

## Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na funkcje poznawcze i emocjonalne u chorych na epilepsję – przegląd badań

### The cognitive and emotional effects of deep brain stimulation in patients with epilepsy – literature review

Instytut Psychologii, Wydział Filozoficzny, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Potasz-Kulikowska, ul. Przewóz 40/34, 30-716 Kraków, tel.: +48 507 927 166, e-mail: katarzyna.potasz@doctoral.uj.edu.pl

#### Streszczenie

Epilepsja to zespół zaburzeń neurologicznych, na który – według danych Światowej Organizacji Zdrowia – cierpi niemal 50 milionów osób na świecie. Oprócz napadów padaczkowych o różnym przebiegu chorzy bardzo często doświadczają zaburzeń poznawczych i zaburzeń nastroju, którym niekiedy towarzyszą myśli samobójcze. Choroba znacznie obniża poczucie jakości życia pacjentów i utrudnia im wykonywanie codziennych czynności. Niemal 40% chorych cierpi na lekooporną postać epilepsji, a wielu ma także przeciwwskazania do poddania się zabiegom chirurgicznym lub pomimo przebytego zabiegu doświadcza napadów. Sposobem leczenia, który można zaproponować tym pacjentom, jest głęboka stymulacja mózgu. W 2010 roku stymulacja jądra przedniego wzgórza została zaakceptowana w Europie jako metoda wspomagająca w leczeniu napadów częściowych u dorosłych chorych z epilepsją. Wciąż jednak trwają badania nad bezpieczeństwem i efektywnością tej metody. Obiektem badań jest też stymulacja innych struktur, ponieważ nadal poszukuje się najlepszego celu stereotaktycznego w leczeniu padaczki. Zabieg polega na stymulacji głęboko położonych struktur mózgu i jest metodą mniej inwazyjną niż metody chirurgiczne. Wiele dotychczasowych badań wskazuje na skuteczność głębokiej stymulacji mózgu w redukowaniu częstości napadów padaczkowych. Ze względu na fakt, iż stymulowane struktury w większości należą do układu limbicznego, w badaniach analizujących skuteczność zabiegu coraz częściej zwraca się uwagę na wpływ stymulacji na funkcje poznawcze i emocjonalne chorych. Niniejszy artykuł ma na celu przegląd badań dotyczących efektywności zabiegu i wpływu głębokiej stymulacji mózgu na funkcje neuropsychiatryczne u osób z epilepsją, zaakcentowanie zarówno pożądaných, jak i ubocznych efektów zabiegu oraz zwrócenie uwagi na znaczenie badania neuropsychologicznego w kwalifikacji pacjentów i późniejszym monitorowaniu ich stanu.

**Słowa kluczowe:** głęboka stymulacja mózgu, epilepsja, funkcje poznawcze, funkcje emocjonalne, depresja

#### Abstract

Epilepsy is a quite common neurological disorders syndrome. According to the World Health Organization, epilepsy affects approximately 50 million people worldwide. Apart from seizures, epileptic patients often develop cognitive and emotional impairments, which might be accompanied by suicidal thoughts. The disease greatly decreases the quality of life of patients and also impairs their activities of daily living. Approximately 40% of epileptic patients develop a drug-resistant form of the disease and a considerable number of patients cannot undergo resective surgery or in some cases surgery fails to reduce seizures. Stimulation of the anterior nucleus of thalamus was accepted in Europe in 2010 as an adjunctive treatment method for partial-onset seizures in adults with medically refractory epilepsy. However, its safety and efficacy is still under investigation. It uses electrodes to stimulate structures located deeply in the brain and is less invasive than surgery. A number of research studies have shown the efficacy of deep brain stimulation in reducing the frequency of epileptic seizures by stimulating selected areas of the brain. However, due to the fact that many of these structures are part of the limbic system, in many studies attention is increasingly paid to the effect of stimulation on the cognitive and emotional functions of patients. The main purpose of this review is to provide an overview of research studies on the effect of deep brain stimulation on neuropsychiatric functions of patients with epilepsy, to emphasize both therapeutic and side effects of stimulation and also to highlight the importance of neuropsychological examination in the evaluation and monitoring of patients with epilepsy receiving this treatment.

**Keywords:** deep brain stimulation, epilepsy, cognitive functions, emotional functions, depression

## WSTĘP

**E**pilepsja jest zespołem zaburzeń neurologicznych. Przejawem choroby są patologiczne wyładowania bioelektryczne istoty szarej mózgu, skutkujące napadami padaczkowymi. Obraz napadów jest zróżnicowany, najczęściej obserwuje się drgawki z całkowitą lub częściową utratą przytomności (Jakimowicz, 1981). Objawom tym u około 1/3 chorych towarzyszą zaburzenia nastroju, takie jak lęk i depresja. Mogą być one związane z wystąpieniem myśli samobójczych, a także z gorszą reakcją na leczenie farmakologiczne i chirurgiczne oraz niską jakością życia (Kwon i Park, 2014). Pacjenci doświadczają również zaburzeń psychotycznych i poznawczych. Wskazuje się, iż częste uogólnione napady toniczno-kloniczne związane są z obniżeniem ogólnego poziomu funkcjonowania poznawczego, natomiast częste napady częściowe złożone – z pogorszeniem w zakresie pamięci i elastyczności poznawczej w porównaniu z wcześniejszym poziomem funkcjonowania (okres około 10 lat) (Thompson i Duncan, 2005). Obniżenie funkcjonowania poznawczego zaobserwowano też u osób krótko po diagnozie epilepsji: istotne osłabienie dotyczyło m.in. pamięci i szybkości psychomotorycznej w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych (Taylor *et al.*, 2010).

Rozpowszechnienie epilepsji w populacji ogólnej szacuje się na około 1%, a epilepsja oporna na leczenie farmakologiczne dotyczy nawet 40% przypadków. Oprócz leczenia farmakologicznego w padaczkę stosuje się zabiegi chirurgiczne – resekcje, w których dochodzi do usunięcia obszaru mózgu z ogniskiem padaczkowym. Osoby z lekooporną epilepsją i przeciwwskazaniami do zabiegów chirurgicznych oraz pacjenci, u których pomimo przebytego zabiegu chirurgicznego wciąż występują napady, mogą być kandydatami do leczenia za pomocą głębokiej stymulacji mózgu (*deep brain stimulation*, DBS) (Laxpati *et al.*, 2014).

Zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych DBS to akceptowany sposób leczenia objawów choroby Parkinsona, drżenia samoistnego i dystonii, zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) (Gardner, 2013). Zastosowanie neurostymulacji u chorych z epilepsją jest natomiast wciąż dyskutowane. Głęboka stymulacja jądra przedniego wzgórza (*anterior nucleus of thalamus*, ANT) została zaakceptowana przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA; CE Mark, oznaczający zgodność z dyrektywami Unii Europejskiej) jako metoda wspomagająca leczenie dorosłych pacjentów z epilepsją doświadczających napadów częściowych (Ben-Menachem, 2012; Medtronic.com). Zgodę na wykorzystywanie tej metody wydano na podstawie wieloosrodkowych, prospektywnych, randomizowanych badań z podwójną ślepą próbą, sponsorowanych przez firmę Medtronic, producenta stymulatorów.

W badaniach SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy – Stymulacja Jądra Przedniego Wzgórza w Epilepsji) wzięła udział grupa 110 chorych,

spośród których u 54 losowo włączono stymulację. Po 3 miesiącach badań z zaślepioną próbą obserwowano 29-procentową poprawę w zakresie napadów u osób z włączoną stymulacją w porównaniu z grupą z wyłączonym stymulatorem. Po 3 miesiącach u wszystkich uczestników włączono stymulację. Dwa lata po DBS (włączono 102 osoby) u 56% chorych obserwowano spadek liczby napadów, w tym u 54% badanych odnotowano jej redukcję do 50%, a u 14 pacjentów – brak napadów przez 6 miesięcy. W ciągu 13 miesięcy stwierdzono 808 rodzajów skutków ubocznych, spośród których około 7% określono jako poważne, wymagające hospitalizacji. Wśród skutków ubocznych były parestezje, infekcje związane z implantacją, dodatkowe napady oraz wystąpienie *status epilepticus*, 5 przypadków zgonów (niezwiązanych bezpośrednio z implantacją – nie wystąpiły podczas zabiegu ani w okresie 3 miesięcy badań z zaślepioną próbą) i 5 przypadków krwotoków. Ponadto chorzy z włączoną stymulacją istotnie częściej niż członkowie grupy kontrolnej deklarowali wystąpienie objawów depresji i zaburzeń pamięci, choć w obiektywnym badaniu neuropsychologicznym nie zaobserwowano różnic między grupami (Fisher *et al.*, 2010). Przedstawione badania nie są jednak wolne od ograniczeń. Niektórzy autorzy wyrażają wątpliwości natury metodologicznej, związane z analizą rezultatów uzyskanych w badaniu z zaślepioną próbą (patrz np. Laxpati *et al.*, 2014). Być może jest to jeden z powodów, dla których stymulacja nie uzyskała akceptacji FDA jako metoda wspierająca leczenie padaczki (Laxpati *et al.*, 2014).

DBS polega na umieszczeniu mikroelektrod w odpowiedniej strukturze mózgu, w czym pomagają techniki obrazowania: rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa głowy. Implantację elektrod przeprowadza się zazwyczaj w znieczuleniu miejscowym, tak aby sprawdzić, czy nastąpiła pożądana poprawa (np. ustąpienie drżenia w przypadku zaburzeń ruchowych) oraz czy umieszczenie elektrody nie spowodowało objawów niepożądanych. Następnie w znieczuleniu ogólnym, zwykle pod obojczykiem, umieszcza się baterię – generator impulsów, połączoną z elektrodami (Marks, 2011). W leczeniu epilepsji wykorzystuje się stymulację o wysokiej częstotliwości, około 5 V, 145 impulsów na sekundę, 90 mikrosekund. Czas trwania całego cyklu to 1 minuta stymulacji i 5 minut przerwy (Fisher *et al.*, 2010). Przytoczone parametry mają zastosowanie w stymulacji ANT, a parametry odpowiednie dla innych struktur wciąż są obiektem analiz. Z badań wynika, że prawdopodobnie powinno się stosować stymulację o wysokiej częstotliwości (>100 Hz), gdyż stymulacja o niskiej częstotliwości może wywołać efekt odwrotny od zamierzonego, czyli indukować napady padaczkowe (Krishna *et al.*, 2016).

Dla powodzenia zabiegu istotna jest właściwa kwalifikacja pacjentów do DBS. Inaczej niż w przypadku m.in. choroby Parkinsona (Defer *et al.*, 1999), nie ma ustalonych rekomendacji co do kwalifikowania chorych z epilepsją (Tykocki *et al.*, 2012). Na podstawie badania SANTE można stwierdzić, że pacjenci z padaczką lekooporną kwalifikowani

do DBS doświadczają częściowych lub wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych. Ponadto napady są odporne na działanie przynajmniej trzech różnych leków, a w momencie kwalifikacji chory powinien przyjmować od 1 do 4 różnych rodzajów leków. Kandydatów do zabiegu poddaje się dokładnej diagnostyce neurologicznej z wykorzystaniem wideo-EEG i technik neuroobrazowania. Do kryteriów wykluczających należą: współwystępowanie innych chorób neurologicznych, m.in. guzów mózgu, chorób neurodegeneracyjnych oraz chorób uniemożliwiających wszczęcie elektrod, obecność napadów innych niż padaczkowe, IQ < 70, niemożność wykonania testów neuropsychologicznych, ciąża (Fisher *et al.*, 2010).

Opierając się na wiedzy, która pochodzi głównie z badań z udziałem chorych z zaburzeniami ruchowymi (patrz np. przegląd badań Volkmana i wsp., 2010), można się zastanawiać, czy istotnymi warunkami kwalifikacji do DBS nie powinny być brak zaburzeń poznawczych (stąd wątpliwość co do kryterium IQ < 70) oraz brak zaburzeń nastroju. Osoba decydująca się na zabieg powinna mieć pełną świadomość podjętej decyzji i możliwości wystąpienia skutków ubocznych zabiegu. Kwalifikowani pacjenci powinni też w pełni współpracować z zespołem przeprowadzającym zabieg, aby elektrody zostały ułożone w odpowiednim miejscu, a ustalone parametry stymulacji nie powodowały objawów niepożądanych. Co więcej, w chorobie Parkinsona zaobserwowano pogorszenie w zakresie funkcji neuropsychiatrycznych u osób, które prezentowały takie zaburzenia przed DBS. Odnotowano również, że najlepsze efekty stymulacja przynosi u pacjentów z diagnozą idiopatycznej postaci choroby Parkinsona. W przypadku innych form parkinsonizmu zabieg nie był efektywny (Ostrem, 2011). Warto zauważyć, iż w badaniach SANTE (Fisher *et al.*, 2010) jako kryterium wykluczające przy kwalifikacji chorych na padaczkę do DBS wymieniono napady padaczkowe towarzyszące guzom mózgu czy innym chorobom. Być może także w padaczkę do DBS kwalifikowani powinni być pacjenci z samoistną postacią choroby. Kryteria kwalifikacji osób z epilepsją do DBS są jednak wciąż przedmiotem badań (np. Fisher i Velasco, 2014).

