

Zastosowanie głębokiej stymulacji sklepienia mózgu w leczeniu choroby Alzheimera

Joanna Przytycka, Andrzej Friedman

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną mózgu i najczęstszą przyczyną otępienia. Do tej pory nie opracowano skutecznej metody leczenia AD wpływającej na tempo jej progresji. Jedną z badanych obecnie metod terapii jest głęboka stymulacja mózgową sklepienia (DBS-f, *deep brain stimulation of the fornix*), w której elektrody są wszczepiane obustronnie do sklepienia — struktury mózgu będącej częścią obwodów neuronalnych odpowiedzialnych za procesy pamięci i uczenia się oraz kontrolę emocji. Mechanizm działania DBS-f nie został w pełni wyjaśniony. Uważa się, że może się on opierać na modulacji aktywności neuronów w stymulowanych obwodach neuronalnych oraz na wpływaniu na stężenie neuroprzekazników, plastyczność synaptyczną, neurogenezę i uwalnianie czynników neurotroficznycych. W ostatnich latach ukazały się publikacje opisujące zastosowanie tej metody na modelach zwierzęcych oraz w badaniach klinicznych z udziałem ludzi, w których oceniano wpływ tej metody na przebieg kliniczny choroby oraz badano jej bezpieczeństwo. Wyniki tych badań wskazują, że DBS-f może wpływać korzystnie na objawy i przebieg kliniczny choroby przynajmniej u niektórych chorych z łagodną postacią AD. Konieczne są dalsze prace nad tą metodą leczenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (1): 10–16

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, głęboka stymulacja mózgu, sklepienie

Wprowadzenie

Głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) polega na wszczepieniu do określonej struktury mózgu elektrod połączonych przewodem z umieszczonym pod skórą na klatce piersiowej stymulatorem generującym impulsy elektryczne. Obecnie DBS ma zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona, drżenia samoistnego, dystonii, lekoopornej padaczki i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych [1–4]. Trwają prace nad zastosowaniem DBS w innych chorobach neurologicznych i psychiatrycznych, a elektrody są implantowane w różnych obszarach mózgu [5, 6].

W ostatnich latach duże zainteresowanie naukowców wzbudza zastosowanie DBS w chorobach przebiegających z zaburzeniami pamięci (w tym przede wszystkim w chorobie Alzheimera [AD, *Alzheimer's disease*]), w przypadku których elektrody są wszczepiane do różnych struktur układu limbicznego (m.in. do sklepienia). Celem badań przeprowadzanych na modelach zwierzęcych oraz badań klinicznych z udziałem ludzi jest między innymi ocena wpływu głębokiej stymulacji sklepienia (DBS-f, *deep brain stimulation of the fornix*) na poprawę funkcji poznawczych oraz przebieg kliniczny AD. Ocenia się także bezpieczeństwo — zarówno samej operacji neurochirurgicznej, jak i stymulacji. Ponadto badania te służą dostarczeniu danych na temat mechanizmu działania DBS-f, który do dziś pozostaje niewyjaśniony.

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną mózgu, będącą najczęstszą przyczyną otępienia. Obecnie szacuje się, że licz-

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Przytycka
Klinika Neurologii
Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Kondratowicza 8, budynek G, 03-242 Warszawa
tel. 22 326 58 15, faks 22 326 58 15
e-mail: aasienkaa@poczta.onet.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (1): 10–16
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

ba osób na świecie dotknięta otępieniem wynosi około 47,5 miliona, przy czym 60–70% cierpi na AD [7]. Biorąc pod uwagę zjawisko starzenia się społeczeństwa oraz fakt, że zapadalność na AD wzrasta z wiekiem, przewiduje się, że liczba ta w kolejnych latach będzie się znacząco zwiększać. Szacuje się, że do 2050 roku liczba chorych na AD może ulec nawet potrojeniu.

Na objawy kliniczne choroby składają się zaburzenia funkcji poznawczych (w tym m.in. zaburzenia pamięci, uwagi, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych i językowych), zaburzenia zachowania (takie jak: pobudzenie, agresja, drażliwość, apatia, wycofanie społeczne) oraz objawy neuropsychiatryczne (zaburzenia lękowe, depresyjne, objawy psychotyczne — omamy i urojenia). Wymienione wyżej objawy powodują pogorszenie funkcjonowania chorego w zakresie czynności codziennych oraz prowadzą do stopniowej utraty samodzielności.

