

Korištenje duboke stimulacije mozga u psihokirurgiji

Bošnjak, Vito

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:163256>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Vito Bošnjak

**KORIŠTENJE DUBOKE
STIMULACIJE MOZGA U
PSIHOKIRURGIJI**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za neurokirurgiju pod vodstvom prof. dr. sc. Darka Chudy i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

DBS - duboka mozgovna stimulacija

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

TS – Gilles de la Tourette sindrom

CM-Pf - centromedijani-parafascikularni kompleks jezgara

PB – Parkinsonova bolest

FDA – Food and Drug Administration

AN – anorexia nervosa

GPI - globus palidus internus

SIPPS - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

VC/VS - ventral internal capsule/ventral striatum

NAc - nucleus accumbens

STN - subtalamička jezgra

ALIC - anterior limb of the internal capsule

ITP - inferior thalamic peduncle

Y-BOCS - Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

HDRS - Hamilton depression Rating scale

TRD - na terapiju rezistentna depresija

MADRS - Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

SCC - Subgenualni cingulativni korteks

slMFB - superolateralna grana MFB-a

MFB – eng. „medial forebrain bundle“

YGTSS - Yale Global Tic Severity Scale

BNST - bed nucleus of stria terminalis“

BMI – body mass indeks

ASD – poremećaj spektra autizma

SIB – self-injurious behavior - samoozljeđivanje

BLn - bazolateralnu jezgru amigdala

PANSS - „Positive and Negative Syndrome Scale

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

CAPS - Clinician-Administered PTSD Scale

PANDAS – eng. pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection

DSM-V – eng. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	VI
2. SUMMARY	VII
3. UVOD.....	1
4. POVIJEST PSIHOKIRURGIJE	3
5. INDIKACIJE U PSIHJATRIJSKIH BOLESNIKA	5
6. KOMPLIKACIJE	17
7. ETIČKA PITANJA	18
8. DBS U HRVATSKOJ	20
9. ZAKLJUČAK.....	21
10. ZAHVALE.....	23
11. LITERATURA.....	24
12. ŽIVOTOPIS	29

1. SAŽETAK

Korištenje duboke stimulacije mozga u psihokirurgiji

Vito Bošnjak

Ključne riječi: psihokirurgija, duboka mozgovna stimulacija, opsesivno kompulzivni poremećaj, depresivni poremećaj, anoreksija nervoza, Gilles de la Tourette sindrom

Duboka mozgovna stimulacija (DBS) je oblik neurokirurškog liječenja neuroloških i psihijatrijskih bolesnika koji se sastoji od ugradnje elektroda u točno određene neuroanatomske strukture te kronične elektrostimulacije iz neurostimulatora.

Cilj ovog rada je prikazati rezultate iz pojedinih metaanaliza, raznih kliničkih studija i prikaza slučaja za moguće indikacije DBS-a u psihijatriji kao što su opsesivno-kompulzivni poremećaj (OCD), depresivni poremećaj, Tourette-ov sindrom (TS), anorexia nervosa (AN), ovisnost, anksiozni poremećaji, autizam i shizofrenija. Nažalost, u Hrvatskoj je psihokirurgija još uvijek zabranjena zbog zakona o „Zaštiti osoba s duševnim smetnjama“ NN 76/14 čl.16 koji je preuzet iz prijašnjeg jugoslavenskog zakona.

Kako je riječ o posebno osjetljivim i ranjivim bolesnicima te o području kirurgije s ne tako blistavom prošlošću potrebna je iznimna odgovornost pri odabiru, uključivanju, dobivanju pristanka i praćenju bolesnika, pazeći na važna etička pravila i poštujući jasno zadane smjernice. Komplikacije zabilježene u DBS-u za psihijatrijske bolesti izgledaju slične onima zabilježenima za DBS kod poremećaja kretanja te se čini se da je većina prijavljenih nuspojava prolazno ili riješeno promjenama postavki stimulacije.