Częściowe napady padaczkowe angażują zazwyczaj określone pętle neuronalne, do których zalicza się pętlę korowo-prążkowiowo-wzgórzową oraz krąg Papeza, należący do pętli limbicznej. Znajomość tych pętli pozwoliła na wyodrębnienie struktur, których stymulacja może modyfikować proces generowania napadów padaczkowych (Laxpati *et al.*, 2014). Wybór wzgórza jako celu stymulacji w padaczkę może wynikać z faktu, że stanowi ono „stację przekaźnikową” – integruje bodźce przechodzące przez pętlę wzgórzo-korową. Stymulacja wzgórza może więc zakłócać rozprzestrzenianie się sygnałów depolaryzacji błony, tym samym hamując wyładowania elektryczne powodujące napady. Przykładowo jedno z jąder wzgórza, ANT, uznawane jest za strukturę biorącą udział w rozprzestrzenianiu się napadów padaczkowych. Badania wskazują, iż stymulacja ANT o niskiej częstotliwości przyczynia się do zmian

w synchronizacji czynności EEG, które powodują, że kora staje się bardziej podatna na napady. Z kolei stymulacja ANT o wysokiej częstotliwości prowadzi do takiej desynchronizacji w obrębie EEG, która powinna hamować rozprzestrzenianie się napadów padaczkowych (Ben-Menachem, 2012). Oprócz ANT w padaczkę podjęto próby stymulacji jądra centralnego pośrodkowego wzgórza (*centromedian thalamic nucleus*, CMN), przyśrodkowych struktur płata skroniowego (*mesial temporal lobe*, MTL), jądra niskowzgórzowego (*subthalamic nucleus*, STN) oraz mózdzku.

Choć dokładny mechanizm działania DBS nie został dotąd poznany, wskazuje się, iż stymulacja może wpływać na sygnały neuronalne w obrębie pętli neuronalnych, które wywołują napady padaczkowe. Badania wskazują, że stymulacja o wysokiej częstotliwości (>50 Hz) działa podobnie jak zabiegi ablacyjne – stąd hipoteza, iż stymulowane struktury są hamowane (Laxpati *et al.*, 2014). Stymulacja może zatem spowodować lokalne zahamowanie struktury zaangażowanej w wywoływanie i przekazywanie wyładowań, może też modyfikować pętle neuronalne, w które zaangażowana jest stymulowana struktura (Boon *et al.*, 2007). Dokładny mechanizm działania stymulacji zależy jednak w dużym stopniu od tego, jaka struktura mózgu jest stymulowana oraz jakie zastosowano parametry stymulacji (Klinger i Mittal, 2016). Prawdopodobny mechanizm stymulacji poszczególnych struktur uwzględnionych w niniejszym artykule został opisany w dalszej części tekstu. W tym miejscu warto natomiast zauważyć, że mechanizm stymulacji pozostaje niejasny i wciąż jest obiektem badań – także w przypadku innych chorób, w których stosuje się DBS (prawdopodobne mechanizmy stymulacji jąder podkorowych opisali m.in. Da Cunha i wsp., 2015).

Choć stymulacja jest inwazyjnym zabiegiem neurochirurgicznym, jej zaletami są odwracalność i możliwość dostosowania parametrów stymulacji do potrzeb chorego, co odróżnia ją od innych zabiegów (Klinger i Mittal, 2016). Należy zaznaczyć, iż DBS prawdopodobnie nie sprawi, że chorzy zupełnie uwolnią się od napadów padaczkowych. Jednak jest to metoda wspierająca leczenie epilepsji i mogąca spowodować znaczne zmniejszenie częstotliwości napadów (Krishna *et al.*, 2016). Efektywność stymulacji poszczególnych struktur względem objawów padaczki nadal stanowi przedmiot badań. Wiele obszarów będących celem DBS ma powiązania m.in. z układem limbicznym, dlatego ich stymulacja może wywołać objawy uboczne w postaci zaburzeń funkcji poznawczych lub afektywnych.

Niniejszy artykuł ma na celu przegląd literatury światowej i przedstawienie badań na temat efektywności DBS w niwelowaniu napadów padaczkowych oraz wpływu zabiegu na funkcje poznawcze i emocjonalne u chorych z epilepsją w zależności od stymulowanej struktury. Warto podkreślić, że większość przytaczanych badań przeprowadzono na małej grupie pacjentów, niewiele jest badań z zaślepioną próbą, a niektóre analizy nie uwzględniają nawet grupy kontrolnej. Dlatego też do opisywanych wyników trzeba podchodzić z dużą ostrożnością.

## STYMULACJA JĄDRA PRZEDNIEGO WZGÓRZA (ANTERIOR NUCLEUS OF THALAMUS, ANT)

ANT jest ważną strukturą należącą do układu limbicznego, będącego jedną z głównych pętli neuronalnych zaangażowanych w proces rozprzestrzeniania się wyładowań padaczkowych (Morace *et al.*, 2016). ANT ma połączenia m.in. z przednią częścią kory zakreту obręczy (*anterior cingulate cortex*, ACC), która odgrywa ważną rolę w procesach uwagowych, hamowaniu reakcji, kontroli poznawczej i emocjonalnej (Hartikainen *et al.*, 2014). Badania wskazują, iż uszkodzenie lub modyfikacja w zakresie ANT zmniejszając częstotliwość napadów padaczkowych (Klinger i Mittal, 2016). Stymulacja tej struktury pozwala na redukcję napadów do 51% (Andrade *et al.*, 2006), szczególnie jeśli mowa o złożonych napadach częściowych i/lub złożonych wtórnie uogólnionych napadach toniczno-klonicznych (Klinger i Mittal, 2016).

