

Sodobna psihokirurgija: Draženje globokih možganskih struktur pri zdravljenju rezistentne depresije

Contemporary psychosurgery: Deep brain stimulation for the treatment of refractory depression

Matej Markota,¹ Andrej Vranič,² Mara Bresjanac¹

¹ Laboratorij za regeneracijo in plastičnost živčevja, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof. dr. Mara Bresjanac, dr. med
Laboratorij za regeneracijo in plastičnost živčevja, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana
Tel: +386 1 543 7033;
Fax: +386 1 543 7021;
e-mail: maja.bresjanac@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

neablativna psihokirurgija, patofiziologija depresije, terapevtska učinkovitost, biomedicinska etika

Key words:

nonablative psychosurgery, pathophysiology of depression, therapeutic efficacy, biomedical ethics

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 433–41

Izvilleček

Namen prispevka je predstaviti uporabo draženja globokih možganskih struktur pri zdravljenju odporne depresije. Najprej je poudarjena potreba po novih metodah zdravljenja depresije, nato pa je draženje globokih možganskih struktur v psihiatriji postavljeno v zgodovinski kontekst psihokirurgije. Sledi splošna razlaga mehanizmov delovanja draženja globokih možganskih struktur. Trenutno razumevanje učinkov te metode pri zdravljenju depresije je predstavljeno na primeru draženja dveh možganskih področij. Sledi povzetek rezultatov posameznih raziskav tvrstnega zdravljenja depresije. V sklepnem delu avtorji razpravljajo o trenutnem mestu psihokirurgije v psihiatričnem zdravljenju ter o potrebi po nadaljnjih raziskavah.

Abstract

The aim of this review is to present the use of deep brain stimulation in the treatment of resistant depression and to summarize the available clinical data stemming from this area. The need for new therapeutic interventions in the treatment of depression is emphasized, followed by a short overview of the history of psychosurgery. A tentative explanation of the mechanisms of therapeutic effects of deep brain stimulation is presented. Current understanding of the mechanisms of deep brain stimulation in two brain regions is provided to account for the use of this method in resistant depression. Results of clinical trials using deep brain stimulation for the treatment of depression are reviewed. In conclusion, the authors discuss the role of psychosurgery in contemporary psychiatric treatment, emphasizing the need for further research.

Razlaga uporabljenih kratic

- DGMS: draženje globokih možganskih struktur
- EKT: elektrokonvulzivna terapija
- HDRS: Hamiltonova lestvica depresije (*angl.* Hamilton Depression Rating Scale)
- NA: nucleus accumbens
- SC: subgenualna cingulatna skorja
- STP: spodnji talamični pedunkel
- VK/VS: ventralna anteriorna kapsula interna in ventralni striatum

Klinični primer:

J. N. je 42-letna bolnica. Pred sedmimi leti je ob diagnostični obravnavi pri psihiatru zaradi motenj spanja, izjemno hude utrujenosti, nezmožnosti koncentracije, hudo zmanjšane sposobnosti za vsakdanje dejavnosti ter znižane razpoloženjske lege z izraženimi samomorilnimi mislimi dobila diagnozo huda depresivna motnja. Svoje vsakdanje počutje je takrat opisala z besedami »kot da bi jo posrkala črna luknja«. S samomorom je nato dejansko dvakrat tudi poskusila. Antidepresivna zdravila, ki jih je predpisal psihiater (sertralin, nato paroksetin in fluoksetin), niso bila dovolj učinkovita, obenem pa so bili njihovi stranski učinki zanjo zelo moteči. Farmakoterapevtsko obravnavo so dopolnjevali s kognitivno-vedenjsko terapijo, kar pa tudi

Prispelo: 16. feb. 2010,
Sprejeto: 21. apr. 2010

ni pripeljalo do pomembnejšega izboljšanja. Naknadni poskusi z menjavami in kombinacijami različnih drugih antidepresivov (inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, triciklični antidepresivi) niso izboljšali učinkovitosti zdravljenja, prav tako ne poskusi okrepitve odgovora z uvajanjem atipičnih antipsihotikov in stabilizatorjev razpoloženja. Drugih telesnih bolezni, ki bi lahko vplivale na odpornost depresije, v vsem tem času niso odkrili. Sledil je terapevtski poskus z elektrokonvulzivno terapijo (EKT), serija večkratnih izvajanj je začasno izboljšala nekatere simptome, posebej potrto razpoloženje. Ob tem se je kmalu pojavil moteč stranski učinek retrogradne amnezije. Dva tedna po zadnji izvedbi EKT se je depresija povrnila. Kljub zdravljenju z različnimi kombinacijami skupno devetih antidepresivnih zdravil in štirih atipičnih antipsihotikov, kognitivno-vedenjski terapiji in petim serijam EKT je bila bolnica še vedno hudo depresivno razpoložena. Zaradi izčrpanja terapevtskih možnosti je njen psihiater predlagal posvet z nevrokirurgom, ki je imel izkušnje z vsaditvijo elektrod za draženje globokih možganskih struktur pri bolnikih z depresijo, odporno na vse druge postopke zdravljenja (podatke o bolnici in dogodkih v opisanem kliničnem primeru smo črpali iz tujine).

