

Zastosowanie techniki głębokiej stymulacji mózgu w terapii opornych na leczenie chorób psychicznych

T.E. Schläpfer,^{1,2} S. Kayser¹

Nervenarzt 2010, 81:696–701

Od około 10 lat badany jest wpływ głębokiej stymulacji mózgu (deep brain stimulation, DBS) w leczeniu OCD i depresji. Nowością jest stosowanie DBS w zespole Tourette'a, jak również uzależnieniach, otępieniu i zaburzeniach lękowych. Najnowsze badania czynnościowe, strukturalne i molekularne doprowadziły do rozwoju nowych teorii na temat powstawania tych chorób jako dysfunkcji sieci neuronalnych zajmujących się opracowywaniem bodźców motywacyjnych i afektywnych. DBS umożliwia celowaną i z reguły odwracalną modulację tych sieci. Jak dotychczas występowanie objawów niepożądanych oceniane jest jako rzadkie. Na podstawie wstępnych wyników badań niekontrolowanych w odniesieniu do OCD i depresji opornych na leczenie istnieją obiecujące przesłanki zgodnie wskazujące na skuteczność DBS w różnych obszarach mózgu. Ważne, aby wspierać konsekwentny, interdyscyplinarny i długotrwały rozwój projektów odpowiedzialnego stosowania DBS u pacjentów chorych psychicznie. Tylko w ten sposób, przypuszczalnie najbardziej interesujący rozwój metod terapeutycznych psychiatrii klinicznej ostatnich 20 lat będzie mógł być prowadzony bez przeszkód.

Słowa kluczowe: głęboka stymulacja mózgu, depresja oporna na leczenie, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, zespół Tourette'a, uzależnienia

Mimo znaczących postępów psycho- i farmakoterapii¹ depresji i OCD, w pewnej grupie chorych leczenie jest niedostatecznie skuteczne lub nieskuteczne. Na terapię nie odpowiada do jednej trzeciej chorych na zaburzenia depresyjne³ (zapadalność 20% w ciągu całego życia²). Zapadalność na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (obsessive-compulsive disorder, OCD) wynosi 2%; tylko u połowy chorych można uzyskać redukcję objawów o 40-60%, stosując psychoterapię behawioralną lub leczenie farmakologiczne.⁴ U pozostałych przebieg choroby jest często ciężki i przewlekły. Dlatego prowadzone są badania nowych, potencjalnie skutecznych metod terapii, w tym głębokiej stymulacji mózgu.

Imponujące i klinicznie istotnie działanie głębokiej stymulacji mózgu (deep brain stimulation, DBS) w leczeniu objawów choroby Parkinsona⁵ skłoniło do jej zastosowania w terapii opornych na leczenie chorób psychicznych. Najnowsze

badania czynnościowe, strukturalne i molekularne doprowadziły do powstania – podobnie jak w przypadku choroby Parkinsona – nowych teorii dotyczących rozwoju zarówno OCD,⁶ jak i depresji⁷ jako dysfunkcji sieci neuronalnych opracowujących bodźce motywacyjne i afektywne. DBS umożliwia celowaną i z reguły odwracalną modulację tych sieci. Od około 10 lat badane jest działanie DBS w OCD i depresji, nowością jest zastosowanie tej techniki w uzależnieniach, otępieniu i zaburzeniach lękowych.

Lekooporne zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W przeszłości chorych cierpiących na najcięższe, oporne na leczenie postaci zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego poddawano nieodwracalnym zabiegom neurochirurgicznym. W Skandynawii, Anglii, krajach Beneluksu i Stanach Zjedno-

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinikum Bonn

²Departments of Psychiatry and Mental Health, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Adres do korespondencji: Prof. Dr. T.E. Schläpfer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Niemcy.

