

Méně obvyklé indikace hluboké mozkové stimulace

Less Common Indications for Deep Brain Stimulation

Souhrn

V současnosti je hluboká mozková stimulace nejčastěji indikována u poruch pohybu, především pozdních hybných komplikací Parkinsonovy choroby a také u nemocných s dystonií a esenciálním třesem. Literární data popisují pozitivní výsledky hluboké mozkové stimulace i u vybraných nemocných s farmakorezistentní epilepsií a chronickou bolestí. Nadějně výsledky přináší stereotaktická neurostimulace též u vybraných nemocných s některými refrakterními psychiatrickými onemocněními, jako je například farmakologicky nekontrolovatelná deprese a obsedantně-kompulzivní porucha. Hluboká mozková stimulace byla ovšem také vzácně využita pro léčbu nemocných s jinými závažnými refrakterními postiženími, jako je nekontrolovatelná agresivita, poruchy příjmu potravy, morbidní obezita, u nemocných ve vegetativním stavu, s Alzheimerovou chorobou, drogovou a alkoholovou závislostí. Cílem sdělení je shrnutí těchto neobvyklých indikací hluboké mozkové stimulace, uvést základní poznatky o cílových strukturách výkonů, podat přehled dostupných klinických zkušeností, zvážit chirurgické aspekty výkonu a stručně nastínit perspektivu dalšího užití hluboké mozkové stimulace u nemocných s uvedenými závažnými poruchami.

Abstract

Movement disorders, mainly late motor complications of Parkinson's disease, dystonia and essential tremor are the most common indications for deep brain stimulation. Literature also provides positive results for deep brain stimulation applied in selected patients with intractable epilepsy and refractory pain. The results of deep brain stimulation in selected patients with certain refractory psychiatric disorders (e.g. treatment resistant depression and obsessive compulsive disorder) are encouraging. Deep brain stimulation was also used in small cohorts of patients with various serious refractory disorders, such as uncontrollable aggression, eating disorders, morbid obesity, vegetative state, Alzheimer disease, and drug and alcohol abuse. The paper aims to present an overview of these less frequent indications of deep brain stimulation, basic data about stimulation target structures, description of the clinical data available so far, practical surgical considerations and a short prospective of further use of deep brain stimulation in patients suffering from the serious functional problems described above.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**J. Chrastina^{1,2}, Z. Novák^{1,2},
M. Baláž^{2,3}, I. Říha^{1,2},
D. Hrabovský¹, M. Brázdil^{2,3}**

¹ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno

³ I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně



MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.
Neurochirurgická klinika
LF MU FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: jan.chrastina@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 2. 12. 2013

Přijato do tisku: 13. 1. 2014

Klíčová slova

hluboká mozková stimulace – agresivita – mentální anorexie – obezita – vegetativní stav – Alzheimerova choroba – drogová závislost

Key words

deep brain stimulation – aggression – anorexia nervosa – obesity – vegetative state – Alzheimer disease – drug addiction

Podpořeno projektem CEITEC CZ.1.05/1.1.00/02.0068.

Úvod

Stimulace hlubokých struktur mozku pomocí stereotakticky zavedených elektrod napojených na implantovaný generátor (hluboká mozková stimulace, Deep Brain Stimulation – DBS) byla poprvé pro léčbu nemocných s některými neurologickými onemocněními použita na přelomu 70. a 80. let 20. století. V souvislosti s nárůstem využití DBS pro poruchy pohybu koncem 80. let 20. století jsou především citovány pionýrské práce Benabida et al z roku 1987 (stimulace nucleus ventralis intermedialis thalamu pro třes) a z roku 1994 (stimulace subthalamického jádra u nemocných s Parkinsonovou chorobou) [1,2]. V současnosti představují nejčastější indikaci DBS pozdní hybné komplikace u nemocných s Parkinsonovou chorobou a účinnost stimulace potvrzují i rozsáhlé studie [3,4]. Efektivita DBS je potvrzena i u méně často operovaných nemocných s dystonií a třesem [5,6]. Díky vysokému počtu nemocných s farmakorezistentní epilepsií a výsledkům studie SANTE (Stimulation of Anterior Nucleus of Thalamus for Epilepsy) [7] lze očekávat nárůst počtu nemocných s implantovaným stimulačním systémem i pro tuto diagnózu. Zkušenosti s DBS pro neztížitelnou bolest jsou zatím nejednoznačné [8,9] a navíc se objevují neurochirurgické postupy, které mohou být bezpečnější a snad i účinnější, jako jsou okcipitální stimulace a stimulace motorického kortexu [10,11]. Nadějně výsledky přináší DBS u nemocných s některými refrakterními psychiatrickými onemocněními, jako jsou například obtížně léčitelná deprese, obsedantně-kompulzivní porucha (Obsessive Compulsive Disorder, OCD) a syndrom Gilles de la Tourette [12–14]. Podle sdělení z roku 2008 bylo pomocí hluboké mozkové stimulace léčeno 40 000 nemocných s Parkinsonovou chorobou, 2 000 s chronickou bolestí, 1 000 s třesem (mimo Parkinsonovu chorobu), 500 s dystonií, 50 s epilepsií (tedy bez nemocných ve studii SANTE z roku 2010), 100 se syndromem Gilles de la Tourette, 100 s obsedantně-kompulzivní poruchou a 50 s depresí [15]. Mimo těchto onemocnění byla hluboká mozková stimulace vzácně využita pro terapii jiných závažných onemocnění, jako jsou nekontrolovatelná agresivita, poruchy příjmu potravy, neovlivnitelná morbidní obezita, u nemocných ve vegetativním stavu,

