

SENGER, Michał, DORUCH, Patrycja & KĘDZIORA-KORNATOWSKA, Kornelia. Current state of knowledge concerning experimental applications for deep brain stimulation in specific neurologic and psychiatric disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(12):277-285. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.042>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41075>
<https://zenodo.org/record/7454504>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 28.11.2022. Revised: 15.12.2022. Accepted: 18.12.2022.

Obecny stan wiedzy dotyczący eksperymentalnych wskazań do głębokiej stymulacji mózgu w wybranych zaburzeniach neurologicznych i psychiatrycznych Current state of knowledge concerning experimental applications for deep brain stimulation in specific neurologic and psychiatric disorders

Michał Senger¹, ORCID: 0000-0003-3127-9043, michal.senger97@wp.pl

Patrycja Doruch², ORCID: 0000-0003-2163-0821, pdoruch0@gmail.com

Kornelia Kędzióra-Kornatowska², ORCID: 0000-0003-4777-5252, kornelia.kornatowska@cm.umk.pl

1 Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw

2 Department of Geriatrics, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz Nicolaus Copernicus University in Torun

Streszczenie

Wstęp i cele. Głęboka stymulacja mózgu (DBS z ang. *Deep Brain Stimulation*) to inwazyjna metoda leczenia niektórych chorób neurologicznych i psychicznych. Polega na działaniu zewnętrznych bodźcem elektrycznym na określone regiony ośrodkowego układu nerwowego, a przez to wywołaniu zmian w ich funkcjonowaniu. Głęboka stymulacja mózgu jest zatwierdzoną formą terapii przykładowo w chorobie Parkinsona lub zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych. Obecnie, prowadzone są badania nad możliwością stosowania głębokiej stymulacji mózgu w innych zaburzeniach, wykazujących się opornością na standardowe leczenie. Celem pracy jest opis wiedzy dotyczącej eksperymentalnego stosowania DBS w wybranych zaburzeniach. Praca stanowi przegląd literatury z lat 2000 – 2022.

Opis stanu wiedzy. W ramach terapii eksperymentalnej, DBS stosuje się między innymi w zespole Tourette'a, chorobie Huntingtona, depresji oraz chorobie Alzheimera. Przegląd literatury pozwala na uzyskanie informacji na temat doboru pacjentów do otrzymania leczenia, mechanizmu jego działania, potencjalnych korzyściach z zastosowania oraz dotychczas notowanych efektach ubocznych. Utrudnienie w ocenie skuteczności terapii stanowi, często krótki czas obserwacji po zabiegu oraz brak ujednoliconych kryteriów selekcji wstępnej pacjentów.

Podsumowanie. Głęboka stymulacja mózgu, jest uznawana w wielu przypadkach za skuteczną i bezpieczną formę leczenia. W opisanych w artykule zaburzeniach obserwuje się korzystne efekty z jej stosowania. Zatwierdzenie DBS jako standard ich leczenia, wymaga opracowania szeregu czynników od których zależy sukces terapeutyczny. Pomocne w osiągnięciu tego celu będzie prowadzenie dalszych randomizowanych badań z większą ilością uczestników w przyszłości.

Słowa kluczowe: Głęboka stymulacja mózgu; Zespół Tourette'a; choroba Alzheimera; Depresja; Choroba Huntingtona.

Abstract

Introduction and objectives. Deep brain stimulation (DBS) is an invasive treatment method of certain neurologic and psychiatric disorders. It relies on sending external electrical stimulus to specific targets within the brain, causing change in their functioning. DBS is an approved management procedure, for instance in Parkinson's Disease or Obsessive-compulsive disorder. Currently, studies are being conducted on the possible utilization of DBS in other disorders, especially exhibiting resistance for standard treatment. The objective of this study, is to present the state of knowledge concerning experimental usage of DBS in specific disorders. The following study is based on the review of scientific literature for the years 2000 – 2022.

State of knowledge. Regarding experimental applications, DBS is being used among others in Tourette's Syndrome, Huntington's Disease, Depression and Alzheimer's Disease. The review of the literature allows to gather data concerning initial patients selection, mechanism of action, potential benefits and thus far noted adverse effects. Evaluation of therapy efficacy is mostly limited, due to short observation periods and lack of unified patient qualification criteria for the operation.

Conclusion. Deep brain stimulation is a management method, in many cases acknowledged as safe and efficient. It is observed to have a beneficial impact on the disorders described in the following article. However, the approval of DBS as a conventional treatment requires improvement of many factors decisive of therapeutic success. Conduction of more randomised clinical trials in the future, may be helpful in achieving this objective.

Keywords: Deep Brain Stimulation; Tourette's Syndrome; Alzheimer's Disease; Depression; Huntington's Disease.

1. Wstęp

Wpływ stymulacji elektrycznej na aktywność mózgu jest w medycynie zjawiskiem znanym i od dawna wykorzystywanym. Podstawą dla rozwoju neuromodulacji elektrycznej były badania prowadzone pod koniec XIX wieku, w których zaobserwowano możliwość wywołania reakcji ruchowej u psów po bezpośredniej stymulacji kory ruchowej bodźcem elektrycznym [1]. Odkrycie to, miało fundamentalne znaczenie dla stopniowego wprowadzania elektrostymulacji mózgu u ludzi. Początkowo, znalazła zastosowanie jako narzędzie pomocnicze podczas zabiegów neurochirurgicznych [2]. Obecnie, stymulacja elektryczna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) ma wiele funkcji, głównie w diagnostyce oraz terapii chorób neurologicznych i psychicznych. Jedną z zaakceptowanych i powszechnie stosowanych form elektrostymulacji OUN jest głęboka stymulacja mózgu (DBS z ang. *Deep Brain Stimulation*).

DBS to metoda leczenia chirurgicznego polegająca na działaniu bodźcem elektrycznym poprzez system neurostymulujący na poszczególne regiony OUN [3]. Dostarczanie impulsów elektrycznych stymuluje tkankę nerwową powodując modulację aktywności ośrodków OUN, a przez to wpływa na zmianę ich funkcjonowania [4].

Typowy układ neurostymulujący składa się z generatora impulsów, jednej lub większej ilości elektrod bezpośrednio przylegających do określonego regionu OUN oraz przewodów łączących ze sobą generator i elektrody [5]. Generator impulsów jest urządzeniem zasilanym na baterie, które odpowiada za wytwarzanie oraz wysyłanie stymulacji o określonej amplitudzie, szerokości pulsów oraz częstotliwości. Jest on wprowadzany pod skórę, zazwyczaj w obszar poniżej obojczyka [6].