E-mail: schlaepf@jhmi.edu

Konflikt interesów: brak.

czonych takie zabiegi są nadal stosowane. Najwięcej danych dotyczy skuteczności obustronnej przedniej kapsulotomii i przedniej cingulotomii. Aktualnie badane rejony mózgu, strategiczne dla DBS w leczeniu OCD (kolano przednie torebki wewnętrznej, jądro ogoniaste, jądro półleżące i jądro podwzgórzowe) zostały wytypowane na podstawie wyników leczenia chirurgicznego i diagnostyki obrazowej.

W tabeli 1 podsumowano wyniki wybranych badań: u przynajmniej 50% badanych uzyskano istotną klinicznie częściową poprawę objawów obsesji i kompulsji. W dłuższym okresie obserwacji uzyskano poprawę również objawów depresyjnych i lękowych występujących w ramach OCD.

Depresja oporna na leczenie

Leki stosowane w terapii depresji wpływają na układy neurochemiczne, w szczególności na neuroprzebieżność monoaminergiczną, w wielu rejonach mózgu, także w tych, które do tej pory nie były zaliczane do związanych z powstawaniem depresji. Możliwe że celowane i odwracalne interwencje modulujące konkretne obszary sieci neuronowej mózgu mogłyby być skuteczniejszą formą terapii chorych opornych na leczenie. Najważniejszą sprawą jest wytypowanie potencjalnie strategicznych rejonów dla DBS w chorobach psychicznych. Rejony te były i są wybierane na podstawie wiedzy uzyskanej z czynnościowych badań obrazowych, jak również ogólnej koncepcji patofizjologii zaburzeń psychicznych. Jest oczywiste, że objawy choroby nie są spowodowane wyłącznie jedną patologią określonego obszaru, ale są również wynikiem złożonych interakcji wielu obszarów sieci neuronowej mózgu. Niektóre z wybranych rejonów strategicznych mózgu pozostają między sobą w ściślejszej zależności anatomicznej lub czynnościowej (sieci neuronalne), dlatego możliwe są krzyżowe oddziaływania między nimi, co może wyjaśniać działanie DBS na zupełnie różne obszary mózgu.

Dzięki najnowszym badaniom molekularnym i obrazowym neurobiologiczna teoria powstawania depresji jako wyłącznie zaburzenia przebieżności monoaminergicznego rozwinęła się do koncepcji zaburzenia sieci neuronowej opracowującej bodźce afektywne, której dysfunkcyjność może dotyczyć wielu różnych miejsc.⁷ Pierwszych obserwacji wskazujących, że DBS może być skuteczna również w zaburzeniach afektywnych dostarczyły badania z udziałem chorych leczonych ze wskazań neurologicznych lub z powodu OCD.⁸⁻¹⁰

Do tej pory opublikowane zostały serie przypadków obejmujących 10-20 chorych, u których badano rejony torebki wewnętrznej, podkolanową korę obręczy (pole Cg25 Brodmana) i jądro półleżące (rycina).¹¹⁻¹³ Opublikowane także opisy wszczęcia stymulatora w obszarze promienistości dolnego wzgórza,¹⁴ bocznej uzdeczki¹⁵ i gałki bladej wewnętrznej.¹⁶

Na podstawie wyników historycznych badań zmian i ich obserwowanego wpływu na nastrój w zaburzeniach kompulsyjnych wytypowano rejon kolanka przedniego torebki wewnętrznej. W badaniu z udziałem 15 chorych na depresję lekooporną stwierdzono 40% odpowiedzi na leczenie w okresie 6 miesięcy po wszczęciu stymulatora.²⁰ W innym badaniu oceniano DBS w obszarze podkolanowej kory obręczy (pole Cg25 Brodmana), opierając się na danych uzyskanych z PET (pozytonowa tomografia emisyjna), z których wynikało, że w depresji opornej na leczenie obszar ten jest patologicznie hiperaktywny, a rezultat kliniczny farmakoterapii i psychoterapii wiąże się ze zmniejszeniem aktywności metabolicznej w tym rejonie. Wykazano 60% odsetek odpowiedzi na leczenie w okresie 6 miesięcy po wszczęciu stymulatora.¹² Ponadto potwierdzeniem skuteczności terapii było obserwowane zmniejszenie patologicznie zwiększonego przepływu krwi w obszarze podkolanowej kory obręczy¹⁷ (tab. 2).