Uvod

Uporaba nevrokirurških operacij za zdravljenje duševnih motenj je eno najbolj provokativnih vprašanj v medicini. Na eni strani je predvsem v zadnjem desetletju na voljo vse več dokazov o učinkovitosti tovrstnega zdravljenja pri hudo prizadetih bolnikih, pri katerih odpovejo manj invazivne metode. Na drugi strani pa je zgodovina psihokirurgije zaznamovana z neselektivno izbiro bolnikov in uporabo ablativnih postopkov z možnimi hudimi stranskimi učinki. Slednje je razlog, da celotno področje prevevajo predsodki in da je danes ponekod (denimo v Sloveniji) psihokirurgija celo z zakonom prepovedana.¹ Metoda električnega draženja globokih možganskih struktur si zadnja leta kot neablativna metoda z majhnim tveganjem utira pot v sodobno psihokirurgijo pri odporni depresiji.

Depresija je zapletena motnja, ki se kaže z znižano razpoložensko lego, zmanjšanimi interesi ali sposobnostjo občutenja užitka pri skoraj vseh dejavnostih, utrujenostjo, občutki manjvrednosti in krivde, zmanjšano sposobnostjo razmišljanja in osredotočanja, neodločnostjo, pesimizmom, obupom, spremembami teka in spalnega cikla, psihomotorično zavrtostjo ali nemirom ter ponavljajočim se razmišljanjem o smrti ali poskusom samomora.² Približno 850.000 depresivnih bolnikov po svetu umre letno samo zaradi samomora,³ depresija pa tudi zveča stopnjo tveganja za nastanek srčnega infarkta in možganske kapi.⁴

Kljub razvoju psihiatrične diagnostike, psihofarmakologije in psihoterapije še vedno obstajajo bolniki, ki so težko prizadeti in pri katerih so trenutne možnosti zdravljenja nezadovoljive. Danes se huda depresija zdravi večinoma s kombinacijo farmakoterapije in psihoterapevtskih ukrepov, med katerimi zaradi neposredne uporabnosti prevladujejo pristopi kognitivne vedenjske terapije. Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju depresije, delujejo na več organskih sistemov, v možganih pa spremenijo raven neurotransmitorjev v številnih regijah, tudi v tistih, ki pri depresiji niso neposredno udeležene.^{3,5} To ima lahko za posledico raznolike stranske učinke.³ Elektrokonvulzivna terapija (EKT) je namenjena bolnikom z globoko depresijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje in psihoterapijo.³ V akutnih okoliščinah je EKT pri depresiji sicer učinkovita, vendar jo sorazmerno resni stranski učinki, predvsem izguba spomina, omejujejo kot metodo dolgotrajnega zdravljenja.⁴

Okoli 30 % depresivnih bolnikov se ne odziva na danes uveljavljene postopke zdravljenja.² Kot rezistentna depresija opredelimo depresijo, pri kateri ne pride do klinično pomembnega odgovora pri uporabi vsaj štirih različnih načinov zdravljenja v podaljšanem obdobju.^{6,7,8} Ob tem je obvezen poskus zdravljenja z zadostnimi odmerki zdravil, s psihoterapijo in z EKT, bodisi posamezno ali pa v kombinaciji.^{6,7} Hudo prizadeti bolniki, ki se na tovrstno zdravljenje ne odzivajo, imajo le malo možnosti, da bi si opomogli.⁵ Potrebne so drugačne metode zdravljenja.

Podobno kot v drugih vejah medicine je tudi v psihiatriji zaželeno zdravljenje, ki je usmerjeno na točno določene bolezensko spremenjene predele in procese v možganih. Takšno ciljano zdravljenje je tudi draženje globokih možganskih struktur (DGMS, *angl.* deep brain stimulation, DBS), ki je že dolgo v rabi za zdravljenje Parkinsonove bolezni, distonij in drugih motenj gibanja. Zaradi svoje selektivnosti in bolj zamejenega delovanja bi lahko imelo DGMS manj stranskih učinkov, hkrati pa bi bilo lahko učinkovitejše od obstoječih postopkov zdravljenja odporne depresije.³ Vendar pa je za učinkovito zdravljenje s psihokirurškimi metodami potrebno natančno poznavanje patofiziologije duševnih motenj, razumevanje mehanizma delovanja tovrstnega zdravljenja ter potrditev učinkovitosti zdravljenja z metodološko ustreznimi, dvojno slepimi raziskavami.

Za morebitno uporabo DGMS so primerni le bolniki s hudo (ocena 20 ali več na 17-točkovni Hamiltonovi lestvici depresije), dolgo časa trajajočo (trenutna epizoda mora trajati vsaj eno leto) in na druge vrste zdravljenja odporno depresijo (glej klinični primer).^{6,7} Psihokirurško zdravljenje je ustrezno samo kot metoda zadnje izbire in ni namenjeno zdravljenju blagih oblik psihiatričnih motenj, presoja glede ustreznosti posega pri posameznem bolniku pa mora biti v rokah psihiatrov. Dodatna pogoja, ki ju za opravljanje psihokirurških posegov predlaga Svetovna zdravstvena organizacija, sta prostovoljna privolitev bolnika na podlagi polnih in natančnih informacij o posegu in možnih izidih ter aktivna vloga neodvisnega nadzornega telesa, ki z bolnikom opravi psihiatrični intervju, preveri bolnikovo zdravstveno dokumentacijo in se strinja, da je poseg najboljša rešitev za bolnika.⁹

Psihokirurški posegi so kontraindicirani pri bolnikih, ki niso zmožni ali niso pripravljeni sodelovati pri pooperativni obravnavi.⁷ Kontraindikacije za DGMS pri zdravljenju odporne depresije so tudi izraženi psihotični simptomi (zunaj depresivne epizode ali v zadnjih treh mesecih), odvisnost (razen od nikotina), nosečnost, nevrodegenerativne bolezni ter akutna samomorilnost.^{7,10} Poleg tega je potrebno upoštevati še splošne kirurške in anesteziološke kontrain-

dikacije (pomembna komorbidnost, vnetje na mestu predvidenega operativnega posega, motnje strjevanja krvi, s slikovno diagnostičnimi metodami ugotovljene strukturne spremembe možganov,¹⁰ vstavljen srčni spodbujevalnik⁷ itd.).

