
Obsesinio kompulsinio sutrikimo gydymas giliaja smegenų stimuliacija

G. Lukšys*

A. Mozūraitė**

M. Karnickas***

S. Ročka****

**Vilniaus universitetas
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto
Psichiatrijos klinika*

****Respublikinė Vilniaus
psichiatrijos ligoninė*

*****Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto
Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika*

Santrauka. Obsesinis kompulsinis sutrikimas – psichikos liga, kuriai būdingos įkyrios mintys ir kompulsyvūs veiksmai. Pastaruosius porą dešimtmečių vyrauja požiūris, kad obsesinis kompulsinis sutrikimas pasireiškia dėl sutrikusios kortiko-striato-talamo-kortikalinio rato ir su juo susijusių struktūrų funkcijos. Nepaisant adekvataus gydymo, nuo 10 iki 60 % pacientų lieka atsparūs visiems įprastiniams terapijos metodams. Būtent šie ligoniai yra galimi kandidatai giliajai smegenų stimuliacijai. Šis gydymo metodas, palyginti su abliacinėmis procedūromis, turi keletą svarbių privalumų. Tai minimaliai invazyvi, grįžtama, nedestrukcinė procedūra, kurios veikimą galima reguliuoti. Manoma, kad giliosios smegenų stimuliacijos veikimo mechanizmas yra kompleksinis. Dažniausiai naudojami šie 5 taikiniai: striatinės sritys (vidinės kapsulės priekinė kojtė, ventralinė kapsulė/ventralinis dryžuotasis kūnas, prigludęs branduolys), pogumburinis branduolys, apatinė gumburo kojtė. Įvairių sisteminių apžvalgų duomenimis, taikant giliają smegenų stimuliaciją Y-BOCS (angl. *Yale–Brown obsessive compulsive scale*), skalės įvertis sumažėja 25–42 %, o atsakas pasiekiamas 50–72 % pacientų. Visgi, rezultatų pasiekiami per kelias savaites ar net mėnesius. Nors gilioji smegenų stimuliacija yra perspektyvus gydymo metodas, būtina tęsti klinikinius tyrimus. Daugiau informacijos reikia optimaliems taikiniams ir stimuliacijos parametrams nustatyti, suformuluoti patikimas išvadas, kurios leistų priartinti giliosios smegenų stimuliacijos taikymą arčiau kasdienės klinikinės praktikos.

Raktažodžiai: obsesinis kompulsinis sutrikimas, OKS, OKS patogenezė, gilioji smegenų stimuliacija, GSS, GSS veikimo mechanizmas.

Neurologijos seminarai 2016; 20(68): 82–88

IVADAS

Obsesinis kompulsinis sutrikimas (OKS) – psichikos liga, kuriai būdinga obsesijos (nemalonios, nepageidaujamos, įkyrios, vis pasikartojančios, nerimą sukeliančios mintys, vaizdiniai ar impulsai) ir kompulsijos (perteklinis, pasikartojantis, stereotipinis, dažnai ritualizuotas elgesys, skirtas panaikinti nerimą, kurį sukelia obsesijos) [1–3]. Įprastai kompulsijos nerimą nuslopina trumpam ir obsesijos vėl ima varginti pacientą, susidaro ydingas ratas. Obsesijų turinys gali būti įvairus, tačiau dažniau pasitaiko užteršimo, nesaugumo, nesimetriškumo, nepasitikėjimo savo atmintimi ar jutimais, religinio ar seksualinio turinio obsesijos. Kompulsijos atitinka obsesijas, jos pasireiškia perdėtu vailyu ir tvarkymu, nuolatinu tikrinimu, taisyklingu daiktų dėliojimu pagal kokią nors sistemą, perdėtu religingumu, atgailavimu. Diagnozei būtini kriterijai, nurodyti TLK-10 [4]:

1. Individas obsesinius simptomus suvokia kaip savo mintis ar impulsus.

2. Turi būti bent viena mintis ar veiksmas, kuriam pacientas bando nesėkmingai pasipriešinti.

3. Mintis apie įkyraus veiksmo atlikimą neturi būti savaime maloni.

4. Mintys, vaizdiniai ar impulsai turi nemaloniam kartotis.

Tipiškas OKS pavyzdys yra pernelyg dažnas rankų plovimas – pacientas yra besąlygiškai įsitikinęs, kad jo paliesta durų rankena prieš tai buvo liesta kito žmogaus, kuris buvo tualete ir nenusiplovė rankų. Todėl dabar paciento ranka yra užkrėsta mirtį nešančiais mikrobais, nebent jis juos pašalins kruopščiai plaudamas rankas. Kol pacientas negali nusiplauti rankų, jis jaučia nerimą. Nerimas trumpam nuslopsta tik nusiplovus rankas. Daugumoje tyrimų OKS sunkumui bei simptomų pobūdžiui ir atsakui į gydymą vertinti naudojama Y-BOCS (angl. *Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale*) skalė [5]. Skalėje yra 10 kriterijų, kurių kiekvienas vertinamas nuo 0 (simptomo nėra) iki 4 (simptomas ekstremaliai sunkus) balų, pusė kriterijų skirti įvertinti obsesijas, kita pusė – kompulsijas. Bendras skalės įvertis svyruoja nuo 0 iki 40 balų. OKS laikomas sunkiu, kai Y-BOCS skalės įvertis yra 30 balų, teigiamu atsaku į gydymą įprasta laikyti Y-BOCS skalės įverčio sumažėjimą >35 %.