DBS jest przede wszystkim wykorzystywane w terapii zaburzeń neurologiczno-psychicznych wykazujących się opornością na konwencjonalne metody leczenia. Na ten moment istnieje kilka wskazań, w których DBS jest zaakceptowaną formą terapii. Większość z nich to zaburzenia ruchowe. Pierwszym w historii, zatwierdzonym w 1980 roku przez FDA wskazaniem jest choroba Parkinsona [7]. Innymi, obecnie zaakceptowanymi wskazaniami są zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (OCD, ang. *Obsessive-compulsive disorder*), drżenie samoistne, dystonia, epilepsja oraz przewlekły ból [8-10]. Do tej pory, ze wskazań tych, na całym świecie DBS zastosowano u ponad 160,000 pacjentów [11]. Ponadto prowadzonych jest wiele badań nad skutecznością DBS w leczeniu m.in. choroby Alzheimera, choroby Huntingtona, zespołu Gillesa de la Tourette'a lub depresji [12-15]. W związku z czym w przyszłości, lista zaburzeń, w których stosowanie DBS jako standard terapeutyczny, może ulec znacznemu wydłużeniu.

2. Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie części wskazań będących w fazie eksperymentalnych badań klinicznych do zastosowania systemu DBS, z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do leczenia, jego potencjalnych korzyści, celów anatomicznych stymulacji oraz możliwych powikłań.

3. Materiał i metody

Dokonano przeglądu dostępnej literatury naukowej z wykorzystaniem baz publikacji PubMed, GoogleScholar oraz ResearchGate oraz słów kluczy: deep brain stimulation; Tourette's Syndrome; Alzheimer's Disease; Depression; Huntington's Disease. Niniejsza praca stanowi przegląd literatury z lat 2000 – 2022.

4. DBS w zespole Gillesa de la Tourette'a

Zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym charakteryzującym się obecnością ruchów mimowolnych zwanych tikami. Najczęściej występuje w przedziale wiekowym 5-18 lat [16]. Typowe dla obrazu klinicznego tiki mogą mieć zróżnicowany charakter, od prostych tików ruchowych do złożonych obejmujących całe ciało z wokalizacją. Ponadto, nierzadko w przebiegu GTS dochodzi do rozwoju zaburzeń zachowania, jak zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) oraz OCD [17]. Rozpoznanie stawia się wyłącznie przez ocenę kliniczną chorego i dokonywane jest na podstawie ustalonych kryteriów. Dokładna patogeneza GTS nie jest znana. Podejrzewa się, że jest to zaburzenie neurorozwojowe w obrębie połączeń między korą mózgową a jądrami podstawy prowadzące do nadmiernej aktywności dopaminergicznej [18].

Leczenie GTS jest w zasadzie wyłącznie objawowe, a jego intensywność i metoda zależna od nasilenia tików i ich wpływu na codzienne życie chorego. W leczeniu wykorzystuje się zarówno metody farmakologiczne jak i psychoterapeutyczne. Oba podejścia mają podobną skuteczność, jednak ze względu na często ograniczony dostęp do miejsc prowadzenia specjalistycznej psychoterapii, stosuje się głównie leczenie farmakologiczne [19]. Najczęściej podaje się neuroleptyki, leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne oraz psychostymulujące [20]. W nielicznych przypadkach GTS ma postać ciężkiego i przewlekłego zaburzenia, które nie reaguje na leczenie farmakologiczne oraz behawioralne. Taki przebieg choroby, nazywany czasem „złośliwym GTS” może prowadzić do rozwoju niekontrolowanych zachowań będących przyczyną poważnych samookaleceń, niekiedy groźnych dla życia chorego np. złamań kości, mielopatii szyjnej lub odwarstwienia siatkówki [21-23]. W przypadkach „złośliwego GTS” skuteczne mogą okazać metody leczenia inwazyjnego np. DBS [24].

DBS w GTS to terapia eksperymentalna z dowodami skuteczności klinicznej. Dobór kandydatów do leczenia DBS dokonuje się na podstawie aktualnych badań oraz opinii ekspertów. W związku z tym, rekomendacje dotyczące selekcji wstępnej pacjentów mogą w przyszłość ulec znacznej modyfikacji. Decyzja o wdrożeniu

leczenia powinna być podejmowana przez wielodyscyplinarny zespół składający się co najmniej z neurochirurga, neurologa oraz psychiatry [25]. Zgodnie z ustaleniami ekspertów, w zakwalifikowaniu pacjenta do implantacji bierze się pod uwagę szereg kryteriów, takich jak potwierdzona diagnoza GTS; tiki o ciężkim przebiegu; wykluczony wtórny pochodzenie tików; znaczne upośledzenie jakości życia; oporność na leczenie; właściwie leczone współistniejące OCD, ADHD, zaburzenia lękowe, afektywne; wykluczenie tików mogących prowadzić do uszkodzenia elementów układu DBS; brak aktywnej ciężkiej depresji i/lub tendencji samobójczych; współpraca pacjenta w procesie leczenia oraz życie w stabilnym środowisku [26].

Dyskusyjne w kontekście wskazań są takie parametry jak m.in. minimalny wiek kwalifikacji pacjenta, czas trwania choroby, czas od jakiego występują tiki o ciężkim przebiegu, jakiej miary ciężkości tików używać, jak zdefiniować oporność tików na leczenie [26].

Do tej pory, oznaczono osiem ośrodków mózgu jako możliwy cel stymulacji. Należą do nich dwa ośrodki wzgórzowe, dwa ośrodki w części wewnętrznej gałki bladej (GPi), część zewnętrzna gałki bladej, jądro niskowzgórzowe oraz odnoga przednia torebki wewnętrznej (vALIC, ang. *Anterior limb of internal capsule*). Wszystkie wymienione ośrodki współtworzą układ prążkowiowo-wzgórzowo-korowy, którego dysfunkcję stwierdza się u chorych na GTS. Obecnie, nie ma wystarczająco mocnych dowodów wskazujących, który z nich jest najoptymalniejszym celem elektrostymulacji DBS [26]. Ze względu na doświadczenie zespołów zajmujących się leczeniem, najczęściej przeprowadza się stymulację ośrodków wzgórzowych oraz GPi [27].