U Hrvatskoj je u posljednjem desetljeću uspješno ugrađeno više od 200 DBS neurostimulatora kod bolesnika koji boluju od Parkinsonove bolesti, distonije, tortikolisa, esencijalnog tremora i sindromom Gilles de la Tourette koji možemo shvatiti i kao poremećaj nevoljnih pokreta.

Stoga zasigurno postoje tehničke i kadrovske mogućnosti za izvođenje DBS i u pacijenata koji boluju od psihijatrijskih bolesti kojima niti jedan drugi oblik terapije ne može pomoći, ali to nažalost nije moguće sve dok je na snazi postojeći zakon.

2. SUMMARY

The use of deep brain stimulation in psychosurgery

Vito Bošnjak

Key words: psychosurgery, deep brain stimulation, obsessive compulsive disorder, depressive disorder, anorexia nervosa, Gilles de la Tourette syndrome

Deep brain stimulation (DBS) is a form of neurosurgical treatment of neurological and psychiatric patients that consists of the insertion of electrodes into precisely defined neuroanatomic structures and chronic electrostimulation from neurostimulators.

The aim of the thesis is to present the results from individual meta-analyses, various clinical studies and case reports for all possible indications of DBS in psychiatry such as obsessive-compulsive disorder (OCD), depressive disorder, Tourette's syndrome (TS), anorexia nervosa (AN), addiction, anxiety disorders, autism and schizophrenia. Unfortunately, psychosurgery is still prohibited in Croatia due to the law on the "Protection of Persons with Mental Disorders" (OG 76/14, Article 16), which was taken over from the previous Yugoslav law.

As these are particularly sensitive and vulnerable patients and in the field of surgery with a not so bright history, exceptional responsibility is needed in selecting, including, obtaining consent and monitoring patients, adhering to important ethical rules and following clearly set guidelines. Complications reported in DBS for psychiatric indications appear to be similar to those reported for DBS in movement disorders, and most reported adverse reactions appear to be transient or resolved by changes in stimulation settings.

In the last decade, more than 200 DBS neurostimulators have been successfully implanted in Croatia in patients suffering from Parkinson's disease, dystonia, torticollis, essential tremor and Gilles de la Tourette's, which can also be understood as a disorder of involuntary movements. Therefore, there are certainly technical and personnel possibilities for performing DBS in patients suffering from psychiatric illnesses that no other form of therapy can help, but unfortunately this is not possible as long as the existing law is in force.

3. UVOD

Duboka mozgovna stimulacija eng. „deep brain stimulation“ (DBS) je oblik neurokirurškog liječenja neuroloških i psihijatrijskih bolesnika koji se sastoji od ugradnje elektroda u točno određene neuroanatomske strukture te kronične elektrostimulacije iz neurostimulatora („moždani pacemaker“).

Sustav DBS-a čine 3 komponente: elektrode, ekstenzije i generator električnog impulsa. Generator odašilje električne impulse u mozak i pri tome interferira s neuralnom aktivnošću na ciljnom mjestu što potencijalno dovodi do aktivacije aksona i inhibicije neurona te promjena u njihovoj metaboličkoj aktivnosti, no točan mehanizam DBSa nije još u potpunosti razjašnjen, moguće je djelovanje električnog polja na vezivne stanice mozga. Elektroda je žica debljine oko 1,3 mm u promjeru koja se ugrađuje u jednu ili dvije ciljne neuroanatomske strukture moždane jezgre te je povezana pomoću ekstenzije koja prolazi ispod kože s generatorom koji je najčešće smješten potkožno infraklavikularno.