s Alzheimerovou chorobou a drogovou nebo alkoholovou závislostí. Některé indikace vycházejí ze zkušeností získaných při lezionálních stereotaktických operacích (agresivita, drogová a alkoholová závislost, morbidní obezita) a jiné se objevily až po zavedení DBS (potenciace kognitivních funkcí u nemocných ve vegetativním stavu a s Alzheimerovou chorobou). Některé lezionální operace (hypothalamotomie pro sexuální deviace) obdoba v neurostimulačních výkonech nemají.

Cílem sdělení je rozbor podstaty možného účinku DBS ve výše uvedených neobvyklých indikacích, popis dostupných klinických zkušeností a doplnění těchto dat o praktické chirurgické aspekty a možné perspektivy pro budoucnost.

Agresivita

V neurochirurgické terapii jinak nekontrolovatelné agresivity se postupně od klasických psychochirurgických výkonů přešlo k lezionálním stereotaktickým operacím s cíli například v amygdale a zadním hypothalamu. Úvaha o využití stimulace posteromediálního hypothalamu navázala na obecné poznatky o jeho funkci (koordinace behaviorální a autonomní odpovědi a kontrola agresivních reakcí) a zkušenosti získané při zadních hypothalamotomiích [16,17].

Rozsah publikovaných prací s tematikou hypothalamické stimulace u nemocných s nekontrolovatelnou agresivitou se pohybuje v úrovni malých souborů nebo kazuistik. Torres et al indikovali oboustrannou hypothalamickou stimulaci u šesti nemocných s jinak neovlivnitelnou agresivitou. Výsledkem byla výrazná redukce agresivního chování u pěti pacientů, dále také úprava narušeného režimu spánku u čtyř nemocných a v jednom případě úprava hltaivosti a polydipsie. U jednoho ze tří nemocných s epilepsií byl pozorován i pokles počtu záchvatů o 30 %. Pokud vezmeme v úvahu využití hypothalamické stimulace u nemocných s cluster headache, je zhoršení bolestí hlavy u jednoho nemocného překvapivým nálezem [18,19]. Jako příklad kazuistického sdělení je možné uvést práci Hernanda et al, která popisuje pozitivní efekt oboustranné nízkofrekvenční stimulace zadního hypothalamu u nemocného s refrakterní agresivitou [20].

Proponenti stereotaktické stimulace hypothalamu pro cluster headache Franzini et al provedli stimulaci zadního hypothalamu a zona incerta u dvou nemocných s farmakorezistentní epilepsií provázenou záchvaty agresivity a rušivého chování. Po výkonu pozorovali u obou nemocných redukcii počtu záchvatů a dramatické zlepšení chování [21].

Kuhn et al popsali u mentálně retardované nemocné s opakovanou automutiací úst po kraniocerebrálním poranění kompletní remisi autoagresivního chování za čtyři měsíce po oboustranné hypothalamické stimulaci [22].

Maley et al u nemocného s nekontrolovatelnou agresivitou nahradili přímou stimulaci zadního hypothalamu zavedením elektrod do drah jdoucích do hypothalamu z orbitofrontálního kortexu [23].