Niewielka ilość wieloośrodkowych randomizowanych badań oraz brak jednoznacznie opracowanych kryteriów selekcji pacjentów, utrudnia przewidzenie finalnego efektu klinicznego leczenia. Jednak, w analizie dostępnych prac przeglądowych, opisów przypadków oraz małych badań randomizowanych u większości pacjentów poddanych zabiegowi (>90%) zauważa się poprawę stanu klinicznego, przede wszystkim w sferze tików [27]. Prawie całkowite utrzymywanie się remisji objawów opisywano do ponad 1 roku po operacji [28]. Na ten moment, trudna do określenia pozostaje trwałość długoterminowa leczenia. Poprawę zauważono zarówno w zakresie tików wokalnych jak ruchowych. Nie mniej, sprzeczność między wynikami badań nie pozwala jednoznacznie ustalić czy DBS skuteczniej redukuje tiki wokalne czy ruchowe [28, 29]. Częstokrotnie, obserwowano również poprawę we współwystępującym OCD [30]. Przeciwnie, DBS zdaje się nie wpływać na poprawę współistniejącego ADHD [26]. Ostateczny wpływ DBS na zaburzenia towarzyszące GTS jest niepewny.

Do tej pory, brak skutków terapii odnotowano w niewielkiej liczbie przypadków. Większość związana była ze współwystępowaniem stanów znacząco pogarszających rokowanie GTS, takich jak upośledzenie umysłowe, ciężka depresja, zaburzenia kompulsywne oraz bardzo ciężkie przypadki zachowań samodestrukcyjnych [31-33]. Przyczyną nieskuteczności DBS może być elektrostymulacja pojedynczego ośrodka OUN. Korzystnym działaniem może okazać się jednoczesna stymulacja kilku ośrodków, co w przeszłości przynosiło pozytywny efekt u chorych na GTS z towarzyszącą psychozą [34].

Do głównych działań niepożądanych DBS w przebiegu GTS należą stany związane z samym zabiegiem chirurgicznym oraz zależne od stymulacji. Do najczęstszych powikłań chirurgicznych zalicza się krwiaki śródmózgowe wywoływanych niekontrolowanym przemieszczeniem elektrod, infekcje w obrębie elementów układu neurostymulującego lub rany pooperacyjne [35]. Ryzyko tych komplikacji można zminimalizować przez właściwą opiekę śród oraz pooperacyjną. Efekty uboczne zależne od stymulacji stanowią bardzo heterogenną grupę. Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów, w różnym okresie pooperacyjnym objawami były zaburzenia widzenia, uczucie zmniejszenia energii, problemy seksualne (impotencja, zmniejszenie libido, brak ejakulacji) oraz zaburzenia funkcji poznawczych [27].

5. DBS w chorobie Alzheimera

Choroba Alzheimera (AD) to postępująca choroba neurodegeneracyjna, będąca najczęstszą przyczyną otępienia na świecie [36, 37] i w zależności od źródła stanowi od 35 do 70% wszystkich jego przypadków. W obrazie neuropatologicznym AD charakterystyczny jest stopniowy zanik neuronów w obrębie układu limbicznego oraz korze płata czołowego i skroniowego, doprowadzający wraz z postępem choroby do uogólnionej atrofii mózgu [38]. Uszkodzenie i śmierć komórek nerwowych w AD wynika przede wszystkim z gromadzenia się w nich neurotoksycznych, opornych na proteolizę złogów składających się głównie z beta-amyloidu [39]. Dokładna przyczyna zainicjowania tego procesu nie jest znana. Klinicznie, typowe dla AD jest stopniowe pogarszanie się funkcji poznawczych, na czele z pamięcią. Najczęściej, pierwszą manifestacją choroby są zaburzenia pamięci krótkotrwałej [40]. Z czasem amnezja ulega nasileniu oraz dołączają się inne objawy jak afazja, apraksja, agnozja oraz upośledzenie czynności wykonawczych [41]. Nierzadko rozwijają się również zaburzenia nastroju, zachowania oraz objawy psychotyczne [40, 41].

W leczeniu AD, obecnie największe znaczenie ma farmakoterapia. Jedynymi lekami o udowodnionej klinicznie skuteczności objawowej są inhibitory acetylocholinesterazy jak donepezyl, rywastygmina oraz galantamina, a także częściowy antagonist receptoru NMDA – memantyna [42]. Pomocnicze znaczenie w łagodzeniu towarzyszących AD zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych, mają leki przeciwłękowe, neuroleptyki oraz interwencje psychoterapeutyczne [43, 44]. Ogólny proces leczenia AD jest jednak bardzo obciążający. Farmakoterapia daje co najwyżej umiarkowaną poprawę funkcji poznawczych oraz może przyczynić się do nasilenia innych objawów [45]. Ponadto, opieka zdrowotna pacjentów z AD należy do jednych z najbardziej

kosztownych terapii na świecie, z łącznym wydatkiem ponad 300 miliardów dolarów rocznie (na rok 2020) [46]. W związku z tym, pożądanym jest rozwój alternatywnych form leczenia. Według badań neuroradiologicznych i elektrofizjologicznych, przyczyną amnezji i innych zaburzeń poznawczych w AD, może być patologiczna aktywność połączeń neuronalnych w obrębie kory i układu limbicznego [47]. Przez to, rośnie zainteresowanie metodami stymulacyjnymi mózgu, zdolnymi do wywołania zmiany aktywności w nieprawidłowo funkcjonujących połączeniach. Duże nadzieje, w tym zakresie pokłada się między innymi w DBS.

Dotychczas, wskazano dwa regiony OUN, których stymulacja może korzystnie wpływać na funkcje poznawcze, głównie pamięć. Regiony te, to część układu limbicznego zwana sklepieniem (łac. *forix*) oraz jądro podstawne Meynerta (NBM) [48].

Pozytywny wpływ stymulacji sklepienia na funkcje pamięci, niespodziewanie pierwszy raz odkryto podczas terapii DBS z powodu otyłości [49]. Stymulacja skutkowała, istotną poprawą w pamięci krótko i długotrwałej. Zdarzenie to przyczyniło się do rozpoczęcia prób klinicznych z zastosowaniem głębokiej stymulacji sklepienia w leczeniu AD. NBM, drugi cel DBS w AD, to skupisko neuronów kresomózgowia wysyłające połączenia cholinergiczne do układu limbicznego i kory nowej [50]. Liczne badania pośmiertne pacjentów z AD, ujawniły obecność obfitego zaniku neuronalnego w obrębie NBM [51]. Zakłada się, że deficyty cholinergiczne będący podstawą zaburzeń poznawczych w AD, jest w wielu przypadkach związany z degeneracją NBM [52]. Biorąc to pod uwagę, wzmocnienie przetrwałych połączeń w granicach tego regionu przez jego stymulację, może kompensować neurochemiczne deficyty w AD, prowadząc do poprawy funkcji poznawczych. W ciągu ostatnich 10 lat przeprowadzono kilka badań randomizowanych oceniających skuteczność DBS sklepienia i NBM w AD

