Novinky v léčbě duševních poruch

Pavel Mohr

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

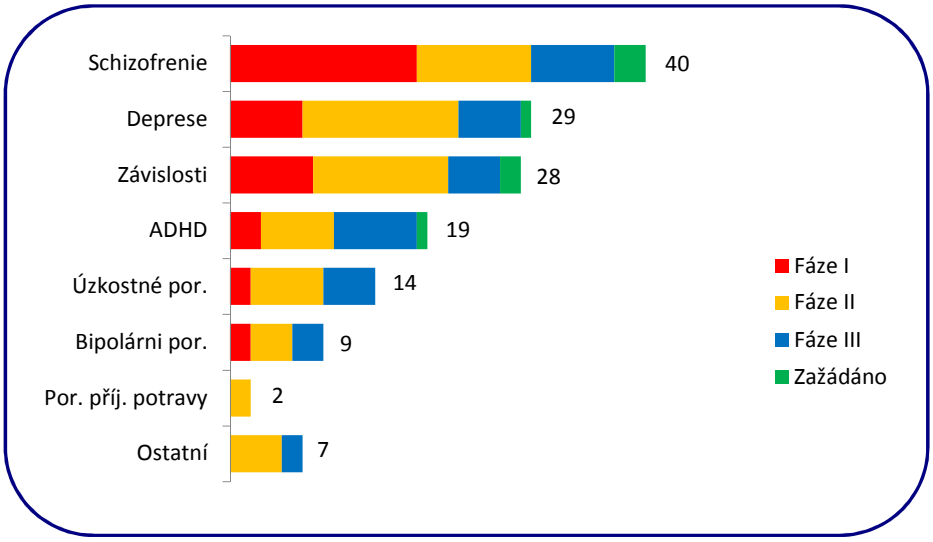
3. lékařská fakulta UK Praha

Kurz PGS „Neurobiologie vybraných duševních poruch“, NUDZ 22.5.2018

Novinky?

1. Staré léky v novém obalu
2. Staré látky v nových indikacích
3. Nové přístupy

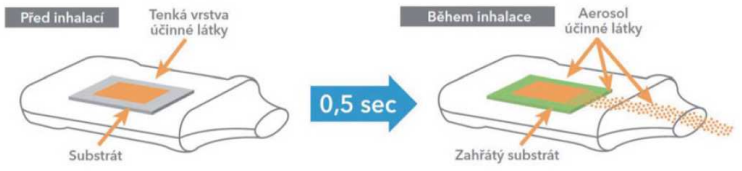
Co je za horizontem?
Vyvíjené léky pro léčbu duševních poruch v r. 2018*

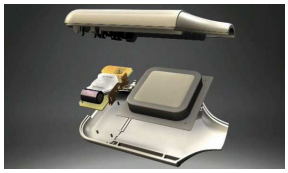


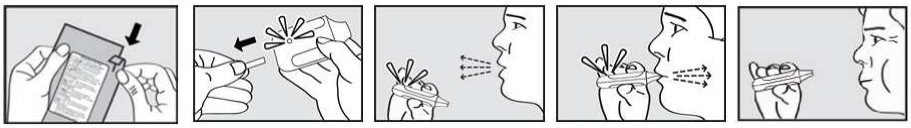
* Některé léky se testují ve více indikacích

www.phrma.org; *Report 2016*

Nové lékové formy starých léků: inhalační loxapin

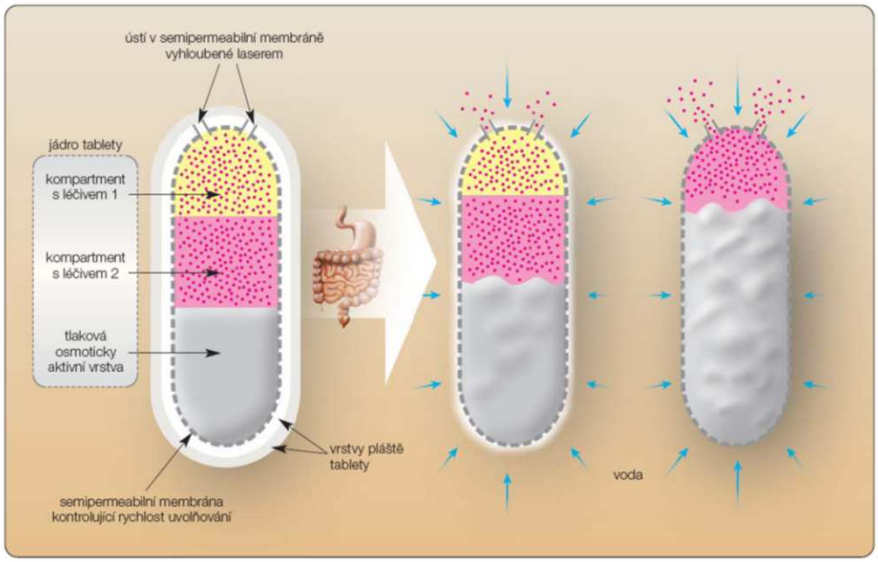






Masopust et al., 2015

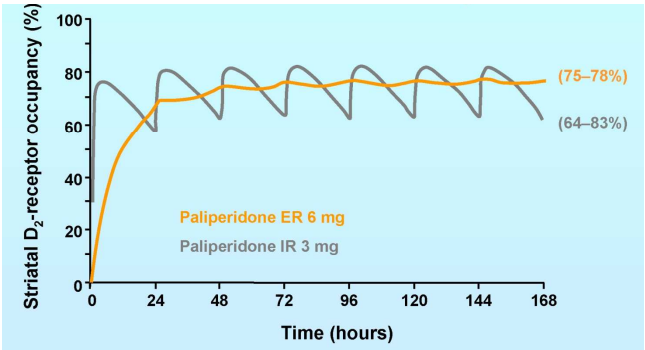
Systém OROS: osmotické uvolňování farmaka



Mohr, 2008

Blokáda D2 receptorů 6 mg paliperidonu

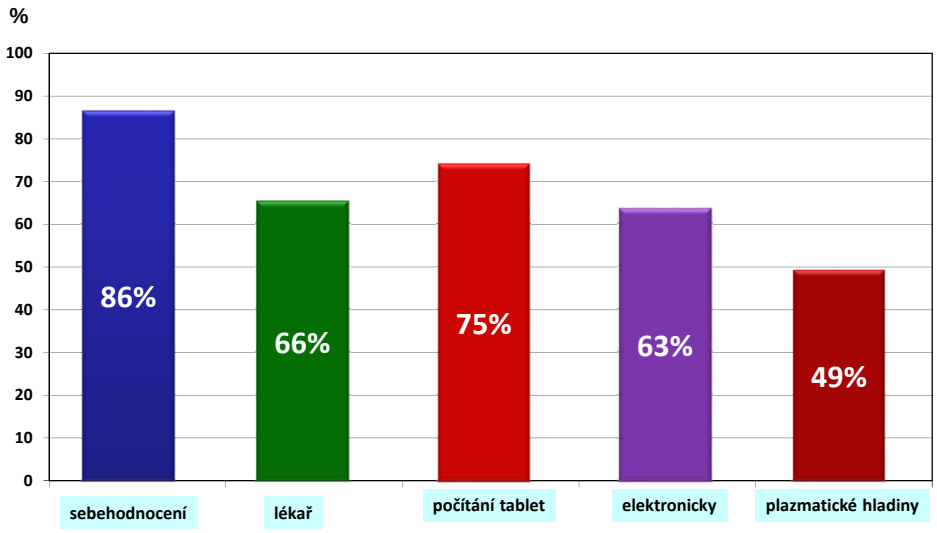
Optimální D2 blokáda je > 65% pro účinnost a < 80% pro bezpečnost



6-násobný pokles kolísání u paliperidonu ER ve srovnání s paliperidonem s okamžitým uvolňováním (IR)

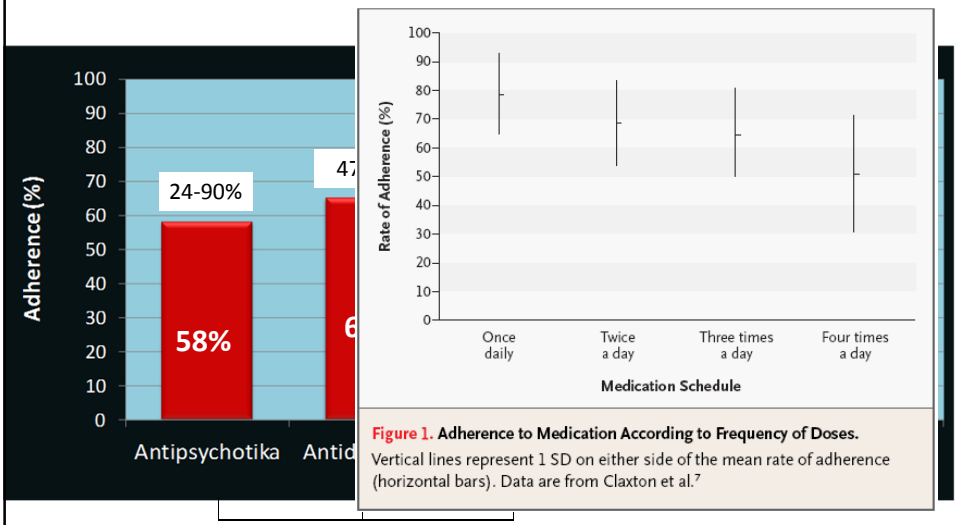
Karlsson et al, 2006

Užívají pacienti se schizofrenií medikaci?



Velligan et al, 2007

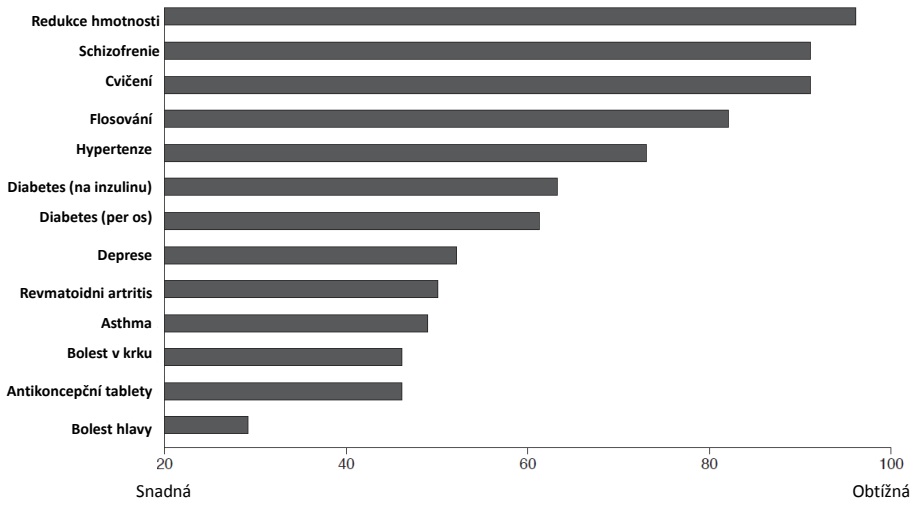
Adherence a diagnózy



Cramer and Rosenheck, 1998

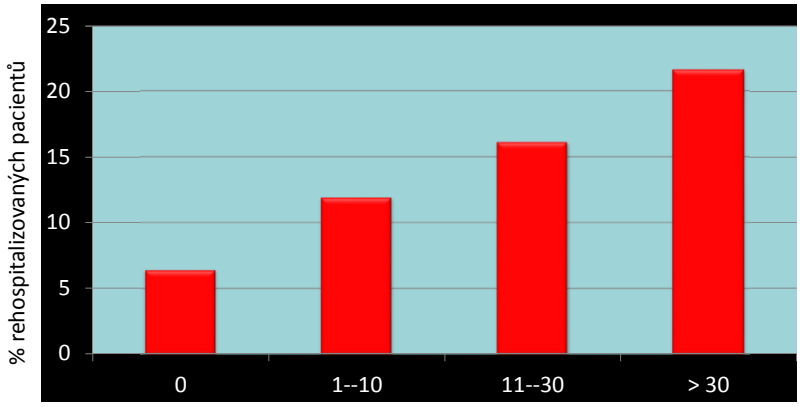
Keck et al, 1997

Kdy je adherence nejobtížnější?



Keith a Kane et al, 2003

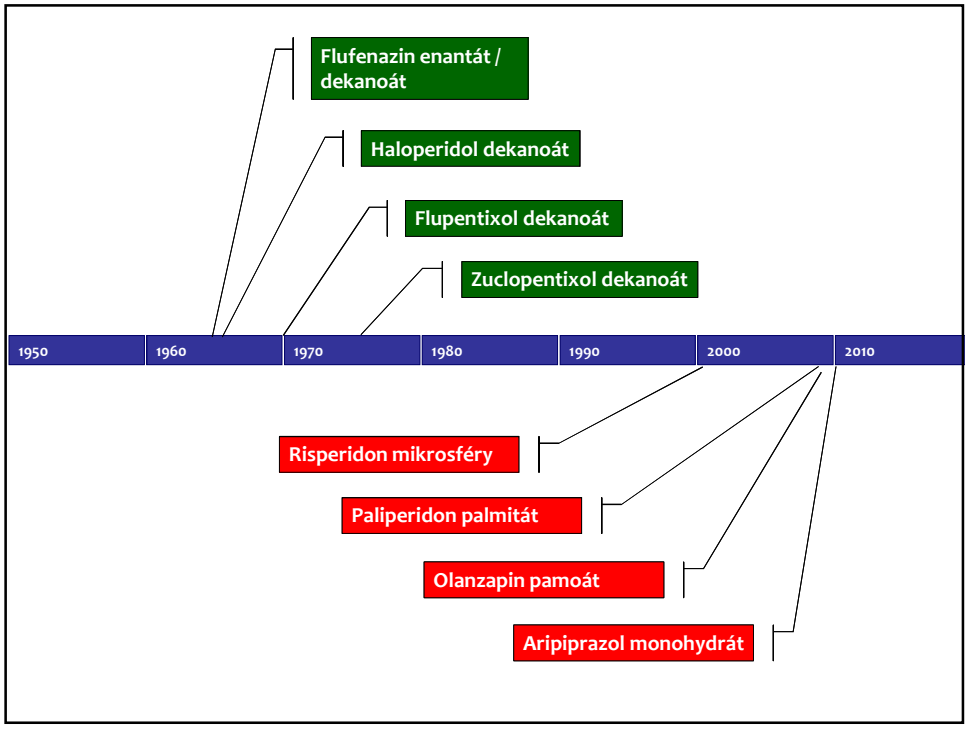
Non-adherence a riziko relapsu/rehospitalizace