W opisywanych wcześniej badaniach SANTE (Fisher *et al.*, 2010) stwierdzono, że w indywidualnych przypadkach stymulacja może wywołać lub pogłębić stan depresyjny, a także spowodować pogorszenie pamięci. Obiektywne badanie neuropsychologiczne nie wykazało różnic między grupami z włączonym i wyłączonym stymulatorem, jednak 4 miesiące po wszczępieniu stymulatora chorzy z włączoną stymulacją istotnie częściej deklarowali pogorszenie pamięci oraz występowanie depresji (Fisher *et al.*, 2010). Oh i wsp. (2012) przeprowadzili implantację elektrod u 15 pacjentów, spośród których 9 włączono do badania. Rok po DBS u chorych odnotowano poprawę w zakresie fluencji słownej (kategorie literowa i semantyczna) i odroczonej pamięci werbalnej w stosunku do wyników uzyskiwanych przed implantacją. Jak wskazują autorzy, poprawa mogła być efektem stymulacji, zredukowanych dawek leków lub mniejszej liczby napadów padaczkowych. Do badań nie włączono grupy kontrolnej (Oh *et al.*, 2012). Hartikainen i wsp. (2014) analizowali wpływ stymulacji ANT na funkcje wykonawcze w grupie 12 osób. Wszystkim uczestnikom wszczępieno stymulator, a następnie przeprowadzono badanie neuropsychologiczne z włączonym i wyłączonym stymulatorem. Wykorzystano zadanie komputerowe z bodźcami wzrokowymi, badające reakcję kontroli poznawczej typu *go/no go*. Zasada reagowania na bodźce zmieniała się w trakcie zadania, co wymagało przerzutności uwagi. Oprócz bodźców wzrokowych, na które należało reagować lub nie, pojawiały się dystraktory nacechowane emocjonalnie (np. pająk) albo neutralne (np. kwiat). Stwierdzono, że stymulacja ANT zaburza umiejętność kontroli poznawczej (hamowanie odpowiedzi). Chorzy poddani stymulacji mieli też silniejszą tendencję do kierowania uwagi na bodźce nacechowane emocjonalnie. Większość osób, u których obserwowano obniżenie funkcji wykonawczych po DBS, przed zabiegiem prezentowała deficyty poznawcze. Do badania nie włączono grupy kontrolnej (Hartikainen *et al.*, 2014).

Warto wspomnieć o kontynuacji badań SANTE (Salanova *et al.*, 2015), polegającej na 5-letniej obserwacji chorych po ANT DBS. Oprócz ciągłej poprawy w zakresie redukcji napadów padaczkowych odnotowano stopniową poprawę w zakresie funkcji poznawczych – uwagi, funkcji wykonawczych i subiektywnej oceny funkcjonowania poznawczego, a także nastroju (depresja, lęk). Pięć lat po zabiegu u niemal połowy spośród 76 pacjentów stwierdzono poprawę dotyczącą jakości życia. Wśród skutków ubocznych autorzy wymieniają depresję (32,7% badanych), zaburzenia pamięci (25,5%) oraz myśli samobójcze (8,2%; 1 osoba popełniła samobójstwo 4 lata po DBS). Myśli samobójcze wystąpiły po 3-miesięcznym okresie zaślepionej próby i, jak wskazują badacze, mogły mieć podłoże wieloczynnikowe – ich wystąpienia nie wiązano zatem jedynie z zabiegiem i stymulacją ANT. Autorzy zwracają uwagę, iż zarówno wśród osób doświadczających depresji po DBS, jak i wśród tych, u których pojawiły się myśli samobójcze, większość chorowała na depresję przed zabiegiem. Ponadto u połowy osób, u których odnotowano zaburzenia pamięci, obserwowano takie zaburzenia przed wszczępieniem stymulatora. Badacze konkludują, że choć po ANT DBS stwierdza się ogólną poprawę w zakresie funkcji poznawczych i emocjonalnych, być może część chorych ma pewne indywidualne cechy, które predysponują ich do wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia obecnych wcześniej symptomów depresji czy zaburzeń funkcji poznawczych (Salanova *et al.*, 2015). Tröster i wsp. (2017) (kontynuacja badań SANTE) oceniali funkcje poznawcze i symptomy depresji u pacjentów po wszczępieniu stymulatora do 7 lat po zabiegu w porównaniu z funkcjonowaniem przed DBS. Symptomy depresji istotnie częściej pojawiały się po zabiegu u osób, u których występowały przed DBS w historii choroby, jednak w przypadku zaburzeń pamięci nie odnotowano podobnej zależności. Autorzy konkludują, że choć obserwowane symptomy nie były częste i zazwyczaj przemijały po pewnym czasie od zabiegu, powinny być monitorowane zarówno przy kwalifikacji do DBS, jak i w późniejszych badaniach kontrolnych. U 67 osób przeprowadzono ocenę neuropsychologiczną 7 lat po zabiegu. Nie stwierdzono istotnych zmian w funkcjonowaniu poznawczym i emocjonalnym w porównaniu z funkcjonowaniem przed DBS. Odnotowano, iż po 7 latach od zabiegu chorzy uzyskiwali w testach mierzących funkcje wykonawcze i procesy uwagowe wyższe wyniki niż przed DBS. Do badania nie włączono grupy kontrolnej (Tröster *et al.*, 2017).

## STYMULACJA JĄDRA CENTRALNEGO POŚRODKOWEGO WZGÓRZA (CENTROMEDIAN THALAMIC NUCLEUS, CMN)

CMN ma rozległe połączenia z korą czołową, a jego aktywność wiąże się m.in. z pobudliwością korową i procesami uwagi. Połączenia te wydają się odgrywać ważną rolę w generowaniu i rozprzestrzenianiu się napadów padaczkowych

(Laxpati *et al.*, 2014). Prawdopodobny mechanizm stymulacji polega na hamowaniu CMN (Valentín *et al.*, 2013). Stymulacja CMN jest skuteczna w kontrolowaniu różnych typów napadów padaczkowych. Najlepsze rezultaty obserwuje się w przypadku napadów uogólnionych oraz u osób z padaczką czołową (Valentín *et al.*, 2013). Wskazuje się, iż napadom uogólnionym często towarzyszą zaburzenia poznawcze, dlatego niekiedy trudno jednoznacznie określić wpływ stymulacji na funkcjonowanie poznawcze chorych (Morace *et al.*, 2016).

Andrade i wsp. (2006) zaobserwowali pojedynczy przypadek halucynacji słuchowych i anoreksji w okresie 6 tygodni od włączenia stałej stymulacji CMN (185 Hz). Przy większym nasileniu stymulacji pacjenci odczuwali parestezje. W badaniach wzięło udział 8 osób, spośród których u 2 przeprowadzono stymulację CMN. Cukiert i wsp. (2009) przebadali 4 pacjentów poddanych CMN DBS, u których wcześniej wykonano zabieg przecięcia spoidła wielkiego. Wraz ze zmniejszeniem liczby napadów padaczkowych w wyniku stymulacji obserwowano poprawę w zakresie procesów uwagi w stosunku do wyniku przed zabiegiem (ocena 1–2 lata po DBS). Valentín i wsp. (2013) przeprowadzili badanie z udziałem 11 chorych. W badaniach zastosowano 3-miesięczny okres z pojedynczą ślepą próbą po wszczępieniu stymulatora, z wyłączoną stymulacją, następnie 3-miesięczny okres z pojedynczą ślepą próbą i włączoną stymulacją oraz 6-miesięczny okres bez zaślepionej próby ze stymulacją. Średni okres oceny skutków DBS wynosił 2 lata. Odnotowano poprawę w zakresie subiektywnej jakości życia chorych, nawet gdy napady drgawkowe nie zostały całkowicie zredukowane po DBS. U 1 osoby wystąpiła przejściowa agrafia, trwająca 4 dni po zabiegu. Nie stwierdzono wpływu stymulacji na nastrój i poziom lęku (Valentín *et al.*, 2013).