Wyniki czynnościowych badań obrazowych wskazują, że u chorych na depresję jądro półleżące, będące centralną strukturą systemu nagrody, jest dysfunkcyjne.¹⁸ Obustronna DBS w tym obszarze prowadziła do 50% odpowiedzi w depresji.¹¹ Dodatkowo w tej grupie chorych stwierdzono działanie przeciwłękowe i zmniejszenie nasilenia anhedonii.^{11,19} To, że w opisanych przypadkach uzyskano trwałe działanie przeciwdepresyjne, pozwala myśleć o DBS, jako o obiecującej formie terapii najcięższych przypadków depresji lekoopornej. Z pewnością badania nad DBS dostarczą również wiedzy na temat zaburzeń neurobiologicznych w tej chorobie (tab. 2).

Zespół Tourette'a

Na podstawie obserwacji, że neuroleptyki są skuteczne w zaburzeniach tikowych, uznano, że układ dopaminergiczny gra istotną rolę w powstawaniu objawów zespołu Tourette'a. W badaniach obrazowych wielokrotnie wykazano zmiany w rejonie

Tabela 1. Wybrane rejony strategiczne w głębokiej stymulacji mózgu w terapii lekoopornego zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego

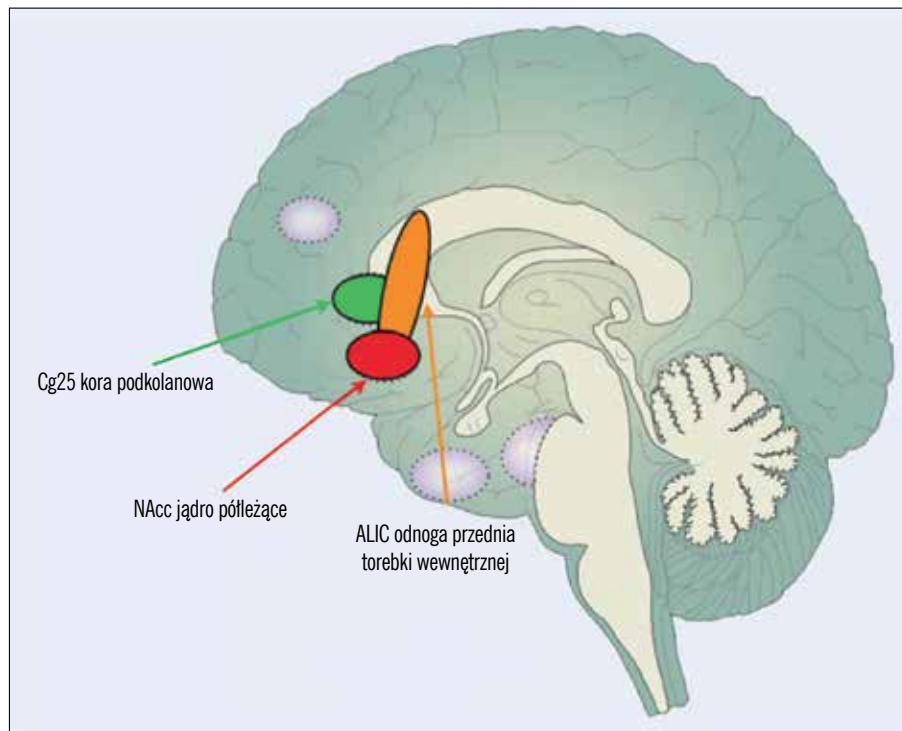
Rejon	Wyniki	Badanie
Torebka wewnętrzna	W ciągu roku u przynajmniej 50% chorych	Abelson i wsp. ³⁰
Jądro półleżące/jądro ogoniaste	opornych na leczenie wykazano	Greenberg i wsp. ³¹
Jądro podwzgórzowe	częściową poprawę	Mallet i wsp. ³²