Zgodnie z tymi badaniami, do otrzymania terapii kwalifikowano pacjentów spełniających określone kryteria, takie jak wiek 40-80 lat; rozpoznanie klinicznie prawdopodobnego AD; rozpoznanie postawione w ciągu ostatnich 2 lat; ocena nasilenia otępienia w Clinical Dementia Rating od 0.5 do 1.0 punktu oraz w Mini Mental State Examination (MMSE) od 18 do 26/28 punktów; przyjmowanie inhibitorów acetylcholinesterazy w stałych dawkach przez minimum 6 miesięcy przed zabiegiem oraz obecnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym zmianami typowymi dla AD. Z próby leczenia rezygnowano u kandydatów z ciężkimi zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi, tendencjami samobójczymi, wcześniejszymi interwencjami wewnątrzczaszkowymi oraz przeciwwskazaniami do operacji w znieczuleniu ogólnym [53-56].

Skuteczność kliniczną stymulacji oceniano przez porównanie przedoperacyjnych wyników w ADAS-cog i MMSE oraz uzyskanych po 12 miesięcznym okresie obserwacji. W rezultacie, odnotowywano brak zmiany lub poprawę stanu poznawczego ewaluowanego w MMSE, który w naturalnym przebiegu, po jednym roku farmakoterapii ulega spadkowi o średnio 4 punkty. Obserwacja neuropsychologiczna, dodatkowo wykazała wolniejszy postęp otępienia w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia w porównaniu z grupą młodszą [56-58]. Wyniki oceny ADAS-Cog były heterogenne, ukazując w niektórych przypadkach nieistotny klinicznie postęp otępienia, a w innych znaczną deteriorację [57]. Głównym ograniczeniem mogącym wpływać na różnorodność wyników, była niska liczebność badanych populacji. Ponadto, analiza strukturalna MRI u pacjentów poddanych stymulacji sklepienia, wykazała zdecydowanie mniejszy postęp w utracie objętości układu limbicznego [55, 58]. Dostrzeżono potencjalnie korzystny wpływ DBS w spowolnieniu postępu zaburzeń poznawczych oraz atrofii mózgu w przebiegu AD, gdzie większe korzyści z leczenia prawdopodobnie uzyskują osoby starsze. W czasie obserwacji pooperacyjnej odnotowywano przeważnie lekko oraz umiarkowanie nasilone gastrologiczne, kardiologiczne, gastroenterologiczne i neurologiczne efekty uboczne. W pojedynczych przypadkach stwierdzono ciężkie powikłania psychiatryczno-neurologiczne z obecnym silnym pobudzeniem, splątaniem oraz myślami samobójczymi [53, 54, 58].

6. DBS w zaburzeniach depresyjnych.

Zaburzenia depresyjne to grupa chorób psychicznych należących do zaburzeń afektywnych. Dla depresji charakterystyczne są anhedonia oraz obniżenie nastroju i energii prowadzące do zwiększonej męczliwości. Często obecne są również objawy dodatkowe takie jak zaburzenia koncentracji, niska samoocena, mała wiara w siebie, zaburzenia snu i łaknienia, poczucie winy, czy też myśli samobójcze [59]. Ryzyko wystąpienia depresji w ciągu całego życia wynosi prawie 20%. Ze względu na narastające rozpowszechnienie oraz różnorodny przebieg choroby stanowi ona duży problem współczesnego świata [59, 60]. Do rozpoznania konieczne jest występowanie co najmniej 2 objawów podstawowych oraz 2 objawów dodatkowych utrzymujących się co najmniej przez 2 tygodnie [61]. Depresja jest schorzeniem znacznie obniżającym jakość życia pacjentów, mogącym w ostateczności doprowadzić nawet do śmierci.

W leczeniu wykorzystuje się zarówno interwencje psychoterapeutyczne jak i farmakoterapię [59]. Psychoterapia, głównie w formie terapii poznawczo-behawioralnej, bywa stosowana samodzielnie w leczeniu łagodnego i umiarkowanego epizodu depresyjnego lub w połączeniu z farmakoterapią w przypadku cięższego przebiegu. Leki przeciwdepresyjne to obszerna grupa leków stosowanych w leczeniu ostrego epizodu depresyjnego oraz w profilaktyce jego nawrotów. Większość z nich wykazuje się podobną skutecznością, lecz ze względu na najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa, terapię najczęściej rozpoczyna się od inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [62]. Pomimo wdrożenia terapii łączonej, u istotnej części pacjentów nie obserwuje się odpowiedniej reakcji na adekwatne leczenie i rozpoznaje się depresję oporną na leczenie (TRD *treatment resistant depression*).

TRD jest dużym problemem terapeutycznym oraz diagnostycznym i stanowi około 30% przypadków ciężkiego epizodu depresyjnego [63]. Dostępnych jest kilka strategii dotyczących terapii TRD, jednak brakuje jednoznacznych kryteriów rozpoznania i wytycznych leczenia [64]. Stosowane w TRD, jako leczenie alternatywne, elektrowstrząsy okazują się skuteczne tylko w ok. 50% przypadków [65]. W obliczu braku opcji innej możliwości leczenia, korzystny efekt przynieść może terapia DBS, której efektywność wykazano w leczeniu innych zaburzeń psychicznych takich jak OCD lub jadłowstręt psychiczny [66, 67].

Do eksperymentalnej terapii, najczęściej kwalifikuje się osoby spełniające kryteria takie jak rozpoznanie ciężkiego epizodu depresyjnego (MDD z ang. *Major Depressive Disorder*) przed ukończeniem 45 roku życia; aktualnie obecny epizod MDD trwający minimum 12 miesięcy; brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, psychoterapeutyczne, elektrowstrząsowe; brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie minimum 3 lekami przeciwdepresyjnymi należącymi do 3 różnych grup [68]. Z włączenia kandydatów do leczenia, najczęściej rezygnuje się w przypadku zaburzeń dwubiegunowych, psychotycznych, lękowych, zespołu stresu pourazowego, zaburzeń odżywiania, uzależnienia od substancji psychoaktywnych rozpoznanego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, osobowości dyssocjalnej lub z pogranicza, stosowanej terapii elektrowstrząsowej w ciągu ostatnich 3 miesięcy, udokumentowanego wysokiego ryzyka samobójstwa, chorobie organicznej OUN oraz przeciwwskazań do zabiegu w znieczuleniu ogólnym [68, 69].