Při zvažování úlohy DBS v indikaci agresivity je nutné počítat také se zkušenostmi s možnými chirurgickými komplikacemi těchto systémů a problematikou péče o nemocné s nevladatelnou agresivitou. Především je výrazně zvýšena možnost narušení implantovaného systému agresivním nemocným. Navíc agresivita může být způsobena řadou neurologických a psychiatrických onemocnění s různým vývojem. Úvaha o indikaci DBS systému musí být podložena především pozitivním efektem na kvalitu života nemocného.

Poruchy příjmu potravy

Přesný podklad onemocnění z okruhu poruch příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie a nespecifikované poruchy) není znám. Obvykle je akceptována úloha hypothalamu, okruhů odpovědných za pocit ocenění a uspokojení (včetně nucleus accumbens), předního cingula, striata a inzuly. Uvedené poruchy jsou často spojeny s depresí a OCD. Úlohu oblasti bazálních ganglií podporují sdělení popisující nárůst váhy pro poruchy pohybu. Výsledky dostupné terapie jsou u 25 % nemocných s mentální anorexií špatné. Prognosticky negativní příznak je přítomnost bulimie [24–26].

Hypothalamické centrum pro obživu se nachází laterálně od centra sexuálního pudu v oblasti tuber cinereum. Welkenhuyzen et al ovšem při experimentální stimulaci laterálního hypothalamu efekt krátkodobé nebo dlouhodobé stimulace na příjem potravy neprokázali a na základě této zkušenosti významný efekt hypothalamické stimulace u nemocných s mentální anorexií neočekávají [27]. Na druhé straně autoři ze Šanghaje a Leuven publi-

kovali nadějně výsledky stimulace nucleus accumbens u čtyř nemocných s mentální anorexií. V průběhu tří let sledování popsal u operovaných nemocných nárůst váhy o 65 %, což je přesunulo mimo statistickou hranici pro mentální anorexii. Ovšem stimulace pouze minimálně ovlivnila poruchy osobnosti a problémy s vnímáním obrazu těla [28].

Z chirurgického hlediska je nutné zvážit především hypoproteinemii, hypalbuminemii a možnost imunodeficitu při těžké malnutrici. Problémem je i prominence komponent stimulačního systému (především baterie) u kachektických nemocných s rizikem porušení kožního krytu.

Morbidní obezita

Využití DBS u nemocných s morbidní obezitou vychází z výše popsané lokalizace hypothalamického centra pro obživu, která byla využita také pro lezionální stereotaktický výkon pro morbidní obezitu roku 1974 Ethem [29].

V práci Hamaniho et al sice hypothalamická stimulace (50 Hz) vedla u nemocného s morbidní obezitou ke snížení touhy po jídle a redukci hltavosti s významným poklesem hmotnosti, ovšem tento efekt byl ztracen po vědomém vypnutí stimulatoru nemocným. Blízký vztah stimulované oblasti hypothalamu k fornixu a stimulační indukované změny elektrické aktivity hipokampů nutí vzít do úvahy i možnost vyvolání epileptických záchvatů [30]. Whiting et al popisují výsledky stimulace laterálního hypothalamu u tří nemocných s jinak nezvladatelnou obezitou (včetně selhání bariatrické chirurgie). Primárním cílem studie byla analýza bezpečnosti výkonu, ale autoři se zabývali i problematikou časné účinnosti stimulace na redukci hmotnosti a energetický metabolismus. V průběhu střední doby sledování 35 měsíců nebyly u nemocných pozorovány nežádoucí účinky stimulace (včetně neuropsychologických). Slibné redukce váhy bylo dosaženo při monopolární stimulaci určených kontaktů, jejichž stimulace vedla k nárůstu bazálního metabolismu. Sami autoři zdůrazňují nutnost provedení rozsáhlejší studie zaměřené na klinický efekt stimulace a přesnější metabolické hodnocení této výzkumné terapie a s těmito závěry pro budoucnost je možné se ztotožnit [31]. Z chirurgického hlediska je opět nutné zdůraznit obtížnost procesu hojení u morbidně obézních nemocných

a možnost migrace baterie po redukcí tělesné hmotnosti.