Teigiama, kad OKS paplitimas bendroje populiacijoje yra 0,7–2,3 % [6, 7]. Duomenys apie OKS atsparumą gy-

Adresas:

Gediminas Lukšys, Akvilė Mozūraitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas.

M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius

El. paštas: gedimin.luksys@gmail.com, akvilemozuraite@gmail.com

dymui yra priešaringi. Nurodoma, kad nuo 10 % [8, 9] iki 40 % [10] ar net 60 % [11] OKS sergančių asmenų lieka atsparūs visiems įprastiniams vaistiniams ir psichoterapiniams gydymo metodams ir kenčia nuo sunkių simptomų, kurie sukelia neįgalumą ir reikšmingai pablogina gyvenimo kokybę. Būtent šie, įprastiniam gydymui atsparūs, ligoniai yra galimi kandidatai giliajai smegenų stimuliacijai (GSS). GSS – tai invazinis neurochirurginis gydymo metodas. Operacijos metu, naudojant stereotaksines sistemas, į galvos smegenų struktūras yra implantuojami elektrodai, kuriais skleidžiami elektriniai impulsai, moduluojantys galvos smegenų struktūrų veiklą. Ilgalaikė galvos smegenų struktūrų elektrinė stimuliacija pirmą kartą tyrinėta apie 1950 m. Tik 1987 m. A. L. Benabid pirmą kartą sėkmingai panaudojo GSS neurologinėms ligoms gydyti [12]. Atliekant GSS Parkinsono liga ir esencialiniu tremoru sergantiems pacientams, buvo pastebėta, kad pagerėjo jų psichinė būseną [13]. Tai tapo paskata GSS gydyti kai kurias psichikos ligas. Pirmą XX a. pusę pasižymėjo naujų psichiatrinės chirurgijos idėjų gausa, o tarp 1950 ir 1990 m. chirurginių gydymo metodų taikymo psichiatrijoje plėtra beveik nevyko. Taip nutiko, nes 6-ajame XX a. dešimtmetyje buvo sukurti pirmieji veiksmingi antipsichoziniai vaistai (kaip antai 1953 m. chlorpromazinas). Prieštarų nuomonių sukėlė W. Freeman atliekamos transorbitalinės lobotomijos, dėl ko psichiatrinė chirurgija ir GSS ilgam tapo vengiamu tyrinėti mokslo objektu. Paskutiniaisiais XX a. dešimtmečiais anatomiciais ir funkciniais moksliniais tyrimais buvo nustatyta, kad dauguma psichikos ligų sukelia sutrikusi nervinių tinklų reguliacija, o ne vien tam tikrų mediatorių perteklius ar trūkumas. Todėl, ieškant alternatyvų negrįžtamoms abliacinėms operacijomis, vėl susidomėta GSS. Palyginti su abliacinėmis procedūromis, GSS turi keletą svarbių privalumų: naudojant stereotaksines technikas, padidėjo procedūros atlikimo tikslumas, procedūra yra minimaliai invazyvi, o svarbiausia, grįžtama ir nedestrukcinė, kurios veikimą galima reguliuoti keičiant elektrinės stimuliacijos parametrus [14]. Be jau minėto OKS, tyrinėjama GSS nauda gydant depresiją, nervinę anoreksiją, Turet'o sindromą, priklausomybes nuo psichoaktyviųjų medžiagų [14].

METODIKA IR LITERATŪROS PAIEŠKOS REZULTATAI

Atlikta literatūros paieška *PubMed/Medline* duomenų bazėje ieškant informacijos apie GSS galimybes ir jų efektyvumą gydant OKS. Paieška susiaurinta paliekant tik ne senesnes kaip 10 metų publikacijas, kurių tyrimo objektas buvo žmogus. Apžvelgta 15 sisteminių apžvalgų ir metaanalizių, iš kurių 12 buvo publikuotos per pastaruosius 5 metus. Šio apžvalginio straipsnio tikslas yra supažindinti skaitytojus su šiuo metu esančiomis OKS gydymo galimybėmis, taikant GSS, pateikti šio gydymo būdo privalumus ir trūkumus.

OKS PATOGENEZĖ

OKS patogenezė ir GSS veikimo mechanizmas nėra visiškai iširti. Žinoma daugybė pavienių faktų, tačiau patvirtintų ir susistemintų žinių apie tai, koks yra OKS patogenetinis mechanizmas ir kaip jį veikia GSS, nėra daug.