Uważa się, że kluczową rolę w etiopatogenezie AD odgrywa gromadzenie się w mózgu patologicznych białek, w tym głównie β -amyloidu odpowiedzialnego za powstawanie tak zwanych blaszek starczych oraz ufosforylowanego białka *tau* będącego przyczyną zwyrodnienia neurofibrilarnego. Akumulacja tych białek zapoczątkowuje apoptozę, a także jest przyczyną toksycznej martwicy tkanki nerwowej [8]. Wśród patomechanizmów biorących udział w procesie obumierania neuronów wymienia się również zaburzenia funkcji mitochondriów, nieprawidłową reakcję na stres oksydacyjny, aktywację cytokin i innych czynników prozapalnych, zaburzenia w układach neurotrofin i ich receptorów [9, 10]. Wymienione wyżej zjawiska prowadzą do śmierci neuronów, a co za tym idzie — do zmniejszenia liczby połączeń neuronalnych oraz spadku stężenia neuroprzekaźników, w tym głównie acetylocholino. Poprzez połączenia neuronów w różne obwody i sieci neuronalne dysfunkcja spowodowana molekularnymi i strukturalnymi nieprawidłowościami w obrębie jednego regionu mózgu prowadzi wtórnie do zaburzeń aktywności w innych, pierwotnie nieobjętych zmianami chorobowymi, obszarach układu nerwowego. Dochodzi do zaburzeń funkcjonowania sieci neuronalnych, przy czym najwcześniej i w największym stopniu dotknięte są nimi sieci odpowiedzialne za procesy pamięci i uczenia się [11, 12]. Wśród najbardziej objętych procesem chorobowym znajdują się struktury mózgu zlokalizowane w przyśrodkowej części płata skroniowego (są to m.in. hipokamp, sklepienie,

kora śródwęczowa, czyli elementy kręgu Papeza) [13]. W ostatnich latach podkreśla się rolę, jaką w patogenezie AD mogą odgrywać zaburzenia w obrębie sieci aktywności podstawowej (SAP [ang. *default mode network*]) [14]. Elementy tej sieci są aktywne podczas swobodnego krążenia myśli przy braku koncentracji na konkretnym zadaniu. W jej skład wchodzi różne regiony korowe, w tym: przedklinek, brzuszno-boczna kora przedczołowa i tylna kora zakrętu obręczy, w których dochodzi do odkładania β -amyloidu już we wczesnym etapie AD.

Do tej pory nie opracowano skutecznej metody leczenia AD — ani o działaniu przyczynowym, ani wpływającej na naturalny przebieg choroby. Stosuje się jedynie leczenie objawowe, które obejmuje leki wpływające na funkcje poznawcze, w tym inhibitory acetylocholinesterazy oraz memantynę (będącą antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginowego [NMDA, *N-methyl-D-aspartate*]), oraz leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i przeciwlękowe. Wciąż poszukuje się nowych metod leczenia AD, w tym mogących mieć wpływ na naturalne tempo progresji choroby. Jedną z badanych obecnie metod jest DBS-f.

Głęboka stymulacja mózgu

Głęboka stymulacja mózgu jest metodą leczenia opartą na modelowaniu aktywności obwodów neuronalnych [15]. Obecnie jest zarejestrowana w leczeniu choroby Parkinsona, drżenia samoistnego, dystonii, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i padaczki lekoopornej [1–4]. Trwają badania nad jej zastosowaniem w leczeniu lekoopornej depresji [6], choroby afektywnej dwubiegunowej, anoreksji [16], zespołu Tourette’a [5], uzależnień, przewlekłego bólu, otyłości, a także chorób przebiegających z zaburzeniami pamięci. Szacuje się, że do tej pory DBS zastosowano u ponad 130 tys. osób na całym świecie. Procedura związana z DBS polega na neurochirurgicznym wszczepieniu elektrod do określonej struktury mózgowia będącej częścią dysfunkcyjnego obwodu neuronalnego w celu modulowania jego aktywności. Stymulacja może zarówno zwiększać aktywność w dotkniętym chorobą obwodzie neuronalnym, jak i hamować nadmierną aktywność patologiczną. Wykazuje ona działanie zarówno lokalne, na struktury zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie wszczepionych elektrod, jak i odległe — na obszary mózgu mające połączenia anatomiczne ze stymulowanymi regionami. Pacjent podczas zabiegu pozostaje świadomy; ocenia się jego

odpowiedź na stymulację śródoperacyjną. Następnie elektrody łączy się przewodem z wszczepionym pod skórę klatki piersiowej stymulatorem generującym impulsy elektryczne. Stymulator jest programowany 2–4 tygodnie po zabiegu w celu dostarczania ciągłej stymulacji, która może trwać przez wiele lat. Ryzyko operacji jest relatywnie małe, a ewentualne działania niepożądane samej stymulacji są zwykle odwracalne w przypadku jej ograniczenia lub zatrzymania.