### STYMULACJA PRZYŚRODKOWYCH CZĘŚCI PŁATA SKRONIOWEGO (MESIAL TEMPORAL LOBE, MTL)

Stymulację najczęściej przeprowadza się w okolicy hipokampa, niekiedy też hipokampa i ciała migdałowatego równocześnie. Hipokamp jest jedną z najważniejszych struktur układu limbicznego, odpowiedzialną przede wszystkim za procesy pamięciowe (Morace *et al.*, 2016). Prawdopodobny mechanizm DBS polega na aktywacji drogi przesywającej (łączącej korę śródwęczową z formacją hipokampa), co powoduje polisynaptyczne hamowanie neuronów odpowiedzialnych za wywoływanie napadów padaczkowych (Fridley *et al.*, 2012). Stymulację MTL proponuje się osobom cierpiącym na padaczkę skroniową i częściowe złożone napady padaczkowe (Kocubicak *et al.*, 2015).

Stymulacja hipokampa uznawana jest za metodę efektywnie niwelującą napady padaczkowe, nawet do 70% (Klinger i Mittal, 2016). W badaniach McLachlana i wsp. (2010) przeprowadzono obustronną stymulację hipokampa u 2 pacjentów, którzy nie prezentowali zaburzeń

poznawczych przed DBS. U jednego z nich po zabiegu zaobserwowano pogorszenie w zakresie pamięci wzrokowo-przestrzennej, mimo że w subiektywnej ocenie deklarował on poprawę pamięci. Drugi chory nie odnotował zmian, nie wykazało ich też badanie (McLachlan *et al.*, 2010). Miatton i wsp. (2011) w badaniu neuropsychologicznym stwierdzili poprawę w zakresie pamięci wzrokowej (Rey–Osterrieth Complex Figure Test) i szybkości motorycznej (Finger Tapping Test) u 10 chorych. Po 6 miesiącach od DBS obserwowano także obniżenie objawów lęku, depresji, dolegliwości somatycznych, nieadekwatnych myśli i działań, nieufności i wrogości. Do badania nie włączono grupy kontrolnej (Miatton *et al.*, 2011). Boëx i wsp. (2011) przeprowadzili ocenę neuropsychologiczną u 5 pacjentów poddanych DBS w okolicy hipokampa. Zastosowano badanie z podwójną ślepą próbą – pierwsze 3 miesiące bez stymulacji, później 3 miesiące z losową stymulacją (u każdego z 2 chorych po 3-miesięcznym okresie z wyłączoną stymulacją następował 3-miesięczny okres zarówno z włączonym, jak i wyłączonym stymulatorem). W pojedynczym przypadku pojawiły się zaburzenia w zakresie odroczonej pamięci wzrokowej (Rey Visual Design Test, RVDT) – występowały one podczas stymulacji o wysokiej częstotliwości (2 V), natomiast ustąpiły po dostosowaniu parametrów i obniżeniu częstotliwości stymulacji. U drugiego chorego obserwowano obniżenie w zakresie pamięci werbalnej (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) i wzrokowej (RVDT) w trakcie stymulacji za pomocą elektrody czteropolowej (*quadripolar*). Pamięć wzrokowa poprawiła się, gdy zastosowano stymulację za pomocą elektrody dwupolowej (*bipolar*). Do badania nie włączono grupy kontrolnej. Suthana i wsp. (2012) przebadali 7 chorych z epilepsją – u 6 osób przeprowadzono implantację elektrody w obszarze kory węczowej, 5 osobom wszczępieno przynajmniej jedną elektrodę w obrębie hipokampa, u 4 osób umieszczono elektrody w obrębie kory węczowej i hipokampa ipsilateralnie. Zaobserwowano, iż stymulacja kory węczowej poprawia umiejętność uczenia się przestrzennego, niezależnie od prezentowanych przed zabiegiem zdolności poznawczych. W badaniu stymulację włączano na czas uczenia się, co skutkowało późniejszą poprawą wykonania zadania mimo wyłączonej stymulacji. W badaniu nie było grupy kontrolnej (Suthana *et al.*, 2012).

Miller i wsp. (2015) umieścili elektrody w sklepieniu i grzbietowej części spoidła hipokampa 4 chorych. W badaniu neuropsychologicznym wykorzystano testy: Medical College of Georgia Complex Figure Test (MCG – polega na skopiowaniu figury z obrazka, następnie narysowaniu jej z pamięci od razu po etapie kopiowania i narysowaniu figury ponownie z pamięci po 20–30 minutach), RAVLT oraz Bostoński Test Nazywania (Boston Naming Test). Podczas stymulacji autorzy zaobserwowali u chorych poprawę pamięci wzrokowo-przestrzennej (test MCG) (Miller *et al.*, 2015). Jednak, jak wskazują inni badacze (np. Fried, 2015), do wyników tych należy podchodzić ostrożnie, gdyż poprawa dotyczyła tylko jednego testu, oceniającego

pamięć wzrokowo-przestrzenną (w przypadku Bostońskiego Testu Nazywania u 2 pacjentów obserwowano poprawę, u 2 – pogorszenie wykonania); ponadto w badaniu wzięła udział bardzo mała grupa pacjentów, co uniemożliwiło autorom przeprowadzenie analiz statystycznych.

### STYMULACJA JĄDRA NISKOWZGÓRZOWEGO (SUBTHALAMIC NUCLEUS, STN)

STN jest jedną ze struktur jąder podstawy, kluczową w zakresie połączeń korowo-podkorowych. Odgrywa ważną rolę w kontroli nie tylko procesów ruchowych, lecz także procesów emocjonalnych i poznawczych, m.in. w podejmowaniu decyzji (Volkman *et al.*, 2010). Z badań wynika, iż prawdopodobny mechanizm stymulacji polega na aktywowaniu STN poprzez stymulację o wysokiej częstotliwości, co prowadzi do spadku pobudzenia, jakie STN wywołuje w substancji czarnej, i do hamowania tej struktury (Laxpati *et al.*, 2014). STN DBS stosuje się w leczeniu objawów ruchowych, takich jak drżenie czy bradykineza, w chorobie Parkinsona. Ze względu na dość dobre efekty terapeutyczne uzyskiwane w tej chorobie oraz na wiele badań opisujących sposób implantacji, stosowane parametry i możliwe skutki uboczne metoda ta zaczęła być rozpatrywana w leczeniu epilepsji. Ponadto struktura anatomiczna STN czyni je dobrym celem stymulacji za pomocą elektrod (Klinger i Mittal, 2016).