Maximální počet souvislých dnů bez medikace v jednom roce

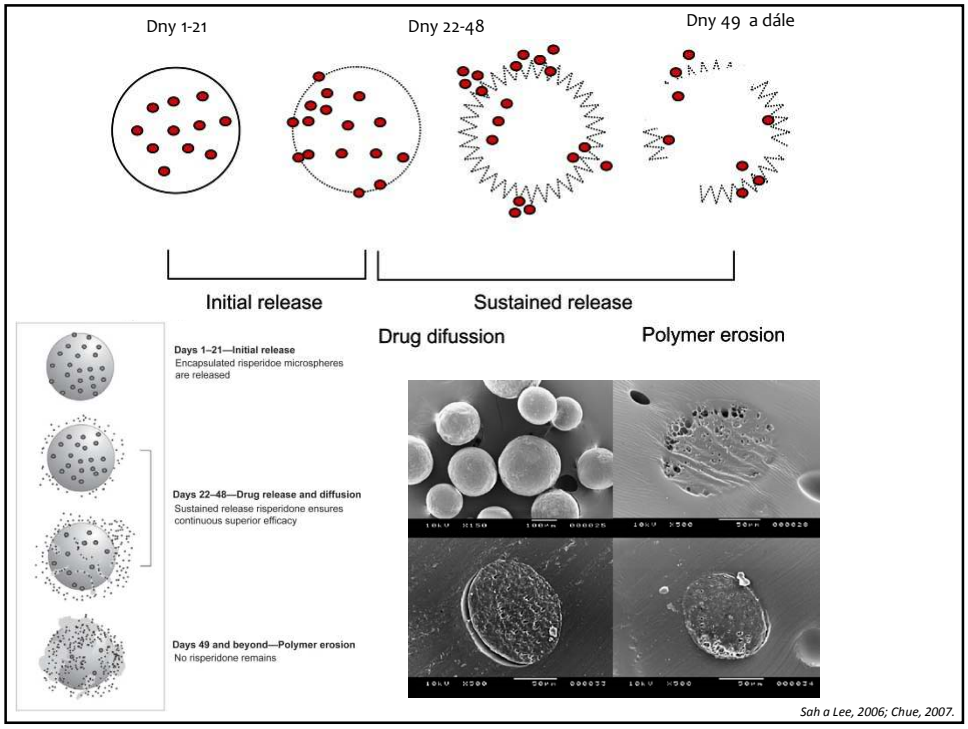
N=4325

Weiden et al, Psychiatr Services 2004;55:886-91.



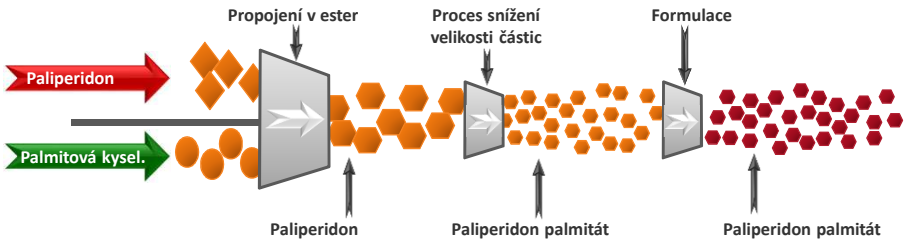
Depotní antipsychotika 1. generace

Název	Vehikulum	Dávka, rozmezí (mg)	Frekvence aplikace (týdny)	Čas do dosažení max. koncentrace (dny)	Poločas vylučování po opak. podání (dny)	Čas do dosažení rovnováž. stavu (týdny)
Flufenazin enantát	Ester v sezamovém oleji	12,5-100	1-4	2-3	3,5-4 (jednorázové)	8 a více
Flufenazin dekanoát	Ester v sezamovém oleji	12,5-100	1-4	0,3-1,5	14	3
Haloperidol dekanoát	Ester v sezamovém oleji	50-400	4	3-9	21	8-12
Flupentixol dekanoát	Ester v triglyc. nebo kokosovém oleji	10-50	2-4	4-7	21	12
Zuclopentixol dekanoát	Ester v triglyc. nebo kokosovém oleji	200-400	2-4	4-7	7-19	8
Perfenazin dekanoát	Ester v sezamovém oleji	25-200	2-4	4-6	14	12
Pipotiazin dekanoát	Ester v sezamovém oleji	25-400	3-4	0,5-1	15-16	-



Sah a Lee, 2006; Chue, 2007.

Technologie nanokrystalů: systém Elan



Paliperidon palmitát
- Větší velikost částic
- Téměř nerozpustný

Paliperidon palmitát Nanocrystal® částice
- Větší plošný obsah
- Zvýšená rozpustnost ve vodě
- Zvýšená míra absorbce
- Zvýšená biologická dostupnost

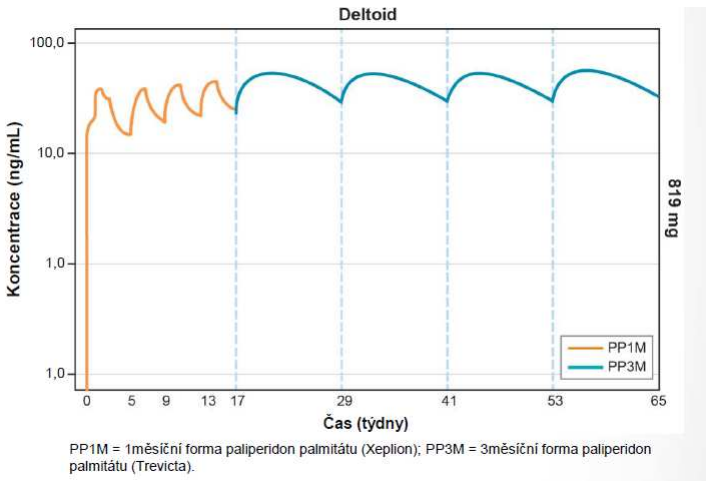
Paliperidon palmitát pro IM použití
- Na vodní bázi
- Není potřeba předchozí stabilizace perorální léčbou

1. Elan Drug Technologies (2009). Technology focus: helping you bring products to market [Brochure]. Dublin, Ireland. Available at http://www.elandrugtechnologies.com/invisibleray/media/images/_client_specific/TechnologyFocus2.pdf

LAI 2. generace

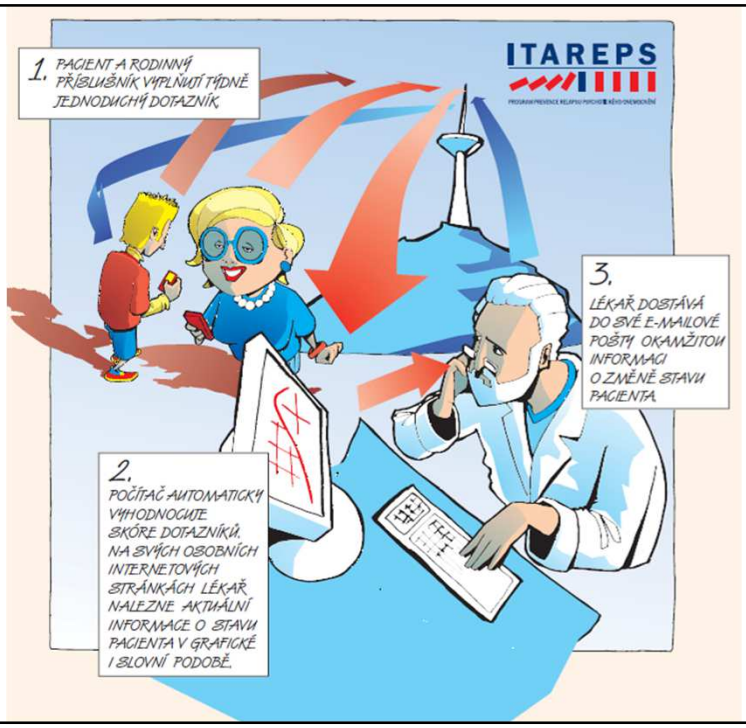
Název	Vehikulum	Dávka, rozmezí (mg)	Frekvence aplikace (týdny)	Čas do dosažení max. koncentrace (dny)	Poločas vylučování po opak. podání (dny)	Čas do dosažení rovnováž. stavu (týdny)
Risperidon mikrosféry	Mikrosféry ve vodní suspenzi	25-50	2	28	4-6	8
Paliperidon palmitát 1 M	Nanočástice ve vodní suspenzi	50-150	4	13	25-49	28
Paliperidon palmitát 3 M	Nanočástice ve vodní suspenzi	175-525	12	23-34	m. deltoides: 84-95 m. gluteus: 118-139	N/A
Olanzapin pamoát	Nanočástice (mikrokrystalická sůl olanz. a kys. pamoové) ve vodní suspenzi	150-405	2-4	2-4	14-30	8-12
Aripiprazol monohydrát	Málo rozpustné krystaly ve vodní suspenzi	200-400	4	5-7	29-46	12
Aripiprazol lauroxil	Málo rozpustné částice ve vodní suspenzi	441-882	4-6	4	29-35	16-24

Plazmatické koncentrace PP-LAI-1M a PP-LAI-3M



PP1M = 1měsíční forma paliperidon palmitátu (Xeplion); PP3M = 3měsíční forma paliperidon palmitátu (Trevicta).

Zdroj: Janssen-Cilag



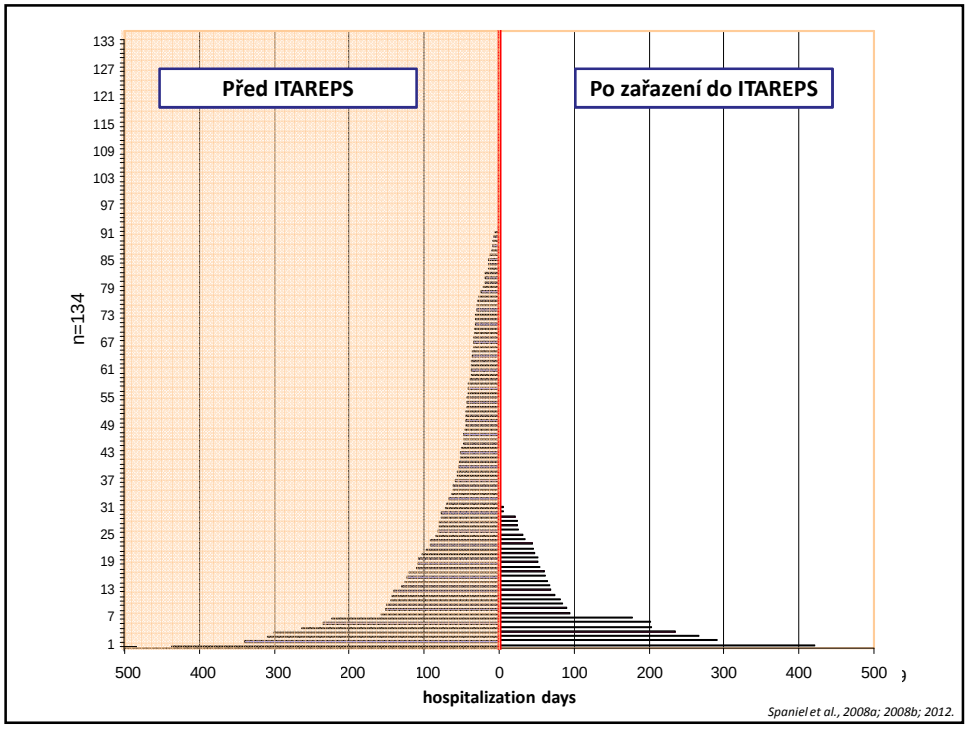
Časné varovné příznaky: dotazník ITAREPS

Pacient

1. Zhoršilo se u vás od posledního hodnocení soustředění, například při čtení či sledování televize?
2. Zhoršil se u vás od posledního hodnocení spánek?
3. Zhoršila se u vás od posledního hodnocení chuť k jídlu?
4. Zpozoroval/a/ jste u sebe od posledního hodnocení strach, obavy či jiné nepříjemné pocity z ostatních lidí?
5. Zpozoroval/a/ jste u sebe od posledního hodnocení zvýšený neklid nebo podrážděnost?
6. Zpozoroval/a/ jste u sebe od posledního hodnocení, že se bezprostředně kolem vás dějí věci, kterým nerozumíte?
7. Zpozoroval/a/ jste u sebe od posledního hodnocení ztrátu energie a zájmu?
8. Zhoršila se u vás od posledního hodnocení schopnost řešit každodenní problémy?
9. Slyšel/a/ jste od posledního hodnocení hlasy, i když nikdo v té chvíli nebyl ve vašem okolí?
10. Zpozoroval/a/ jste od posledního hodnocení nějakou jinou nápadnou změnu svého stavu?

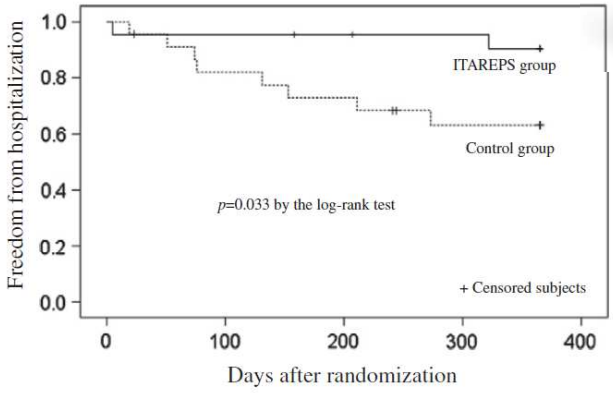
Rodinný příslušník

1. Změna charakteru spánku
2. Nápadná změna chování
3. Obtíže s komunikací
4. Zhoršené fungování v každodenních činnostech
5. Zhoršení v oblasti osobní hygieny
6. Ztráta iniciativy, motivace
7. Nápadné obsahy myšlení, nápadné zaujetí zvláštními myšlenkami
8. Nápadná chudost v řeči a myšlení
9. Podrážděnost, neklid, agresivita
10. Jiná nápadná změna v porovnání s předchozí stavem



Spaniel et al., 2008a; 2008b; 2012.