Potencjalne mechanizmy działania głębokiej stymulacji mózgowej sklepienia

W badaniach nad zastosowaniem DBS w leczeniu AD elektrody są wszczepiane do różnych struktur układu limbicznego, w tym między innymi do sklepienia będącego wiązką włókien nerwowych złożoną z około 1,2 miliona aksonów. Sklepienie jest jednym z najważniejszych połączeń śródlimbicznych łączących zespół hipokampa z ciałem suteczkowatym, jądrami przegrody oraz jądrem przednim wzgórza [17]. Wchodzi ono w skład różnych obwodów neuronalnych (m.in. kręgu Papeza), odpowiedzialnych między innymi za procesy pamięci i uczenia się oraz kontrolę emocji. Dowodem istotnej roli sklepienia w funkcjonowaniu pamięci jest fakt, że stwierdzane w jego obrębie uszkodzenia, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, prowadzą do znacznych zaburzeń pamięci [18, 19]. Ponadto progresja AD jest ściśle związana z degeneracją aksonów i dysfunkcją w obrębie sklepienia.

Mechanizm działania DBS-f nie został w pełni wyjaśniony. Uważa się, że może ona wpływać na objawy kliniczne choroby poprzez modulowanie aktywności neuronów w obrębie różnych obwodów i sieci neuronalnych, których nieprawidłowe funkcjonowanie w AD prowadzi do zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń zachowania i występowania objawów neuropsychiatrycznych. Wydaje się, że zasięg działania DBS-f może być bardzo rozległy, poprzez wpływanie nie tylko na bezpośrednio stymulowane obwody neuronalne (w tym krąg Papeza i inne obwody zlokalizowane w przyśrodkowej części płata skroniowego), ale także, poprzez ich połączenia, na całe sieci neuronalne, w tym na SAP, oraz liczne inne sieci neuronalne łączące różne, czasem odległe, struktury korowe i podkorowe. Uważa się, że DBS-f może się przyczyniać do wzrostu uwalniania niektórych neuroprzekazników w obrębie stymulowanych obwodów neuronalnych — między innymi może wpływać na wzrost stężenia acetylocholin [20].

Sugeruje się również potencjalny wpływ tej metody na zwiększenie plastyczności synaptycznej. Niektóre wyniki badań sugerują możliwy neuroprotektoryjny efekt działania DBS-f. Uważa się, że może ona powodować wzrost ekspresji czynników neurotroficznych — białek o działaniu stymulującym i regulującym neuro- i synaptogenezę [21]. O potencjalnym neuroprotektoryjnym efekcie działania DBS-f mogą również świadczyć niektóre doniesienia naukowe, w których jest mowa o stymulowaniu przez DBS-f neurogenezy w obrębie hipokampa [22] oraz wpływie tej metody na proces zaniku struktur mózgowych — w tym na objętość hipokampa [23].

Badania na modelach zwierzęcych

W ostatnich latach ukazały się liczne publikacje naukowe oparte na badaniach na modelach zwierzęcych, w których DBS implantowano do różnych struktur wchodzących w skład obwodów neuronalnych odpowiedzialnych za procesy pamięci i uczenia się (m.in. do sklepienia, jądra podstawnego Meynerta, jądra przedniego wzgórza, kory śródwęchowej i hipokampa) [24–26]. Poniżej omówiono badania, w których celem DBS było sklepienie.

Hescham i wsp. [27] przeprowadzili badanie w celu oceny wpływu DBS-f na szczury, u których upośledzenie funkcji pamięciowych wywołano, podając skopolaminę — antagonistę receptorów muskarynowych dla acetylocholin. Elektrody wszczepiono obustronnie do sklepienia, a zwierzęta badano przy różnej częstotliwości stymulacji. Wykazano poprawę pamięci u szczurów poddanych stymulacji w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono działań niepożądanych pod postacią zwiększenia poziomu lęku lub zaburzeń motorycznych. Nie wykazano istotnego wpływu częstotliwości stymulacji na uzyskane wyniki.

W innym badaniu Zhang i wsp. [28] oceniali wpływ stymulacji sklepienia, jądra przedniego wzgórza i kory śródwęchowej na zachowania kognitywne w modelu AD u szczurów (który osiągnięto, wstrzykując do hipokampów zwierząt peptydy β -amyloidowe). Na podstawie labiryntu wodnego Morrisa (*Morris water maze*) oceniano pamięć przestrzenną, a pamięć rozpoznawczą — za pomocą Testu Rozpoznawania Nowego Obiektu (NORM, *Novel Object Recognition Memory test*). Zaburzenia motoryczne i zależne od lęku określano z użyciem Testu Otwartego Pola (OF, *Open Field test*). Wyniki badań wykazały, że DBS-f poprawia

zarówno pamięć przestrzenną, jak i rozpoznawczą. Nie zaobserwowano działań niepożądanych stymulacji.