Pastaruosius porą dešimtmečių vyrauja požiūris, kad OKS pasireiškia dėl sutrikusios kortiko-striato-talamo-kortikalinio (KSTK) rato ir su juo susijusių struktūrų funkcijos [15, 16]. KSTK ratas yra žievės, dryžuotojo kūno ir gumburo nervinių struktūrų bei juos jungiančių laidų sistema, kuri atsakinga už kognityvinių funkcijų ir motyvacijos kontrolę ir raišką. Tai analogiška sistema geriau ištyrinėtam motorines funkcijas derinančiam ratui. Laikoma, kad KSTK rate nerviniai impulsai kyka prefrontalinės žievės struktūrose, po to keliauja į dryžuotąjį kūną ir gumburą. Čia nerviniai impulsai modifikuojami ir sugrąžinami į tas pačias žievines struktūras. OKS patogenezėje ypač svarbus vaidmuo skiriamas orbitofrontalinei žievei (OFŽ), kuri dalyvauja planuojant elgseną ir vertinant tikėtiną atlygį (angl. *reward*) [16]. OKS sergantiems pacientams nustatomas suaktyvėjęs metabolizmas OFŽ ir jis tiesiogiai koreliuoja su nerimo stiprumu [17]. Sergant OKS, padidėjęs aktyvumas aptinkamas ir juostinio vingio priekinėje dalyje, dryžuotame kūne, blyškiajame branduolyje ir gumbure [18]. OFŽ aktyvumas didėja net ir sveikiems tiriamiesiems, skatinant juos galvoti obsesinio pobūdžio mintis [19]. Aukšto dažnio lateralinės OFŽ dalies stimuliacija sužadina pasikartojantį, stereotipinį elgesį [20]. Manoma, kad labai svarbų vaidmenį OKS patogenezėje vaidina ne tik OFŽ tiesiogiai, bet ir ją su požiūvio struktūromis siejančios skaidulos, kurios taip pat yra KSTK rato dalis. OKS sergantiems pacientams nustatytas perteklinis susietumas tarp OFŽ ir striatinių struktūrų [21]. Tai gali turėti įtakos hipo- ar hiperaktyvumui limbinėje sistemoje, gumbure, momeninėje skiltyje [22]. OKS patogenezėje svarbus ir neuromediatorių pusiausvyros sutrikimas bei nenormalus atlygio (angl. *reward*) suvokimas, kurie siejami su dopaminerginės sistemos disfunkcija [23]. Tyrimuose naudojant magnetinio rezonanso spektroskopiją buvo aptiktas sumažėjęs NAA/CR (N-acetilaspargato/kreatino) ir NAA/CHO (N-acetilaspargato/cholino) santykis hipokampe, tai leidžia įtarti jo degeneraciją [16]. Taip pat yra įrodymų, kad OKS patogenezėje yra svarbios kitos galvos smegenų struktūros: juostinio vingio priekinė dalis, dorsolateralinė ir ventromedialinė prefrontalinė žievė, gumburas, uodeguotasis branduolys, migdolinis kūnas ir kiti su nerimu ir jo raiška susiję smegenų regionai [15].

GSS TAIKINIAI IR VEIKIMO MECHANIZMAS

GSS gydant OKS sergančius pacientus naudojami įvairūs taikiniai. Remiantis patofiziologiniu KSTK rato ir neuroanatominiu modeliu, galima paaiškinti, kodėl panašius klinikinės būklės pokyčius sukelia skirtingų struktūrų elektrinė stimuliacija. Kadangi KSTK ratą sudaro daug įvairia

tvarka susijungusių nervinių struktūrų, bet kurios rato grandies neuromoduliacija turi įtakos visos struktūros veiklai [14, 16]. Galimų taikinių gausa ir panašus jų stimuliacijos efektyvumas yra viena iš keleto priežasčių, kodėl klinikinių tyrimų metu labai sunku rasti veiksmingiausių GSS metodų ir suformuluoti aiškias išvadas. Pirmieji GSS taikiniai, gydant OKS sergančius pacientus, buvo tos pačios struktūros, į kurias būdavo taikomasi abliacinių procedūrų metu. Pavyzdžiui, priekinės kapsulotomijos metu įpjaujama vidinės kapsulės priekinė kojytė (angl. *anterior limb of internal capsule*, ALIC), kuri ir tapo vienu pirmųjų bandytų GSS taikinių [24, 25]. Kai kurie taikiniai pradžioje buvo naudojami kitiems susirgimams gydyti, pavyzdžiui, Parkinsono ligai gydyti buvo stimuliuojamas pogumburinis branduolys (angl. *nucleus subthalamicus*, STN) [13]. Pastebėta, kad kartu su motorinėmis funkcijomis pagerėdavo pacientų psichinė būklė, sumažėdavo greutinių obsesijų ir kompulsijų, todėl pradėtos tyrinėti šių taikinių stimuliavimo galimybės, gydant OKS [2]. Buvo pastebėta, kad geresnių rezultatų pasiekama nuo vidinės kapsulės priekinės kojytės taikiniui migruojant ventralinės kapsulės dalies bei ventralinio dryžuotojo kūno aukšto (angl. *ventral capsule/ventral striatum*, VC/VS) ir priglusio branduolio (angl. *nucleus accumbens*, NAc) link [26, 27]. Vėliau tyrinėjant VC/VS, pastebėta, kad geriausi rezultatai būdavo stimuliuojant NAc arba sritį šalia jo [14]. Dar kiti taikiniai atrasti tyrinėjant su KSTK ratu susijusias struktūras. Dažniausiai naudojami šie 5 taikiniai: striatinės sritis (ALIC, VC/VS, NAc), pogumburinis branduolys, apatinė gumburo kojytė (angl. *inferior thalamic peduncle*, ITP). Atlikta daugybė tyrimų, lyginusių taikinių stimuliavimo efektyvumą. Kai kurių apžvalgų duomenimis, reikšmingo veiksmingumo skirtumo tarp striatinės srities ir pogumburinio branduolio taikinių stimuliacijos nenustatyta [28, 29].