Kljub temu, da prispevek obravnava le zdravljenje depresije, se DGMS uporablja tudi pri zdravljenju drugih duševnih motenj, predvsem obsesivno kompulzivne motnje, opisani pa so tudi primeri poskusnega zdravljenja Gilles de la Tourettovega sindroma, morbidne debelosti in odvisnosti.^{11,12,13,14}

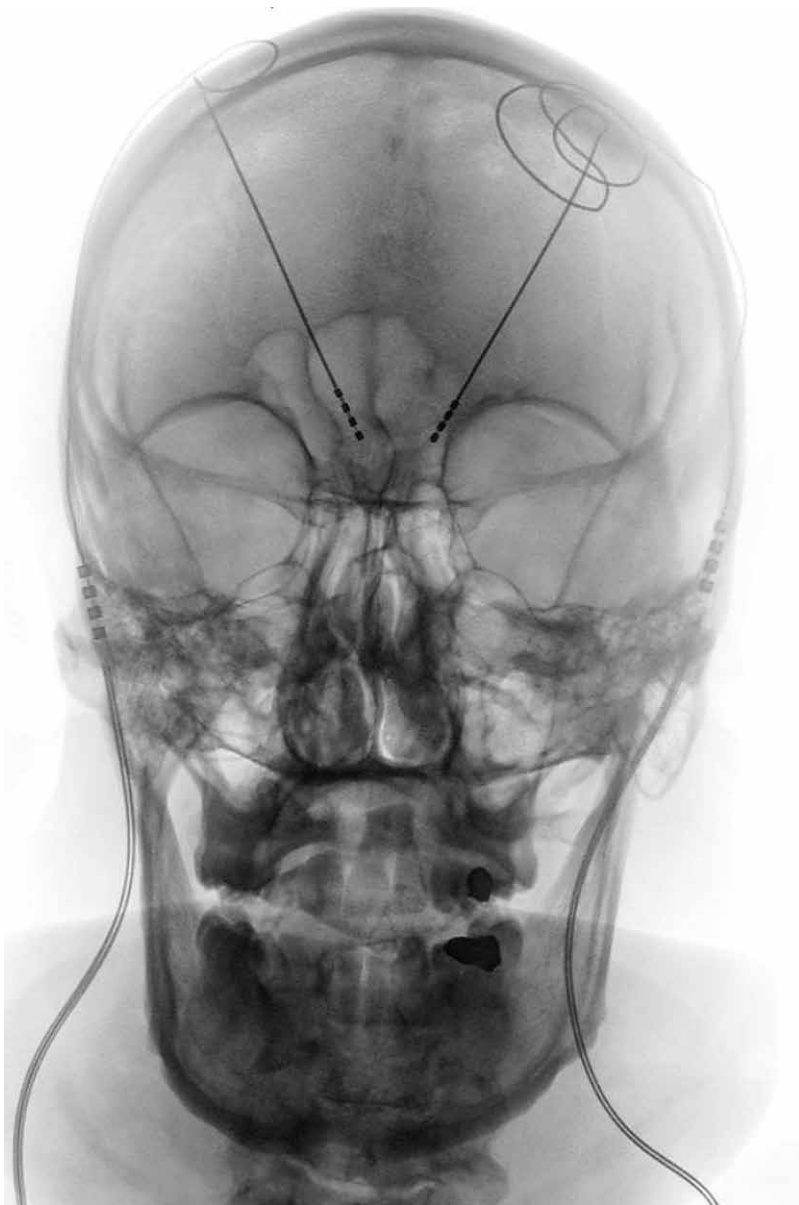
Zgodovina psihokirurgije

»Pri maniji in melanholiji je potrebno kožo na vrhu glave vrezati v obliki križa ter preluknjati lobanjo, da tvar lahko izpuhti.«

Roger iz Salerno, kirurg iz 12. stol.¹⁵

Začetki psihokirurgije segajo verjetno v prazgodovino, ko so vrači s trepanacijami skušali izgnati zle duhove.¹⁵ Opazovanje učinkov naključnih možganskih poškodb, kot na primer sredi devetnajstega stoletja pri paradigmatičnem Phineasu Gageu, je pokazalo, da lahko možganska okvara povzroči spremembe v osebnostnih lastnostih in razpoloženskih stanjih. Takšne ugotovitve so odprle pot iskanju prijemališč za terapevtsko rabo selektivnih okvar možganov pri psihiatričnih motnjah.