Hao i wsp. [22] badali efekt działania DBS-f w mysim modelu zespołu Retta — chorobie ujawniającej się u ludzi w 2. roku życia, prowadzącej do głębokiego upośledzenia funkcji poznawczych, motorycznych i społecznych. U myszy z zespołem Retta obserwuje się zaburzenia w zależnych od hipokampa procesach pamięci i uczenia się oraz w plastyczności synaptycznej hipokampa. U myszy poddanych f-DBS stwierdzono poprawę w zakresie pamięci przestrzennej i kontekstowej oraz zwiększenie plastyczności synaptycznej i neurogenezy w obrębie hipokampa [22].

Gondard i wsp. [21] wykazali wzrost wartości czynników neurotroficznych, takich jak czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), oraz markerów plastyczności synaptycznej w hipokampach szczurów poddanych godzinnej DBS-f. Przyjęto hipotezę, że kliniczny efekt działania DBS-f może częściowo wynikać z jego wpływu na zwiększenie ekspresji tych białek.

Hescham i wsp. [20] w badaniu na szczurach wykazali, że DBS-f powoduje selektywną aktywację komórek w polach CA1 i CA3 hipokampa, a ponadto zaobserwowano istotny wzrost stężenia acetylocholino w hipokampach szczurów poddanych stymulacji. Nie stwierdzono natomiast zmian stężenia glutaminianu. Badanie dostarczyło dowodów na to, że DBS-f powoduje aktywację hipokampów oraz indukuje uwalnianie acetylocholino w tym regionie.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Hescham i wsp. [29] na szczurach analizowano, czy DBS-f będzie indukował neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa (taki efekt obserwowano w kilku badaniach na modelach zwierzęcych przy wszczepianiu elektrod do jądra przedniego wzgórza i kory śródwchowej [24–26]). W badaniu wykazano poprawę pamięci przestrzennej u szczurów poddanych stymulacji, jednak nie stwierdzono zwiększonej neurogenezy w obrębie hipokampa w stosunku do grupy kontrolnej [29]. Wysłano wniosek, że efekt działania DBS-f na poprawę funkcji pamięci może być niezależny od neurogenezy w hipokampie i wynikać między innymi z modulowania plastyczności synaptycznej i uwalniania neurotransmiterów.

W celu lepszego poznania mechanizmów działania DBS-f Ross i wsp. [30] badali zmiany zachodzące w obwodach neuronalnych i strukturach mózgu podczas stymulacji sklepienia u świń. Badano globalne zmiany w aktywności neuronalnej podczas badania metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) oraz lokalne zmiany neurochemiczne za pomocą cyklicznej voltamperometrii (FSCV, *fast scan cyclic voltammetry*). Wykazano wzrost odpowiedzi hemodynamicznej zarówno w strukturach kręgu Papeza, jak i obwodu korowo-limbicznego. Ponadto stwierdzono wzrost wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, że f-DBS może zwiększać uwalnianie neurotransmiterów oraz prowadzić do zwiększenia aktywności neuronalnej w kręgu Papeza i obwodzie korowo-limbicznym tworzących jedną funkcjonalną pętlę.

Badania z udziałem ludzi

W 2008 roku Hamani i wsp. [31] opisali przypadek kliniczny 50-letniego mężczyzny poddanego obustronnej głębokiej stymulacji podwzgórza w celu leczenia patologicznej otyłości. Podczas operacji nieoczekiwanie zaobserwowano, że stymulacja (amplituda — 3,0 V, szerokość impulsu — 60 μ s, częstotliwość — 130 Hz) wywołuje u pacjenta szczegółowe wspomnienia autobiograficzne. Przy zwiększaniu intensywności stymulacji wspomnienia stawały się bardziej żywe. Po operacji położenie elektrod potwierdzono przy użyciu tomografii komputerowej. Kontakty, które wywoływały u pacjenta uczucie *déjà vu*, były zlokalizowane bardzo blisko sklepienia. Na podstawie badania neuropsychologicznego, przeprowadzonego przed operacją oraz po 3 tygodniach stymulacji, stwierdzono poprawę funkcji pamięci. Ponadto, za pomocą badania s-LORETA (*standardized low-resolution brain electromagnetic tomography*), zaobserwowano zwiększenie aktywności w przyśrodkowych strukturach płata skroniowego i zakręcie przyhipokampowym. Efekt, jaki DBS podwzgórza/sklepienia wywarła na funkcje pamięciowe, zachęcił naukowców z tego ośrodka do dalszych badań nad tą metodą i jej zastosowaniem w leczeniu chorych z otępieniem.