Arteriální hypertenze

Některé kazuistiky nemocných léčených stimulací periaqueductální šedé hmoty (Periaqueductal Grey Matter, PAG) pro bolest poukazují na možnost kontroly arteriální hypertenze pomocí stimulace této oblasti [32,33]. Ventrolaterální PAG projikuje do oblastí se vztahem k sympatiku, jako jsou např. gigantobuněčné retikulární jádro, rostrální ventrolaterální mícha, locus coeruleus a periventrikulární a laterální hypothalamická jádra [34]. Podle Patela et al není tato redukce krevního tlaku závislá na kontrole bolesti. Autoři to dokládají kazuistikou nemocného s postiktovou bolestí, u kterého sice s odstupem čtyř měsíců po operaci došlo k návratu bolesti na původní úroveň, ale trvající pokles krevního tlaku dokonce vyžadoval opakovanou redukce antihypertenzní medikace [35]. Arteriální hypertenze představuje významný rizikový faktor pro vznik nitrolební hemoragie [36], proto zavádění elektrody do mozkového kmene u nemocného s nekontrolovatelnou arteriální hypertenzí považujeme za rizikové a kontroverzní.

Vegetativní stav

Úvaha o využití hluboké mozkové stimulace u pacientů ve vegetativním stavu vychází z možnosti posílení reziduálních nepoškozených funkcí elektrostimulací mozkových struktur. Schiff et al popisují efekt oboustranné stimulace centrálního thalamu u nemocného ve vegetativním (minimálně responzibilním) stavu úrazového původu (šest měsíců po úrazu). Při srovnání četnosti period kognitivně podmíněného chování, trvání období funkční kontroly končetin a orálního příjmu potraviny v období zapnuté a vypnuté stimulace práce prokázala významný efekt aktivní stimulace. Dle autorů hluboká mozková stimulace kompenzuje ztrátu regulace probouzecích reakcí, normálně kontrovanou čelními laloky mozku [37]. Yamamoto et al operovali 21 nemocných ve vegetativním stavu nejruznějšího původu. U dvou nemocných implantovali stimulační elektrody do mezencefalické retikulární formace a u 19 nemocných do centrum medianum/nucleus parafascicularis. I když při vyhodnocení s odstupem až 10 let bylo osm nemocných schopno

vyhovět slovním pokynům, s jedinou výjimkou zůstali upoutáni na lůžko [38].

Hluboká mozková stimulace by mohla být využita u vybraných nemocných, u kterých lze na základě výsledku klinických, neuroradiologických a neurofyziologických vyšetření předpokládat reziduální cerebrální aktivitu, jejíž potencování stimulací může pozitivně ovlivnit kvalitu života nemocného. Samozřejmostí je anatomická a funkční integrita cílové struktury. Problémem je riziko výkonu z hlediska možných infekčních komplikací u nemocných dlouhodobě hospitalizovaných na JIP s invazivními vstupy včetně tracheotomie, s bakteriální kolonizací, možnou malnutricí a imunodeficitem. Bezpodmínečnou nutností je návaznost na neurorehabilitační centrum s dlouhodobou specializovanou péčí.

Alzheimerova choroba

Při úvaze o potenciaci kognitivních funkcí u nemocných s Alzheimerovou chorobou Laxton et al předpokládali, že stereotaktická neurostimulace může vést k modulaci okruhů odpovědných za kognitivní funkce a posílit syntézu trofických faktorů [39,40]. Do pilotní studie stereotaktické stimulace fornixu a hypothalamu zařadili šest nemocných s lehkým stupněm Alzheimerovy choroby. Vyhodnocení za 12 měsíců po operaci prokázalo, že stimulace posiluje neuronální aktivitu v paměťových okruzích, včetně hipokampů. PET ukázala významné zlepšení porušené utilizace glukózy v temporálním a parietálním laloku, trvající po dobu stimulace. Testy hodnotící kognitivní funkce prokázaly zlepšení kognitivních funkcí nebo pokles rychlosti deteriorace. I když se jedná o nadějná data, není možné ignorovat možnost dalších vlivů – například častější a intenzivnější neuropsychologická péče a efekt učení při opakovaných testech. Úlohu sehrává i skutečnost, že do studie byli zařazeni nemocní s lehkým kognitivním postižením [40]. Další možnou cílovou strukturou je nucleus basalis Meynerti jako základní zdroj cholinergní inervace mozkového kortexu. Předpokládá se, že zlepšení kognitivních funkcí a chování jsou ve vztahu k stimulaci reziduálních cholinergních projekcí a buněčných těl nucleus basalis [41]. V historickém sdělení z roku 1985 autoři prokazují po levostranné stimulaci nucleus basalis Meynerti zachovanou aktivitu metabolismu glukózy v ipsilaterálním temporálním

a parietálním laloku při poklesu metabolické aktivity jinde, ovšem bez klinického efektu [42]. Freund et al popisují nemocného s pomalu progredujícím syndromem parkinsonské demence, u kterého byla indikována kombinovaná stimulace nucleus subthalamicus a nucleus basalis. Právě stimulace nucleus basalis vedla k nápadnému zlepšení pozornosti, koncentrace a spontaneity se znovuobnovením dřívějších zájmů a zlepšením sociálních interakcí [43]. I přes uvedené kazuistiky je možné konstatovat, že důkazy podporující užít hluboké mozkové stimulace pro demenci při Alzheimerově chorobě jsou omezené.