Taikant GSS, tiksliai pataikyti į pasirinktą taikinį neužtenka, būtina parinkti tinkamus stimuliacijos parametrus: nustatyti stimuliavimo dažnį, impulso plotį, amplitudę ir apskaičiuoti vidutinį krūvio tankį. Paprastai elektrodų poliariškumas pasirenkamas ir stimuliacijos parametrai optimizuojami individualiai, remiantis klinikiniu įvertinimu [30, 31]. Tyrimuose buvo naudojami skirtingi stimuliacijos parametrai [28, 29]. Stimuliacijos parametru optimizavimą taip pat apsunkina tai, kad GSS, gydant OKS, terapiniam poveikiui pasireikšti reikia savaitių ar mėnesių, priešingai nei gydant Parkinsono ligą, kurios atveju gydymasis poveikis pasireiškia greičiau [14, 16, 28].

Elektrinės smegenų stimuliacijos veikimo mechanizmas taip pat nėra visiškai aiškus. Iš pradžių manyta, kad GSS galima laikyti abliacinių procedūrų ekvivalentu, nes efektas atrodė iš esmės identiškas abliacijai, tačiau, nutraukus stimuliaciją, poveikis gali pasibaigti [16, 21]. Buvo teigiama, kad GSS veikimo esmė yra slopinantis poveikis taikiniams, nes pastebėta, kad tuos pačius taikinius veikiant -aminosviesto rūgšties (GASR) receptorių agonistais ar lidokaino injekcijomis būdavo gaunamas panašus efektas [16]. Ilgainiui pradėta kaupti duomenis, kad GSS poveikis

Lentelė. GSS veikimo mechanizmai

Vietinis slopinimas	Laidumo sutrikimas:
	• K^+ jonų susikaupimas submielininiame tarpe
	• Na^+ jonų kanalų inaktyvacija
	Neuromediatorių (glutamato) išsekimas
Vietinis su- jaudinimas	Inhibuojančių neuromediatorių atsipalaidavimas:
	• Adenozino
	• GASR
Iškrūvių moduliacija	Neurono kūno hiperpoliarizacija
	Aksono aktyvavimas:
Neurogenezė	• Antidromine kryptimi
	• Ortodromine kryptimi
Iškrūvių moduliacija	Glutamato atpalaidavimas iš astrocitų
	Iškrūvių desinchronizacija
Neurogenezė	Impulso plitimo slopinimas stimuliuojamoje srityje
	Naujų dantytojo vingio ląstelių susidarymo skatinimas
Neurogenezė	Naujai susidariusių dantytojo vingio ląstelių integravimas į hipokampo funkcinis ratus

yra greičiausiai ne visiškai vietinis slopinimas, o dalinė nervinio aktyvumo moduliacija. Galiausiai susiformavo dabartinis požiūris, kad veikimo mechanizmas yra kompleksinis. Tai sužadavimo ir slopinimo procesų kombinacija, kurios efektas yra tiek vietinis, tiek veikiantis nutolusias sritis, o poveikio trukmė gali būti trumpalaikė arba ilgalaikė [16, 21, 32].

GSS veikimo mechanizmai pateikti lentelėje [16].

Visi šie mechanizmai veikia kartu koreguodami sutriktą KSTK rato veiklą [16, 32, 33]. Manoma, kad vienas iš šio poveikio rezultatų yra perteklinio prefrontalinių struktūrų (ypač OFŽ) susietumo su striatinėmis struktūromis slopinimas [21]. Duomenys apie klinikinio pagerėjimo koreliaciją su sumažėjusiu metabolizmo aktyvumu ventralinėje dryžuotojo kūno srityje ir kituose hiperaktyviuose smegenų regionuose įrodo nutolusių nuo stimuliacijos vietos, sisteminių veikimą [26]. GSS indukuojama neurogenezė galėtų paaiškinti, kodėl terapiniam efektui pasireikšti reikia savaitių ar net mėnesių [16].

Vienas pagrindinių GSS privalumų, lyginant su abliacija, yra poveikio grįžtamumas, tačiau tai vis tiek yra chirurginė operacija. Šios intervencinės procedūros metu implantuojant elektrodą, nors ir nežymiai, tačiau yra pažeidžiamas nervinio audinio vientisumas. Išskiriamas insercinis efektas dėl elektrodo implantacijos, o ne pačios stimuliacijos. Jis atsiranda dėl nedidelių nervinio audinio pažeidimų elektrodo implantacijos metu. Antra vertus, laikinas būklės pagerėjimas iš dalies gali būti siejamas ir su placebo poveikiu [30].

Trumpai apibendrinant, galima teigti, kad išlieka labai daug neaiškumų OKS patogenezėje. Taip pat neaišku, kaip pasirinkti tinkamiausius stimuliacijos taikinius ir parametrus. Trūksta susistemintų žinių ir standartizuotų, optimizuotų gydymo procedūrų aprašymų [28, 34].