Laxton i wsp. [32] przeprowadzili badanie kliniczne z udziałem 6 pacjentów z łagodną postacią AD, których poddano DBS-f. Elektrody zaimplantowano 2 mm do przodu i równolegle do pionowej części sklepienia. Po 2 tygodniach od operacji rozpoczęto stymulację (amplituda — 3–3,5 V,

szerokość impulsu — $90\mu\text{s}$, częstotliwość — 130Hz), którą kontynuowano przez 12 miesięcy. Zarówno sama operacja, jak i stymulacja były dobrze tolerowane przez uczestników badania. Pacjenci kontynuowali leczenie inhibitorami cholinoliny. Na podstawie badania funkcji poznawczych z użyciem podskali oceny funkcji poznawczych skali oceny choroby Alzheimera (ADAS-cog, *Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subscale*) i krótkiej skali oceny stanu psychicznego (MMSE, *Mini-Mental State Examination*), przeprowadzonych po 1, 6 i 12 miesiącach, stwierdzono nieco mniejszą deteriorację umysłową w porównaniu z naturalnym cyklem postępu choroby. W badaniu s-LORETA wykazano, że f-DBS zwiększa aktywność w obwodach neuronalnych odpowiedzialnych za procesy pamięci i uczenia. W badaniach pozytonowej tomografii emisyjnej z podaniem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy (PET-FDG, *^{18}F -fluorodeoxyglucose — positron emission tomography*) (wykonanych po 1 i 12 miesiącach) stwierdzono wzrost metabolizmu glukozy między innymi w strukturach płatów skroniowych i ciemieniowych — regionach najwcześniej i najbardziej dotkniętych w AD. Ponadto na podstawie wyników badań postawiono hipotezę zależności między ciężkością choroby a efektem działania DBS-f. Zgodnie z tą hipotezą chorzy, którzy lepiej funkcjonowali poznawczo przed operacją, mieliby odnosić większą korzyść ze stymulacji.

Sankar i wsp. [23] u 2 pacjentów biorących udział w wyżej wymienionym badaniu klinicznym wykazali na podstawie wolumetrii rezonansu magnetycznego zwiększenie objętości hipokampów po roku stymulacji. Byli to pacjenci, u których uzyskano najlepszą odpowiedź kliniczną na DBS-f. Średni zanik hipokampów w grupie chorych poddanych tej procedurze był istotnie wolniejszy od występującego w dobranej grupie pacjentów z AD, u których nie wykonano operacji. Ponadto w tej grupie nie znajdował się ani jeden chory, u którego stwierdzono by wzrost objętości hipokampów. Zaobserwowano również zależność między objętością hipokampów a objętością ciał suteczki i sklepienia sugerującą efekt działania DBS-f na całe obwody neuronalne. W wykonanym u pacjentów badaniu morfometrycznym opartym na deformacji (ang. *deformation based morphometry*) wykazano lokalne wzrosty objętości w licznych regionach mózgu ulegających zanikowi w AD. Wysłunięto wniosek, że DBS-f może nie tylko modulować aktywność neuronalną w obwodach neuronalnych, ale także wpływać na

proces zaniku struktur mózgowych w chorobach neurodegeneracyjnych.

Smith i wsp. [33], na podstawie badań PET-FDG wykonanych u 5 chorych, którzy wzięli udział we wspomnianym wyżej badaniu klinicznym, wykazali zwiększenie mózgowego metabolizmu glukozy po roku stymulacji w dwóch sieciach neuronalnych — czołowo-skroniowo-ciemieniowo-prążkowiowo-wzgórzowej i czołowo-skroniowo-ciemieniowo-potyliczno-hipokampowej [33]. Ponadto wyższy przedoperacyjny regionalny metabolizm glukozy (obejmujący okolice skroniowe i ciemieniowe typowo zajęte w AD) oraz podwyższony metabolizm po roku stymulacji korelowały z lepszymi wynikami w badaniach ogólnego funkcjonowania poznawczego, pamięci i jakości życia.

Fontaine i wsp. [34] przeprowadzili badanie w celu oceny bezpieczeństwa i wykonalności DBS-f u pacjentów z wczesną i łagodną postacią AD [34]. Jedynie 9 ze 110 wstępnie badanych pacjentów z AD spełniło kryteria włączenia do badania, a ostatecznie tylko jeden chory wyraził zgodę na operację i ukończył badanie. Nie stwierdzono u niego poważnych działań niepożądanych, a stymulacja (amplituda — $2,5\text{V}$, szerokość impulsu — $210\mu\text{s}$, częstotliwość — 130Hz) była dobrze tolerowana. Po roku od zabiegu nie wykazano pogorszenia w funkcjonowaniu poznawczym chorego (na podstawie m.in. badań za pomocą ADAS-cog i MMSE) oraz zaobserwowano wzrost metabolizmu w przyśrodkowych strukturach płata skroniowego. Ponadto chory zgłaszał subiektywne uczucie poprawy po leczeniu operacyjnym.