Leta 1935 sta Jacobsen in Fulton ugotovila, da okvara čelnega režnja opice deluje pomirjevalno.⁸ Kmalu za tem sta Moniz in Lima na Portugalskem prekinila belo snov čelnega režnja dvajsetim psihotičnim bolnikom. Opisala sta pomiritev in zmanjšanje psihotične simptomatike.⁸ Leta 1936 sta Freeman in Watts opravila prvo prefrontalno lobotomijo v Združenih državah Amerike.⁸ Pri začetnih operacijah je bila potrebna vsaj luknjičasta trepanacija, kasneje pa je Freeman razvil tehniko dostopa skozi očnico, t.i. transorbitalno levkotomijo.⁸ Ta je potekala tako, da so skozi obe očnici vstavili oster instrument v možgane, ga pomaknili lateralno ter s tem bilateralno prekinili asociacijska vlakna bele snovi čelnega režnja.⁸ Do poznih 40. let dvajsetega stoletja se je



Slika 1: Prikaz postavitve elektrod za draženje globokih možganskih struktur pri hudi depresiji. Elektrodi sta obojestransko vstavljeni v nucleus accumbens. Slika je prijazno prispeval prof. Thomas E. Schlaepfer, dr. med. (Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetna bolnišnica, Sigmund-Freud Strasse, 53105 Bonn, Nemčija).

tehnika uporabljala že po vsem svetu. Letno je bilo operiranih približno 5000 bolnikov.⁸ Indikacije za transorbitalno levkotomijo so zelo razširili in na vrhuncu uporabe je Freeman posege opravljal kar v avtodomu, s katerim je potoval po ZDA. Ker v tistem času ni bilo učinkovite psihofarmakoterapije, je bila psihokirurgija ena redkih alternativ dolgotrajni hospitalizaciji.¹⁶ Kmalu je postalo mnenje splošne javnosti o tovrstnih posegih negativno, predvsem zaradi pretirane uporabe in nestrokovnosti pri izbiri bolnikov ter hudih stranskih učinkov, ki so se kazali s kognitivnimi, razpoloženjskimi in psihomotoričnimi motnjami. Predvsem je prevladovala apatija.^{16,17} Hkrati so se pojavili tudi prvi učinkoviti antipsihotiki, kar je

vodilo v postopno opustitev psihokirurških posegov od 1950. leta dalje.⁸ Vendar pa psihokirurgije nikoli niso povsem opustili, saj so jo v nekaterih medicinskih središčih vsekozi izvajali na bolnikih, pri katerih so vse druge možnosti zdravljenja odpovedale.¹⁸ Z uvedbo stereotaktične nevrokirurgije v psihokirurgijo leta 1949 so obsežne posege, kot je lobotomija, postopoma zamenjali manjši in natančnejši nevrokirurški posegi, zaradi česar so bili tudi stranski učinki blažji.^{16,18,19} Nekatere od teh metod, kot so anteriorna cingulotomija, subkavdatna traktomija, limbčna levkotomija in anteriorna kapsulotomija, ponekod uporabljajo še danes.^{17,20} Ker se je psihofarmakoterapija razvijala hitreje od psihokirurgije, je bilo psihokirurških kandidatov vse manj. Tisti, ki so ostali, pa so imeli v povprečju slabši izhodiščni položaj za uspešnost zdravljenja. Verjetno je zaradi tega učinkovitost psihokirurških posegov v času hitrega razvoja psihofarmakoterapije navidezno padala.²⁰

V zadnjem času zanimanje za nevrokirurške posege pri psihiatričnih motnjah ponovno narašča. Med vzroki velja omeniti predvsem spodbudne rezultate zdravljenja motenj gibanja s pomočjo DGMS, kot tudi zbrane ugotovitve, da so ob določenih postavitev elektrod in parametrov draženja bolniki izpričevali nepričakovane in izrazite spremembe čustvovanja.³ Leta 1999 je izšla prva objava o uporabi DGMS pri psihiatričnih bolnikih, in sicer pri obsesivno-kompulzivni motnji.¹⁸ Leta 2005 je bila prvič objavljena raziskava o uporabi DGMS pri zdravljenju odporne depresije.¹⁸ Skupno število bolnikov, ki jih lahko najdemo v dosedanjih objavah o uporabi DGMS pri psihiatričnih motnjah, je prek 120,¹⁸ od tega je več kot 60 bolnikov z odporno depresijo. Junija 2009 je ameriška Uprava za prehrano in zdravila (Food and Drug Administration; FDA) odobrila DGMS za zdravljenje odporne obsesivno-kompulzivne motnje v ZDA.

Osnove zdravljenja depresije z DGMS

Pri DGMS se s pomočjo stereotaktične nevrokirurgije vstavijo elektrode v tarčne predele v možganih (Slika 1).

Načelo vstavljanja elektrod v možgane je enako kot pri zdravljenju Parkinsonove bolezni. Natančnost posega je velika, približno 1–2 mm. Elektrode premera približno 1,5 mm^{20,21} so povezane s spodbujevalnikom, ki se podobno kot srčni spodbujevalnik nahaja pod kožo nad ključnico. Elektrode električno dražijo tarčno področje z visokimi frekvencami (med 65 in 185 Hz).¹⁶

DGMS omogoča poseganje v delovanje tarčnega področja, ki je nedestruktivno, žariščno, prilagodljivo ter reverzibilno.⁶ Izkušnje z uporabo DGMS z visokimi frekvencami trajajo približno dvajset let, napravo pa ima danes vstavljenih več kot 40.000 bolnikov po svetu.²² DGMS je v rabi tudi v Sloveniji, in sicer je bila prvič opravljena aprila 2008 v UKC Maribor, kjer so pri bolniku s tremorjem vstavili elektrode za draženje talamusa.²² Splošni zapleti DGMS so: krvavitev (1–5 %),²² okužba (3–13 %),²² epileptični napadi, možganska otekline, ablacija in ostanek pretrganega sistema DGMS v možganovini. Drugi stranski učinki so odvisni od draženega področja.