Kriminální sexuální deviace

Podle nejlepších znalostí autorů doposud nebyla publikována žádná práce zabývající se využitím DBS u nemocných se sexuálními deviacemi. Příčinou mohou být pochybnosti o výsledcích dříve prováděných předních hypothalamotomií [44] a etické a právní aspekty výkonu.

Alkoholismus a drogová závislost

Faktory odpovědné za adiktivní chování mohou být posuzovány na několika úrovních – od molekulární a buněčné přes úlohu jednotlivých oblastí mozku po socioekonomickou. Podle Kooba a Volkowa se proces vzniku a udržování drogové závislosti skládá ze tří částí: nestřídnost/intoxikace, odnětí/negativní efekt a fáze touhy po droze/relapsu. Pro první část se předpokládá klíčová role nucleus accumbens a ventrálního tegmentu. V druhé fázi je považována za nejdůležitější strukturu amygdala. V poslední fázi, která je odpovědná za relapsy a chronicitu postižení, se účastní řada struktur – orbito-frontální kortex, striatum, amygdala, hipokampus a inzula (subjektivní pocity spojené s návykovou látkou), dále cingulum, dorzolaterální frontální kortex a dolní frontální gyrus (narušené inhibiční mechanismy) [45]. Stimulace většiny uvedených struktur byla vyzkoušena v sedmi experimentálních studiích s problematikou závislosti publikovaných do r. 2012 (nucleus accumbens, nucleus subthalamicus, dorzální striatum, laterální habenula, mediální prefrontální kortex a hypothalamus). Klinické zkušenosti jsou ovšem pouze se stimulací nucleus accumbens a subthalamicus (11 publikovaných studií) [46].

Některým nemocným s Parkinsonovou chorobou umožnila stimulace subthalamického jádra překonat kompulzivní užívání dopaminergní medikace [47,48]. Podobně je u některých nemocných s Parkinsonovou chorobou popsán pozitivní vliv subthalamické stimulace na gambling [49], ale literární data popisují i rozvoj patologického gamblingu právě po subthalamické stimulaci [50]. Dále je nutné zmínit se o nemocných, u nichž stimulace nucleus accumbens pro psychiatrická onemocnění ovlivnila závislost na nikotinu, alkoholu a heroinu. Kuhn et al ve studii 10 kuřáků ze souboru nemocných se syndromem Gilles de la Tourette nebo obsedantně-kompulzivní poruchou dosáhli díky stimulaci nucleus accumbens u části z nich remise nikotinizmu [51]. U jiné nemocné publikované rovněž Kuhnem et al vedla oboustranná stimulace nucleus accumbens indikovaná primárně pro agorafobii ke zmírnění závislosti na alkoholu s rychlou a dramatickou redukcí jeho excesivního příjmu a odpovídajícím zlepšením hodnot jaterních enzymů [52]. Další práce již popisují výsledky DBS indikované primárně pro závislost na alkoholu nebo drogách. V práci Mullera et al byla u tří nemocných stimulace nucleus accumbens indikována primárně pro dlouhodobý alkoholismus. U dvou se podařilo dosáhnout úplné abstinence a u jednoho významné redukce příjmu alkoholu [53]. V jiném sdělení Voges et al dosáhli u pěti nemocných s těžkou závislostí na alkoholu po oboustranné stimulaci nucleus accumbens významného snížení touhy po alkoholu a u dvou dlouhodobé kompletní abstinence [54]. Pokud se týče DBS pro drogovou závislost, byly doposud mimo experimentálních dat [55] publikovány pouze jednotlivé kazuistiky čínských [56] a holandských autorů [57], jež popisují úspěšnou stimulaci nucleus accumbens pro závislost na heroinu.