STN DBS można proponować osobom z epilepsją miokloniczną, choć efektywność takiego postępowania wciąż jest przedmiotem badań (Capecchi *et al.*, 2012; Laxpati *et al.*, 2014). W badaniach Handforth i wsp. (2006) zabiegowi poddano 2 pacjentów. Redukcja napadów padaczkowych wahała się od 1/3 do 1/2, czemu towarzyszył wzrost subiektywnej jakości życia. U jednego z chorych zaobserwowano objawy rozhamowania (*behavioural disinhibition*), które ustąpiły po 10 dniach wraz ze zmniejszeniem częstotliwości stymulacji. Wille i wsp. (2011) zastosowali u 5 pacjentów stymulację STN i części siatkowatej istoty czarnej (*substantia nigra pars reticulata*, SNr). Dodatkowo u 4 spośród 5 chorych równocześnie stymulowano jądro brzuszno-pośrednie wzgórza. Ze względu na niepożądane skutki, obejmujące indukowanie napadów mioklonicznych, a także na brak wyraźnego efektu terapeutycznego w dłuższej obserwacji zrezygnowano ze stymulowania jądra brzuszno-pośredniego wzgórza, stymulując jedynie STN/SNr. W wyniku stymulacji STN/SNr stwierdzono znaczną poprawę w zakresie napadów padaczkowych u wszystkich osób włączonych do badania. Odnotowano wzrost poziomu subiektywnej jakości życia chorych, co autorzy wiążą z poprawą ich mobilności dzięki ustąpieniu objawów padaczki. Funkcjonowanie społeczne i poznawcze poprawiło się jedynie w ograniczonym stopniu w ciągu 12 miesięcy po zabiegu. Największą poprawę, z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych, obserwowano u osoby z najmniej dotkliwymi objawami przed DBS

(Wille *et al.*, 2011). Capecchi i wsp. (2012) opisują dwoje chorych poddanych obustronnej stymulacji STN. U jednego z badanych 4 lata po zabiegu zaobserwowano tendencję do pogorszenia koncentracji uwagi, jednak pacjent ten przed DBS prezentował łagodne zaburzenia poznawcze. U drugiej osoby 48 godzin po DBS pojawiły się komplikacje: łagodne zaburzenia równowagi, dyzartria, abulia, apatia oraz zmiany w zakresie nastroju. Chora prezentowała niegrzeczne, grubiańskie zachowania, które nigdy wcześniej nie występowały. Pomimo zmian parametrów stymulacji odnotowano inne komplikacje, przez co trzeba było wyłączyć stymulator. Pacjentka przed zabiegiem miała łagodne zaburzenia poznawcze, które nie zmieniły się istotnie w wyniku DBS (Capecchi *et al.*, 2012).

Dysfunkcje czołowe obecne u chorej w badaniach Capecchi i wsp. (2012), odnotowywane także w badaniu Handforth i wsp. (2006), mogą wywołać dyskusję na temat efektów stymulacji STN względem funkcji neuropsychiatrycznych u pacjentów z epilepsją; podobna dyskusja dotyczy choroby Parkinsona (Volkman *et al.*, 2010). Pomimo bardzo dobrych rezultatów leczenia objawów ruchowych w badaniach zaobserwowano przypadki zaburzeń zachowania obejmujących zaburzenia kontroli impulsów (skłonność do hazardu, hiperseksualność, kompulsywne kupowanie, objadanie się) czy zaburzeń nastroju (manii, hipomanii). Objawy te były zazwyczaj nagłe i ustępowały wraz z dostosowaniem parametrów stymulacji, należy jednak mieć świadomość, iż mogą się one pojawić jako efekt STN DBS. Wskazuje się również, iż osoby, u których w historii choroby wystąpiły tego typu zaburzenia, mogą nie być dobrymi kandydatami do terapii za pomocą STN DBS (Volkman *et al.*, 2010).

### STYMULACJA MÓZDŻKU

Wpływ stymulacji mózdzku na objawy epilepsji pozostaje niejasny, choć w niektórych badaniach szacuje się, iż pozwala ona na redukcję napadów padaczkowych do 27%. Mózdzek był jednym z pierwszych celów stereotaktycznych stosowanych w DBS u chorych z epilepsją. Prawdopodobny mechanizm to hamowanie wzgórza i kory mózgowej poprzez stymulację komórek Purkiniego oraz ich włókien eferentnych przechodzących przez konary górne mózdzku (Laxpati *et al.*, 2014). Większość badań dotyczących efektywności stymulacji mózdzku w leczeniu epilepsji pochodzi z lat 50., 60. i 70. (opis tych badań można znaleźć np. w artykule Fountasa i wsp., 2010).

Stymulacja mózdzku generalnie nie powoduje zaburzeń w zakresie funkcji poznawczych, opisywane są jednak pojedyncze przypadki depresji (np. Levy i Auchterlonie, 1979). Wright i wsp. (1984) nie wykazali, że stymulacja mózdzku powoduje obiektywną poprawę objawów, choć 11 spośród 12 pacjentów deklaroowało subiektywną poprawę i chęć kontynuowania terapii, co może wskazywać na wystąpienie efektu placebo. Nie zaobserwowano, by stymulacja wywołała zaburzenia psychiatryczne (Wright *et al.*, 1984).

W nowszych badaniach (Velasco *et al.*, 2005) z podwójną ślepą próbą wzięło udział 5 chorych. Okazało się, że stymulacja płata górnopryśrodkowego kory mózdzku może być efektywna w zwalczaniu napadów padaczkowych, a u niektórych pacjentów poprawa utrzymuje się do 4 lat po zabiegu. W badaniach nie przeprowadzono analizy funkcji neuropsychologicznych, nie było też grupy kontrolnej.