V možgane vstavljena elektroda ima ponavadi več (3–5) zaporedno nanizanih stikov (Slika 1). Poseg ponavadi poteka na budnem bolniku,¹⁸ kar omogoča medoperativno spremljanje bolnikovega razpoloženskega stanja. Med posegom nadzorujejo položaj elektrod z rentgenskim ali medoperativnim magnetnoresonančnim slikanjem, hkrati tudi snemajo elektrofiziološki odziv možganovine, skozi katero potuje elektroda. Navadno se že medoperativno in v takojšnjem pooperativnem obdobju preizkusi akutni učinek draženja vsake elektrode posebej, ob čemer bolniki, vključeni v raziskave, ne poznajo statusa draženja.^{6,7} Za dolgotrajno draženje se izbere tiste elektrode in nastavitve draženja, ki povzročijo optimalne takojšnje učinke. Te učinke bolniki navadno opisujejo kot občutek pomiritve in izboljšanje razpoloženja.⁶

Mehanizem delovanja DGMS je verjetno zapleten, končni rezultat pa je odvisen od skupnega učinka različnih dejavnikov.¹¹ Raziskave zadnjih desetih let so dale številne eksperimentalne rezultate, ki pa niso dosledno ponovljivi in tako soglasnega mnenja o mehanizmu delovanja še ni.¹¹ DGMS naj bi

glede na oddaljenost nevrona od elektrode in od nastavitve draženja lahko povzročalo bodisi vzdraženje bodisi inhibicijo nevronov.^{16,23} Draženje vpliva na telesa nevronov in na presinaptične živčne končiče v bližini elektrode, posredno pa tudi na oddaljene nevrone, s katerimi so lokalne celice aferentno ali eferentno povezane.^{16,23,24} DGMS deluje tudi na področja, ki niso funkcionalno povezana z draženim predelom, s katerim ne tvorijo sinaps, ampak skozi področje draženja potekajo le njihovi aksoni.^{16,24} Ob dolgotrajnem draženju sledijo takojšnjim učinkom na nevrone verjetno še dolgoročne prilagoditvene spremembe v živčnem tkivu.^{16,24} Skupni učinek vzdraženja, inhibicije in prilagoditvenih sprememb nevronov in glije v okolici elektrode, v aferentnih, eferentnih in sinaptično nepovezanih področjih je težko ugotoviti. Po prevladujoči razlagi je končni učinek zmeda pri prenosu informacij, kar imenujemo »informacijska okvara«.¹¹ Do te naj bi prišlo zaradi inducirane nefiziološke aktivnosti v tarčnih možganskih področjih in njihovih projekcijah.¹¹ Takšno delovanje je zaželeno, ko so informacije, ki izvirajo v teh predelih, patološke in povzročajo simptome.¹¹ Tudi če bi DGMS neposredno povzročalo predvsem vzdraženje nevronov, bi to še vedno lahko vodilo v funkcionalno inhibicijo, do katere bi prišlo zaradi nesmiselno kodiranega sporočila. Tako naj bi draženje z visokimi frekvencami povzročilo funkcionalno inhibicijo in oponašalo učinek okvare draženih področij. Odtod ime »informacijska okvara«.¹¹ To razlago podpira ugotovitev, da ima DGMS pri motnjah gibanja podoben učinek kot nevrokirurška ablacija tarčnega predela.¹¹

Z dobrim razumevanjem patofiziologije psihiatričnih bolezni, predvsem s poznavanjem sprememb v presnovi vpletenih možganskih predelov, bi lahko smiselno uporabljali učinek »informacijske okvare«. Vendar je trenutno razumevanje patofiziologije depresije še pomanjkljivo, kar je ena glavnih ovir pri razvoju psihokirurškega zdravljenja te motnje. Trenutno razpoložljivi patofiziološki podatki kažejo, da ne gre za motnjo enega možganskega področja, temveč so pri nastanku depresije vpleteni številni predeli možganov.^{16,25,26} Morebitne vzročne pove-

Tabela 1: Objavljene raziskave terapevtske učinkovitosti draženja globokih možganskih struktur pri odporni depresiji.

Tarča	Trajanje	Število bolnikov	Terapevtski učinek	Referenca
SC	6 mesecev	n = 6	terapevtski odgovor pri 4 od 6 bolnikov	7
SC	12 mesecev	n = 20	terapevtski odgovor pri 11 od 20 bolnikov	6
NA	5–23 tednov	n = 3	povprečno izboljšanje ocene po HDRS lestvici s 33,7 na 24,7 po enem tednu (stabilno pri 2 od 3 bolnikov do konca draženja)	5
VK/NA	15 mesecev	n = 1	terapevtski odgovor	3
VK/VS	6–48 mesecev	n = 15	terapevtski odgovor pri 8 od 15 bolnikov	27
NA	12 mesecev	n = 10	terapevtski odgovor pri 5 od 10 bolnikov	10
VK/VS	3 mesece	n = 6	terapevtski odgovor pri 3 od 6 bolnikov	3
STP	1–8 mesecev	n = 1	terapevtski odgovor	3

SC: subgenualna cingulatna skorja; NA: nucleus accumbens; STP: spodnji talamični pedunkel; VK/VS: ventralna kapsula interna in ventralni striatum; HDRS: Hamiltonova lestvica depresij; terapevtski odgovor: $\geq 50\%$ znižanje ocen HDRS (ali analogne lestvice) glede na predoperativne vrednosti.

zave med okvarjenimi predeli možganov niso znane, kar predstavlja težavo pri iskanju učinkovitih prijemališč za lokalno omejeno zdravljenje z DGMS.