INDIKACIJOS IR PROGNOZINIAI VEIKSNIAI

OKS gydymui taikant GSS, labai svarbu tinkamai atrinkti pacientus. Chirurginį gydymą reikėtų svarstyti esant OKS, atspariam įprastiniam gydymui [2]. Deja, informacijos, kuri suteiktų daugiau konkretumo ir aiškumo, kam šis gydymo metodas būtų labiau ar mažiau efektyvus, yra nedaug. Tačiau yra duomenų, kai pasiekiamas geresnis GSS atsakas susirgus OKS vyresniame amžiuje arba vyraujant seksualinio ar religinio pobūdžio obsesijoms bei kompulsijoms [28]. Taip pat žinoma, kad NAc stimuliacija mažiau veiksminga tiems pacientams, kuriems buvo būdingi perfekcionizmo, perteklinio kaupimo, simetrijos siekimo obsesijų ir kompulsijų simptomai [35].

GSS terapinis poveikis yra lėtas, todėl kasdienėje praktikoje labai praverstų žinios apie greitai pasireiškiančius bandomosios stimuliacijos sukeltus efektus, kurie gali būti siejami su geresniais gydymo rezultatais ilgalaikėje perspektyvoje [14]. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad stimuliacijos testų metu staigiai pagerėjanti nuotaika gali būti svarbus procedūros veiksmingumo prognozinis veiksnys [36].

GYDYMO REZULTATAI

Kaip jau minėjome, OKS sunkumui įvertinti naudojama Y-BOCS skalė [5]. Svarbiausi yra du skalės rezultatų vertinimo parametrai. Pirmasis padeda įvertinti, kiek sumažėja OKS simptomų sunkumas, palyginti su būkle prieš gydymą. Antrasis parametras nurodo, kokiais daliais pacientų pasiekiamas teigiamas atsakas į gydymą. Įvertinimai išreiškiami procentais. Teigiamu atsaku į gydymą laikomas Y-BOCS skalės įverčio sumažėjimas >35 %.

Apžvalgose pateikiami duomenys, kad, taikant GSS, Y-BOCS skalės įvertis sumažėja 40–47,7 % [20, 27, 28]. Atsakas pasiekiamas 58,2–60 % tiriamųjų [20, 27]. GSS veiksmingumas skiriasi priklausomai nuo naudotų taikinių, tačiau, dviejų minėtų sisteminių apžvalgų duomenimis, skirtumas nėra reikšmingas [28, 29]. Sudėtinga, netgi netikslu tarpusavyje lyginti skirtingų metodikų (stimuliacijos, trukmės taikinių ir parametrų) klinikinius tyrimus. Geresni rezultatai pasiekti stimuliuojant apatines gumburo kojųytes (ITP). Anot autorių, Y-BOCS įvertis sumažėjo 51 %, o atsakas pasiektas visiems pacientams. Vis tik tyrimo patikimumą sumažina maža dalyvių imtis (11 pacientų) [37].

Apie teigiamą GSS efektą liudija ir tai, kad kai kuriuose tyrimuose, kur buvo naudojamas kryžminis dizainas, tyrimo fazė, kai būdavo įjungta stimuliacija, buvo statistiškai patikimai ilgesnė, nei fazė, kai stimuliacija būdavo išjungta [30]. Nemaža dalis pacientų pasinaudodavo galimybe nutraukti tą fazę, kurios metu stimuliacija išjungta, dėl nepakeliamų OKS simptomų. GSS placebo efektas egzistuoja, tačiau laikomas minimaliu [21, 30]. Verta paminėti, kad GSS rezultatai gerėja, šį gydymo metodą derinant su kognityvine elgesio terapija [35], tokiu atveju Y-BOCS

skalės įvertis sumažėjo vidutiniškai 42 %, kai taikant vien tik stimuliaciją, sumažėjo vidutiniškai 25 %. Derinant su psichoterapija, atsako dažnis padidėjo nuo 50 iki 72 % [38, 39].

Taip pat norėtume atkreipti dėmesį į pacientų gyvenimo kokybės, funkcionavimo, kognityvinių funkcijų ir kitus rodiklius. Y-BOCS skalė, nors ir yra geras būdas, siekiant objektyvizuoti ir standartizuoti OKS klinikinių požymių įvertinimą, tačiau ji neįvertina bendros paciento savijautos, pasitikėjimo savimi ir pasitenkinimo gydymu [39]. Klinikiniuose tyrimuose minėtiems rodikliams vertinti naudotos įvairios skalės, tad susistemintų duomenų nėra. Reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas nustatytas po 1 metų trukmės stimuliacijos ALIC srityje (vertinant pagal SV-36 (*Medical outcomes study short form health survey*) skalę) [40], VC/VS srityje (vertinant pagal MSLQ (angl. *Modular system of quality of life*) [41]. Vertinant pagal WHOQOL-BREF skalę (angl. *WHO Quality of Life-BREF*), gyvenimo kokybės parametrai pagerėjo 90 %, palyginti su pradiniais rodikliais [42]. Anot kai kurių autorių, gyvenimo kokybė gali pagerėti nepriklausomai nuo Y-BOCS skalės įverčio pokyčių [41]. Taip pat labai pagerėjo bendras funkcionavimas – vidutinis Bendro veiklos vertinimo skalės (angl. *Global Assessment of functioning, GAF*) įvertis nuo 34,8 % padidėjo iki 59 % [26]. 4 metus trukusio tyrimo, kuriame dalyvavo 24 pacientai, duomenimis, vykdant ALIC/apatinio *stria terminalis* branduolio (angl. *bed nucleus of stria terminalis*, BNST) srities GSS, reikšmingai sumažėjo ne tik obsesijų ir kompulsijų sunkumas, bet ir nerimo bei depresijos simptomai (vertinant pagal Hamiltono skalę depresijai vertinti [32–34], pagerėjo bendras pacientų funkcionavimas (vertinant pagal Bendro veiklos vertinimo skalę) [30].