## ZAKOŃCZENIE

Zabieg głębokiej stymulacji mózgu bywa rekomendowany jako metoda wspomagająca leczenie napadów padaczkowych u chorych z lekooporną epilepsją, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego. Jednak badania dotyczące wpływu stymulacji na funkcje poznawcze i emocjonalne chorych są niekonkluzywne. Jedną z przyczyn może być niedoskonała metodologia tych badań – uczestniczą w nich małe grupy chorych, w większości przypadków nie ma zaślepionej próby ani grup kontrolnych. Ponadto w poszczególnych badaniach często stosowana jest odmienna metodologia, dotycząca np. selekcji pacjentów, wyboru stymulowanych struktur, parametrów stymulacji (które często ustalane są na podstawie badań nad chorobami ruchowymi, ponieważ tych jest najwięcej). Problem metodologii badań nad efektywnością DBS obejmuje nie tylko chorych z epilepsją, lecz także inne grupy, w których zabieg jest proponowanym sposobem leczenia (Troster, 2009; Volkmann *et al.*, 2010). Trudno więc porównywać badania czy wysnuć z nich jasną konkluzję. Na razie można jedynie stwierdzić, iż u chorych na epilepsję stymulacja może niekiedy wywoływać niepożądane efekty w postaci zaburzeń nastroju i zaburzeń niektórych funkcji poznawczych.

Badania nad skutecznością DBS mogą budzić wątpliwości natury etycznej. Jedną z nich odnosi się do potencjalnego konfliktu interesów podczas prowadzenia badań w porozumieniu z organizacjami nastawionymi na zyski komercyjne, takimi jak firma Medtronic. Jednak przykładowo Fins i Schiff (2010) zwracają uwagę na fakt, iż koszty dobrze przeprowadzonych badań nad DBS – obejmujących dużą liczbę pacjentów, zaślepioną próbę czy grupę kontrolną – są tak duże, że trudno realizować te badania wyłącznie w ramach ośrodków akademickich. Dlatego solidne metodologicznie badania są zazwyczaj prowadzone w porozumieniu z organizacjami komercyjnymi. Jak wskazują ci sami autorzy, jeśli badania mają na celu pozyskanie nowej wiedzy lub opracowanie nowego sposobu leczenia oraz są motywowane przede wszystkim dobrem pacjenta, a nie zyskiem, to kooperacja z organizacją komercyjną może być uzasadniona. Jednym z proponowanych rozwiązań jest przekazywanie części zysków, jakie uzyskują organizacje z komercjalizacji wyników badań, na cele charytatywne, np. na potrzeby instytucji zajmujących się opieką nad chorymi lub rozwojem nauki (Fins i Schiff, 2010).

Wątpliwości etyczne pojawiają się też przy projektowaniu badań dotyczących DBS. Aby wykluczyć efekt placebo,

prowadzi się badania z zaślepioną lub podwójnie zaślepioną próbą. W takich warunkach po wszczęciu stymulatora u części chorych losowo włącza się stymulację, podczas gdy u innych stymulator jest wyłączony. Jeśli uwzględnimy inwazyjność procesu wszczęcia elektrod w głęboko położone struktury mózgu, należy uznać za nieetyczne pozostawianie pacjentów bez leczenia (czyli stymulacji) na długi czas. Stąd obserwacja trwa maksymalnie 3 miesiące, po czym stymulację uruchamia się u wszystkich uczestników badania. Jest to dość krótki okres obserwacji, ale najlepszy, biorąc pod uwagę dobro chorych.

Wśród otwartych kwestii można wymienić proces kwalifikacji pacjentów z epilepsją do zabiegu. Ważnym pytaniem jest to, czy do DBS powinni być kwalifikowani chorzy, u których wystąpiły zaburzenia poznawcze, emocjonalne czy zaburzenia zachowania. W opisywanych wcześniej badaniach Capecci i wsp. (2012), Hartikainen i wsp. (2014), Salanovej i wsp. (2015) czy Tröster i wsp. (2017) zaobserwowano, iż u osób doświadczających przed zabiegiem zaburzeń poznawczych i/lub emocjonalnych mogą one ulec pogłębieniu po DBS. Podobne obserwacje poczyniono w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona, u których ważną rekomendacją przy kwalifikacji do zabiegu jest wykluczenie tego rodzaju zaburzeń (Defer *et al.*, 1999). Warto zaznaczyć, że toczy się również dyskusja na temat wpływu stymulacji na funkcje neuropsychiatryczne w przebiegu innych chorób (Troster, 2009). W literaturze trwa debata nad zasadnością przeprowadzania DBS u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Mając na uwadze opisane wyżej wątpliwości oraz potrzebę świadomej i pełnej współpracy pacjenta z zespołem leczącym, na razie badacze zalecają ostrożność w rozpatrywaniu tej metody w leczeniu osób dotkniętych chorobami psychicznymi (patrz np. Antosik-Wójcińska i Świącicki, 2015).

Wcześniejsze badania z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona wskazują, iż stymulacja STN, choć efektywna w niwelowaniu objawów ruchowych, może wywołać niepożądany skutek w postaci zaburzeń zachowania (patrz np. opis przypadku Antosik-Wójcińskiej i wsp., 2016). Zaburzenia zachowania opisywane były jako nagły efekt stymulacji STN u chorych z epilepsją – m.in. w przytoczonych wcześniej badaniach Wille'a i wsp. (2011) oraz Capecci i wsp. (2012). W chorobach ruchowych prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń zachowania może być związane z obecnością tego rodzaju objawów przed DBS (Volkmann *et al.*, 2010) oraz ze stopniem zaawansowania choroby i nasilenia jej symptomów (Antosik-Wójcińska *et al.*, 2016). Warto zauważyć, że w badaniach Wille'a i wsp. (2011) najlepszy efekt stymulacji obserwowano u chorych z najłagodniejszymi objawami przed DBS. Być może zatem kryterium zaawansowania choroby okaże się istotne dla powodzenia DBS także u pacjentów z epilepsją.

Zabieg głębokiej stymulacji mózgu, choć mniej inwazyjny od technik ablacyjnych, jest poważnym zabiegiem neurochirurgicznym, niosącym pewne niebezpieczeństwo dla zdrowia. Stąd ważne wydaje się ustalenie rekomendacji

co do sposobów przeprowadzania zabiegu, kwalifikacji chorych, opieki nad nimi i kontroli po DBS. Troster (2009) szacuje, że około 10% osób poddanych DBS doświadcza problemów neuropsychiatrycznych w wyniku zabiegu. Niekiedy też obserwowana poprawa w zakresie objawów somatycznych i jakości życia nie idzie w parze z poprawą w zakresie zachowań społecznych. Dostosowanie chorego do nowych warunków życia, jakie stwarza zabieg dzięki niwelowaniu uciążliwych objawów somatycznych, wymaga czasem przededefiniowania dotychczasowych ról społecznych, co może się przekładać na potrzebę wsparcia ze strony psychologa czy terapeuty zajęciowego.

