonovou nemocí bez stimulační léčby. Naopak počet sebevražedných pokusů byl vyšší u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených hlubokou mozkovou stimulací oproti pacientům s Parkinsonovou nemocí léčených pouze farmaky nebo oproti zdravé populaci.¹ I když výskyt nežádoucích účinků je ve studiích s depresí podobný jako ve větších studiích s Parkinsonovou nemocí nebo tardivními dyskinezemi, přímé srovnání není možné pro užitá různá stimulační místa, ale také pro poměrně jednoznačně degenerativní průběh neurologických onemocnění oproti depresi.³

KOMBINACE HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE S JINOU ANTIDEPRESIVNÍ LÉČBOU

Cílem dosud publikované, největší otevřené studie v léčbě farmakorezistentní deprese bylo neměnit současně podávanou antidepressivní farmakoterapii. Není proto nic známo o případné rozdílné účinnosti hluboké mozkové stimulace v monoterapii nebo při kombinaci s antidepressivy. Z otevřené studie však také vyplývá, že rok po implantaci hluboké mozkové stimulace byla denní dávka antidepressiva snížena, a u poloviny pacientů byla antidepressiva vysazena dokonce úplně.⁴ Přesto s ohledem na dosavadní znalosti nelze v současnosti doporučit hlubokou mozkovou stimulaci jako monoterapii u pacientů s farmakorezistentní depresí.

ZÁVĚR

Hluboká mozková stimulace může představovat léčebnou alternativu pro pacienty s farmakorezistentní depresí, u nichž selhaly dosavadní léčebné postupy včetně jiných neurostimulačních metod. V současnosti se však jedná o metodu zcela experimentální, jejíž účinnost a bezpečnost je třeba ověřit ve studiích s větším počtem pacientů. Přípravovaná mezinárodní, multicentrická studie s cílem ověřit efektivitu hluboké mozkové stimulace v léčbě farmakorezistentní deprese zvažuje otevření jednoho centra také v České republice, a to na Psychiatrické klinice LF MU a FN v Brně. Toto pracoviště bylo vybráno jednak z důvodu dostatečně kvalitní erudice personálu s moderními neurostimulačními technikami (repetitivní transkraniální magnetická stimulace, vagová stimulace) a jednak pro bohaté zkušenosti s hlubokou mozkovou stimulací včetně její implantace na 1. neurologické klinice a Neurochirurgické klinice LF a FN U Sv. Anny v Brně, které s Psychiatrickou klinikou LF MU a FN Brno úzce spolupracují v rámci neurovědního výzkumného programu. Lze tedy doufat, že také v České republice bude moci být hluboká mozková stimulace nabídnuta jako léčebná alternativa pacientům s farmakorezistentní depresí.

LITERATURA

1. Appleby BS, Duggan PS, Regenberga A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; 22: 1722–1728.
2. Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 275–288.
3. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009; 117: 44–53.
4. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 461–467.
5. Malone Jr, DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, Rauch SL, Rasmussen SA, Machado AG, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulkowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD. Deep brain stimulation of the central capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 267–275.
6. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 174–181.
7. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; 65: 193–207.
8. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–660.
9. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Geoff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1239–1248.
10. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, Kennedy SH. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *J Nerv Ment Dis* 2008; 196: 405–410.
11. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436–1442.
12. Neimat JS, Hamani C, Giacobbe P, Merskey H, Kennedy SH, Mayberg HS, Lozano AM. Neural stimulation successfully treats depression in patients with prior ablative cingulotomy. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 687–693.
13. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodessa D, Axmacher N, Joe AY, Kreft M, Lenartz D, Strum V. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 368–377.

František Koukolík

LIDSTVÍ

Neuronální koreláty



Kniha navazuje na autorovo dílo *Sociální mozek* a je určena všem zájemcům o výsledky a směřování soudobé kognitivní a afektivní neurovědy – lékařům, psychologům, právníkům i filozofům. Zabývá se neuronálními a evolučními podklady mentalizace, sebeuvědomování, jazyka a praxe, osobnosti a inteligence, hudby, humoru,

rozdílů mezi ženským a mužským mozkiem, lásky a krásy, morálního, právního a ekonomického rozhodování, náboženství a spirituality.

O pochopení a popis lidství neboli nátury, lidské přirozenosti, se celé psané dějiny pokoušejí filozofové většiny škol, teologové snad všech náboženství a s nimi řada umělců. Teprve později se s ním začali trápit historici i lékaři a spolu s evolucionisty i sociologové a psychologové. Kognitivní, afektivní a sociální neurověda jsou na této cestě nejmladší. Tato knížka ve třinácti kapitolách popisuje, co dělá člověka člověkem na úrovni funkčních systémů lidského mozku a jejich vztahů jak k zevnímu světu, tak k sobě vzájemně. Genové a buněčné ro-

viny stavby a činnosti mozku se nedotýká, zato přesahuje do psychologické a sociální roviny.

Mentalizace vypráví o tom, jak malé děti začínají poznávat, že druzí lidé nejsou věci a mají vlastní, přímo nerozlišitelné niterné stavy. Empatie nebo vcitování je další základní znak lidství. Kde v mozku je? A jak funguje? Možná, že čtenáře překvapí, jak blízko k sobě mají praxe a jazyk a jak se vyvíjely ruku v ruce. Kapitola o osobnosti říká, že přinejmenším dva základní rozměry pětirozměrového modelu mají neuronální korelát, což platí i pro model sedmizměrový. O hudbě se říká, že je jazykem andělů. Je hudba vedlejší výtvar evoluce, nebo je adaptací? Kde v mozku „sídlí“ hudba? Neuronální koreláty mají humor, mají je i rozdílů mezi ženským a mužským mozkiem.

Knížka je stručná, hutná a náročná. Není nutné číst hned vše. Je možné vracet se k jednotlivým experimentům a uvažovat o nich. Je dobré mít na mysli, že během několika let bude výklad mnoha skutečností odlišný. Vývoj kognitivní, afektivní a sociální neurovědy je mimořádně rychlý – se všemi riziky, která takovou rychlost doprovázejí.

290 Kč, Galén, 2010, 1. vydání, 257 s., černobíle, 145 × 190 mm, vázané