W 2016 roku Lozano i wsp. [35] opublikowali wyniki wieloośrodkowego badania (*ADvance Study*) dotyczącego zastosowania DBS-f w łagodnej postaci AD. Było to badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym 42 pacjentów poddano DBS-f. U 50% chorych stymulację uruchomiono wkrótce po zabiegu, u kolejnych 50% — po 12 miesiącach. Kryteriami włączenia do badania były między innymi: wiek chorych 45–85 lat, rozpoznanie prawdopodobnego otępienia w AD według kryteriów *National Institute on Aging/Alzheimer's Association* (NIA/AA), łagodny zespół otępienny z wynikami w Skali Klinicznej Oceny Stopnia Otępienia (CDR, *Clinical Dementia Rating Scale*) — 0,5 lub 1,0 oraz 12–24 punkty w ADAS-cog, co najmniej 2-miesięczny okres leczenia stabilnymi dawkami inhibitorów acetylocholinoliny poprzedzający włączenie do badania. Do kryteriów wyłączenia

należały: rozpoznanie choroby psychicznej, rozpoznanie upośledzenia umysłowego, uzależnienie od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, wynik w skali *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) co najmniej 10, próba samobójcza w okresie 2 lat poprzedzających badanie, rozpoznanie guza mózgu, krwotoku podpajęczynówkowego lub innego istotnego uszkodzenia struktur mózgowych w badaniach neuroobrazowych, wynik w zmodyfikowanej skali Hachinskiego ponad 4. W znieczuleniu miejscowym, za pomocą ramy stereotaktycznej, chorym zaimplantowano elektrody 2 mm do przodu od kolumn sklepienia. Po 2 tygodniach od operacji u połowy pacjentów uruchomiono ciągłą stymulację (amplituda — 3–3,5 V, szerokość impulsu — 90 μ s, częstotliwość — 130 Hz). Podczas monitorowania ostrych i długoterminowych działań niepożądanych stwierdzono, że zarówno operacja neurochirurgiczna, jak i ciągła 12-miesięczna stymulacja były bezpieczne i dobrze tolerowane. Pod względem demograficznym i klinicznym grupa chorych, u których stosowano stymulację, była zbliżona do grupy pacjentów z wyłączonym stymulatorem. Na podstawie badań z użyciem ADAS-cog i CDR-SB (*Sum of Boxes*), wykonanych przedoperacyjnie i po 12 miesiącach badania, stwierdzono podobny stopień pogorszenia funkcjonowania poznawczego pacjentów w obu grupach. Analizując wyniki po podzieleniu pacjentów na podgrupy poniżej 65. roku życia i w wieku 65 lub więcej lat, w tej drugiej podgrupie stwierdzono mniejszy stopień pogorszenia klinicznego u pacjentów stymulowanych niż u chorych niepoddanych stymulacji. Z kolei w podgrupie poniżej 65. roku życia stwierdzono istotnie statystycznie większe pogorszenie w grupie stymulowanej. U pacjentów wykonywano badania PET-FDG przed operacją, a także po 6 i 12 miesiącach po operacji. W badaniu po 6 miesiącach zaobserwowano istotny statystycznie wzrost metabolizmu glukozy w licznych regionach mózgu (w zakręcie przed- i zaśrodkowym, korze asocjacyjnej płata skroniowego, klinku i półkulach mózdzku). Natomiast w badaniu po 12 miesiącach w tych obszarach nie odnotowano istotnego statystycznie wzrostu metabolizmu. W podgrupie pacjentów poniżej 65. roku życia w badaniach po 6 i 12 miesiącach stwierdzono obniżenie metabolizmu — zarówno u chorych stymulowanych, jak i niepoddanych stymulacji. Natomiast w podgrupie poddanych stymulacji pacjentów w wieku 65 lub więcej lat stwierdzono wzrost metabolizmu glukozy, który był wyższy

niż obserwowany w całej grupie pacjentów stymulowanych.