brzusznego prążkowiec,²⁰ przy czym zaburzenia dotyczą prawdopodobnie również obszaru wzgórza i gałki bladej wewnętrznej, jako głównych struktur układu motorycznego. Dlatego do tej pory w zespole Tourette'a badano następujące potencjalnie strategiczne rejony dla DBS:

- jądro półleżące (prążkowiec brzuszny),
- gałka bladej wewnętrznej,
- wzgórze.

Wykazano poprawę w zakresie objawów tikowych średnio o 70% po zastosowaniu DBS w obszarze jąder wzgórza.²¹ Aktualne wyniki badań potwierdzają również skuteczność metody stymulacji jąder wzgórza w zespole Tourette'a, szczególnie jeżeli chodzi o objawy tikowe.^{22,23} W innym badaniu wykazano większą skuteczność stymulacji obszaru gałki bladej w porównaniu ze stymulacją wzgórza.²⁴

Rycina. Dotychczas zbadane rejony strategiczne zastosowania głębokiej stymulacji mózgu w depresji (źródło: autor)



Uzależnienia

Dopiero od niedawna badany jest wpływ DBS na uzależnienia. Jądro półleżące jest główną strukturą układu nagrody i oddziaływanie w tym obszarze mogłoby korzystnie wpływać na zachowanie osób uzależnionych. Niedawno opublikowano teoretyczne podstawy takiego zastosowania oraz pierwsze wyniki badań neurofizjologicznych i klinicznych.²⁵ Opisano również interesujące pojedyncze przypadki i wyniki dotyczące uzależnienia od alkoholu.^{26,27}

Działania niepożądane

Działania niepożądane DBS można podzielić na związane z wszczepieniem stymulatora i związane z samą stymulacją (tab. 3). Częstość ostrych działań niepożądanych nie powinna

być inna niż przy stosowaniu DBS ze wskazań neurologicznych (krwawienia 0,2-5%, zakażenia 2-25%). W przypadku stosowania DBS ze wskazań neurologicznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane związane ze stymulacją: parestezje, skurcze mięśni, dyzartria, diplopia, dysfunkcje układu wegetatywnego, nasilenie lęku, pobudzenie, hipomania.²⁸

Dotychczas w badaniach dotyczących stosowania DBS ze wskazań psychiatrycznych częstość udokumentowanych działań niepożądanych jest niewielka, a objawy podostre uznawane są za odwracalne po zmianie parametrów stymulacji. Należy jednak podkreślić, że ze wskazań psychiatrycznych DBS zastosowano jak dotychczas dopiero u około 100 chorych, co nie pozwala na oszacowanie całkowitej częstości działań niepożądanych.

Tabela 2. Dotychczas zbadane strategiczne rejony głębokiej stymulacji mózgu w terapii depresji odpornej na leczenie

Rejon	Hipoteza	Wyniki	Źródło
Jądro półleżące	Centralna struktura układu nagrody, anhedonia	50% odpowiedzi w ciągu roku po wszczepieniu stymulatora, wyraźne działanie przeciwłękowe i zmniejszenie anhedonii	Schläpfer i wsp. ¹⁹ Bewernick i wsp. ¹¹
Przednia część torebki wewnętrznej	Archiwalne badania zabiegów leżni, wpływ na nastrój w OCD	40% odpowiedzi w ciągu 6 miesięcy po wszczepieniu stymulatora	Malone i wsp. ¹³
Kora obręczy część podkorowa (pole Brodmana Cg25)	Nadaktywne w depresji odpornej na leczenie	60% odpowiedzi w ciągu 6 miesięcy po wszczepieniu stymulatora	Mayberg i wsp. ¹⁷ Lozano i wsp. ¹²