V nadaljevanju sledi prikaz trenutnega razumevanja patofiziologije in dogajanja med DGMS pri zdravljenju depresije na primeru dveh tarčnih predelov. V Tabeli 1 je povzetek opravljenih kliničnih raziskav o učinku DGMS pri zdravljenju depresije.

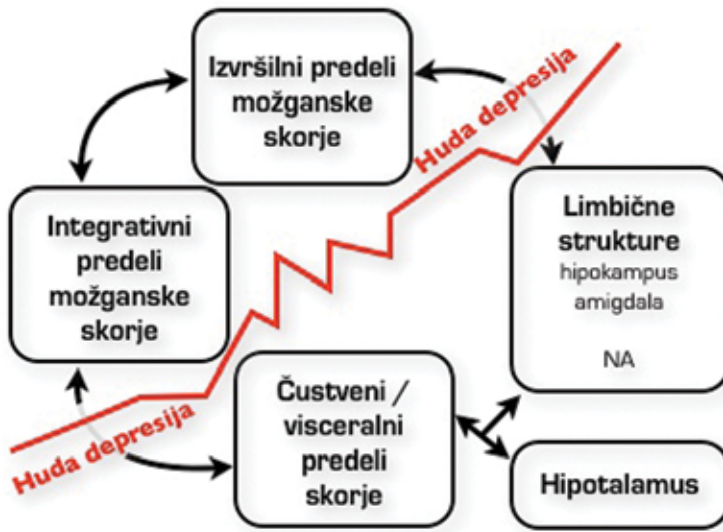
Subgenualna cingulatna skorja (SC, Brodmannovo polje 25) je udeležena pri nastanku depresije.⁷ Raziskave z uporabo pozitronsko izsevno tomografskega slikanja možganov (PET, *angl.* positron emission tomography) so pri depresiji dosledno pokazale motnje v tem področju.⁷ Stopnja depresije naj bi korelirala s stopnjo zvečanja presnove v SC.³ Zvečana presnova v SC se normalizira pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje z zdravili uspešno.³ Tudi inducirana žalost pri zdravih, nedepresivnih ljudeh povzroči zvečan pretok krvi v SC.⁷ Ker je znano, da se patološko hiperaktivna področja ob učinkovitem DGMS umirijo, se zdi SC smiselna tarča za DGMS.

Tudi rezultati dveh kliničnih raziskav, povzeti v Tabeli 1 (1. in 2. vrstica), podpirajo to zamisel. Bolniki so ob draženju SC opisovali prenehanje občutka praznine ter nenaden občutek lahkotnosti in povezanosti.⁷ Ti občutki niso bili prisotni ob simuliranem ali podpraznem draženju.⁷

Od nekirurških stranskih učinkov se je pri draženju SC občasno pojavila prehodna razdražljivost ali poslabšanje razpoloženja. Nevropsihološko testiranje je pokazalo, da ne pride do neželenih kognitivnih učinkov.⁶

Ahedonija je eden glavnih simptomov pri depresiji in je močan napovedni dejavnik za uspešno izvedbo samomora.²⁸ V procesiranju nagrajevanja in doživljanja užitka je pomembno udeležen nucleus accumbens (NA). NA je umeščen tako, da bi lahko imel pomembno vlogo pri uravnavanju delovanja celotnega limbičnega sistema, verjetno pa tudi nadzoruje prehod informacij iz limbičnega sistema do motoričnih centrov.^{5,23,29,30} Tako naj bi uravnaval z nagrajevanjem motivirano vedenje, pomanjkanje katerega je verjetno povezano z ahedonijo pri depresiji. Preko aferentnih in eferentnih povezav s področji, ki so pomembna za oblikovanje čustev, bi lahko z draženjem NA uravnavali nevronske aktivnosti v možganskih predelih, ki so pomembni pri nastanku in vzdrževanju depresije.

Klinične raziskave, povzete v Tabeli 1 (3.–7. vrstica), kažejo na pozitivne učinke draženja NA in sosednjih področij (ventralna kapsula interna in ventralni striatum, VK/VS) pri odporni depresiji. Zanimivo je, da draženje NA zmanjša presnovo v SC.¹⁰ Hipomanija, ki je izzvenela po spremembi nastavitvev DGMS, je bila najpomembnejši stranski učinek draženja tega področja.³



Slika 2: Shematski prikaz funkcijskih sprememb pri hudi depresiji. Huda depresija poruši dinamične povezave med predeli možganov, ki so udeleženi v uravnavanju razpoloženja in odziva na stres. Limbične strukture (hipokampus, amigdala, nukleus akumbens (NA)) imajo obojesmerne povezave s paralimbicnimi področji skorje, subgenualnim področjem cingulate skorje in ventromedialno prefrontalno možgansko skorjo (t.i. čustveni/visceralni predeli skorje). Porušenje povezav z izvršilnimi in integrativnimi predeli skorje okvari uravnavalne mehanizme, kar povzroči upad aktivnosti dorzalnih kognitivno-izvršilnih predelov skorje (dorzolateralna prefrontalna skorja, dorzalni del sprednje cingulate skorje), medtem ko čezmerno dejavni limbicni predeli prek delovanja hipotalamusa spodbujajo neuroendokrino disregulacijo in čezmerno dejavnost simpatikusa. Prirejeno po Maletic s sod., 2007.