Wnioski

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że DBS-f może wpływać korzystnie na objawy i przebieg kliniczny choroby przynajmniej u części chorych z łagodną postacią AD. Mechanizmy neurobiologiczne leżące u podstaw efektu działania tej metody nie są w pełni poznane. Pozostaje otwartą kwestią, czy DBS-f może oddziaływać neuroprotekcyjnie, a tym samym wpływać na naturalne tempo postępu choroby. Dotychczasowe dane wskazują, że f-DBS jest metodą bezpieczną, co w połączeniu z sugerowanym możliwym korzystnym efektem klinicznym skłania do dalszych badań nad jej zastosowaniem.

Dalsze prace powinny służyć zarówno ocenie wpływu DBS-f na przebieg kliniczny i tempo progresji choroby, jak i lepszemu poznaniu mechanizmów działania tej metody. Wyniki badania przeprowadzonego przez Lozano i wsp. [35] (wskazujące na możliwe korzystne efekty działania DBS-f u pacjentów \geq 65. rż.) sugerują, że kolejnymi badaniami powinno się raczej objąć starszych pacjentów z łagodną postacią AD. W dalszych badaniach należy także uwzględnić możliwość zastosowania innych parametrów stymulacji w celu osiągnięcia jak najlepszego efektu klinicznego. Wskazana jest również długoterminowa obserwacja pacjentów poddanych DBS-f.

PIŚMIENNICTWO

1. Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, et al. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345(13): 956–963, doi: [10.1056/NEJMoa000827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa000827), indexed in Pubmed: [11575287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11575287/).
2. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(11): 2384–2393, doi: [10.1038/sj.npp.1301165](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301165), indexed in Pubmed: [16855529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855529/).
3. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000; 342(7): 461–468, doi: [10.1056/NEJM200002173420703](https://doi.org/10.1056/NEJM200002173420703), indexed in Pubmed: [10675426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675426/).
4. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 2005; 352(5): 459–467., doi: [10.1056/NEJMoa042187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042187), indexed in Pubmed: [15689584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689584/).
5. Houeto JL, Karachi C, Mallet L, et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(7): 992–995, doi: [10.1136/jnnp.2004.043273](https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.043273), indexed in Pubmed: [15965209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15965209/).
6. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45(5): 651–660, doi: [10.1016/j.neuron.2005.02.014](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014), indexed in Pubmed: [15748841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15748841/).
7. Who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en (31.03.2017).