W badaniach dotyczących stosowania DBS w chorobach psychicznych wymagana jest konsekwentna rejestracja przypadków oraz staranna ich dokumentacja, w której umieszczone będą działania i zdarzenia niepożądane niezależnie od tego, czy wyniki zostaną opublikowane.²⁹

Szczegóły etyczne

U wielu chorych psychicznie zdolność podejmowania decyzji jest ograniczona; chorzy z otępieniem, depresją, OCD lub osoby po ciężkim urazie psychicznym mogą udzielać zbyt pochopnej zgody na nowatorskie procedury lecznicze. Dlatego lekarze muszą być wyjątkowo rozważni wobec pojawiającego się konfliktu interesów między celem naukowym a dobrem pacjenta, także wtedy, gdy zastosowanie DBS obiecuje wiele atrakcyjnych możliwości prowadzenia badań. Należy to szczególnie starannie ocenić podczas kwalifikacji chorych, u których nie wykorzystano jeszcze innych dostępnych metod leczenia. W przypadku chorych psychicznie, z depresją lub OCD wskazane jest przeprowadzenie diagnostyki i rozważnej oceny metody terapii przez doświadczonego psychiatrę, a nie wyłącznie wystawienie orzeczenia przez neurochirurga lub neurologa.

Zbyt mało wiemy o relacji między korzyścią a ryzykiem w przypadku wielu potencjalnych zastosowań DBS. Dlatego jeszcze istotniejsze wydaje się udzielenie choremu wyważonej i jak najbardziej rzetelnej informacji, takiej która nie rozbudzi wygórowanych nadziei. Lekarze często jako przykłady skuteczności terapii podają przypadki pacjentów, u których zastosowanie DBS doprowadziło do istotnej poprawy. O innych, u których wystąpiły komplikacje w postaci krwawienia lub zaburzeń mowy, wspomina się rzadziej.²⁹ Ponadto, ewentualną poprawę stanu pacjenta lub jakości jego życia należy oceniać nie tylko na podstawie kwestionariuszy i skal. Wielu chorych wcale nie czuje się lepiej, mimo że w jakiejś abstrakcyjnej skali odnotowano poprawę. Z doświadczeń w stosowaniu DBS w neurologii wiadomo, że mogą pojawić się takie problemy jak poczucie braku sensu, problemy w związku i za-

burzenia adaptacyjne.²⁸ Wszczepienie elektrod DBS jest znaczącą zmianą w życiu: nawet jeśli DBS łagodzi objawy choroby, pacjent jest zmuszony dostosować tryb życia do nowej sytuacji. Jeżeli z powodu braku oczekiwanej skuteczności stymulator zostanie wyłączony lub elektrody usunięte, sytuacja chorego nie wraca po prostu do stanu sprzed operacji. Zgodnie z wynikami aktualnych badań przynajmniej 5 z 10 chorych na depresję lub OCD nie doświadcza żadnej poprawy i oni w szczególności mogą odczuwać silne rozczarowanie. Zatem DBS być może jest neurobiologicznie – ale w żadnym wypadku nie psychologicznie – odwracalnym zabiegiem.