Při úvaze o možnosti stereotaktické operace u nemocných s drogovou a alkoholovou závislostí je nutné zdůraznit zvýšené riziko infekčních a hemoragických komplikací i pooperačních kognitivních a emocionálních poruch. Není možné zanedbat ani riziko pro operační tým ve smyslu přenosu například hepatitid. Výsledky doposud provedených experimentálních i klinických studií jsou kontroverzní. Luigjes et al při jejich souhrnné analýze docházejí k závěru, že DBS byla

v experimentu bezpečná a účinná, přinesla nadějně klinické výsledky a navrhují pilotní studie [46]. Na druhé straně Hall a Carter na základě prakticky stejných výchozích dat uvádějí, že zkoušení DBS u nemocných s drogovou závislostí je předčasné [47]. V současnosti je nutné v souvislosti s drogovými závislostmi zdůraznit především adekvátní společenská a trestněprávní opatření.

Shrnutí

Vzhledem k malému počtu nemocných doposud operovaných pro výše uvedená onemocnění a jejich koncentraci v jednotlivých centrech nelze v dohledné době očekávat vytvoření rozsáhlých multicentrických studií srovnatelných s těmi, které jsou k dispozici u nemocných operovaných pro Parkinsonovu chorobu, ani s méně rozsáhlými výsledky například studie SANTE [7]. Ovšem absence takových studií možnou účinnost DBS v uvedených indikacích nevyklučuje.

Při plánování klinických studií je nutné se zamyslet i nad problémem kontrolní skupiny. Placebo operace (například pouze trepanace bez výkonu v nitrolebí – studie transplantace Columbia Colorado) považujeme za neetické [58]. Vzhledem ke skutečnosti, že ke stereotaktickým výkonům jsou indikováni nemocní refrakterní na dostupnou terapii, nelze kontrolní soubor vytvořit z nemocných léčených konzervativně. Ovšem hluboká mozková stimulace umožňuje studium efektu léčby pomocí změn parametrů stimulace se sledováním klinické odpovědi. Vytvoření registru nemocných léčených pomocí DBS navržené Hallem et al by mohlo sloužit jako zdroj dat, ale také bránit vzniku nesprávných závěrů díky preferované publikaci dobrých výsledků [47].

Výše uvedené stavy mají závažný dopad na život nemocného i jeho blízkých. Proto je nutná velká opatrnost při indikaci a hodnocení výsledků nových léčebných metod včetně DBS. Nepřiměřený optimismus končí zavržením perspektivní techniky kvůli nenaplnění předem nereálných cílů a nihilismus zatratí nadějnou techniku při neúspěchu výjimečně provedeného výkonu.