Remdamiesi apžvelgta literatūra, Amerikos stereotaksinės ir funkcinės neurochirurgijos draugija ir Neurochirurgų kongresas, palaikomas Amerikos neurochirurgų asociacijos, suformulavo ir paskelbė savo rekomendacijas. Anot jų, yra I lygio įrodymai, patvirtinantys bilateralinę pogumburinio branduolio stimuliacijos naudą, gydant įprastiniam gydymui atsparų OKS. Taip pat yra II lygio įrodymai, patvirtinantys bilateralinę prieglundusio branduolio (NAc) stimuliacijos naudą, gydant įprastiniam gydymui atsparų OKS. Tačiau nepakanka įrodymų rekomenduoti unilateralinę GSS gydyti įprastiniam gydymui atsparų OKS [2].

2009 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų agentūra (angl. *Food and drug administration*, FDA) patvirtino paraišką humanitarinės paskirties prietaiso lengvatą (angl. *humanitarian device exemption*, HDE) taikyti GSS gydant sunkų, atsparų įprastiniam gydymui OKS. Tais pačiais metais suteiktas ir CE (pranc. *Conformité Européene*) sertifikatas.

GSS efektyvumas yra panašus į kapsulotomijos ar cingulotomijos bei abliacinių procedūrų, jos poveikis yra grįžtamas ir gali būti keičiamas [28], o sunkių nepageidaujamų poveikių dažnis yra kur kas mažesnis. Visgi, funkcionavimo pagerėjimas paprastai išryškėja mažiausiai per keletą savaičių ar net mėnesių [14]. Deja, stimuliacijos pa-

rametrai yra optimizuojami tik bandymų ir klaidų būdu, vertinant pacientų psichikos būklės pokyčius [21]. Tinkamas ir išsamus pacientų informavimas apie tai, ko gali tikėtis juos gydant, gali gerokai palengvinti visavertį jų dalyvavimą vertinant terapines išeitas ir savo pačių būklę [39].

NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI IR KOMPLIKACIJOS

Komplikacijas ir nepageidaujamus poveikius būtų galima suskirstyti į 3 grupes. Pirmajai grupei priklauso su implantavimo procedūra susiję nepageidaujami poveikiai, antrajai – dėl implantuojamos į organizmą įrangos (elektrodų, laidų, elektrostimuliatorių) atsirandantys poveikiai, o trečiąją grupę sudaro dėl pačios elektrinės stimuliacijos atsirandantys poveikiai.

Pirmoji komplikacijų ir šalutinių poveikių grupė priimta, kad GSS yra invazinis gydymo metodas. Elektrodų implantavimas yra neurochirurginė operacija su visomis operacijai būdingomis komplikacijomis. Tarp sunkesnių komplikacijų pasitaikė intracerebrinės kraujosruvos. Iš 180 pacientų (tiek buvo pacientų visuose metaanalizės apžvelgtuose tyrimuose) jų užregistruotos 2, taip pat pasitaikė pavienių žaizdos infekcijų apie elektrostimuliatorių atvejų [30]. Kitos sisteminės apžvalgos autoriai užfiksavo 3 intracerebrinės kraujosruvos atvejus iš 109 pacientų [29].

Antrajai grupei galime priskirti tokius nepageidaujamus reiškinius kaip laidų pojūtis kakle ir už ausies – 8,6 %, tvinkčiojimas ir paraudimas implantų vietose – 10,4 % [28]. 5 pacientams iš 109 prireikė pakeisti laidus dėl jų pažeidimo [29]. Nepageidaujamus poveikius, siejamus su staigiai nutrūkstancia stimuliacija, aptarsime šiek tiek vėliau.

Dėl elektrinės stimuliacijos dažnai sustiprėja nerimas (21,6 % atvejų), gali pasireikšti hipomanija (19,8 % atvejų), laikinas atminties pablogėjimas (10,4 % atvejų) [28]. Vis tik teigiama, kad kognityvinės funkcijos dėl ilgalaikės stimuliacijos nenukenčia [30, 40, 43]. Gali pasireikšti nemiga, pakisti lytinis potraukis, kūno svoris, pasireikšti šlapimo nelaikymas, galvos skausmai [29, 30]. Pastebėta, kad, stimuliacijai naudojant didesnės amplitudės ir didesnio impulso pločio elektrinius impulsus, dažniau pasitaiko hipomanijos epizodų, euforija, galvos svaigimas, nerimas, panika, staigus depresijos pasunkėjimas [36, 40].

Dauguma autorių sutinka, kad didžioji dalis nepageidaujamų poveikių beveik visada yra švelnūs, laikini, dažnesni ieškant optimalių stimuliacijos parametrų ir praeinantys juos pakeitus [14, 28–30].