Operacija započinje postavljanjem stereotaktičkog okvira na glavu bolesnika, a koji se postavlja po točno određenim načelima poput: usporedno s ravninom koja spaja prednju i stražnju komisuru i simetrično u odnosu na lijevu i desnu stranu. Nakon što je glava pacijenta postavljena u okvir koji omogućuje da pomoću koordinatnog sustava znamo gdje se matematički točno nalazi pojedina jezgra u mozgu, napravi se CT snimka glave. Potom se milimetarskom točnošću izračunava položaj moždane jezgre, a zatim slijedi ugradnja elektrode kroz mali otvor na glavi, trepanaciju. Nakon toga se napravi kontrola položaja elektrode također pomoću CT snimanja te ako je položaj zadovoljavajući slijedi ugradnja kućišta neurostimulatora s baterijom ispod kože na prsištu ili u trbušnoj stijenci.

Postoperativna faza se sastoji od određivanja parametara elektrostimulacije čiji je cilj maksimalno smanjenje simptoma te izbjegavanje nuspojava, a poboljšanje simptoma se očekuje u mjesecima koji slijede. Za razliku od prijašnjih koagulacija, DBS je većinom reverzibilna te ako i dođe do nuspojava mogu se ukloniti promjenom parametara stimulacije ili isključenjem neurostimulatora.

DBS se najčešće koristi u liječenju neuroloških bolesti kao što su: Parkinsonova bolest, distonija i esencijalni tremor, no postoji i cijeli niz drugih indikacija koje su u različitim fazama istraživanja kao što su epilepsija, glavobolja te psihijatrijske bolesti ponajviše opsesivno-kompulzivni (OKP) i depresivni poremećaj (1).

Danas je većina psihijatrijskih bolesnika uspješno liječeno neinvazivno, farmakološkim liječenjem i psihoterapijom, međutim još uvijek postoji dio bolesnika kojima se na takav način ne može pomoći. U većini zemalja, DBS je trenutno prihvaćena terapija za liječenje OKP

rezistentog na terapiju koju je FDA prihvatio 2009. godine. Međutim, napredak DBS u psihijatriji ostaje relativno spor što se može objasniti djelomično zbog povijesno negativnog obilježavanja neurokirurških operacija u psihijatriji, ali isto tako i neuroanatomskom kompleksnošću psihijatrijskih bolesti. Bez obzira na to, postoji sve više dokaza iz pojedinih metaanaliza, raznih kliničkih studija i prikaza slučaja za indikacije DBS-a u psihijatriji za poremećaje raspoloženja, Tourette sindroma (TS), ovisnosti, anoreksije nervoze (AN), autizma, shizofrenije i anksioznih poremećaja (2).

Međutim u Hrvatskoj je psihokirurgija zabranjena zbog zakona o Zaštiti osoba s duševnim smetnjama NN 76/14 čl.16 koji je preuzet iz prijašnjeg jugoslavenskog zakona. Unatoč vrhunskom liječničkom osoblju, dostupnoj aparaturi i tome što se takve operacije primjenjuje diljem svijeta npr. u SAD-u i nekim Europskim zemljama (Engleska, Švedska, Njemačka) u Hrvatskoj se još uvijek ne smiju izvoditi.

Nadam se da će ovaj rad dati barem mali doprinos razvoju ovoga područja neurokirurgije u Hrvatskoj kako bismo mogli pomoći onima kojima je to jedina opcija za poboljšanje kvalitete te pružanja normalnog i dostojanstvenog života.

4. POVIJEST PSIHOKIRURGIJE

Psihokirurgija se kao pojam najviše povezuje s leukotomijom (poznato kao lobotomija) tj. prvom polovicom 20. stoljeća, no zanimljivo je da postoje arheološki dokazi da su u ljudske lubanje bušene rupe još prije 5000 godina u Europi i sjevernoj Africi. Taj postupak naziva se trepanacija za koju se vjeruje da je dio psihološkog i duhovnog shvaćanja tog doba, a vjerojatno je bila korištena u kliničke svrhe (3, 4).