Efektivita ITAREPS při 100% adherenci



N=45

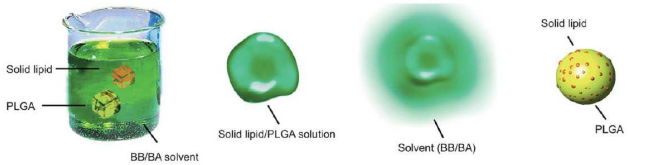
12 měsíců

hazard ratio = 0.21 (95% CI 0.04–0.99), p=0.049; number needed to treat (NNT) = 4,95% (CI 2.1–35.5)
Délka hospitalizace: p=0,0036 (18,5 dne vs. 88,8 dne)
Počet rehospitalizací: p=0,035

Redukce rizika hospitalizace na 1/5

Komatsu et al., 2013

Implantáty antipsychotik



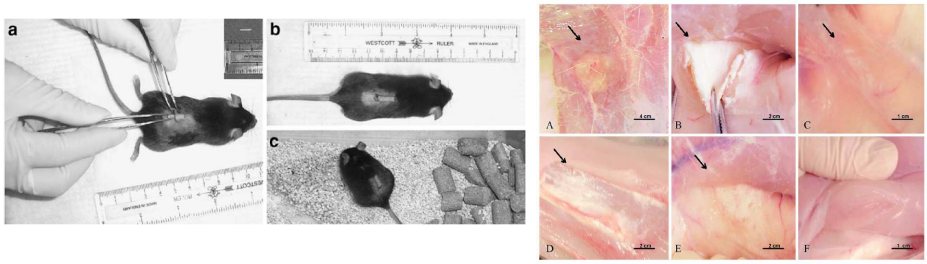
Step 1: PLGA and solid lipid are dissolved in BB/BA solvent system

Step 2: Injectable solid lipid/PLGA solution is obtained

Step 3: Solvents diffuse out after intramuscular injection

Step 4: The hybrid implant is formed *in situ*

Scheme 1 *In situ*-forming hybrid implant



Meztger et al., 2007
Dong et al., 2011

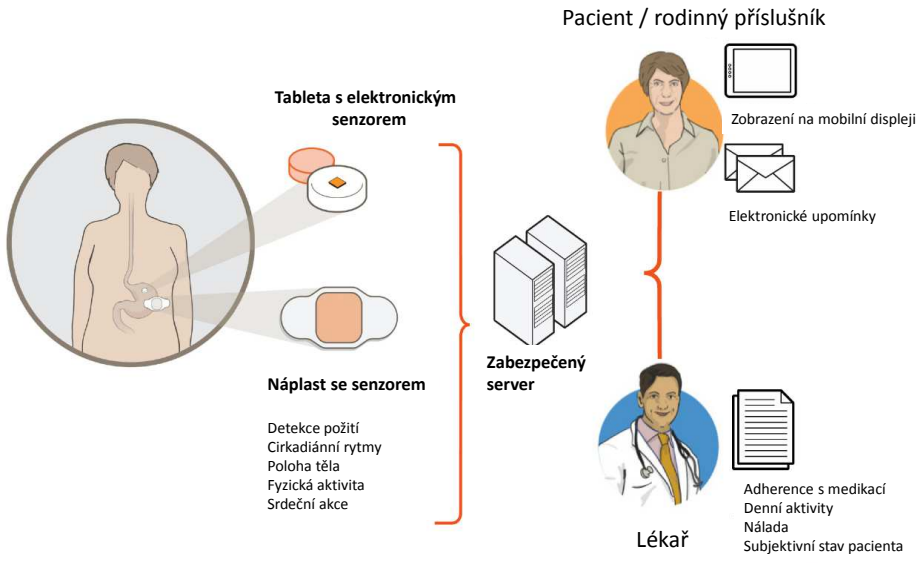
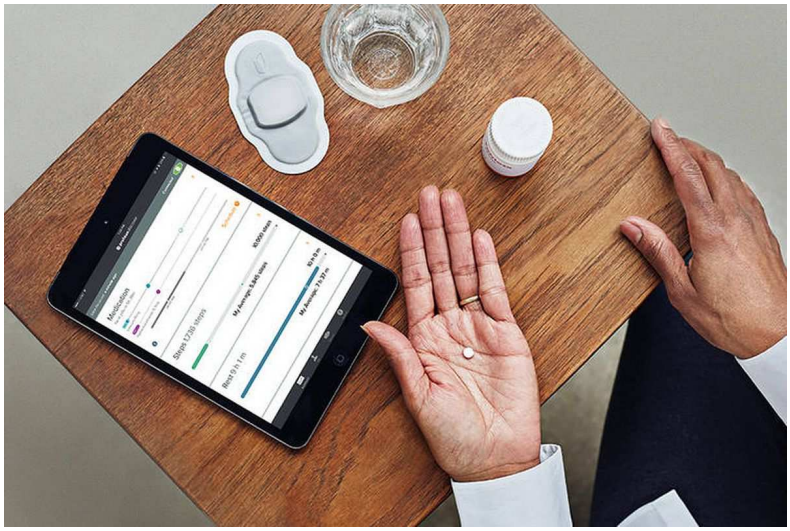


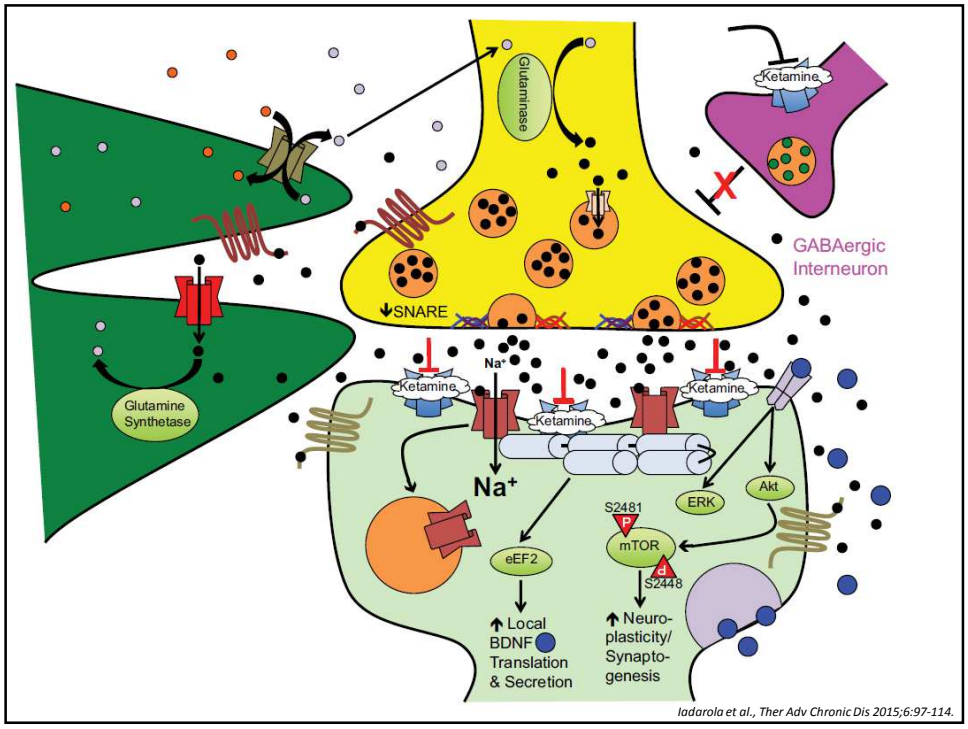
Schéma elektronicky monitorované tablety

Kane et al, J Clin Psychiatry 2013;74:e533-e540.

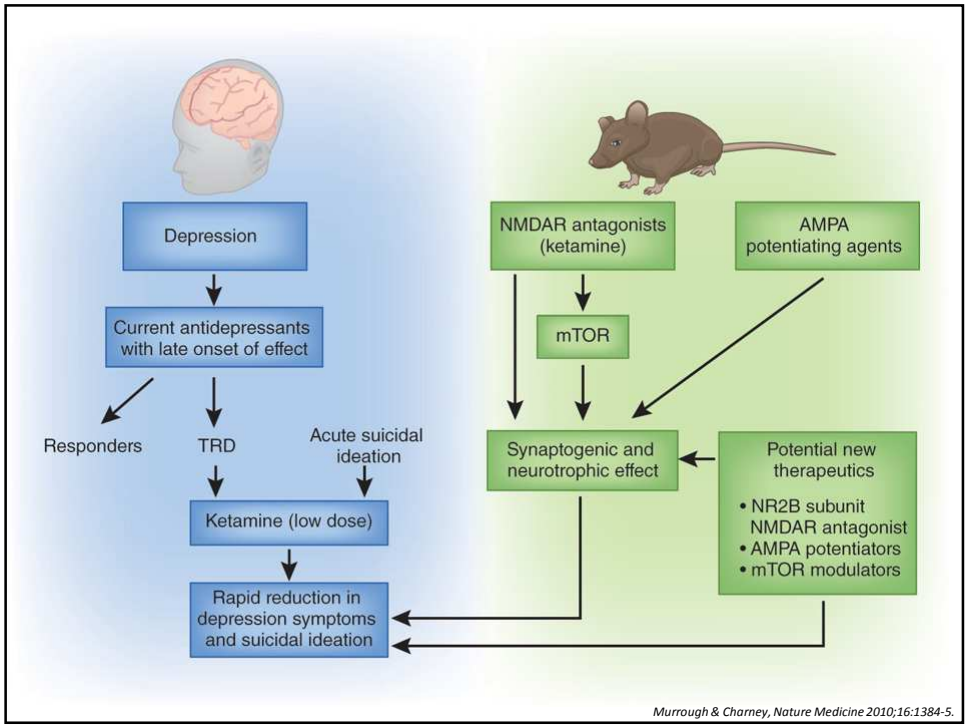


Elektronická tableta aripiprazolu Abilify MyCite

Systém elektronické tablety aripiprazolu

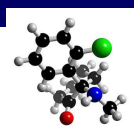


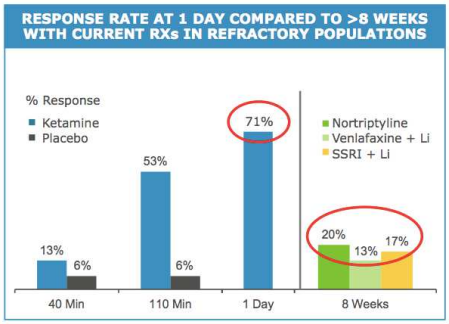
Iadarola et al., Ther Adv Chronic Dis 2015;6:97-114.

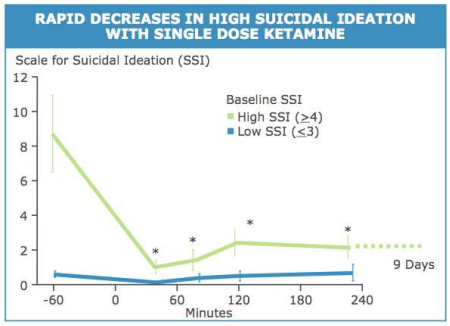


Murrough & Charney, Nature Medicine 2010;16:1384-5.

Rychlá odpověď na ketamin u rezistentních a suicidálních pacientů







* Proof of concept studies from academic sources.
Zarate et al.Arch. *Gen Psychiatry* 2006.
Rush et al, STAR-D, *AJP,* 2006. Diaz Granados et al: JCP, 2010.

Kazuistika č. 1

J.Z.: muž, 56 let, ženatý, otec 2 dětí.

OA + RA: nevýznamné

Depresivní potíže od 17 let.

Od 47 let léčen antidepresívy (selegilin, tranylcypromin, citalopram, fluoxetin, reboxetin, trazodon, venlafaxin, paroxetin, fototerapie).

NO: depresivní fáze střední trvající 11 měsíců, dominuje pesimismus, obavy, úzkost, lítostivost až pláč, pocity viny, obavy o rodinu, inhibice, anhedonie, abulie, suic. ideace 0.

Terapie: paroxetin do 60 mg, venlafaxin do 200 mg, amitriptylin do 125 mg, mirtazapin do 60 mg (v komb. s SSRI).

Dg.: periodická depresivní porucha, souč. fáze střední bez somat. příznaků – farmakorezistence 11. měsíc.

Kazuistika č. 2

V.Z.: Muž, 45let, ženatý, otec 2 dětí.

OA: nevýznamná

RA: matka (65), depresivní porucha, 1x TS (utopení), bratr matky: deprese.

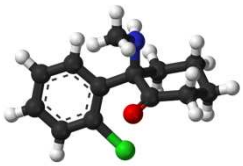
Ve 12 letech TS (školní potíže), od 34 let psychiatricky léčen, první rok OCD, následně depresivní potíže. 3x hospitalizace pro depresi.

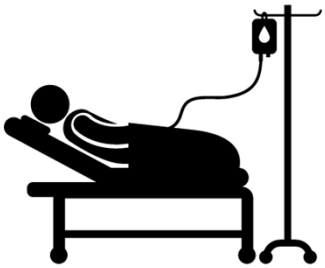
NO: 24 měsíců depresivní fáze se zhoršením v posl. 8 měsících. Dominuje pesimismus, úzkost, lítostivost, suicidální rozhodnutí. Léčen dibenzepinem, 13x ECT, Li, olanzapin, venlafaxin (přechodné zlepšení).

Pro farmakorezistenci implantován před 4 měsíci stimulátor nervus vagus, bez výraz. efektu.

Poslední terapie: tranylcypromin 10 mg (před ketaminem vysazen), quetiapin 400 mg, lithium 600 mg, .

Dg.: periodická depresivní porucha, současná epizoda těžká, farmakorezistence 2 roky.





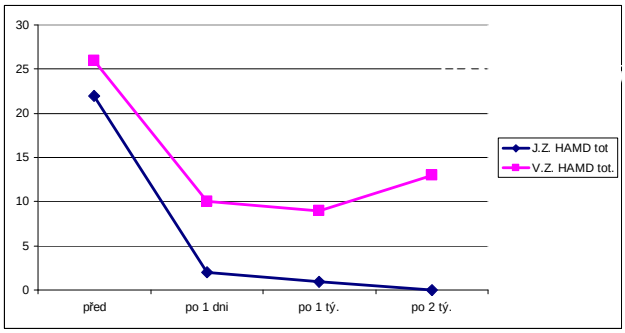
Vysazení medikace

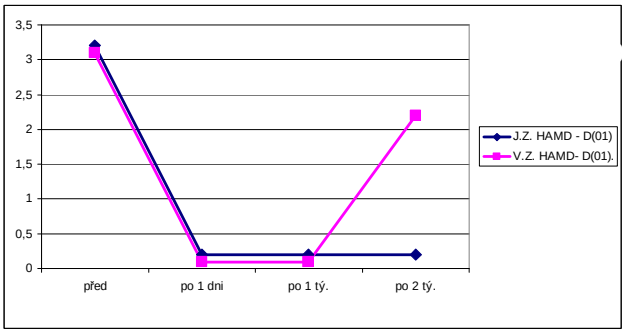
EKG, somatické vyšetření, lab, EEG.

Podpis IS.

i.v. do levé v. cub., připevněny elektrody pro EEG.

infuze ketaminu: 0,54 mg/kg během 30 min. (0,27 mg/kg během 10 min., následně 0,27 mg během 20 min.).