Atskirai norėtume apžvelgti nepageidaujamus poveikius, susijusius su staigiu stimuliacijos nutrūkimu. Juos pagal mechanizmą turėtume priskirti antrajai arba trečiajai grupei. Staigus stimuliacijos nutrūkimo priežastys, jei ji nėra nutraukiama sąmoningai, dažniausiai yra elektrostimulatoriaus baterijos išsikrovimas arba laidų, jungiančių

stimuliatorių su elektrodais, pažeidimas. Šiuos techninius nesklandumus ir su tuo susijusias neigiamas reakcijas reikėtų vertinti labai rimtai. Dėl staigus GSS nutraukimo vėl pablogėja gyvenimo kokybė, sugrįžta obsesijos ir kompulsijos, vėl pasireiškia nerimo ir depresijos požymiai. Visi šie reiškiniai gali pranokti buvusį lygį ir nulemti suicidinių minčių atsiradimą [39, 41, 43]. Peržvelgus 10 339 įvairioms indikacijoms atliktus GSS atvejus, nustatyta 11 įvykdžiusių savižudybę, 12 bandžusių ir 8 suicidines mintis išsakiusių pacientų [45]. Kitos apžvalgos duomenimis, iš 180 OKS sirgusių pacientų, kuriems taikyta GSS, 4 mėgino žudyti [30]. Su staigiu stimuliacijos nutraukimu susijęs psichikos būsenos pablogėjimas dažnai pastebimas kryžminio dizaino klinikinių tyrimų metu. Tiriamieji neretai pasinaudodavo teise anksčiau laiko nutraukti tą tyrimo fazę, kurios metu stimuliacija būdavo išjungta [30]. Vienas iš VC/VS taikymo privalumų yra tas, kad jam dažnai tinkami stimuliacijos režimai labiau tausoja stimulatoriaus bateriją, todėl rečiau ją reikia keisti ir lengviau išvengti staigių ligos atkryčių [14].

IŠVADOS

GSS – tai invazinis neurochirurginis gydymo metodas, kuris gali būti laikomas saugia alternatyva, gydant sunkų, įprastiniam gydymui atsparų OKS [2, 21, 28–30, 34, 35, 46]. Šio metodo efektyvumas yra gana patikimai įrodytas. Didžiausi privalumai, lyginant su klasikinėmis leukotomijomis ir abliacinėmis procedūromis, yra santykinai mažas invazyvumas bei galimai grįžtamas ir keičiamas poveikis [28]. Emociniai ir somatiniai nepageidaujami reiškiniai dažniausiai būna švelnūs ir laikini, išnykstantys pakoregavus stimuliacijos parametrus. GSS ne tik tiesiogiai slopina obsesijas ir kompulsijas, bet ir gerina bendrą ligonių funkcionavimą ir gyvenimo kokybę.

Visgi tai invazinis gydymo metodas, kuriam būdinga tam tikra operacinė rizika. Kol kas stokojama žinių apie OKS patogenezę ir GSS veikimo mechanizmus. Dėl trūkstamų tiksliai standartizuotų metodų ir susistemintų žinių negalima tiksliai apžvelgti ir palyginti rezultatus, suformuluoti aiškias rekomendacijas, todėl šiuos gydymo metodus reikėtų naudoti atsargiai. Galiausiai, bioetiniai aspektai psichiatrinėje chirurgijoje nuolatos išlieka atvira diskusijų tema.

Taigi, ir toliau išlieka būtinybė tęsti klinikinius tyrimus, kartoti jų sisteminės apžvalgas. Optimaliems taikiniams ir stimuliacijos parametrams nustatyti reikalingi gerai kontroliuojami, atsitiktinių imčių tyrimai su kur kas didesniu pacientų skaičiumi bei ilgesne trukme. Daugiau informacijos leistų suformuluoti patikimas išvadas, kurios padėtų dažniau taikyti GSS. Antroji svarbi žinutė – tai multidisciplininių komandų svarba. Tik glaudus neurochirurgų ir psichiatrų, kurie kartu kruopščiai atrinktų tinkamus pacientus ir, taikydami gydymą, nuolatos stebėtų jų būklę, bendradarbiavimas gali užtikrinti šio gydymo metodo efektyvumą.