U modernoj medicini bilo je nekoliko pokušaja psihokirurgije prvih godina 20.st., ali su oni bili kritizirani i neprihvaćeni, sve do 1935. godine kada su Almeida Lima i Egas Moniz izveli prvu prefrontalnu leukotomiju u bolnici Santa Marta u Lisabonu (5). Od tada psihokirurgija doživljava veliki uspon, popularnost i svjetske razmjere bez previše eksperimentalnih studija i provjere jer u to vrijeme još nisu postojali lijekovi za psihijatrijske te je ovo bio jedini način kako im se moglo „pomoći“.

4.1.1. Leukotomija

Egas Moniz, poznati je portugalski neurolog koji je nekoliko godina prije leukotomije razvio moždanu arteriografiju. Sudjelovavši na Neurološkom internacionalnom kongresu u Londonu 1935. godine, čuo je o studiji Johna Fultona i Charles Jacobsen na dvije čimpanze koje su pokazale promjenu ponašanja nakon kirurške lezije frontalnog režnja (4). Nedugo nakon toga, Moniz je zajedno s njegovim suradnikom kirurgom, Almeida Lima, injicirao čisti alkohol u bijelu tvar frontalnog režnja što je dovelo do uništenja neurona, no shvativši da je takav postupak neprecizan razvija uređaj „leukotom“ čija se žičana petlja na kraju metalne sonde mogla okretati režući aksone ciljnog područja (3).

Šest mjeseci nakon kongresa u Londonu, Moniz i Lima su započeli kliničku studiju prefrontalne leukotomije, primijenivši je na 20 pacijenata objavili su „7 oporavaka, 7 poboljšanja i 6 bez promjene“ (6, 7). Kako nije bilo smrtnog ishoda niti teških posljedica leukotomija se činila sigurna alternativna opcija u odnosu na tadašnju dostupnu terapiju za psihijatrijske bolesnike (inzulinsku komu i elektrošokove), a Moniz je 1949. godine čak dobio Nobelovu nagradu za njegov izniman doprinos za rješavanje problema psihijatrijske terapije. Dva liječnika najodgovornija za promoviranje leukotomije bili su američki neuropsihijatar Walter Freeman i neurokirurg James Watts koji su 1936. godine počeli izvoditi svoju modificiranu tehniku „transorbitalnu leukotomiju“ koja se mogla izvesti ambulantno za svega nekoliko minuta pod lokalnom anestezijom te su izveli oko 600 takvih operacija (8). Procjenjuje se da je do 1952. godine izvršeno 50000 leukotomija u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), a jedna od njih je bila i sestra John Fitzgerald Kennedyja. Posebno je zanimljivo i to što je uzdržavanje

psihijatrijski teško bolesnog bolesnika koštalu državu tridesetak tisuća dolara godišnje, dok je cijena lobotomije bila 250 dolara nakon čega je pacijent mogao biti otpušten. Međutim, percepcija se s vremenom počela mijenjati te se tragalo za manje invazivnom metodom s manjim nuspojavama, a otkrićem psihijatrijskih farmakoloških lijekova, klorpromazina 1954. godine, i drugih, leukotomija je zauvijek napuštena.

4.2. Moderna psihokirurgija

Nakon napuštanja leukotomije, pojam psihokirurgija se također počeo izbjegavati. Bez obzira na to psihokirurgija se nastavila izvoditi sve do danas u SADu i nekim drugim zemljama, no u puno manjem opsegu, uz pomoć stereotaktičkog uređaja pomoću kojeg je moguće izvesti male i precizno postavljene lezije. Neke od takvih operacija su cingulotomija, kapsulotomija, limbička leukotomija i subkaudatna traktotomija. (9). Međutim, velika prednost DBS u odnosu na ove lezijske metode jest reverzibilnost i mogućnosti isključenja/uključenja bez znanja pacijenta, što daje mogućnost korištenja dijela pacijenata kao kontrole u „crossover“ studijama.

DBS se prvotno koristio za poboljšanje simptoma kod opsesivno kompulzivnog poremećaja (10) i Gilles de la Tourette sindroma (TS) 1999. godine (11). Na temelju efikasnosti prethodnih lezijskih operacija (12), prva ciljna mjesta bila su anterior limb of internal capsule (ALIC) za OKP i centromedijani-parafascikularni kompleks (CM-Pf) za TS (11).