Dotychczas, największą ilość prób leczenia TRD przy pomocy DBS, przeprowadzono obierając za cel stymulacji pole podspoidłowe (SCC *subcallosal cingulate cortex*) oraz torebkę brzuszna/prążkowie brzuszne (VC/VS *ventral capsule/ventral striatum*).

Pierwsza próba leczenia TRD przy pomocy DBS odbyła się w 2005 roku, obierając za cel anatomiczny stymulacji SCC [69]. Obszar ten, w funkcjonalnych badaniach neuroobrazowych, charakteryzuje się nadaktywnością u osób chorych na depresję oraz normalizacją jego funkcji po skutecznym leczeniu przeciwdepresyjnym [70, 71].

Wykorzystując skale oceniające postęp choroby i efekty leczenia, obserwuje się pewne korzyści ze stymulacji SCC w przebiegu TRD. W otwartych badaniach klinicznych odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie osiągał wartości 55-92% [72, 73]. Dostrzegalny jest pozytywny wpływ na wiele domen zaburzeń depresyjnych, takich jak nastrój, lęk lub sen. W większości przeprowadzonych prób, efekty leczenia zauważalne były po co najmniej 6 miesiącach i utrzymywały się przez minimum 12 miesięcy po operacji [73]. W obecnie prowadzonych długoterminowych obserwacjach, odpowiedź na leczenie obecna jest nawet do 6 lat po zabiegu [74]. W badaniach, porównujących aktywną stymulację i placebo, po 6 miesięcznym okresie kontrolnym, nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku odpowiedzi na leczenie między grupami badanych [68]. Ogranicza to rzeczywistą ocenę skuteczności tej formy terapii. Dodatkowym utrudnieniem bezpiecznego leczenia są powikłania, nierzadko poważne. Do najczęściej spotykanych komplikacji należą infekcje, drgawki, silne bóle głowy, nasilenie zaburzeń nastroju, drażliwość oraz myśli i próby samobójcze [75].

Kolejnym optymistycznie zapowiadającym się celem stymulacji DBS w TRD jest VC/VS. Stymulacja tego regionu, skutkuje remisją objawów depresyjnych, podczas terapii DBS chorych z lekoopornym OCD [76]. Po obustronnej implantacji elektrod, w 12 miesięcznym okresie obserwacji, odnotowano 41% odsetek remisji depresji [77]. Pomimo wstępnie obiecujących wyników, w późniejszych wielośrodkowych badaniach, nie udało się odtworzyć pozytywnych rezultatów przy podobnych parametrach stymulacji. Po około 16 tygodniowym okresie obserwacji, odsetek odpowiedzi na leczenie nie przekroczył 20% zarówno w grupie otrzymującej placebo jak i leczenie [78]. W ostatnim czasie zakończono z pomyślnym efektem, badania nad stymulacją w TRD vALIC, obszaru położonego ku przodowi od VC/VS i o niemal identycznych właściwościach neurofizjologicznych. Po czasie 12 tygodni, w badaniach psychologicznych odnotowano istotnie mniejsze nasilenie objawów choroby w grupie otrzymującej leczenie [79]. W głębokiej stymulacji VC/VS oraz vALIC zarejestrowano podobny profil efektów ubocznych, spośród których najczęstszymi były nasilenie depresji, bezsenność, mania i hipomania, drażliwość, myśli i próby samobójcze [77-79].

7. DBS w chorobie Huntingtona

Choroba Huntingtona (HD) to dziedziczna w sposób autosomalny dominujący choroba neurozwyrodnieniowa. Spowodowana jest nieprawidłową multiplikacją trójki nukleotydów CAG w genie kodującym białko huntingtyne, które w nieprawidłowej formie gromadzi się w komórkach nerwowych powodując ich uszkodzenie, a finalnie obumarcie. Skutkuje to zmniejszeniem masy mózgowia oraz jego postępującym zanikiem. Charakterystyczne dla HD objawy to mimowolne ruchy płasawicze, ataksje, tiki, dystonie oraz mioklonie [80]. Wraz z postępem choroby dochodzi do pogorszenia funkcji poznawczych, aż do ośpienia w jej późnym stadium [81]. W przebiegu HD, nierzadko obserwuje się rozwój zaburzeń psychicznych, głównie depresji ze znacznie zwiększonym ryzykiem samobójstwa. Choroba prowadzi nieuchronnie do wyniszczenia i śmierci, po średnio 15-20 latach od rozpoznania.

Leczenie ma charakter objawowy i nakierowane jest na kluczowe problemy chorego. Największe znaczenie ma farmakoterapia z wykorzystaniem głównie neuroleptyków, tetrabenazyny, leków przeciwdepresyjnych oraz przeciwpadaczkowych. Ich użycie jest jednak ograniczone, ze względu na silne działania niepożądane oraz dyskusyjną skuteczność [82]. Mniej obciążającą i efektywniejszą terapią HD, mogą

okazać się zabiegi inwazyjne. DBS jest metodą o udokumentowanym, pozytywnym efekcie klinicznym w leczeniu opornych schorzeń neurologiczno-psychiatrycznych, zwłaszcza związanych z zaburzeniami ruchowymi. Stąd, użyteczność DBS w HD wzbudza zainteresowanie i nadzieje. Stawia to również potencjalną opcję alternatywy dla, niekiedy stosowanej w HD, klasycznej pallidotomii, która w porównaniu z DBS jest zabiegiem bardziej obciążającym oraz nieodwracalnym [83].

Krótką historią doświadczenia leczenia HD przy pomocy DBS, jak i stosunkowo niewielką bazą danych, utrudnia określenie konkretnych kryteriów, według których dokonuje się kwalifikacji kandydatów do otrzymania leczenia. Zgodnie z analizą dostępnej literatury medycznej, przy selekcji wstępnej pacjentów, pod uwagę bierze się przede wszystkim potwierdzenie genetyczne HD, udokumentowany brak lub słaba reakcja objawów motorycznych na farmakoterapię, brak ciężkiego upośledzenia funkcji poznawczych, ciężkie zaburzenia funkcjonalne rozpoznawane na podstawie Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) oraz wsparcie w opiece długoterminowej przez wiarygodnego opiekuna [84]. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do operacji znajdują się chorzy w różnym stadium choroby oraz wieku [85]. Dotychczas, z implantacji DBS w HD najczęściej rezygnowano w przypadku historii zachowań samodestrukcyjnych lub niestabilnych zaburzeń psychicznych oraz ogólnych przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu w znieczuleniu ogólnym [84].