Kazuistika č. 2: pokračování

Efekt ketaminu je prakticky promptní,následující 4 dny je zcela bez deprese, poprvé po letech opět maluje, je klidný, normoforický.

Stav se ale během 1 týdnu navrací na počátek.

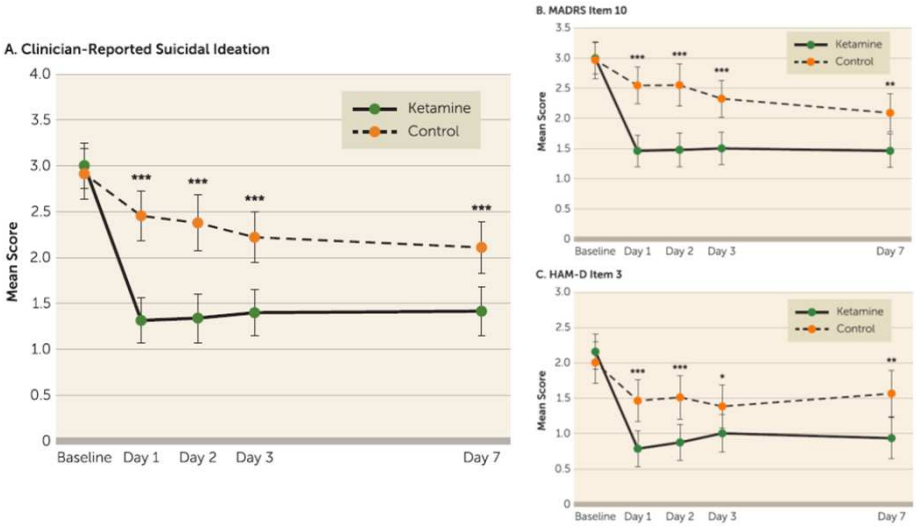
Zahájena ECT, zprvu v poměru 1:2 s ketaminovou anestézií; po 4. ECT dále již thiopental (série 11 ECT).

Zprvu je patrný efekt, opět projasnění nálady, nicméně na víkendové propustce prudké zhoršení, opět suicidální ideace.

44. den opakovaná aplikace ketaminu. Opět je téměř 1 týden jasně zlepšen, až do první propustky, kdy se stav propadá a vrací do výchozího bodu.

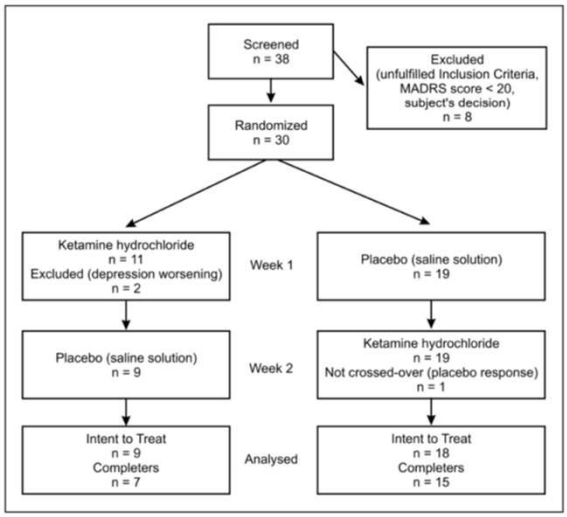
Nasazen Anafranil, titrujeme do dávky 100 mg/d. Propuštěn ve stacionárním stavu, opět depresivní, nebylo dosaženo trvalého zlepšení. Spolu s manželkou vytváříme krizový plán, antisuicidální kontrakt

Efekt ketaminu na suicidální ideace



Wilkinson et al.., Am J Psychiatry 2018

Ketamin v léčbě unipolární deprese: studie PCP



Šóš et al, 2013

Ketamin v léčbě unipolární deprese: studie PCP

Tab. 1. Demographic and outcome data according to the treatment sequence.

	ketamine first (K-P) (n=11) mean ± SD	placebo first (P-K) (n=19) mean ± SD	Statistical significance level
Age (years)	42.2±15.1	44.6±10.9	NS [a]
Gender (M : F)	5:6	10:9	NS [b]
Duration of depressive disorder (years)	10.2±9.4	10.4±8.3	NS [c]
Duration of current episode (months)	11.2±9.9	11.6±11.5	NS [c]
Number of previous psychiatric hospitalizations	2.2±1.2	3.6±2.4	NS [c]
Baseline MADRS score	20.4±4.7	24.6±4.8	p=0.04 [c]
Treatment before enrolment	SSRI (n=2) NaSSA (n=1) SNRI (n=1) AD comb. (n=5) AD augm. (n=2) BZD (n=6)	SSRI (n=2) NaSSA (n=2) SNRI (n=3) AD comb. (n=7) AD augm. (n=5) BZD (n=7)	NA

Šóš et al, 2013

Ketamin v léčbě unipolární deprese: studie PCP

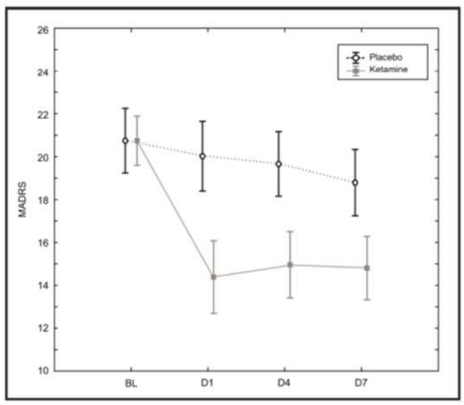


Fig. 2. Superiority of ketamine over placebo at all post-infusion visits was found (day 1: p<0.001 day 4: p=0.002; day 7: p=0.02).

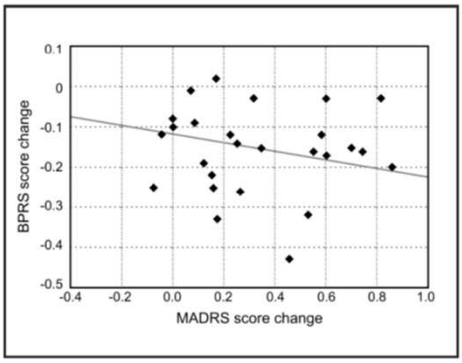
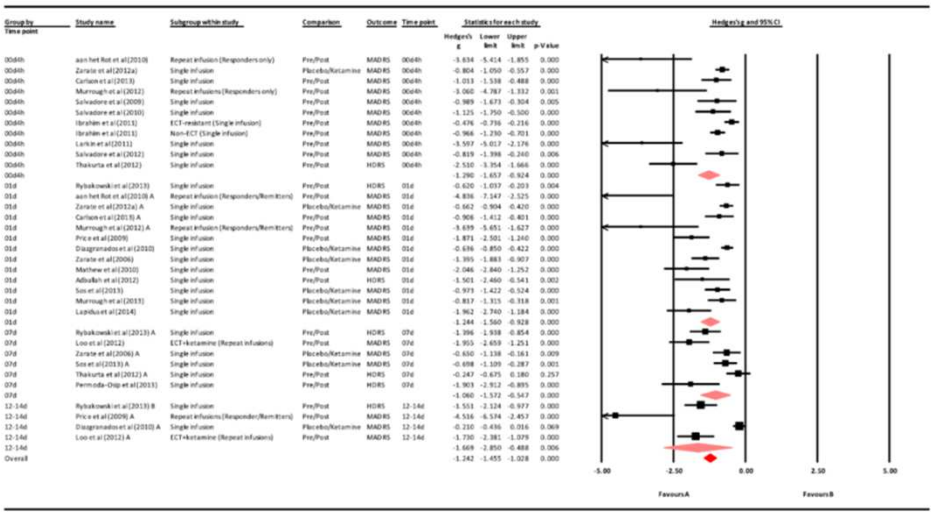


Fig. 3. Association between BPRS score change during acute administration of ketamine and MADRS score change at day seven, analysed by Pearson's correlation coefficient (r=–0.40, p=0.04).

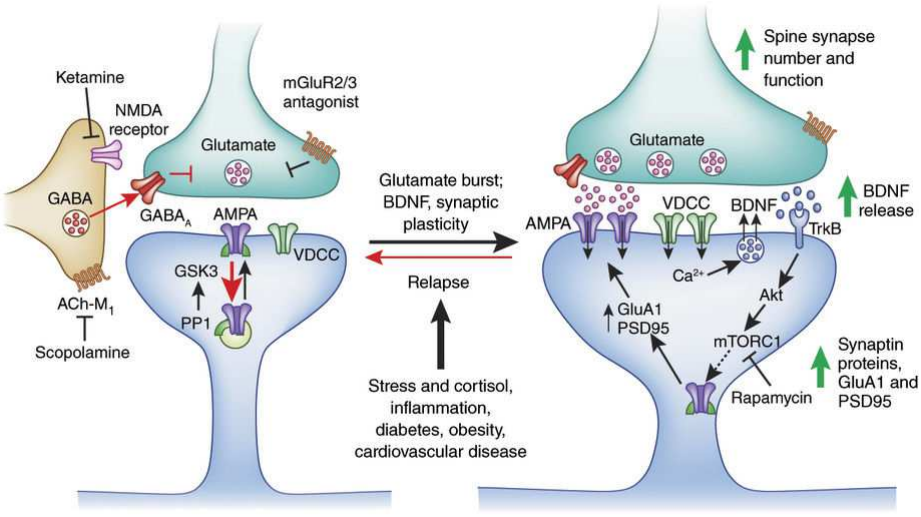
Šóš et al, 2013

Meta-analýza účinnosti ketaminu dle času



Coyle & Laws., Hum Psychopharmacol Clin Exp, 2015

Mechanismus účinku ketaminu: synaptická plasticita



Duman et al., Nature Medicine 2016

Nežádoucí účinky ketaminu

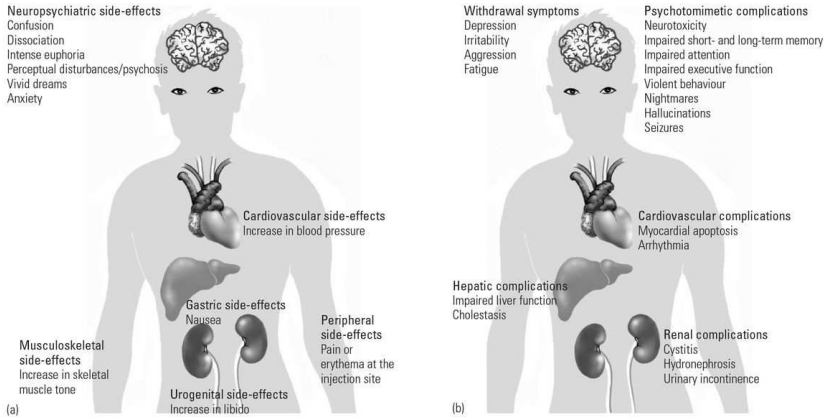
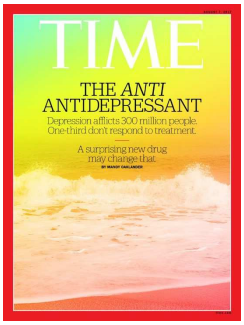


FIG 2 (a) Systemic side-effects of ketamine at subanaesthetic dose (Salvadore 2013); (b) systemic complications of chronic ketamine use (Noppers 2011; Pappachan 2014; Stahl 2014).

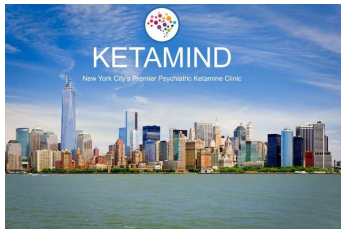
Ho & Zhang., BJPsych Advances 2016



Ketamine Clinics of Los Angeles

KETAMINE TREATMENT CENTERS

KETAMINE LIFE CENTERS

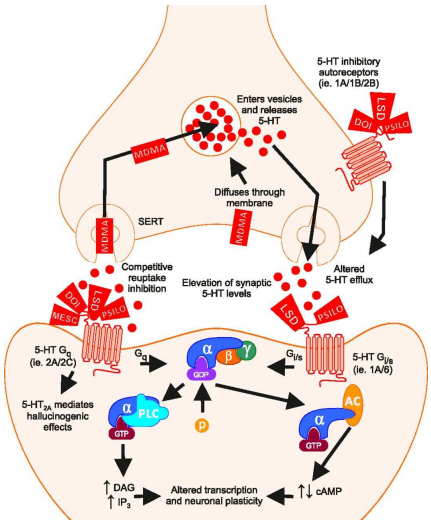


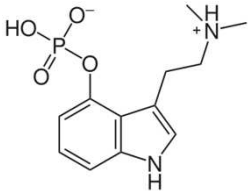
KETAMINE Clinic

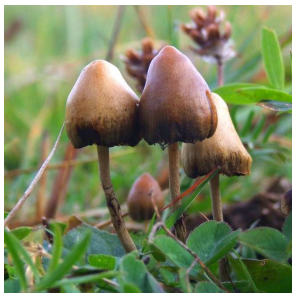
Ketamine Care Clinic

KETAMINE INSTITUTE

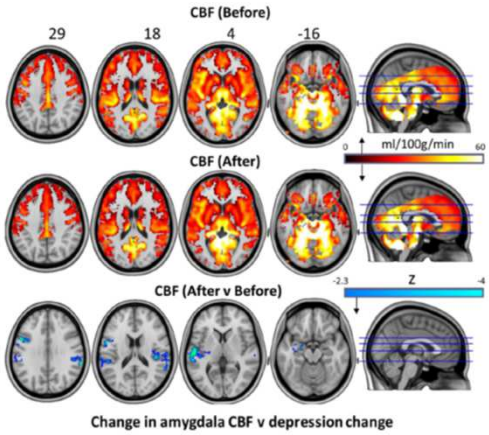
Halucinogenní účinky serotoninergních halucinogenů – mescalin (MESC), psilocybin (PSILO), LSD a DOI – jsou primárně mediované 5-HT2A receptorem

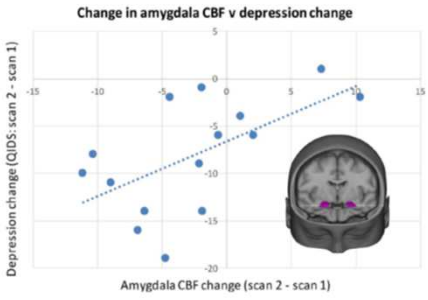






Korpi et al. Pharmacol Rev 2015;67:872-1004





N=19

10 mg a 25 mg v týdenním intervalu

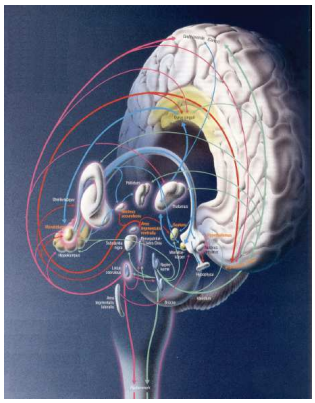
Odpověď: 47% po 5 týdnech

Carhart-Harris et al. Sci Rep 2018

Koncept neurobiologie duševních poruch

„Mozek není talíř polévky.
Nestačí jen přidat chemikálii a zamíchat."