Literatura

1. 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): 344–346.
2. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffman D, Bazzouz A, Gao DM et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62(1–4): 76–84.
 3. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ jr et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(1): 63–73. doi: 10.1001/jama.2008.929.
 4. Urgošik D, Jech R, Růžička E. Hluboká mozková stimulace u nemocných s extrapyramidovými poruchami pohybu – stereotaktická procedura a intraoperační nálezy. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74(107(2): 175–186.
 5. Volkman J, Wolters A, Kupsch A, Muller J, Kun AA, Schneider GH et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia : 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(12): 1029–1038. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70257-0.
 6. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a 6 years follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(10): 1387–1391.
 7. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(5): 899–908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.
 8. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucher JP et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14(9): 952–970.
 9. Green AL, Shad A, Watson R, Nandi D, Yianni J, Aziz TZ. N-of-1 Trials for Assessing the Efficacy of Deep Brain Stimulation in Neuropathic Pain. *Neuro-modulation* 2004; 7(2): 76–81. doi: 10.1111/j.1094-7159.2004.04010.x.
 10. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993; 78(3): 393–401.
 11. Slavin KV. Technical aspects of peripheral nerve stimulation: hardware and complications. *Prog Neurol Surg* 2011; 24: 189–202. doi: 10.1159/000323275.
 12. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C et al. Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron* 2005; 45(5): 651–660.
 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): 2121–2134. doi: 10.1056/NEJMoa0708514.
 14. Visser-Vanderwalde V. DBS in Tourette syndrome: rationale, current status and future prospects. *Acta Neurochir* 2007; 97 (Suppl 2): 215–222.
 15. Pereira E, Nandi D, Aziz T. Deep brain stimulation – an underused panacea. *ACNR* 2008; 8(4): 20–24.
 16. Lee GP, Bechara A, Adolphs R, Arena J, Meador KJ, Loring DW et al. Clinical and physiological effects of stereotactic bilateral amygdalotomy in intractable aggression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10(4): 413–420.
 17. Sano K. Sedative neurosurgery with special reference for postero-medial hypothalamotomy. *Neurol Med Chir* 1962; 4: 112–142.
 18. Torres CV, Sola RG, Pastor J, Pedrosa M, Navas M, Garcia-Navarrete E et al. Long-term results of posteromedial hypothalamic deep brain stimulation for patients with resistant aggressiveness. *J Neurosurg* 2013; 119(2): 277–287. doi: 10.3171/2013.4.JNS121639.
 19. Franzini A, Marras C, Tringali G, Leone M, Ferrolfi P, Bussone G et al. Chronic high frequency stimulation of the posteromedial hypothalamus in facial pain syndromes and behaviour disorders. *Acta Neurochir* 2007; 97 (Suppl 2): 399–406.
 20. Hernando V, Pastor J, Pedrosa M, Pena E, Sola RG. Low frequency bilateral hypothalamic stimulation for treatment of drug-resistant aggressiveness in a young man with mental retardation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86(4): 219–223. doi: 10.1159/000131659.
 21. Franzini A, Messina G, Marras C, Villani F, Cordella R, Broggi G. Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non resectable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86(6): 373–381. doi: 10.1159/000175800.
 22. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Hurd W, Klosterkötter J, Sturm V. Disappearance of self-aggressive behavior in a brain injured patient after deep brain stimulation of the hypothalamus: technical case report. *Neurosurg Focus* 2008; 62(5): E1182. doi: 10.1227/01.neu.0000325889.84785.69.
 23. Maley JH, Alvernia JE, Valle EP, Richardson D. Deep brain stimulation of the orbitofrontal projections for the treatment of intermittent explosive disorder. *Neurosurg Focus* 2010; 29(2): E11. doi: 10.3171/2010.5.FOCUS10102.
 24. Locke M, Wu SS, Foote KD, Sassi M, Jacobson CE, Rodriguez RL et al. Weight changes in subthalamic nucleus vs globus pallidus internus deep brain stimulation: results from the COMPARE Parkinson disease deep brain stimulation cohort. *Neurosurgery* 2011; 68(5): 1233–1237. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820b52c5.
 25. Růžička F, Jech R, Nováková L, Urgošik D, Vymazal J, Růžička E. Weight gain is associated with media contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One* 2012; 7(5): e38020. doi: 10.1371/journal.pone.0038020.
 26. Sun B, Liu W. Stereotactic surgery for eating disorders. *Surg Neurol Int* 2013; 4 (Suppl 3): S164–S169. doi: 10.4103/2152-7806.110668.
 27. Welkenhuysen M, Van Kuyck K, Das J, Sciort R, Nuttin B. Electrical model in the lateral hypothalamus in rats in the activity based anorexia model. *Neurosurg Focus* 2008; 25(1): E7. doi: 10.3171/FOC/2008/25/7/E7.
 28. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriëls L, Lin G et al. Deep brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg* 2013; 80(3–4): e1–e10. doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.039.
 29. Eth S. Stereotaxy for obesity. *Lancet* 1974; 1(7862): 867–868.
 30. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 2008; 63(1): 119–123. doi: 10.1002/ana.21295.
 31. Whiting DM, Tomycz ND, Bailes J, de Jonge L, Lecloutre V, Wilent B et al. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight and energy metabolism. *J Neurosurg* 2013; 119(1): 56–63. doi: 10.3171/2013.2.JNS12903.
 32. Green AL, Wang S, Bittar RG, Owen SL, Paterson DJ, Stein JF et al. Deep brain stimulation: a new treatment for hypertension? *J Clin Neurosci* 2007; 14(6): 592–595.
 33. Pereira EA, Wang S, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ, Green AL. Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. *J Clin Neurosci* 2010; 17(1): 124–127. doi: 10.1016/j.jocn.2009.02.041.
 34. Farkas E, Jansen AS, Loewy AD. Periaqueductal gray matter input to cardiac-related sympathetic promoter neurons. *Brain Res* 1998; 792(2): 179–192.
 35. Patel NK, Javed S, Khan S, Papouchado M, Malizia AL, Pickering AE et al. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology* 2011; 76(4): 405–407. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182088108.
 36. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 2012; 116(1): 84–94. doi: 10.3171/2011.8.JNS101407.
 37. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448(7153): 600–603.
 38. Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15(3–4): 406–413.
 39. Laxton AW, Lozano AM. Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias. *World Neurosurg* 2012; 80 (Suppl 27): e1–e8.
 40. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010; 68(4): 521–534. doi: 10.1002/ana.22089.
 41. Hardenacke K, Kuhn J, Lenartz D, Maarouf M, Mai JK, Bartsch C et al. Stimulate or degenerate: deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in Alzheimer dementia. *World Neurosurg* 2012; 80 (Suppl 27): e17–e24. doi: 10.1016/j.wneu.2012.12.005.
 42. Turnbull IM, McGeer PL, Beattie L, Calne D, Pate B. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type: a preliminary report. *Appl Neurophysiol* 1985; 48(1–6): 216–221.
 43. Freundt HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkötter J et al. Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2009; 66(6): 781–785. doi: 10.1001/archneurol.2009.102.
 44. Roeder FD. Stereotaxic lesions of the tuber cinereum in sexual deviations. *Confin Neurol* 1962; 27(1): 162–163.
 45. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35(1): 217–238. doi: 10.1038/npp.2009.110.
 46. Luijckx J, van den Brink WJ, Feenstra M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Schippers R et al. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Mol Psychiatry* 2012, 17(6): 572–583. doi: 10.1038/mp.2011.114.
 47. Hall W, Carter A. Is deep brain stimulation a prospective „cure“ for addiction? *F1000 Medicine reports* 2011; 3: 4 [online]. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042315>.
 48. Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20(8): 1052–1055.
 49. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hossain H et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006; 21(11): 1941–1946.
 50. Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5): 517–519.
 51. Kuhn J, Bauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH et al. Observation on unaided smoking cessation