W obecnej chwili nie ma pewności co do wyboru najodpowiedniejszego celu anatomicznego DBS w przebiegu HD. Jednak zidentyfikowano kilka regionów, których stymulacja skutkowała co najmniej częściową poprawą kliniczną. W większości przypadków, celem tym była gałka błada. Wzbudzenie tej struktury wykazało korzystny efekt w przypadku innych zespołów hiperkinetycznych jak np. choroba Parkinsona oraz w zmniejszaniu nasilenia dystonii i ruchów płaśawicznych [86]. Stymulacje przeprowadzano obejmując za cel zarówno część wewnętrzną (GPi) jak i zewnętrzną (GPe) gałki bladej. Badania kontrolne wykazały, iż stymulacja obu okolic odznacza się podobną efektywnością, z niewielką przewagą GPi w łagodzeniu zaburzeń ruchowych, a GPe zaburzeń poznawczych [85, 87].

Jakość życia u pacjentów z HD ulega z czasem istotnemu pogorszeniu i zależy od nasilenia się objawów motorycznych, zaburzeń poznawczych, behawioralnych oraz często współtowarzyszących ciężkich zaburzeń nastroju [88]. Z terapią DBS wiąże się nadzieje na poprawę w każdym z tych aspektów choroby. Obecnie, nie ma odpowiednich badań prezentujących odległe efekty leczenia. Dodatkowo brakuje ujednoczonych kryteriów kwalifikacji pacjentów do przeprowadzenia zabiegu, a w związku z tym heterogenne grupy uczestników poszczególnych badań i programów różniące się m.in. wiekiem, stadium choroby, czasem jej trwania oraz nasileniem zaburzeń funkcji motorycznych i poznawczych. Z tego powodu, określenie skuteczności długoterminowej z zastosowania DBS w HD, jest na ten moment trudne do przewidzenia [85][6]. Mimo tego, w dostępnej literaturze medycznej, opisywano krótkoterminowe pozytywne skutki leczenia. Dotyczy to głównie redukcji nasilenia mimowolnych ruchów płaśawicznych [84, 89, 90]. Według najdłuższego, do tej pory okresu kontrolnego, taki efekt może utrzymywać się do 4 lat po operacji przy optymalnej opiece. W części przypadków, obserwuje się pogorszenie bradykinezy, zaburzeń chodu i dystonii. Wpływ DBS na objawy pozaruchowe jest niepewny. Jak wspomniano, pewna poprawa funkcji poznawczych obserwowana jest przy stymulacji GPe [85, 87, 91]. Wpływ na inne zaburzenia neuropsychiatryczne jest niejednoznaczny [91].

8. Dyskusja

Analiza przeglądów systematycznych oraz badań oryginalnych, pozwala na dostrzeżenie wielu korzyści płynących ze stosowania DBS w powyżej opisanych chorobach psychicznych i neurologicznych. Doświadczenie w korzystaniu z DBS w leczeniu, przede wszystkim zaburzeń ruchowych sprawia, że najlepsze efekty z eksperymentalnej terapii osiągane są w przypadku chorób, w których dominują objawy ruchowe. Dotyczy to głównie HD oraz GTS, gdzie w większości badanych przypadków zauważono znaczącą redukcję, odpowiednio ruchów płaśawicznych oraz tików ruchowych [27, 84, 89]. Nie mniej, skuteczność ze stosowania DBS jest również zauważalna w innych zaburzeniach, niezwiązanych istotnie z objawami ruchowymi jak depresja i AD. Jednak, wyniki badań nad zastosowaniem DBS w tych wskazaniach są bardziej różnorodne, a przez to skuteczność terapii może wydawać się mniej oczywista [54-56, 92]. Głównym ograniczeniem, przyczyniającym się do heterogenności rezultatów jest niewielka liczebność badanych populacji.

Pomimo zauważalnych korzyści ze stosowania DBS w wymienionych wskazaniach, na obecny moment nie jest dokładnie znana długoterminowa skuteczność terapii, pełny profil działań niepożądanych oraz ich przyczyny. Od ustalenia tych cech, zależy bezpieczeństwo zabiegu oraz osiągnięcie sukcesu terapeutycznego. W powyższych zaburzeniach, efekty leczenia i powikłania, zdają się być w dużym stopniu związane ze stanem kandydatów do otrzymania leczenia oraz miejscem stymulacji. Najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi implantacji DBS są te, które związane są ze stymulacją docelowego ośrodka OUN lub regionów z nim sąsiadujących. W zależności od lokalizacji, mogą to być parestezje, skurcze mięśni, zawroty głowy, dystonia, dyzartria, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi, zaburzenia poznawcze, zaburzenia seksualne, zaburzenia nastroju, ataksja lub zaburzenia propriocepcji [93]. Określenie najodpowiedniejszego, w danym wskazaniu celu DBS może doprowadzić do poprawy wyników leczenia oraz zmniejszenia częstości poważnych działań niepożądanych.

9. Wnioski

Stosowanie DBS w powyżej opisanych chorobach neurologiczno-psychicznych jest obecnie terapią eksperymentalną. Obserwacja klinicznie korzystnych efektów leczenia, może przyczynić się do zatwierdzenia w przyszłości DBS, w tych wskazaniach do standardu postępowania. Przyspieszenie tego procesu wraz ze zwiększeniem skuteczności tej formy terapii uzależnione jest od opracowania ujednoczonych kryteriów kwalifikacji, doboru najoptymalniejszych celów stymulacji oraz prowadzenia odpowiedniej wysokospecjalistycznej opieki pooperacyjnej. Przydatne w osiągnięciu tych celów jest prowadzenie wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych z długoletnim okresem obserwacji po zabiegu.