Zaburzenia neuropsychiatryczne mogą nie tylko znacznie utrudniać codzienne funkcjonowanie, lecz także obniżać poczucie jakości życia chorych, a tym samym wpływać na subiektywną ocenę skutków zabiegu. Systematyczna i dokładna obserwacja z wykorzystaniem metod neuropsychologicznych może przyczynić się zarówno do lepszej opieki nad chorymi poddanymi zabiegowi, jak i do poszerzenia wiedzy o wpływie stymulacji na funkcjonowanie poznawcze i emocjonalne pacjentów z epilepsją.

#### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

#### Piśmiennictwo

- Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C et al.: Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1571–1573.
- Antosik-Wójcicka AZ, Świącicki Ł: Zastosowanie stymulacji DBS w zaburzeniach psychicznych – szanse i zagrożenia. *Psychiatr Pol* 2015; 49: 791–800.
- Antosik-Wójcicka A, Świącicki Ł, Bieńkowski P et al.: Objawy zespołu Otella po wszczepieniu stymulatora jądra niskowzgórzowego – psychiatryczne działania niepożądane DBS i metody postępowania w ich przypadku. *Psychiatr Pol* 2016; 50: 323–327.
- Ben-Menachem E: Neurostimulation – past, present, and beyond. *Epilepsy Curr* 2012; 12: 188–191.
- Boëx C, Seeck M, Vulliëmoz S et al.: Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 485–490.
- Boon P, Vonck K, De Herdt V et al.: Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551–1560.
- Capecchi M, Ricciuti RA, Ortenzi A et al.: Chronic bilateral subthalamic stimulation after anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy: long-term clinical and functional outcome of two cases. *Epilepsy Res* 2012; 98: 135–139.
- Cukiert A, Burattini JA, Cukiert CM et al.: Centro-median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. *Seizure* 2009; 18: 588–592.
- Da Cunha C, Boschen SL, Gómez-A A et al.: Toward sophisticated basal ganglia neuromodulation: review on basal ganglia deep brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 58: 186–210.
- Defer GL, Widner H, Marié RM et al.: Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572–584.

- Fins JJ, Schiff ND: Conflicts of interest in deep brain stimulation research and the ethics of transparency. *J Clin Ethics* 2010; 21: 125–132.
- Fisher R, Salanova V, Witt T et al.; SANTE Study Group: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899–908.
- Fisher RS, Velasco AL: Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 261–270.
- Fountas KN, Kapsalaki E, Hadjigeorgiou G: Cerebellar stimulation in the management of medically intractable epilepsy: a systematic and critical review. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E8.
- Fridley J, Thomas JG, Navarro JC et al.: Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Focus* 2012; 32: E13.
- Fried I: Brain stimulation and memory. *Brain* 2015; 138: 1766–1767.
- Gardner J: A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci* 2013; 43: 707–728.
- Handforth A, DeSalles AAF, Krahl SE: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1239–1241.
- Hartikainen KM, Sun L, Polvivaara M et al.: Immediate effects of deep brain stimulation of anterior thalamic nuclei on executive functions and emotion–attention interaction in humans. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; 36: 540–550.
- Jakimowicz W: *Neurologia kliniczna w zarysie. Podręcznik dla studentów medycyny.* PZWL, Warszawa 1981.
- Klinger NV, Mittal S: Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 140: 11–25.
- Kocabicak E, Temel Y, Höllig A et al.: Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1051–1066.
- Krishna V, Sammartino F, King NKK et al.: Neuromodulation for epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27: 123–131.
- Kwon OY, Park SP: Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 2014; 10: 175–188.
- Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE: Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 508–526.
- Levy LF, Auchterlonie WC: Chronic cerebellar stimulation in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 235–245.
- Marks WJ Jr: Introduction. The expanding role of deep brain stimulation. In: Marks WJ Jr (ed.): *Deep Brain Stimulation Management.* Cambridge University Press, New York 2011: 1–3.
- McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF et al.: Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia* 2010; 51: 304–307.
- Medtronic.com: Medtronic Receives European CE Mark Approval for Deep Brain Stimulation Therapy for Refractory Epilepsy. Available from: <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1773303> [cited: 8 July 2017].
- Miatton M, Van Roost D, Thiery E et al.: The cognitive effects of amygdalohippocampal deep brain stimulation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 759–764.
- Miller JP, Sweet JA, Bailey CM et al.: Visual-spatial memory may be enhanced with theta burst deep brain stimulation of the fornix: a preliminary investigation with four cases. *Brain* 2015; 138: 1833–1842.
- Morace R, Di Gennaro G, Quarato P et al.: Deep brain stimulation for intractable epilepsy. *J Neurosurg Sci* 2016; 60: 189–198.
- Oh YS, Kim HJ, Lee KJ et al.: Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure* 2012; 21: 183–187.
- Ostrem JL: Patient selection. When to consider deep brain stimulation for patients with Parkinson's disease, essential tremor, or dystonia. In: Marks WJ Jr (ed.): *Deep Brain Stimulation Management.* Cambridge University Press, New York 2011: 4–19.
- Salanova V, Witt T, Worth R et al.; SANTE Study Group: Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 1017–1025.



- Suthana N, Haneef Z, Stern J et al.: Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *N Engl J Med* 2012; 366: 502–510.
- Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson AG et al.; SANAD study group: Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2010; 51: 48–56.
- Thompson PJ, Duncan JS: Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1780–1787.
- Troster A: Neuropsychology of deep brain stimulation in neurology and psychiatry. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 1857–1879.
- Tröster AI, Meador KJ, Irwin CP et al.: Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. *Seizure* 2017; 45: 133–141.
- Tykocki T, Mandat T, Kornakiewicz A et al.: Deep brain stimulation for refractory epilepsy. *Arch Med Sci* 2012; 8: 805–816.
- Valentín A, García Navarrete E, Chelvarajah R et al.: Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia* 2013; 54: 1823–1833.
- Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F et al.: Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071–1081.
- Volkman J, Daniels C, Witt K: Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 487–498.
- Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM et al.: Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood – report of five cases. *Epilepsia* 2011; 52: 489–496.
- Wright GD, McLellan DL, Brice JG: A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769–774.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych. W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
  - Drogą mailową: [redakcja@neurologia.com.pl](mailto:redakcja@neurologia.com.pl).
  - Telefonicznie: 22 651 97 83.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.neurologia.com.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej](http://www.neurologia.com.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

## Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC SA Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: [redakcja@neurologia.com.pl](mailto:redakcja@neurologia.com.pl).