Helen Mayberg, 2005



Komplexní síť vzájemně propojených funkčních okruhů a mozkových center

- Hipokrates: horečka při malárii vyléčila příznaky duš. nemoci
- Zlepšení duš. stavu po horečkách při středověkých epidemiích cholery v ústavech pro duševně choré
- Roess (1786): zlepšení po naočkování pravými neštovicemi

Hypotéza o inkompatibilitě epilepsie a schizofrenie

Malarioterapie – Julius Wagner von Jauregg, 1917

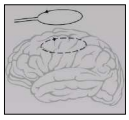
Insulinová komata – Manfred Sakel, 1927

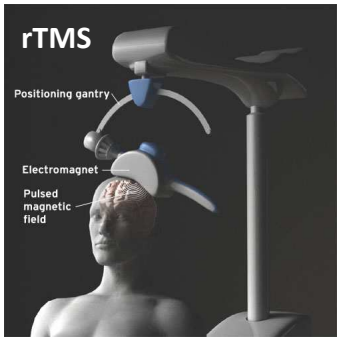
Metrazolová komata – Ladislaus von Meduna, 1934

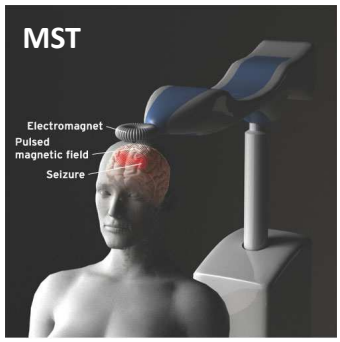
Eletrokonvulzivní terapie – Ugo Cerletti a Lucio Bini, 1937

Nové neuromodulační metody v psychiatrii I.

Magnetická stimulace







Transkraniální magnetická stimulace (TMS)

Neinvazivní metoda umožňující indukovat metabolické změny v relativně malé oblasti mozkové kůry

Vysokofrekvenční magnetická stimulace (>1-20 Hz) vede k dlouhodobému nárůstu synaptického přenosu

Nízko-frekvenční (≤1 Hz) vede k oslabení přenosu

rTMS = opakovaná stimulace s frekvencí do 50 Hz

Krátkodobé elektrické pole produkuje krátkodobé pole magnetické, které se šíří přes kranium bez odporu a indukuje ve vodiči (mozku) sekundární proudy

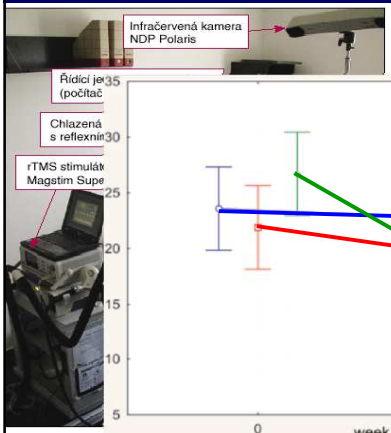
Motorická odpověď na TMS

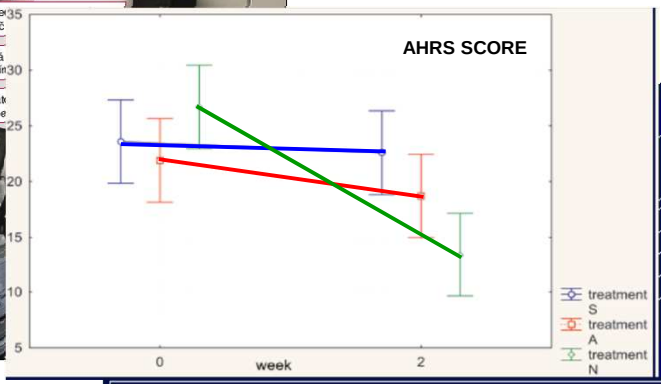
Intensita stimulace

udávána v % motorického prahu (motor treshold), který je definován jako nejmenší intensita stimulu, která evokuje MEPs o amplitudě ≥ 50μV alespoň v 5 z 10 aplikací

Kopeček a Pasler 2003

rTMS v terapii rezistentních sluchových halucinací





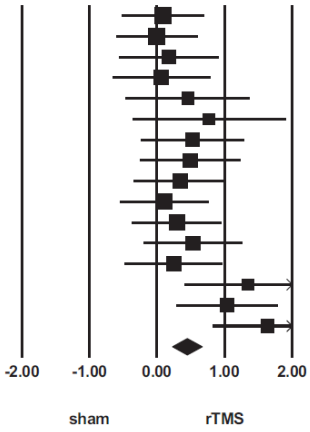
2 WEEKS AFTER MEAN	2 WEEKS AFTER SD
18,23333	7,228694
22,60000	6,415260
18,70000	5,657836
13,40000	6,915361

TMS TREATMENT	NEGATIVE RESPONSE	POSITIVE RESPONSE
SHAM	10	0
STANDARD POSITIONING	8	2
NEURONAVIGATION	3	7

Klírová et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013;263:475-84

Meta-analýza rTMS u rezistentních sluchových halucinací

Study name	Subgroup within study	Hedges's g	p-Value
Slotema (25)	fMRI	0.088	0.775
Slotema	T3P3	0.000	1.000
Vercammen (26)	T3P3 T4P4	0.176	0.638
Vercammen	T3P3	0.066	0.858
Jesus de (24)	T3P3	0.456	0.329
Rosa frequency ahrs (28)	T3P3	0.770	0.182
Lee frequency ahrs (20)	T4P4	0.524	0.176
Lee	T3P3	0.489	0.197
Fitzgerald HCS (29)	T3P3	0.340	0.329
Blumberger (32)	left stg priming	0.113	0.737
Blumberger	left stg	0.294	0.382
Jandl (16)	T3P3	0.534	0.154
Jandl	T4P4	0.246	0.503
Poulet (21)	T3P3	1.350	0.005
Klirova (14)	T3P3	1.038	0.006
Klirova	PET T3P3	1.638	0.000
		0.447	0.000

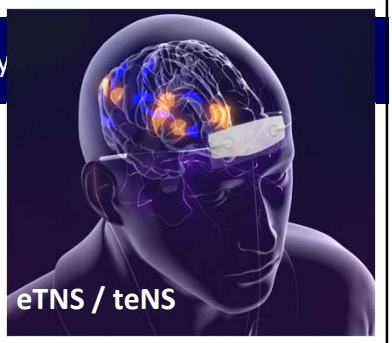


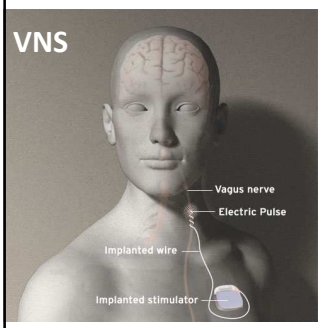
Slotema et al., Biol Psychiatry 2014;76:101-10.

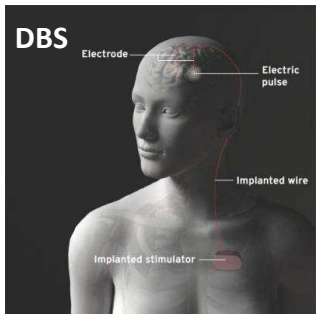
Nové neuromodulační metody

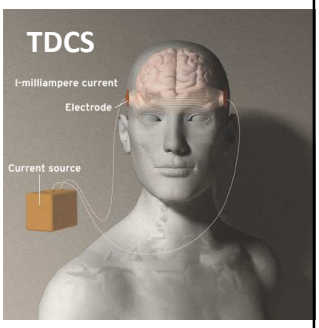
Elektrická stimulace

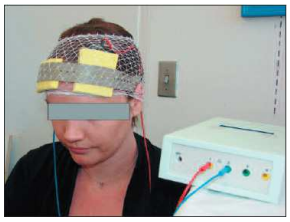
ECT







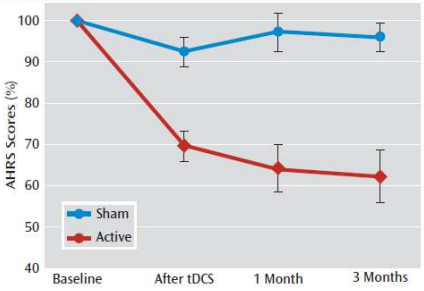




Transkraniální stimulace přímým proudem (tDCS)

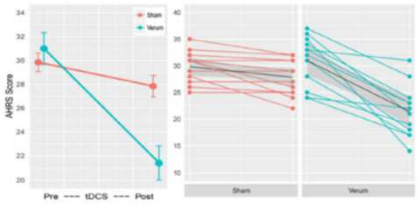
N=30
2 mA po 20 min 2x denně
po dobu 5 dnů

FIGURE 1. Effect of Active and Sham Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) on the Severity of Auditory Verbal Hallucinations[a]



[a] The graph illustrates the significant interaction between the mean percentage change in Auditory Hallucination Rating Scale (AHRS) score in the two groups across the four assessments ($F=10.97$, $df=3, 84$, $p<0.0001$). Post hoc analyses showed significant differences between groups at each postbaseline assessment: after tDCS, $t=-4.45$, $p<0.001$; 1 month after treatment, $t=-4.48$, $p<0.001$; 3 months after treatment, $t=-4.58$, $p<0.001$. Error bars indicate standard error.

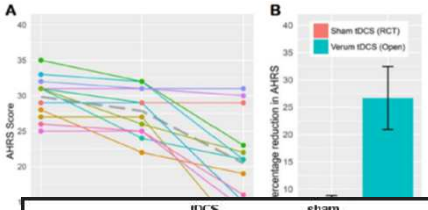
Brunelin et al., Am J Psychiatry 2012;169:719-24.

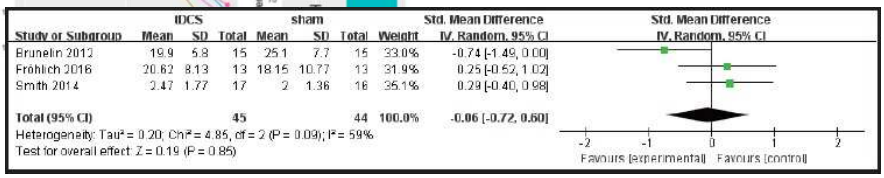


N=25

5 dnů RCT
Verum N=12
Sham N=13

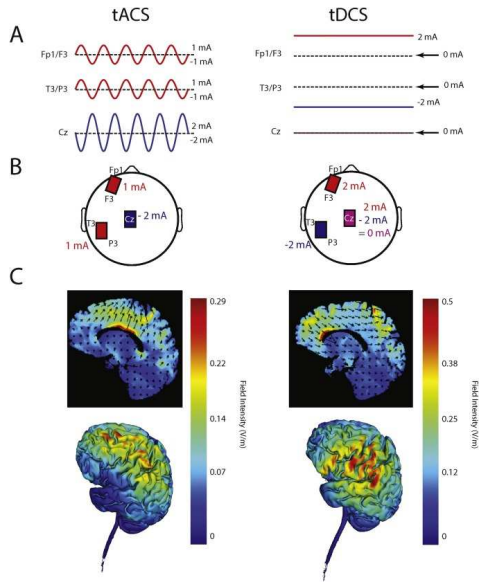
Open-label extenze N=13





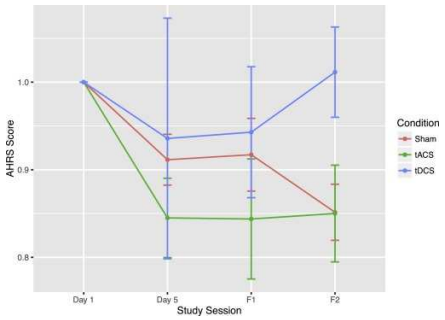
Li et al, 2016

Bose et al., Schizophr Res 2018.



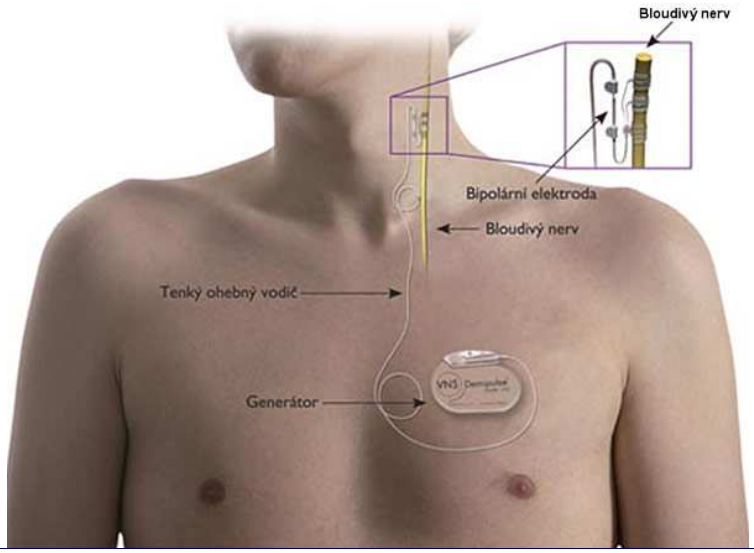
N=22
5 dnů, 2xd 20 min

tACS (10 Hz, 2 mA) N=8
tDCS (2 mA) N=7
Sham N=7



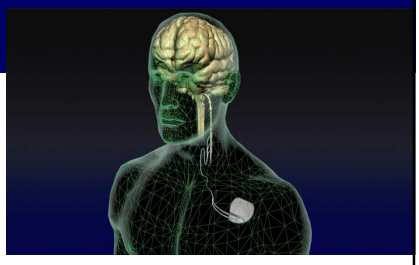
Mellin et al., Eur Psychiatry 2018.