Tri godine poslije, prijavljeno je značajno smanjenje komorbiditetnih OKP simptoma kod dvaju pacijenata s Parkinsonovom bolesti (PB) kojima je ciljno mjesto stimulacije bila subtalamička jezgra (13). Iste godine, s obzirom na učinak stimulacije globus palidus internus (GPi) na hiperkineziju u bolesnika s PB, pacijent s TS bio je stimuliran u postero-ventralni GPi i pokazao postoperativno kliničko poboljšanje (14).

Nadalje, na temelju patofizioloških dokaza uključenosti subgenualnog korteksa (BA 25, tj. Cg25) u velikom depresivno poremećaju, testirana je modulacija ove strukture DBSom što je dovelo do poboljšanja simptoma depresije (15).

Daljnji razvoj DBS i ostale indikacije u liječenju psihijatrijskih bolesti prikazani su u slijedećem poglavlju.

5. INDIKACIJE DBS U PSIHIJATRIJSKIH BOLESNIKA

5.1. Opsesivno kompulzivni poremećaj

Opsesivno–kompulzivni poremećaj (OKP) (F42) obilježen je prisilnim mislima (opsesije) i radnjama (kompulzije) pri čemu su bolesnici svjesni njihove besmislenosti, ali im se ne mogu oduprijeti. Najčešće teme opsesija su zaraza mikroorganizmima, strah od bolesti, agresivne ideje, seksualne perverzije i sumnja. One uzrokuju tjeskobu koja dovodi do neodoljivih nagona i impulsa (kompulzija) kako bi smanjili osjećaj tjeskobe. Najčešće kompulzije su stalno provjeravanje nečega, čišćenje, pranje ruku i brojenje, nakon kojih bolesnik ne osjeća zadovoljstvo, ali smanjuje anksioznost i nelagodu. Postoje brojna neurobiološka istraživanja i psihoanalitička tumačenja etiologije, a poseban oblik OKP u djece povezuje se s infekcijom beta-hemolitičkim streptokokom A (PANDAS). Dijagnoza se postavlja na osnovi anamneze. Liječenje je najčešće dugotrajno i sastoji se od psihoterapije (bihevioralne tehnike) i primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. fluvoksamin) (16).

DBS za OKP se razmatra kod pacijenata s teškim i na terapiju rezistentnim simptomima koji su definirani nakon brojnih neuspješnih pokušaja liječenja zbog čega su ti bolesnici najčešće u dobnoj skupini između 40 do 60 godina.

Alonso i sur. 2015 su u metanalizu uključili 31 studiju sa ukupno 116 OKP bolesnika koji su liječeni DBS-om. Analizirajući 16 studija prosječni postotak odgovora bio je 60%, dok je odgovor definiran kao smanjenje OKP simptoma najmanje 30-35% mjereno prema Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Ciljna mjesta su bila ventral internal capsule/ventral striatum“ (VC/VS), „nucleus accumbens“ (NAc), subtalamička jezgra (STN), „inferior thalamic peduncle“ (ITP) i „anterior limb of the internal capsule“ (ALIC), među kojima nije bilo razlike u postotku odgovora niti u prosječnom smanjenju Y-BOCS. Za 66 bolesnika čiji su podaci o smanjenju Y-BOCS rezultata nakon DBS bili dostupni, prosječno smanjenje iznosilo je 45.1%. Od proučavanih kliničkih i demografskih prediktora ishoda DBS-a primijećen je jedino veći postotak odgovora u bolesnika s kasnijim nastupom bolesti i u onih s prisutnošću seksualnih/vjerskih opsesija i prisila (17).