Bibliografia:

1. Fritsch, G., *Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns*. Arch. anat. Physiol. Wiss. Med., 1870. **37**: p. 300-332.
2. Gildenberg, P.L., *Evolution of Neuromodulation*. Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2005. **83**(2-3): p. 71-79.
3. Kringsbach, M.L., et al., *Translational principles of deep brain stimulation*. Nature Reviews Neuroscience, 2007. **8**(8): p. 623-635.
4. Okun, M.S., *Deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(16): p. 1529-38.
5. Amon, A. and F. Alesch, *Systems for deep brain stimulation: review of technical features*. Journal of Neural Transmission, 2017. **124**(9): p. 1083-1091.
6. Miciocinovic, S., et al., *History, Applications, and Mechanisms of Deep Brain Stimulation*. JAMA Neurology, 2013. **70**(2): p. 163-171.
7. Brice, J. and L. McLellan, *SUPPRESSION OF INTENTION TREMOR BY CONTINGENT DEEP-BRAIN STIMULATION*. The Lancet, 1980. **315**(8180): p. 1221-1222.
8. Owen, S.L.F., et al., *Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain*. Pain, 2006. **120**(1): p. 202-206.
9. Koller, W.C., et al., *Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the vim nucleus of the thalamus for essential head tremor*. 1999. **14**(5): p. 847-850.
10. Vidailhet, M., et al., *Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia*. 2005. **352**(5): p. 459-467.
11. Lozano, Andres M. and N. Lipsman, *Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation*. Neuron, 2013. **77**(3): p. 406-424.
12. Chen, Y.-s., K. Shu, and H.-c. Kang, *Deep Brain Stimulation in Alzheimer's Disease: Targeting the Nucleus Basalis of Meynert*. Journal of Alzheimer's Disease, 2021. **80**: p. 53-70.
13. La Torre, D., et al., *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a safe and effective option*. Expert Review of Neurotherapeutics, 2020. **20**(5): p. 449-457.
14. Kaczyńska, J., et al., *Is deep brain stimulation effective in Huntington's Disease? — a systematic literature review*. 2022. **56**(4): p. 299-307.
15. Sanger, T.D., *Deep brain stimulation for cerebral palsy: where are we now?* 2020. **62**(1): p. 28-33.
16. Leckman, J.F., et al., *Tourette Syndrome: The Self Under Siege*. 2006. **21**(8): p. 642-649.
17. Freeman, R.D., et al., *An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2000. **42**(7): p. 436-447.
18. Efron, D. and R.C. Dale, *Tics and Tourette syndrome*. 2018. **54**(10): p. 1148-1153.
19. Rizzo, R., et al., *A Randomized Controlled Trial Comparing Behavioral, Educational, and Pharmacological Treatments in Youths With Chronic Tic Disorder or Tourette Syndrome*. 2018. **9**.
20. Jankovic, J., *Treatment of tics associated with Tourette syndrome*. Journal of Neural Transmission, 2020. **127**(5): p. 843-850.
21. Huasen, B., et al., *Cervical myelopathy secondary to Tourette's syndrome managed by urgent deep brain stimulation*. 2014. **29**(4): p. 452-453.
22. Lu, Y.-Y., et al., *Tourette syndrome increases risk of bone fractures: a population-based cohort study*. European Child & Adolescent Psychiatry, 2017. **26**(5): p. 531-539.
23. Lim, S., et al., *Self-induced, Bilateral Retinal Detachment in Tourette Syndrome*. Archives of Ophthalmology, 2004. **122**(6): p. 930-931.
24. Hallett, M., *Tourette Syndrome: Update*. Brain and Development, 2015. **37**(7): p. 651-655.
25. Kim, W. and N. Pouratian, *Deep brain stimulation for Tourette syndrome*. Neurosurg Clin N Am, 2014. **25**(1): p. 117-35.
26. Müller-Vahl, K.R., et al., *European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation*. European Child & Adolescent Psychiatry, 2011. **20**(4): p. 209-217.
27. Müller-Vahl, K.R., *Surgical treatment of Tourette syndrome*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013. **37**(6): p. 1178-1185.
28. Ackermans, L., et al., *Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome*. Brain, 2011. **134**(3): p. 832-844.
29. Servello, D., et al., *Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2008. **79**(2): p. 136.
30. Servello, D., et al., *De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report*. Journal of Neurology, 2009. **256**(9): p. 1533-1539.
31. Burdick, A., et al., *Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder*. Neurocase, 2010. **16**(4): p. 321-330.
32. Dueck, A., et al., *Deep Brain Stimulation of Globus Pallidus Internus in a 16-Year-Old Boy with Severe Tourette Syndrome and Mental Retardation*. Neuropediatrics, 2009. **40**(05): p. 239-242.
33. Duits, A., et al., *Unfavourable outcome of deep brain stimulation in a Tourette patient with severe comorbidity*. European Child & Adolescent Psychiatry, 2012. **21**(9): p. 529-531.
34. Kakusa, B., et al., *Robust Clinical Benefit of Multi-Lead Deep Brain Stimulation for Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome and its Comorbidities*. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 2019. **12**(2): p. 412.