Powściągliwy i rozważny entuzjazm

DBS jest selektywnym i biologicznie odwracalnym zabiegiem mającym modulujący wpływ na dysfunkcyjnych sieci neuronowych, które mogą być przyczyną chorób psychicznych. Wyniki wstępnych, niekontrolowanych badań dotyczących opornych na leczenie przypadków OCD i depresji zawierają obiecujące przesłanki wskazujące zgodnie na wpływ DBS na różne obszary mózgu. Te wstępne wyniki są warte odnotowania z racji problemu chorych ze skrajną opornością na leczenie, czyli na przykład takich, którzy od 20 lub więcej lat cierpią na depresję mimo stosowania wszelkich możliwych interwencji terapeutycznych (psychoterapii, farmakoterapii, terapii elektrowstrząsowej). Godne uwagi jest ponadto, że pojawiła się nadzieja, że DBS będzie terapią dla tych właśnie najczęściej chorych, dotąd leczonych bez skutku. Po drugie z głęboką stymulacją mózgu wiążą się całkiem nowe perspektywy badań neurofizjologicznych tych chorób. Bardzo prawdopodobne, że takie badania przyczynią się do pogłębienia wiedzy na temat neurobiologii i tym samym staną się podstawą dla opracowania jeszcze skuteczniejszych metod terapii.

Przy całym entuzjazmie nie wolno jednak zapominać o krytycznym odniesieniu do rzeczywistości; do tej pory na całym świecie w badaniach nierandomizowanych uczestniczyło tylko około 100 chorych. Mimo że w przypadku znacznej oporności na leczenie czysty efekt placebo w DBS jest z pewnością mało prawdopodobny (dodatkowo w przypadku rocznej obserwacji), z pewnością w przyszłości zaistnieje potrzeba przeprowadzenia dużych wieloośrodkowych, starannie zaplanowanych badań, analogicznie do tych dotyczących stosowania DBS w chorobie Parkinsona. W przeciwieństwie do innych zabiegów z zastosowaniem stymulacji mózgu (przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, stymulacja nerwu błędnego), DBS pozwala na zastosowanie idealnej procedury oceniającej efekt placebo, gdyż chorzy z reguły nie są w stanie rozpoznać, czy stymulacja jest włączona, czy nie.

W lutym 2009 roku jedna z firm produkujących stymulatory DBS (Medtronic, Minneapolis) otrzymała od amerykańskiej FDA zgodę (humanitarian device exemption) na ich stosowanie u chorych z lekoopornym OCD. W ramach tej procedury pacjenci mogą być poddawani leczeniu DBS, mimo że nie ma

Tabela 3. Działania niepożądane głębokiej stymulacji mózgu stosowanej ze wskazań psychiatrycznych

Działania niepożądane leczenia chirurgicznego	Działania niepożądane stymulacji
Napady padaczkowe (1-3%)	Parastezje
Krwawienia (0,2-5%)	Skurcze mięśni
Zakażenia (2-25%), zwykle powierzchowne	Dyzartria
	Diplopia
	Dysfunkcja układu wegetatywnego
	Nasilenie lęku
	Pobudzenie
	Hipomania

jeszcze wystarczająco przekonywujących danych z badań na ten temat, ale producent nie może czerpać zysków z tego powodu. Co więcej, w 2009 roku dwaj producenci (Medtronic i St. Jude) w celu uzyskania rejestracji rozpoczęli duże ważne badania z zastosowaniem DBS w depresji. Należy ubolewać, że obecnie inicjatywa prowadzenia badań naukowych leży wyraźnie po stronie producentów, co wobec chęci zysku i gromadzenia potencjalnej wiedzy stanowi pewien problem. Należy życzyć sobie, by podobnie jak w przypadku stosowania DBS w chorobie Parkinsona,⁵ udało się zorganizować niezależne badania prowadzone przez akademickie środowisko naukowe.

Ze względu na rozwój nowych potencjalnych sposobów zastosowania DBS i kolejnych wskazań psychiatrycznych (uzależnienia, otępienie, zaburzenia odżywiania się, zaburzenia lękowe) celowa byłaby konsekwentna perspektywna i oficjalna rejestracja projektów badań, jak również pojedynczych przypadków, tak aby można uzyskać pewność, że w tej wrażliwej grupie pacjentów publikowane są nie tylko wyłącznie korzystne wyniki badań.²⁹

Najistotniejsze jest prawdopodobnie to, by wspierać konsekwentny, interdyscyplinarny i długotrwały rozwój projektów odpowiedzialnego stosowania DBS u chorych psychicznie. Tylko w ten sposób przypuszczalnie najbardziej interesujący rozwój metod terapeutycznych psychiatrii klinicznej ostatnich 20 lat będzie mógł być prowadzony bez przeszkód i nie będzie ograniczany przez niechcinnie pojawiające się wpływy koniunktury i interes producentów lub polityków.