Razpravljanje

Kljub temu, da prispevek obravnava zdravljenje depresije z DGMS, se kažejo podobne težave tudi pri poskusih zdravljenja drugih psihiatričnih motenj z DGMS. Očitne so težave, povezane z določitvijo optimalnih tarčnih področij za psihokirurško zdravljenje.

Pregled strokovnega slovstva kaže na površno razumevanje mehanizma delovanja psihokirurških metod. Objavljenih je sicer veliko člankov, ki obravnavajo to tematiko, vendar so ti pogosto nejasni v podrobnostih metod in analiz rezultatov in nedosledni v razlagah in sklepih, zaradi česar najdemo v psihokirurški literaturi nasprotujoče si zaključke. Potrebno pa je poudariti, da je tudi o mehanizmih delovanja uveljavljenih postopkov zdravljenja, kot so psihofarmakoterapija in EKT, danes še veliko nejasnosti in nedoslednosti. Tako se v celotni psihiatriji in ne samo v psihokirurgiji kaže potreba po sistematičnih, metodološko dodelanih raziskavah, ki bi opredelile značilnosti in mehanizme patološko spremenjenega delovanja nevrnalnih povezav pri psihiatričnih motnjah. Narekujejo jih prizadevanja za boljše razumevanje patofiziologije psihiatričnih motenj, ki bi lahko omogočilo razvoj učinkovitejših metod zdravljenja.

V tem trenutku je na področju psihokirurgije veliko izsledkov retrospektivnih raziskav, očitno je pomanjkanje dvojno slepih,

randomiziranih raziskav,³ raziskovalce pa pogosto plačujejo proizvajalci opreme. Zato se kaže potreba po strogih, dvojno slepih in ustrezno kontroliranih kliničnih raziskavah ter po neodvisnem delu, neobremenjenem s finančnimi in drugimi konflikti interesov.

Poznavanje in razumevanje učinkovitosti novih postopkov zdravljenja na začetku ni nikoli popolno. Rezultati raziskav, ki govorijo v prid učinkovitosti DGMS pri hudih psihiatričnih motnjah, se počasi kopičijo, ob čemer bo verjetno vse jasnejši položaj tovrstnih posegov v psihiatriji. Razvoj psihokirurgije bo odvisen tudi od napredka psihofarmakologije, saj bi njen uspešen razvoj lahko pokrival potrebe težko prizadetih bolnikov, kandidatov za psihokirurške posege. Uporabo DGMS v psihiatriji bi lahko nadomestil tudi uspešen razvoj novih tehnologij, predvsem transkranialnega magnetnega draženja (TMS, *angl.* transcranial magnetic stimulation) in draženja vagalnega živca (VNS, *angl.* vagal nerve stimulation).^{16,31,32} Tudi pri uspešnem zdravljenju bo potrebno zagotavljati intenzivno psihosocialno pomoč za vključitev v vsakdanje življenje, saj imajo ti bolniki praviloma za seboj večletno obdobje invalidnosti.

Že zdaj se kaže potreba po izboljšanju opreme za DGMS.¹¹ Potrebno je ugotoviti najbolj učinkovite nastavitve in odmerke draženja ter način prilagoditve zdravljenja z zdravili. Uspeh neablativne psihokirurgije, kot je DGMS, bi lahko spodbudil tudi splošen razvoj tehnologije možgansko-računalniškega stika.¹¹ Kljub temu, da ima tudi ta svoje etične dileme, bi takšen razvoj funkcijske nevrokirurgije lahko prispeval k zdravljenju ali lajšanju posledic poškodb hrbtenjače, neurodegenerativnih bolezni, cerebralne paralize, epilepsije, kronične bolečine itd.¹¹

Psihokirurgija ne more obiti perečih etičnih vprašanj. Kirurški posegi v psihiatriji so doživeli nov zagon z DGMS predvsem zaradi reverzibilnosti in nizke obolevnosti pri teh posegih.¹⁸ Ker pa je v polpretekli zgodovini psihokirurgije prišlo do neupoštevanja družbeno sprejemljivih norm in etičnih načel v medicini, mora biti sestavni del napredka in razvoja psihokirurgije tudi odprta razprava o etičnih vprašanjih.

Uporaba DGMS je pokazala, da lahko nekateri položaji elektrod v trenutku spremenijo čustvovanje bolnika. Eno od filozofsko-etičnih vprašanj, ki se ob tem odpira, je, kaj v človekovi zasebnosti sploh še ostane nedotakljivo, če lahko nekaj tako intimnega, kot je človekovo čustvovanje, v trenutku spremenimo z zunanjo manipulacijo in preklopom stikala. Kaj torej taka neposredna metoda pomeni za razumevanje človekove osebnosti, svobodne volje in za vdor v njegovo zasebnost?

Z raziskovalnega stališča je pomembna pobuda skupine kliničnih strokovnjakov – raziskovalcev, ki so oblikovali predlog priporočil za minimalne zahteve, ki jim mora biti zadoščeno v raziskavah nevrokirurških posegov v psihiatriji.³³ Predlagane smernice vključujejo ustrezen institucionalni nadzor nad tovrstnimi raziskavami pred odobritvijo protokola raziskave, ustrezen strokovni nadzor nad izbiro bolnikov – kandidatov za psihokirurške posege, sprejetje in dosledno upoštevanje jasnih meril pri izbiri bolnikov za psihokirurške posege (po stopnji prizadetosti, trajanju, ogroženosti in odpornosti na vse uveljavljene terapevtske pristope).³³ Posege lahko izvajajo le ustrezno usposobljeni strokovnjaki v timu, ki naj ga vodijo psihiatri, vključuje pa naj izkušene nevrokirurge. Predvsem pa morajo biti v raziskave psihokirurških posegov vključeni samo bolniki, ki so se na podlagi polne seznanjenosti o načrtovanem posegu in možnih posledicah sposobni prostovoljno odločiti za ta poseg, in si lahko kadar koli premislijo in privolitev prekličejo.³³ Nenazadnje, izključni temelj in indikacija za psihokirurški poseg je lahko le resno zdravstveno stanje bolnika, ki mu je psihokirurški poseg edina preostala možnost za izboljšanje kakovosti življenja.