Stimulace nervus vagus

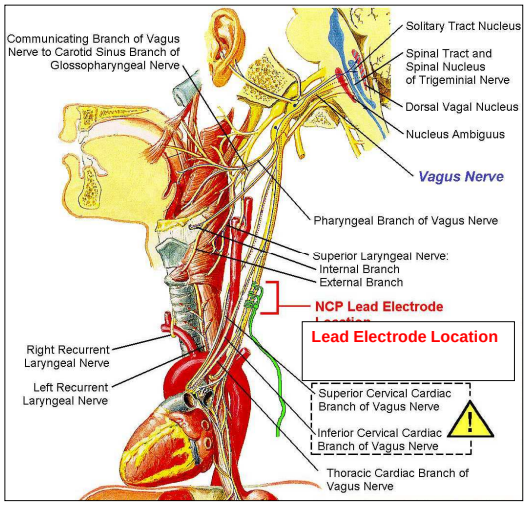


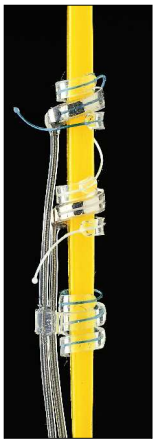
VNS

- Implantovaný pulsní generátor a kabel
- Mírné elektrické pulsy aplikované na levý vagový nerv odesílají signály do mozku (1-145 Hz, 0-12 mA, šířka pulsu 130-1000 µsec)
- Automatická intermitentní stimulace
- Užití magnetu dovoluje pacientovi
  - Stimulaci dle potřeby
  - Kontrolu vedlejších účinků dle potřeby
- Jednoduché programování
- Zajištěná compliance



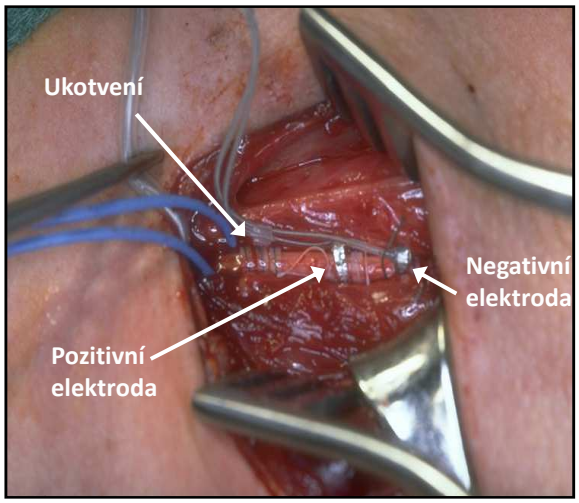
Umístění bipolární elektrody k nervus vagus





Místa implantace

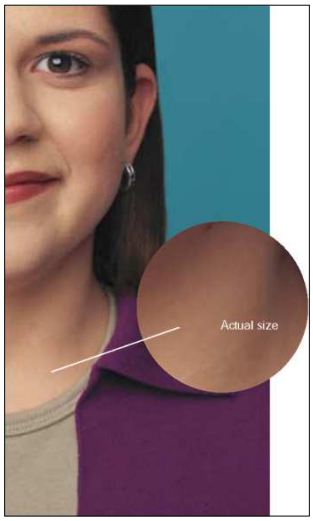
Implantace a umístění elektrody

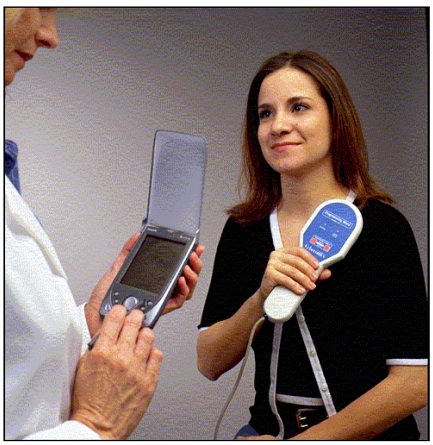


◀◀ Kaudální

Kraniální ▶▶

Terapie VNS – nastavení stimulace





Neurobiologie VNS

Endokrinní systém (hormonální)

Limbický systém (behaviorální)

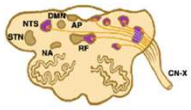
NTS

Premotorický systém (autonomní)

- •Lůžkové jádro stria terminalis
- •Centrální jádro amygdaly
- •Paraventrikulární jádro hypothalamu
- •Laterální oblast hypothalamu
- •Centrální šedá hmota
- •Laterální parabrachiální jádro
- •Locus coeruleus
- •Raphe nuclei

Vagální aferentace
-Srdce
-Cévy
-Dýchací cesty a plíce
-GI trakt

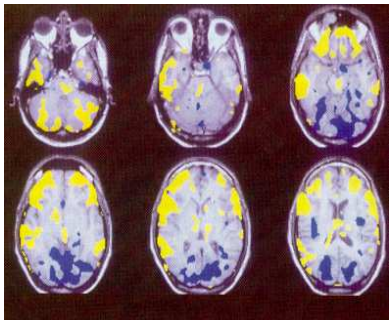
Vagus Nerve Projects Bilaterally to Key Brainstem Regions



Bilateral projections on nucleus tractus solitarius (NTS)

STN=spinal trigeminal nucleus; NTS=nucleus tractus solitarius; DMN=dorsal motor nucleus of the vagus; AP=area postrema; NA=nucleus ambiguus; CN-X=cranial nerve X; RF=reticular formation.

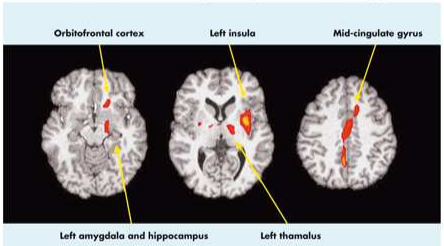
VNS moduluje struktury mozku regulující afektivitu



Signifikantní bilaterální změny v krevní perfusi:

- Thalamus (zvýšení)
- Hypothalamus (zvýšení)
- Insulární kortex (zvýšení)
- Amygdala (snížení)
- Hippocampus (snížení)
- Posteriorní gyrus cinguly (snížení)

Cortical/limbic brain specificity with VNS Therapy[4]



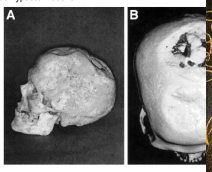
Positron emission tomography (PET).
$P<0.05$ for display, no significant decreases.

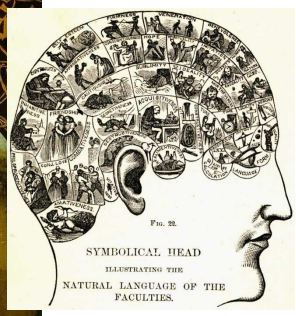
Data acquired from St. Louis University, analyzed at Medical University of South Carolina Center for Advanced Imaging Research by Xingbao Li, MD; 6 patients for 3 months of VNS Therapy, compared with baseline

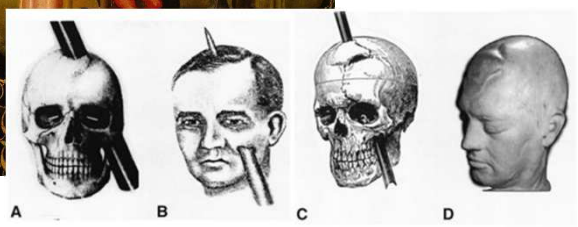
Henry TR, et al. *Epilepsia*. 1998;39(9):983-990.

5100 př.n.l. – archeologické důkazy o 1. úspěšném neurochirug. zákroku

Ostatky 50-letého muže nalezené ve Francii se zhojeným známkami trepanace – odstranění části lebky. Byla provedena buď ke snížení tlaku nebo vypuštění duchů.

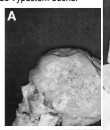


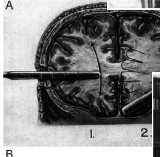


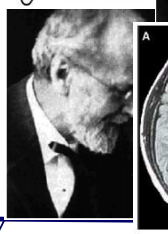


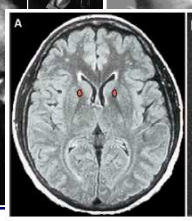
5100 př.n.l. – archeologické důkazy o 1. úspěšném neuro

Ostatky 50-letého muže nale
se zhojeným známkami trepa
části lebky. Byla provedena t
nebo vypuštění duchů.



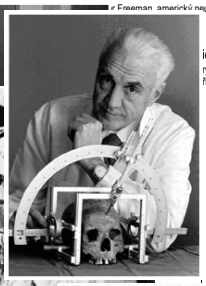






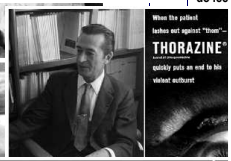
1946 – transorbitální lobotomie

ie
ry Wycis uvádějí
řístroj pro neurochir



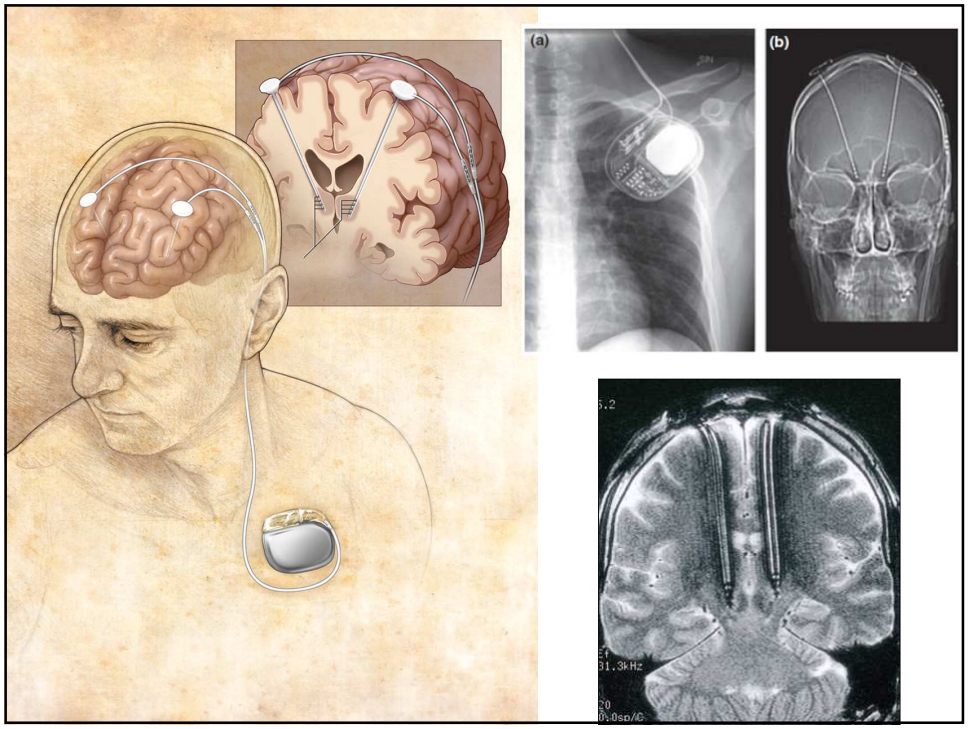
1951 – koncep
Lars Leksell a Bor
s protonovými pap
malých zvířat

1954 –
do léč

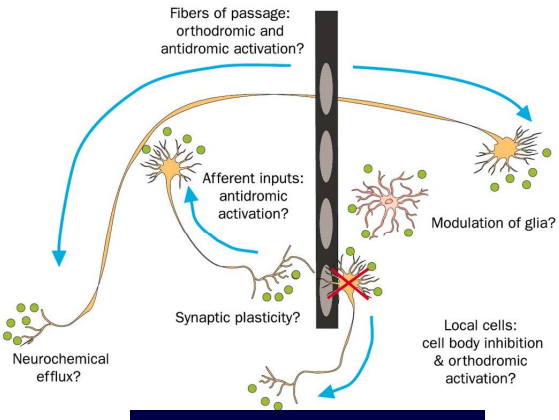


Hluboká mozková stimulace – 1991
První popis chronicky implantace DBS elektrod s dlouhodobou stimulací

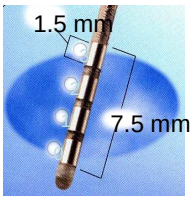
1973 – limbická leukotomie
Desmond Kelly uskutečňuje první limbickou leukotomii

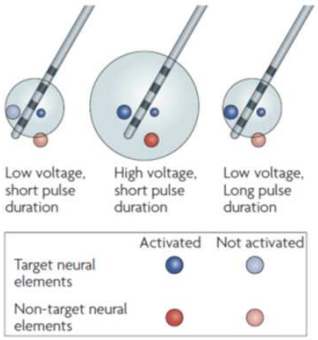


Tye et al., Mayo Clin Proc 2009;84:522-32.



64 kombinací různých spojení
unipolární (80-90%)
vs. bipolární (10-20%)
amplituda **3 V ± 0.6 V**
šířka pulsu**60-450 µs**
frekvence **130-150 Hz**
(zpravidla 130 Hz)





Kringelbach et al., Nat Rev Neurosci 2007;8:623-35.
Tye et al., Mayo Clin Proc 2009;84:522-32.