after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 2009; 15(4): 196–201. doi: 10.1159/000228930.

52. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee S, Koulousakis A, Klosterkoetter J et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(10): 1152–1153.

53. Müller UJ, Sturm V, Voges J, Heinze HJ, Galazky I, Heldman M et al. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases.

Pharmacopsychiatry 2009; 42(6): 288–291. doi: 10.1055/s-0029-1233489.

54. Voges J, Müller U, Bogerts B, Münte T, Heinze HJ. Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction. *World Neurosurg* 2012; 80 (Suppl 28): e21–e31. doi: 10.1016/j.wneu.2012.07.011.

55. Guo L, Zhou H, Wang R, Xu J, Zhou W, Zhang F et al. DBS of nucleus accumbens on heroin seeking behaviors in self-administering rats. *Drug Alcohol Depend* 2013; 129(1–2): 70–81. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.09.012.

56. Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin seeking behaviour:

a case report. *Biol Psychiatry* 2011; 69(11): e41–42. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.02.012.

57. Valencia-Alfonso CE, Luijckx R, Smolders R, Cohen MX, Levar N, Mazaheri A et al. Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(8): e35–37. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.013.

58. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 710–719.

Projekt ncRNAPain

Rádi bychom vás informovali o projektu ncRNAPain, který bude zkoumat ncRNAs specificky u vybraných klinických jednotek porážených neuropatickou bolestí – zejména u bolestivé diabetické neuropatie (pDPN), traumatických neuropatií a chronického regionálního bolestivého syndromu (CRPS) s cílem získat poznatky o mechanismech chronické bolesti.

Na základě porozumění mechanismů indukce a udržení chronické bolesti a přenosu výsledků preklinického a klinického výzkumu do klinické praxe zlepší kvalitu života nemocných a sníží celospolečenskou zátěž způsobenou chronickou bolestí v Evropě.

Projekt je podporován ze 7. rámcového programu EU, na kterém se podílí řada center ostatních evropských zemí (Dánsko, Francie, Německo, Rakousko, Velká Británie) a Izraele.

Trvání projektu: 1. 11. 2013–31. 10. 2017.

Kteří pacienti a zdraví dobrovolníci se mohou účastnit výzkumu?

- pacienti s cukrovkou 1. nebo 2. typu a bolestivou nebo nebolestivou formou diabetické neuropatie (ať už prokázanou nebo při podezření na tuto komplikaci cukrovky),
- pacienti s poraněním periferního nervu déle než 3 měsíce od úrazu,
- zdraví dobrovolníci netrpící chronickou bolestí ve věku 40–70 let.

Výzkum bude probíhat v 1. fázi na Neurologické klinice Fakultní nemocnice Brno.

Pro více informací o projektu a pro ověření vhodnosti kandidáta k účasti ve studii, kontaktujte prosím:

Jana Novohradská

laborantka

E-mail: neuropain@seznam.cz

Telefon: +420 733 165 191

Pacientům a dobrovolníkům účast v projektu umožní kromě podílení se na zajímavém a špičkovém výzkumu, jehož výsledky mohou zásadně ovlivnit léčbu chronické bolesti, také upřesnění stupně a typu postižení periferních nervů a v případě zájmu zejména u bolestivé formy následná konzultace stran optimální léčby.

*prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA
garant projektu*