Zaključek

Prispevek prikazuje povzetek objavljenih poročil o dosedanjih izkušnjah zdravljenja odporne depresije z DGMS. Kljub nekaterim spodbudnim rezultatom je vlogo psihokirurških posegov v okviru psihiatričnega zdravljenja v prihodnosti še težko napovedati. Psihokirurgija bo lahko zavzela mesto med možnostmi zdravljenja v psihiatriji le,

če bo njena uporaba etično neoporečna, indicirana in nadzorovana s strani psihiatrov in če bo njena učinkovitost zadostila strogim znanstvenim in strokovno-raziskovalnim merilom.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo Juretu Bonu, dr. med., in asist. dr. Borutu Škodlarju, dr. med., za strokovne nasvete. Zahvaljujemo se prof. Thomasu E. Schlaepferju, dr. med. (Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetna bolnišnica, Sigmund-Freud Strasse, 53105 Bonn, Nemčija) za rentgenski posnetek postavitve elektrod za draženje nucleusa accumbensa.

Literatura

1. Zakon o duševnem zdravju 2008. Ur l RS 77/08.
2. Tomori M, Zihelr S. Psihiatrija. Ljubljana: Littera-picta; 1999.
3. Abosch A, Cosgrove GR. Biological basis for the surgical treatment of depression. *Neurosurg Focus* 2008; 25(1): 1–12.
4. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, et al. VNS Therapy in Treatment-Resistant Depression: Clinical Evidence and Putative Neurobiological Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1345–55.
5. Schlaepfer TE, Cohen XM, Frick C, Kosel M, Brodessa D, Axmacher N et al. Deep Brain Stimulation to Reward Circuitry Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 368–77.
6. 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(6): 461–7.
7. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron* 2005; 45: 651–60.
8. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.
9. Freeman M, Pathare S. WHO Resource Book on Mental Health, Human Rights and Legislation. Geneva: WHO; 2005.
10. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadryszewicz B, et al. Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(2): 110–6.
11. Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices* 2007; 4 (6): 895–903.
12. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2384–93.

13. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 2008; 359(20): 2121–34.
14. 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.
15. Psychosurgery. *Encyclopedia of Mental Disorders.* Jan 2010. Dosegljivo na: <http://www.minddisorders.com/Ob-Ps/Psychosurgery.html>.
16. Tye SJ, Frye MA, Lee KH. Disrupting disordered neurocircuitry: treating refractory psychiatric illness with neuromodulation. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(6): 522–32.
17. Dougherty DD, Rauch SL. Somatic Therapies for Treatment-Resistant Depression: New Neurotherapeutic Interventions. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30(1): 31–7.
18. Goodman WK, Insel TR. Deep Brain Stimulation in Psychiatry: Concentrating on the Road Ahead. *Biol Psychiatry.* 2009; 65(4): 263–6.
19. Heller AC, Amar AP, Liu CY, Apuzzo ML. Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution. *Neurosurgery.* 2008; 62(6): 921–40.
20. Juckel G, Uhl I, Padberg F, Brüne M, Winter C. Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259(1): 1–7.
21. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezaei A, Friehs G, Fischman AJ, et al. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg.* 2006; 104(4): 558–65.
22. Strojnik T. Stimulacija globokih možganskih jeder. *ISIS* 2008; 17 (6): 38–40.
23. McCracken CB, Grace AA. High-Frequency Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens Region Suppresses Neuronal Activity and Selectively Modulates Afferent Drive in Rat Orbitofrontal Cortex In Vivo. *J Neurosci* 2007; 27(46): 12601–10.
24. Hamani C, Diwan M, Macedo CE, Brandão ML, Shumake J, Gonzalez-Lima F, et al. Antidepressant-Like Effects of Medial Prefrontal Cortex Deep Brain Stimulation in Rats. *Biol Psychiatry* 2010; 67(2): 117–24.
25. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of Depression: An Integrated View Of Key Findings. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(12): 2030–40.
26. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, Herrmann N, Mayberg HS, Hevenor S, et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(11): 1228–36.
27. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezaei AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 267–75.
28. Argyropoulos SV, Nutt DJ. Anhedonia and chronic mild stress model in depression. *Psychopharmacology* 1997; 134(4): 333–6.
29. Gybels JM, Cosyns PR. Neurosurgery for Psychiatric Disorders. In: Schmidek HH, Roberts DW. *Operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results.* 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 1451–63.
30. McCracken CB, Grace AA. High-Frequency Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens Region Suppresses Neuronal Activity and Selectively Modulates Afferent Drive in Rat Orbitofrontal Cortex In Vivo. *J Neurosci* 2007; 27(46): 12601–10.
31. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry.* 2006; 39: 52–9.
32. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini PM, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord.* 2006; 91(1): 83–6.
33. Nuttin B, Gybels J, Cosyns P, Gabriels L, Meyerson B, Andréewitch S, et al. Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Neurosurgery* 2002; 51(2): 519.