Obsedantně kompulzivní porucha

Syndrom Gilles de la Tourette

Depresivní porucha

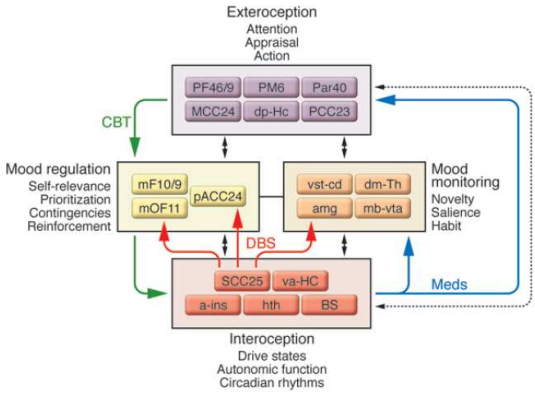
Závislosti

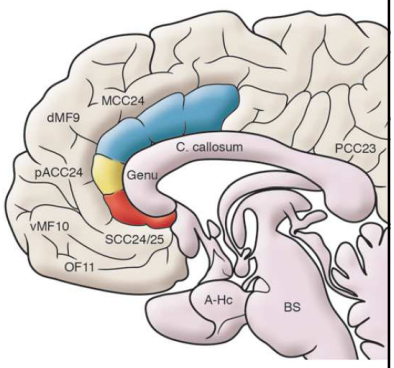
Mentální anorexie

Posttraumatická stresová porucha

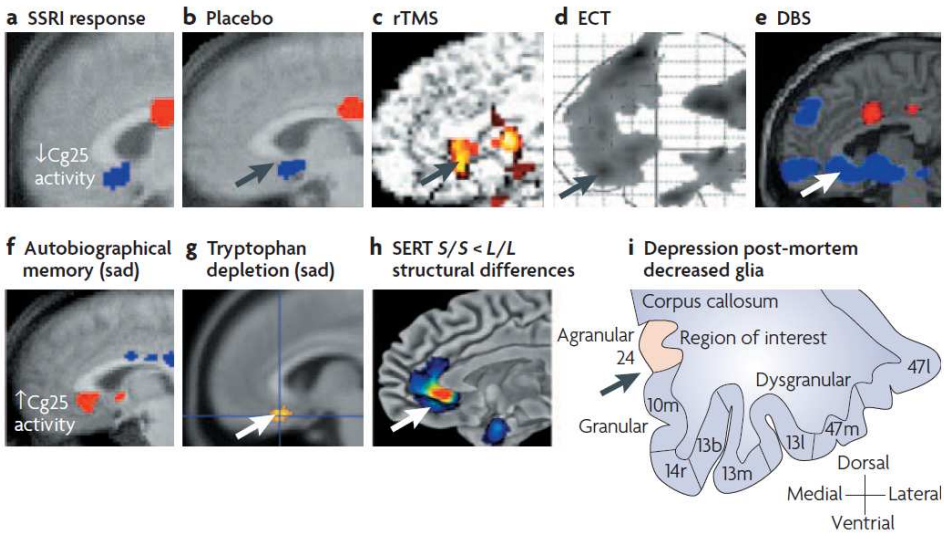
Alzheimerova nemoc

Anatomické struktury a funkční okruhy v patofyziologii deprese



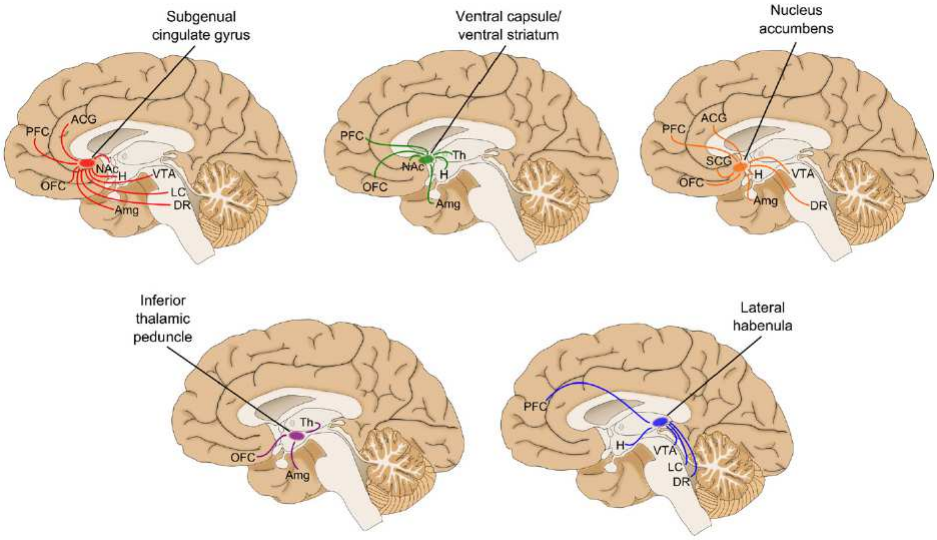


Mayberg, J Clin Invest 2009;119:717-25.



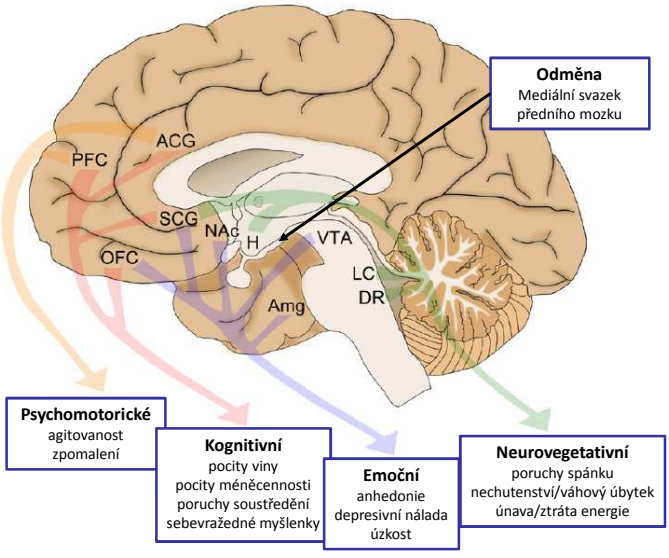
Agid, Nat Rev Drug Discov 2007;6:189-201.

Cílové struktury stimulace u deprese



Anderson et al., Neurosci Biobehav Rev 2012;36:1920-36.

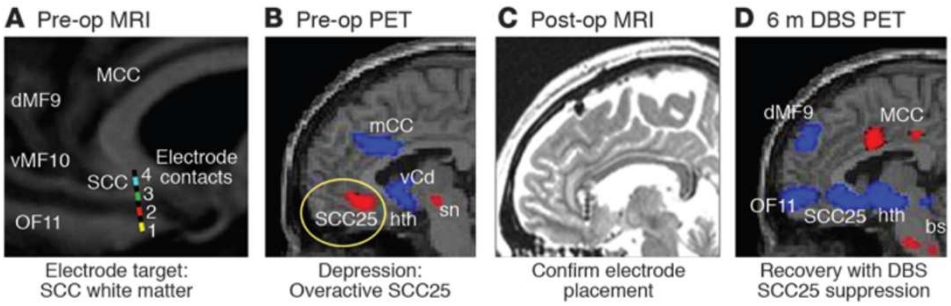
Ovlivnění symptomů deprese



Anderson et al., Neurosci Biobehav Rev 2012;36:1920-36.

Cílová oblast	Studie	N	Délka sledování	Výsledek
Nucleus accumbens	*Bewernick, 2012*	11	Do 4 let	1 rok: 45,5% resp., odpovědi do 4 let 9,1% remise 1 suicidální pokus, 1 suicidium
	Millet, 2014	4	Do 1,5 roku	Resp.: 75%
Subgenuální gyrus cinguly	*Kennedy, 2011*	20	Do 6 let	1 rok: resp. 55%, remise 20% 2 roky: resp. 45%, remise 20% 3 roky: resp. 60%, remise 40% Posled.: resp. 55%, remise 35% 2 suicidální pokusy, 2 suicidia
	Lozano, 2012	21	Do 1 roku	1 měs.: 57% resp. 6 měs.: 48% resp.. 1 rok: 29% resp. 1 suicidální pokus, 1 suicidium
	Holtzheimer, 2012	17	Do 2 let (sham)	6 měs.: resp. 41%, remise 18% 1 rok: resp. 36%, remise 36% 2 roky: resp. 92%, remise 58% 2 suicidální pokusy
	Puigdemont, 2012	8	Do 1 roku	6 měs.: resp. 88%, remise 38% 1 rok: resp. 63%, remise 50% 1 suicidální pokus
	Puigdemont, 2015	5	6 měsíců	Remise: aktivní 4 z 5 sham 2 z 5
	Ramasubbu, 2013	4	9 měsíců	Resp.: 75%
Ventrální capsula / ventrální striatum	*Malone, 2010*	17	Do 4 let	3 měs.: resp. 47%, remise 20% 6 měs.: resp. 40%, remise 20% Posled.: resp. 53%, remise 40% 1 suicidium
	Dougherty, 2014	30	16 týdnů (sham) + 2 roky (open)	Resp.: DBS 20%, sham 14,3% (n.s.) 12 měs.: 20% 18: měs: 26,7% 24 měs.: 23,3%
Přední raménko capsula interna	*Gabriels, 2007*	3	6 měsíců	Resp.: 100% Remise: 66,6%

DBS cinguly u rezistentní deprese



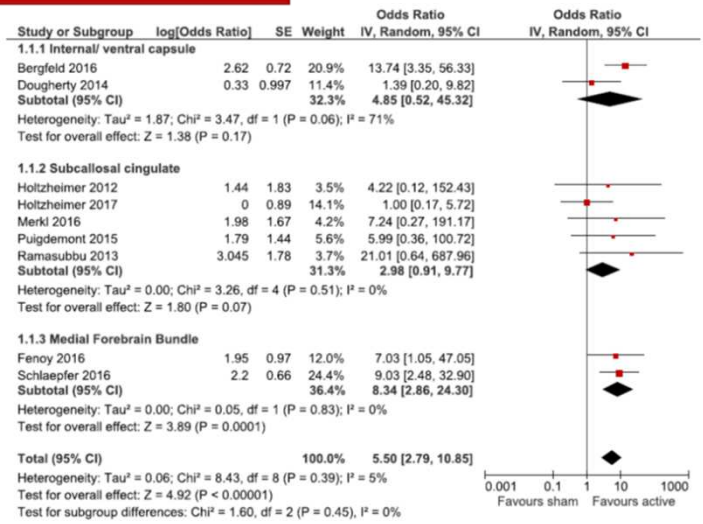
Electrode target: SCC white matter | Depression: Overactive SCC25 | Confirm electrode placement | Recovery with DBS SCC25 suppression

Mayberg et al., Neuron 2005;45:651-60.

Mayberg, J Clin Invest 2009;119:717-25.

Meta-analýza účinnosti DBS u rezistentní deprese (RCT)

Terapeutická odpověď za 16 týdnů

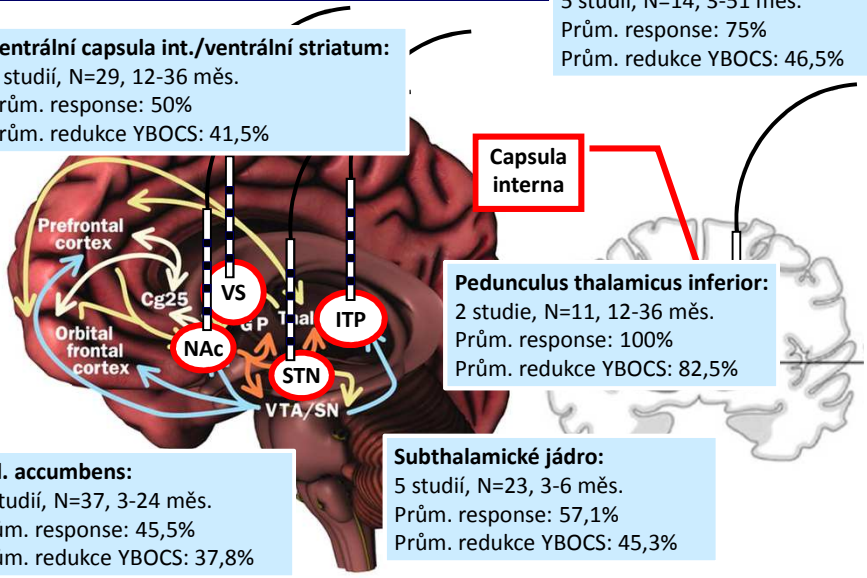


Kisely et al., Depress Anxiety 2018.

DBS u rezistentní OCD

Ventrální capsula int./ventrální striatum:
4 studií, N=29, 12-36 měs.
Prům. response: 50%
Prům. redukce YBOCS: 41,5%

Capsula interna:
5 studií, N=14, 3-51 měs.
Prům. response: 75%
Prům. redukce YBOCS: 46,5%



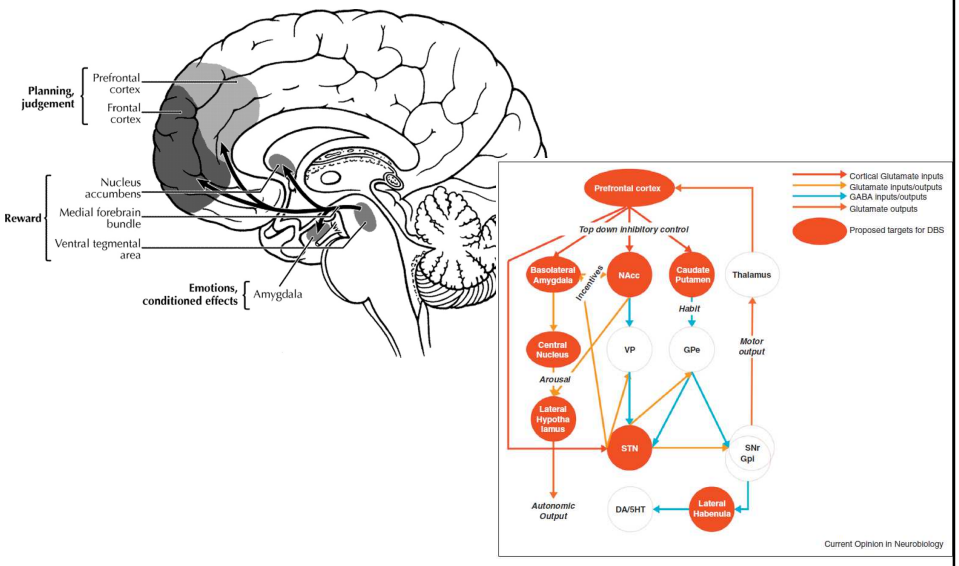
Pedunculus thalamicus inferior:
2 studie, N=11, 12-36 měs.
Prům. response: 100%
Prům. redukce YBOCS: 82,5%

Ncl. accumbens:
8 studií, N=37, 3-24 měs.
Prům. response: 45,5%
Prům. redukce YBOCS: 37,8%

Subthalamické jádro:
5 studií, N=23, 3-6 měs.
Prům. response: 57,1%
Prům. redukce YBOCS: 45,3%

Kohl et al., BMC Psychiatry 2014;14:214.

Neurobiologie systému odměny: cíl DBS u závislostí

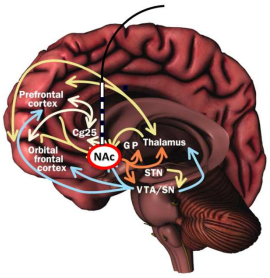


Pelloux & Baunez, Curr Opin Neurol 2013;23:713-20.