8. Barcikowska M. Choroba Alzheimera. In: Stępień A. ed. *Neurologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2014: 596–603.
9. Rowland NC, Sammartino F, Tomaszczyk JC, et al. Deep brain stimulation of the fornix: engaging therapeutic circuits and networks in Alzheimer disease. *Neurosurgery*. 2016; 63(Suppl 1): 1–5, doi: [10.1227/NEU.0000000000001254](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001254), indexed in Pubmed: [27399356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399356/).
10. Urbaniak A. Receptor p75NTR — rola w procesach wzrostu i śmierci komórki. *Post Hig Med Dosw* (online). 2012; 66: 304–310, indexed in Pubmed: [22706116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706116/).
11. Bick SKB, Eskandar EN. Neuromodulation for restoring memory. *Neurosurg Focus*. 2016; 40(5): E5, doi: [10.3171/2016.3.FOCUS162](https://doi.org/10.3171/2016.3.FOCUS162), indexed in Pubmed: [27132526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132526/).
12. Lyketsos CG, Targum SD, Pendergrass JoC, et al. Deep brain stimulation: a novel strategy for treating Alzheimer's disease. *Innov Clin Neurosci*. 2012; 9(11-12): 10–17, indexed in Pubmed: [23346514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23346514/).
13. Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2010; 12(1): 27–43, doi: [10.1007/s12017-009-8109-7](https://doi.org/10.1007/s12017-009-8109-7), indexed in Pubmed: [20069392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069392/).
14. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(13): 4637–4642, doi: [10.1073/pnas.0308627101](https://doi.org/10.1073/pnas.0308627101), indexed in Pubmed: [15070770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070770/).
15. McIntyre CC, Hahn PJ. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol Dis*. 2010; 38(3): 329–337, doi: [10.1016/j.nbd.2009.09.022](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.022), indexed in Pubmed: [19804831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19804831/).
16. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet*. 2013; 381(9875): 1361–1370, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)62188-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62188-6), indexed in Pubmed: [23473846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473846/).
17. Oishi K, Lyketsos CG, Oishi K, et al. Alzheimer's disease and the fornix. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 241, doi: [10.3389/fnagi.2014.00241](https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00241), indexed in Pubmed: [25309426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309426/).
18. D'Esposito M, Verfaellie M, Alexander MP, et al. Amnesia following traumatic bilateral fornix transection. *Neurology*. 1995; 45(8): 1546–1550, indexed in Pubmed: [7644056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7644056/).
19. Wilson CR, Baxter MG, Easton A, et al. Addition of fornix transection to frontal-temporal disconnection increases the impairment in object-in-place memory in macaque monkeys. *Eur J Neurosci*. 2008; 27(7): 1814–1822, doi: [10.1111/j.1460-9568.2008.06140.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06140.x), indexed in Pubmed: [18380673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380673/).
20. Heschem S, Jahanshahi A, Schweimer JV, et al. Fornix deep brain stimulation enhances acetylcholine levels in the hippocampus. *Brain Struct Funct*. 2016; 221(8): 4281–4286, doi: [10.1007/s00429-015-1144-2](https://doi.org/10.1007/s00429-015-1144-2), indexed in Pubmed: [26597361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26597361/).
21. Gondard E, Chau HN, Mann A, et al. Rapid modulation of protein expression in the rat hippocampus following deep brain stimulation of the fornix. *Brain Stimul*. 2015; 8(6): 1058–1064, doi: [10.1016/j.brs.2015.07.044](https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.044), indexed in Pubmed: [26321354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321354/).
22. Hao S, Tang B, Wu Z, et al. Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice. *Nature*. 2015; 526(7573): 430–434, doi: [10.1038/nature15694](https://doi.org/10.1038/nature15694), indexed in Pubmed: [26469053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469053/).
23. Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A, et al. Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease. *Brain Stimul*. 2015; 8(3): 645–654, doi: [10.1016/j.brs.2014.11.020](https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.020), indexed in Pubmed: [25814404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814404/).
24. Hamani C, Stone SS, Garten A, et al. Memory rescue and enhanced neurogenesis following electrical stimulation of the anterior thalamus in rats treated with corticosterone. *Exp Neurol*. 2011; 232(1): 100–104, doi: [10.1016/j.expneurol.2011.08.023](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.023), indexed in Pubmed: [21906593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906593/).
25. Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci*. 2011; 31(38): 13469–13484, doi: [10.1523/JNEUROSCI.3100-11.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3100-11.2011), indexed in Pubmed: [21940440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940440/).
26. Toda H, Hamani C, Fawcett AP, et al. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2008; 108(1): 132–138, doi: [10.3171/JNS/2008/108/01/0132](https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/01/0132), indexed in Pubmed: [18173322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173322/).
27. Heschem S, Lim LW, Jahanshahi A, et al. Deep brain stimulation of the forniceal area enhances memory functions in experimental dementia: the role of stimulation parameters. *Brain Stimul*. 2013; 6(1): 72–77, doi: [10.1016/j.brs.2012.01.008](https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.01.008), indexed in Pubmed: [22405739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405739/).
28. Zhang C, Hu WH, Wu DL, et al. Behavioral effects of deep brain stimulation of the anterior nucleus of thalamus, entorhinal cortex and fornix in a rat model of Alzheimer's disease. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128(9): 1190–1195, doi: [10.4103/0366-6999.156114](https://doi.org/10.4103/0366-6999.156114), indexed in Pubmed: [25947402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25947402/).
29. Heschem S, Temel Y, Schipper S, et al. Fornix deep brain stimulation induced long-term spatial memory independent of hippocampal neurogenesis. *Brain Struct Funct*. 2017; 222(2): 1069–1075, doi: [10.1007/s00429-016-1188-y](https://doi.org/10.1007/s00429-016-1188-y), indexed in Pubmed: [26832921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26832921/).
30. Ross EK, Kim JP, Settell ML, et al. Fornix deep brain stimulation circuit effect is dependent on major excitatory transmission via the nucleus accumbens. *Neuroimage*. 2016; 128: 138–148, doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.12.056](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.056), indexed in Pubmed: [26780572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780572/).
31. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol*. 2008; 63(1): 119–123, doi: [10.1002/ana.21295](https://doi.org/10.1002/ana.21295), indexed in Pubmed: [18232017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18232017/).
32. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, 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](https://doi.org/10.1002/ana.22089), indexed in Pubmed: [20687206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687206/).
33. Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, et al. Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012; 69(9): 1141–1148, doi: [10.1001/archneurol.2012.590](https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.590), indexed in Pubmed: [22566505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566505/).
34. Fontaine D, Deudon A, Lemaire JJ, et al. Symptomatic treatment of memory decline in Alzheimer's disease by deep brain stimulation: a feasibility study. *J Alzheimers Dis*. 2013; 34(1): 315–323, doi: [10.3233/JAD-121579](https://doi.org/10.3233/JAD-121579), indexed in Pubmed: [23168448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168448/).
35. Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM, et al. A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2016; 54(2): 777–787, doi: [10.3233/JAD-160017](https://doi.org/10.3233/JAD-160017), indexed in Pubmed: [27567810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567810/).