Praktyczne podsumowanie

Na podstawie wstępnych badań terapeutyczne zastosowanie DBS w OCD i depresji jest oceniane jako obiecujące. Głęboka stymulacja mózgu mogłaby być nową metodą terapeutyczną w terapii najcięższych lekoopornych chorób psychicznych w przypadku, gdy dotychczas stosowane metody lecznicze nie skutkują. DBS jest procedurą z reguły odwracalną, parametry stymulacji mogą być indywidualnie dostosowywane dla każdego chorego. Dzięki DBS pojawiają się całkiem nowe perspektywy badań elektrofizjologicznych i molekularnych, które z dużym prawdopodobieństwem pogłębią wiedzę na temat neurobiologicznego podłoża chorób psychicznych i tym samym stworzą założenia do opracowania jeszcze skuteczniejszych metod leczenia. Decyzja o rozpoczęciu terapii z zastosowaniem DBS powinna mieć na uwadze istotne względy etyczne i być podejmowana wspólnie z chorym i jego bliskimi przez interdyscyplinarny zespół ekspertów. Tylko w ten sposób można zagwarantować, że prawdopodobnie bardzo obiecująca dla psychiatrii nowa metoda terapii chorych lekoopornych będzie rzetelnie rozwijana.

© Springer Medizin Verlag 2010. This article Die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation bei der Behandlung therapieresistenter psychiatrischer Erkrankungen by T.E. Schlaepfer, S. Kayser is translated and reproduced with permission from Springer.

Piśmiennictwo

- Mann JJ (2005) The medical management of depression. *N Engl J Med* 353: 1819–1834
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:593–602
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163:1905–1917
- Hollander E, Bienstock CA, Koran LM et al (2002) Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 63 (Suppl 6):20–29
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355:896–908
- Berlin HA, Hamilton H, Hollander E (2008) Experimental therapeutics for refractory obsessive-compulsive disorder: translational approaches and new somatic developments. *Mt Sinai J Med* 75:174–203
- Krishnan V, Nestler EJ (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455:894–902
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I et al (1999) Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 340:1476–1480
- Berney A, Vingerhoets F, Perrin A et al (2002) Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 59:1427–1429
- Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H et al (2003) Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. *Mov Disord* 18:1508–1516
- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A et al (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110–116
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P et al (2008) Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 64:461–467
- Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezaei AR et al (2009) Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267–275
- Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R et al (2005) A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 57:585–593; discussion
- Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P et al (2010) Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* 67:e9–e11
- Kosel M, Sturm V, Frick C et al (2007) Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* 41:801–8
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651–660
- Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ et al (2005) Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry* 62:1228–1236
- Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al (2008) Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33:368–377
- Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI et al (2003) Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology* 61:310–315
- Servello D, Porta M, Sassi M et al (2008) Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:
- Kuhn J, Lenartz D, Heuckmann J et al (2008) Deep brain stimulation of different anatomic structures in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *Klin Neurophysiol* 120:81–82
- Kuhn J, Lenartz D, Mai JK et al (2007) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* 254:963–965
- Welter ML, Mallet L, Houeto JL et al (2008) Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 65:952–957
- Heinze HJ, Heldmann M, Voges J et al (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosci* 3:22
- Kuhn J, Lenartz D, Huff W et al (2007) Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1152–1153
- Muller UJ, Sturm V, Voges J et al (2009) Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry* 42:288–291

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 56