35. Idris, Z., et al., *Intracerebral haematomas after deep brain stimulation surgery in a patient with Tourette syndrome and low factor XIIIa activity*. Journal of Clinical Neuroscience, 2010. **17**(10): p. 1343-1344.
36. Querfurth, H.W. and F.M. LaFerla, *Alzheimer's Disease*. 2010. **362**(4): p. 329-344.
37. Scheltens, P., et al., *Alzheimer's disease*. Lancet (London, England), 2016. **388**(10043): p. 505-517.
38. Kozubski W., L.P., *Neurologia. Podrecznik dla studentów medycyny. Tom 2. Wydanie II rozszerzone i aktualnione*. 2020, Warszawa: PZWL.
39. Samanta, M.K., et al., *Alzheimer Disease and Its Management: A Review*. 2006. **13**(6): p. 516-526.
40. Standaert, D.G., *Treatment of central nervous system degenerative disorders*. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 2006: p. 527-545.
41. Small, G.W., et al., *Diagnosis and Treatment of Alzheimer Disease and Related Disorders: Consensus Statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society*. JAMA, 1997. **278**(16): p. 1363-1371.
42. Casey, D.A., D. Antimisiaris, and J. O'Brien, *Drugs for Alzheimer's disease: are they effective?* P t. 2010. **35**(4): p. 208-11.
43. Murray, P.S., et al., *Psychosis in Alzheimer's Disease*. Biological Psychiatry, 2014. **75**(7): p. 542-552.
44. Burns, A., et al., *Brief psychotherapy in Alzheimer's disease: Randomised controlled trial*. British Journal of Psychiatry, 2005. **187**(2): p. 143-147.
45. Shafqat, S., *Alzheimer Disease Therapeutics: Perspectives from the Developing World*. Journal of Alzheimer's Disease, 2008. **15**: p. 285-287.
46. Wong, W., *Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations*. The American journal of managed care, 2020. **26**(8 Suppl): p. S177-S183.
47. Sperling, R.A., et al., *Amyloid Deposition Is Associated with Impaired Default Network Function in Older Persons without Dementia*. Neuron, 2009. **63**(2): p. 178-188.
48. Aldehri, M., et al., *Deep brain stimulation for Alzheimer's Disease: An update*. Surg Neurol Int, 2018. **9**: p. 58.
49. Hamani, C., et al., *Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation*. 2008. **63**(1): p. 119-123.
50. Hendelman, W., *Atlas of Functional Neuroanatomy*. 2nd Edition ed. 2005, Boca Raton: CRC Press.
51. Candy, J.M., et al., *Pathological changes in the nucleus of meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. Journal of the Neurological Sciences, 1983. **59**(2): p. 277-289.
52. Etienne, P., et al., *Nucleus basalis neuronal loss, neuritic plaques and choline acetyltransferase activity in advanced Alzheimer's disease*. Neuroscience, 1986. **19**(4): p. 1279-1291.
53. Baldermann, J.C., et al., *Neuroanatomical Characteristics Associated With Response to Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert for Alzheimer's Disease*. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 2018. **21**(2): p. 184-190.
54. Kuhn, J., et al., *Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia*. Molecular Psychiatry, 2015. **20**(3): p. 353-360.
55. Laxton, A.W., et al., *A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease*. 2010. **68**(4): p. 521-534.
56. Lozano, A.M., et al., *A Phase II Study of Fornix Deep Brain Stimulation in Mild Alzheimer's Disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2016. **54**: p. 777-787.
57. Gratwicke, J., et al., *The nucleus basalis of Meynert: A new target for deep brain stimulation in dementia?* Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013. **37**(10, Part 2): p. 2676-2688.
58. Jakobs, M., D.J. Lee, and A.M. Lozano, *Modifying the progression of Alzheimer's and Parkinson's disease with deep brain stimulation*. Neuropharmacology, 2020. **171**: p. 107860.
59. Malhi, G.S. and J.J. Mann, *Depression*. Lancet, 2018. **392**(10161): p. 2299-2312.
60. Pelka-Wysiecka, J. and J. Samochowiec, *Depresja — czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia?* Psychiatria, 2014. **11**(3): p. 141-147.
61. Kałucka, S.J.G., *Cechy depresji w wieku podeszłym etiologia, rozpoznawanie i leczenie.[Characteristics of depression in the elderly-etiology, diagnosis and treatment]*. 2014. **8**: p. 240-247.
62. Gautam, S., et al., *Clinical practice guidelines for the management of depression*. 2017. **59**(Suppl 1): p. S34.
63. Holtzheimer, P.E. and H.S.J.T.i.n. Mayberg, *Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment*. 2011. **34**(1): p. 1-9.
64. Gaynes, B.N., et al., *Defining treatment-resistant depression*. 2020. **37**(2): p. 134-145.
65. Minichino, A., et al., *ECT, rTMS, and deepTMS in pharmacoresistant drug-free patients with unipolar depression: a comparative review*. 2012. **8**: p. 55.
66. Kisely, S., et al., *Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis*. 2014. **44**(16): p. 3533-3542.
67. Wu, H., et al., *Deep-brain stimulation for anorexia nervosa*. 2013. **80**(3-4): p. S29. e1-S29. e10.
68. Holtzheimer, P.E., et al., *Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial*. 2017. **4**(11): p. 839-849.
69. Mayberg, H.S., et al., *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. 2005. **45**(5): p. 651-660.
70. Mayberg, H.S., et al., *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness*. 1999. **156**(5): p. 675-682.
71. Seminowicz, D.A., et al., *Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis*. 2004. **22**(1): p. 409-418.
72. Lozano, A.M., et al., *Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. 2008. **64**(6): p. 461-467.
73. Berlim, M.T., et al., *Effectiveness and acceptability of deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: a systematic review and exploratory meta-analysis*. 2014. **159**: p. 31-38.
74. Kennedy, S.H., et al., *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years*. 2011. **168**(5): p. 502-510.
75. Dougherty, D.D., *Deep Brain Stimulation: Clinical Applications*. Psychiatr Clin North Am, 2018. **41**(3): p. 385-394.
76. Rasmussen, S., et al., *Neurosurgical approaches to intractable obsessive-compulsive disorder*. 2000. **5**(11): p. 23-34.
77. Malone Jr, D.A., et al., *Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression*. 2009. **65**(4): p. 267-275.
78. Dougherty, D.D., et al., *A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression*. 2015. **78**(4): p. 240-248.

79. Bergfeld, I.O., et al., *Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial*. 2016. **73**(5): p. 456-464.
80. Walker, F.O., *Huntington's Disease*. Semin Neurol, 2007. **27**(2): p. 143-50.
81. Paulsen, J.S. and J.D. Long, *Onset of Huntington's disease: Can it be purely cognitive?* 2014. **29**(11): p. 1342-1350.
82. Adam, O.R. and J. Jankovic, *Symptomatic Treatment of Huntington Disease*. Neurotherapeutics, 2008. **5**(2): p. 181-197.
83. Cubo, E., et al., *Internal globus pallidotomy in dystonia secondary to Huntington's disease*. 2000. **15**(6): p. 1248-1251.
84. Gonzalez, V., et al., *Deep brain stimulation for Huntington's disease: long-term results of a prospective open-label study: Clinical article*. Journal of Neurosurgery JNS, 2014. **121**(1): p. 114-122.
85. Kaczyńska, J., et al., *Is deep brain stimulation effective in Huntington's Disease? — a systematic literature review*. Neurologia i Neurochirurgia Polska, 2022. **56**(4): p. 299-307.
86. Moro, E., et al., *Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease*. 2004. **56**(2): p. 290-294.
87. Sharma, M. and M. Deogaonkar, *Deep brain stimulation in Huntington's disease: Assessment of potential targets*. Journal of Clinical Neuroscience, 2015. **22**(5): p. 812-817.
88. Banaszkiewicz, K., et al., *Huntington's disease from the patient, caregiver and physician's perspectives: three sides of the same coin?* Journal of Neural Transmission, 2012. **119**(11): p. 1361-1365.
89. Zittel, S., et al., *Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease*. Parkinsonism & Related Disorders, 2018. **51**: p. 96-100.
90. Wojtecki, L., et al., *A prospective pilot trial for pallidal deep brain stimulation in Huntington's disease*. 2015. **6**.
91. Sanrey, E., et al., *Does pallidal neuromodulation influence cognitive decline in Huntington's disease?* Journal of Neurology, 2021. **268**(2): p. 613-622.
92. Turnbull, I.M., et al., *Stimulation of the Basal Nucleus of Meynert in Senile Dementia of Alzheimer's Type*. Stereotactic and Functional Neurosurgery, 1985. **48**(1-6): p. 216-221.
93. Hariz, M.I., *Complications of deep brain stimulation surgery*. 2002. **17**(S3): p. S162-S166.