Kazuistické studie DBS v léčbě závislostí (NAc)

Studie	N	Látka	Indikace k DBS	Délka sledování	Výsledek
Kuhn, 2007	1	Alkohol	Anxieta	12 měsíců	Remise
Kuhn, 2011	1	Alkohol	Závislost	12 měsíců	Remise
Müller, 2009, 2016	5	Alkohol	Závislost	Do 8 let	Absence cravingu, 2 abstinují, 3 sign. redukce
Voges, 2013	5	Alkohol	Závislost	Do 38 měs.	Redukce spotřeby
Kuhn, 2009	10	Nikotin	Různé, ale ne abusus	-	30% (3) ukončili kouření
Mantione, 2011	1	Nikotin	OCD	24 měsíců	Ukončil kouření
Goncalves-Ferreira, 2016	1	Kokain	Závislost	2,5 roku	Redukce cravingu a spotřeby
Zhou, 2011	1	Heroin	Závislost	2,5 měs. aktivní, 3,5 měs. off	Remise po dobu 6 let
Valencia-Alfonso, 2012	1	Heroin	Závislost	6 měsíců	Remise
Kuhn, 2014	2	Heroin	Závislost	24 měsíců	Redukce užívání a deprese

DBS u mentální anorexie I. (NAc)



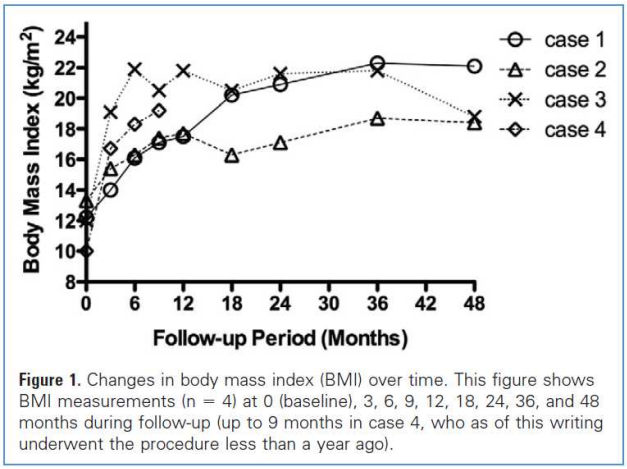
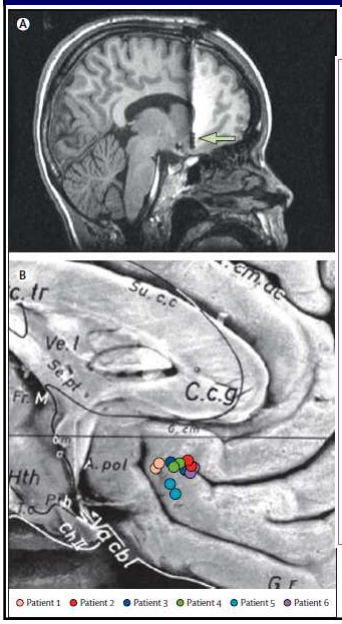
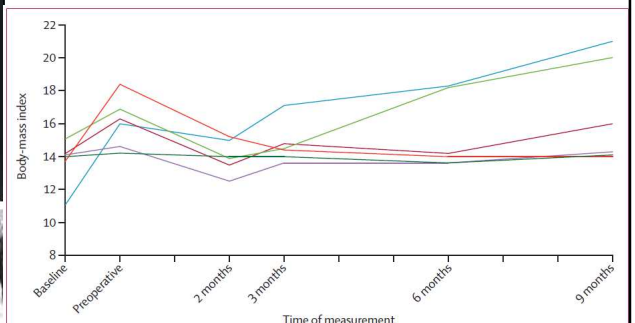


Figure 1. Changes in body mass index (BMI) over time. This figure shows BMI measurements (n = 4) at 0 (baseline), 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, and 48 months during follow-up (up to 9 months in case 4, who as of this writing underwent the procedure less than a year ago).

Wu et al., World Neurosurg 2013;80:S29 E1-10.

DBS u mentální anorexie II. (Sub.Cal.Cg.)

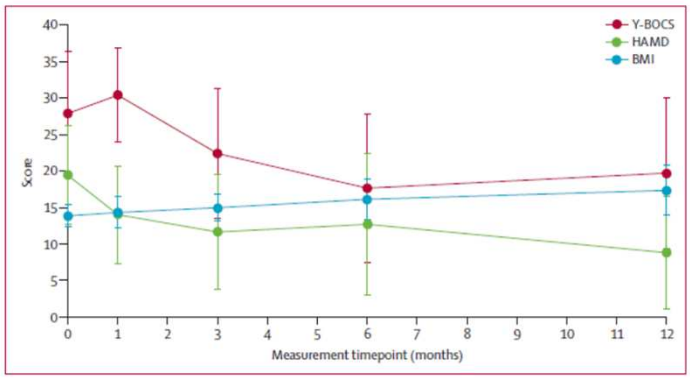




	Baseline	Preoperative	2 months	3 months	6 months	9 months
Patient 1	11·1	16·0	15·0	17·1	18·3	21·0
Patient 2	14·2	16·3	13·5	14·8	14·2	16·0
Patient 3	14·1	14·6	12·5	13·6	13·6	14·3
Patient 4	13·7	18·4	15·2	14·4	14·0	14·0
Patient 5	15·1	16·9	13·9	14·5	18·2	20·0
Patient 6	14·0	14·2	14·0	14·0	13·6	14·1
Mean	13·7 (1·4)	16·1 (1·5)	14·0 (1·0)	14·7 (1·2)	15·3 (2·3)	16·6 (3·2)

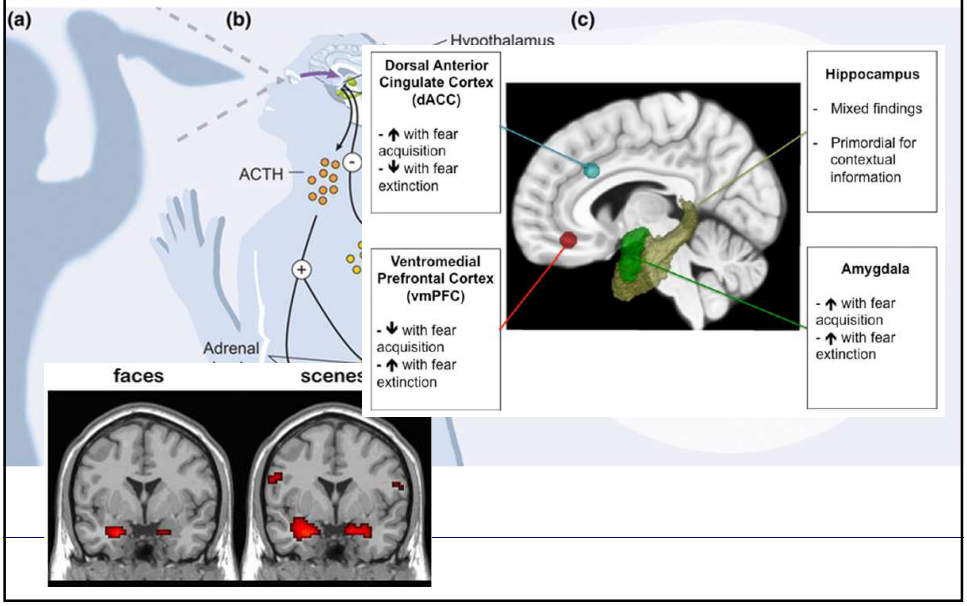
Lipsman et al., Lancet 2013;381:1361-70.

	Baseline	1 month	3 months	6 months	12 months	Baseline vs 12 months	
						p value	Effect size (Cohen's d)
BMI							
Patients assessed	16	8	16	14	14	..	..
Mean (SD)	13·83 (1·49)	14·30 (2·13)	14·97 (1·84)	16·12 (2·80)	17·34 (3·40)	0·0009	−1·340
Bingeing							
Patients assessed	8	8	8	7	8	..	..
Mean (SD)	95·25 (83·93)	32·00 (49·73)	48·13 (77·72)	55·14 (101·02)	33·00 (48·19)	0·099	0·654
Purging							
Patients assessed	11	11	11	10	11	..	..
Mean (SD)	189·36 (238·31)	95·64 (190·21)	134·00 (213·08)	77·70 (190·50)	84·64 (205·85)	0·078	0·67

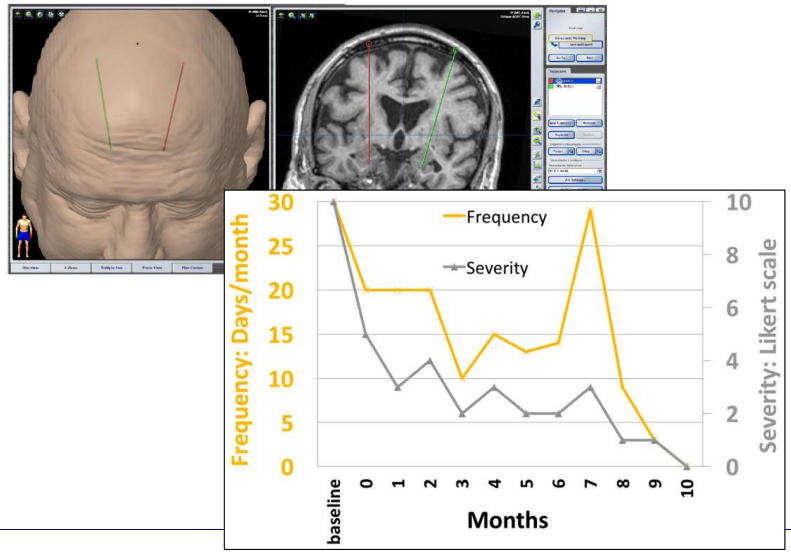


Lipsman et al., Lancet Psychiatry 2017.

Neurobiologie strachu a úzkosti: amygdala jako cíl DBS u úzkosti



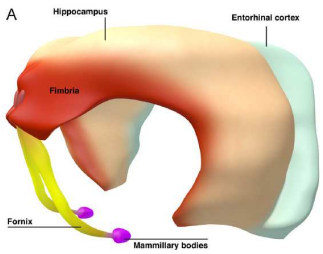
Bazolaterální amygdala: cíl stimulace u PTSD



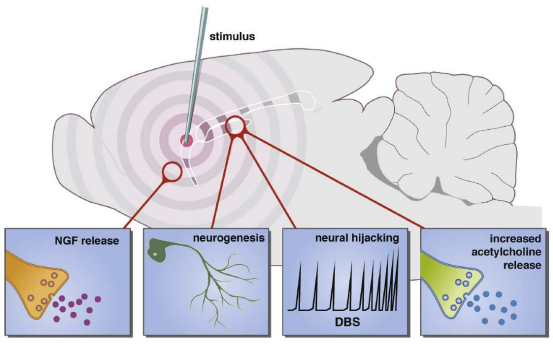
Koek al., Trials 2014;15:536.
Langevin et al., Brain Sci 2016

Teoretický podklad DBS u kognitivních poruch

Paměťový mozkový okruh (Papezův okruh)

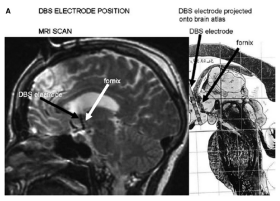


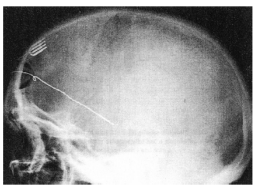
Cílové struktury DBS:
- Fornix
- Entorhinální kortex
- Ncl. basalis Meynerti
- Přední thalamické jádro
- Hipokampus



Hescham et al., Neurosci Biobehav Rev 2013;37:2666-75.

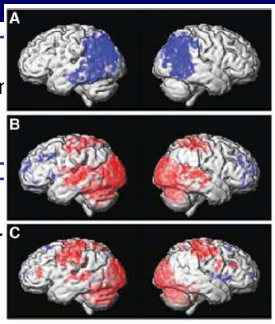
Kazuistické studie DBS u kognitivních poruch





Alzheimerova
Stimulace: forr
N=6
N=42

Alzheimerova
Stimulace: ncl.
N=6
N=6
N=2



Alzheimerova demence
Stimulace: VC/VS
N=3

Demence u Parkinsonovy nemoci
Stimulace: ncl. basalis Meynerti
N=6

Hescham et al., Neurosci Biobehav Rev 2013;37:2666-75.
Aldehri et al., Surg Neurol Int 2018

Rizika DBS

Spojená s implantací (operací):

Záchvaty (1-3%), krvácení (1-5%), infekce (2-25%)

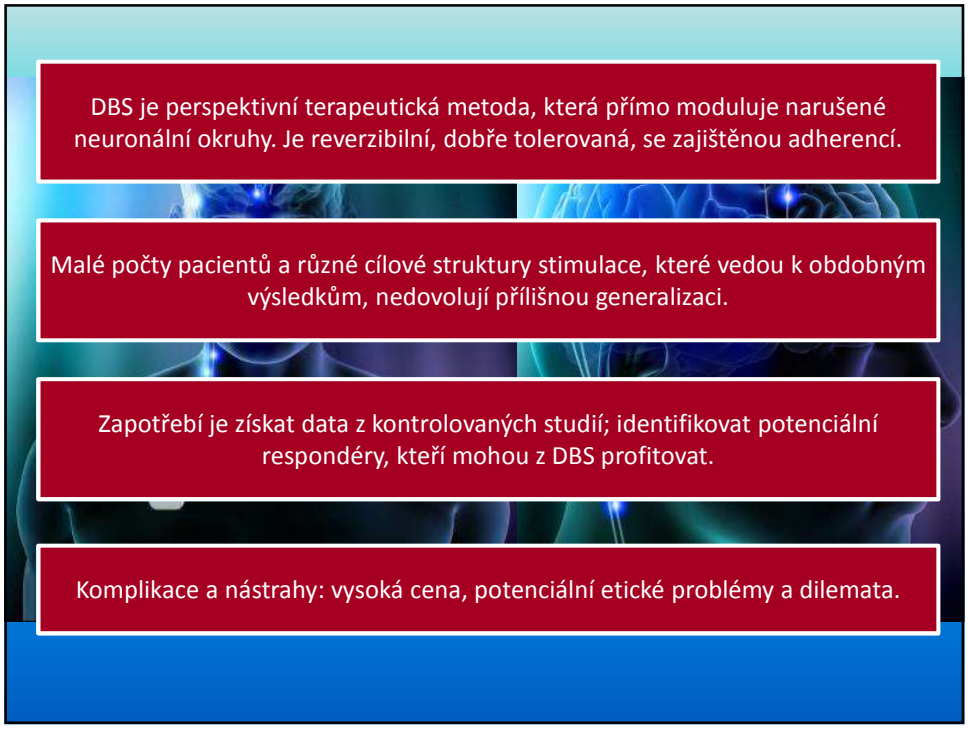
Spojená se zařízením:

Zlomení elektrody, odpojení, pohyb elektrody, porucha funkce (5-15%)

Spojená se stimulací:

Parestezie, kontralaterální svalové kontrakce, dysartrie, diplopie, změny nálad, psychomotorické zpomalení, závratě, panické záchvaty, sebevražedné pokusy (0,3-0,7%)

Mohr, Neuroendocrinol Lett 2008;29(Suppl. 1):123-32.


DBS je perspektivní terapeutická metoda, která přímo moduluje narušené neuronální okruhy. Je reverzibilní, dobře tolerovaná, se zajištěnou adherencí.
Malé počty pacientů a různé cílové struktury stimulace, které vedou k obdobným výsledkům, nedovolují přílišnou generalizaci.
Zapotřebí je získat data z kontrolovaných studií; identifikovat potenciální respondéry, kteří mohou z DBS profitovat.
Komplikace a nástrahy: vysoká cena, potenciální etické problémy a dilemata.