Literatūra

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC, 2013; 90–2.
- Hamani C, Pilitsis J, Rughani AI, Rosenow JM, Patil PG, Slavin KS, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery* 2014; 75(4): 327–33; quiz 333.
- Jenike MA. Clinical practice. Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 259–65.
- World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10 edition. Geneva, 1992; F22.0.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(11): 1006–11.
- Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173(Suppl 35): 2–6.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 2010; 15(1): 53–63.
- Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29(2): 553–84, xi.
- Boschen MJ, Drummond LM, Pillay A, Morton K. Predicting outcome of treatment for severe, treatment resistant OCD in inpatient and community settings. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2010; 41(2): 90–5.
- Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(2): 121–7.
- Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 2004; 24(8): 1011–30.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50(1–6): 344–6.
- Radžiūnas A, Šidiškis J, Urbonas M, Skausminas K, Lukoševičius S. Gilioji galvos smegenų stimuliacija sergantiesiems Parkinsono liga. *Neurologijos seminarai* 2013; 17(55): 13–6.
- Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurg Focus* 2015; 38(6): E2.
- Milad MR, Rauch SL. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci* 2012; 16(1): 43–51.
- Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Front Integr Neurosci* [Internet]. 2012 Jun 14 [cited 2015 Oct 30]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375018/
- Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(9): 690–4.
- 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.
- Cottraux J, Gérard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, et al. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res* 1996; 60(2–3): 101–12.
- Klanker M, Post G, Joosten R, Feenstra M, Denys D. Deep brain stimulation in the lateral orbitofrontal cortex impairs spatial reversal learning. *Behav Brain Res* 2013; 245: 7–12.
- van Westen M, Rietveld E, Figeet M, Denys D. Clinical outcome and mechanisms of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Curr Behav Neurosci Rep* 2015; 2(2): 41–8.
- Rotge J-Y, Langbour N, Jaafari N, Guehl D, Bioulac B, Aouizerate B, et al. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2010; 67(7): e37–8.
- Figeet M, Vink M, de Geus F, Vulink N, Veltman DJ, Westenberg H, et al. Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69(9): 867–74.
- Brown LT, Mikell CB, Youngerman BE, Zhang Y, McKhann GM, Sheth SA. Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. *J Neurosurg* 2015; 1–13.
- Pepper J, Hariz M, Zrinzo L. Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of the literature. *J Neurosurg* 2015; 122(5): 1028–37.
- Greenberg B, Gabriels L, Malone D, Rezaei A, Friehs G, Okun M, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2010; 15(1): 64–79.
- Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003; 26(4): 293–9.
- Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0133591. Cited 2015 Sep 17. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514753/
- Kohl S, Schönherr DM, Luigjes J, Denys D, Mueller UJ, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2014; 14(1): 1–10.
- Luyten L, Hendrick S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 25. Available from: dx.doi.org/10.1038/mp.2015.124
- Fakhar K, Hastings E, Butson CR, Foote KD, Zeilman P, Okun MS. Management of deep brain stimulator battery failure: battery estimators, charge density, and importance of clinical symptoms. *PloS One* 2013; 8(3): e58665.
- Grill WM, Cantrell MB, Robertson MS. Antidromic propagation of action potentials in branched axons: implications

- for the mechanisms of action of deep brain stimulation. *J Comput Neurosci* 2008; 24(1): 81–93.
33. Montgomery E. *Deep brain stimulation programming*. Oxford University Press, 2010.
 34. Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44(16): 3533–42.
 35. Denys D, Mantione M, Figeo M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(10): 1061–8.
 36. Haq IU, Foote KD, Goodman WG, Wu SS, Sudhyadhom A, Ricciuti N, et al. Smile and laughter induction and intraoperative predictors of response to deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage* 2011; 54(Suppl 1): S247–55.
 37. Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salín R, Velasco F. Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders. *World Neurosurg* 2013; 80(3–4): S30.e17–25.
 38. Mantione M, Nieman DH, Figeo M, Denys D. Cognitive-behavioural therapy augments the effects of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2014; 44(16): 3515–22.
 39. de Haan S, Rietveld E, Stokhof M, Denys D. Effects of deep brain stimulation on the lived experience of obsessive-compulsive disorder patients: in-depth interviews with 18 patients. *PLoS ONE* 2015; 10(8): e0135524. Cited 2015 Sep 17. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552296/
 40. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry* 2010; 67(6): 535–42.
 41. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee S-H, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(2): 137–43.
 42. Ooms P, Mantione M, Figeo M, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorders: long-term analysis of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(2): 153–8.
 43. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezaei AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2006; 31(11): 2384–93.
 44. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(5): 510–6.
 45. Appleby BS, Duggan PS, Regenber A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1722–8.
 46. Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res Notes* 2010; 3: 60.

G. Lukšys, A. Mozūraitė, M. Karnickas, S. Ročka

DEEP BRAIN STIMULATION FOR OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Summary

Obsessive-compulsive disorder is a mental illness characterised by obsessive thoughts and compulsive behaviours. In recent decades, the dysfunction of cortico-striato-thalamo-cortical circuit and related structures has been considered to be the best pathophysiological neuroanatomical model to explain pathogenesis of obsessive-compulsive disorder. Despite adequate treatment, 10% to 60% of patients remain resistant to all standard treatment methods. These treatment-resistant patients are potential candidates for deep brain stimulation. This treatment method has several advantages compared to ablation procedure. The method is non-destructive, minimally invasive, reversible and adjustable. It is thought that the mechanism underlying the action of deep brain stimulation is complex. Most common targets include striatal areas (anterior limb of internal capsule, ventral capsule/ventral striatum, and nucleus accumbens), subthalamic nucleus, and inferior thalamic peduncle. Latest data shows that deep brain stimulation therapy reduces Y-BOCS score by 25–42% (Yale-Brown obsessive compulsive scale), 50–72% of patients show positive response to the treatment. Nevertheless, it may take weeks or even months for results to manifest. Even though deep brain stimulation is a promising treatment method, further clinical trials are necessary. More information is needed to identify optimal targets and stimulation parameters, draw reliable conclusions and thus bring deep brain stimulation closer to the daily clinical practice.

Keywords: obsessive-compulsive disorder, OCD, pathogenesis of OCD, deep brain stimulation, DBS, mechanism of action of DBS.

Gauta:
2016 04 20

Primta spaudai:
2016 04 29