Iz ovih rezultata možemo vidjeti kako je učinkovitost DBS usporediva s učinkovitosti prednje kapsulotomije nakon koje je postotak odgovora 62%. (18). Pepper i sur. su u svojoj metaanalizi 20 studija s 170 OKP bolesnika uspoređivali liječenje DBS s prednjom kapsulotomijom. U bolesnika liječenih DBS-om zabilježili su pad YBOCS za 40%, u usporedbi s 51% smanjenja kod onih koji su liječeni prednjom kapsulotomijom ($p = 0,004$). Također su pokazali da

bolesnici koji su liječeni prednjom kapsulotomijom imali za 9% veću vjerojatnost odlaska u remisiju od bolesnika liječenih DBS-om. Nadalje, zanimljiva je i činjenica da je udio nuspojava nakon DBS i prednje kapsulotomije poprilično sličan te za većinu nuspojava nije bilo statistički značajne razlike (18). Bez obzira na to, prednost DBS u odnosu na prednju kapsulotomiju je njena reverzibilnost i mogućnost promjene parametara stimulacije, dok negativna strana uključuje komplikacije povezane s uređajem te u budućnosti moguća potreba njegove zamjene. S druge strane, lezijska terapija koja se sastoji od stvaranja stereotaktičke ablacije pomoću raznih tehnika zbog svoje ireverzibilnosti nema mogućnost prilagodbe ili promjene terapije u slučaju pojave nuspojava te bolesnicima zbog trajne promjene može biti manje privlačna opcija. Prednosti nekirurškog lezijskog postupka poput stereotaktičke radiokirurgije je da se mogu izvoditi u ambulantnim uvjetima bez kirurškog zahvata koji uvijek nosi određeni rizik. Zbog svega navedenog potrebna je detaljna individualizirana procjena i pristup pri odabiru odgovarajuće terapije (19).

Vrlo važan pokazatelj učinkovitosti DBS je ne samo mjerenje postotka odgovora, odnosno smanjenje na Y-BOCS ljestvici, već i utjecaj na kvalitetu života. Ooms i sur. su pokazali 90% ukupno poboljšanje kvalitete života mjereći s kratkom verzijom WHO „Quality-of-Life Scale“. Posebno je zanimljivo da se kvaliteta života poboljšala i kod bolesnika koji nisu ispunili kriterij odgovora, što nam govori da DBS pozitivno utječe na kvalitetu života na više načina od samog smanjenja OKP simptoma (20).

5.2. Depresivni poremećaj

Depresivni poremećaj obilježavaju trajno sniženo raspoloženje i gubitak interesa za svakodnevne aktivnosti što bitno utječe na radno i socijalno funkcioniranje bolesnika. U posljednjim desetljećima bilježi se značajan porast učestalosti depresije te se nalazi na 4. mjestu od svih bolesti. Procjenjuje se da je učestalost depresije 19% u žena i 11% u muškaraca. Prema MKB-10 kriteriji za postavljanje dijagnoze velikog depresivnog poremećaja uključuju tipične simptome (depresivno raspoloženje, smanjena životna energija, gubitak interesa i zadovoljstva) i druge simptome (poremećaj spavanja, teka, koncentracije, ideje krivnje i bezvrijednosti, pesimističnost o budućnosti, ideje o samoozljeđivanju/samoubojstvu). Tjelesni simptomi su gubitak apetita i tjelesne mase, rano buđenje, jutarnje pogoršanje depresije, nedostatak reaktivnosti, psihomotorička usporenost i smanjenje libida. Depresivna epizoda može biti blaga (> 4 simptoma), umjerena (> 5 simptoma) i teška (> 7 simptoma). Etiologija je kompleksna i nastoji se objasniti genetskom predispozicijom, promjenom razine neurotransmitera, promjenom endokrine funkcije te psihodinamskom, bihevioralnom i kognitivnom teorijom. Liječenje najčešće uključuje farmakološku (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i benzodiazepini) i psihoterapiju, a ponekad i elektrokonvulzivnu terapiju te stimulaciju nervusa vagusa (16).

DBS za veliki depresivni poremećaj je namijenjen prvenstveno pacijentima s teškom i na terapiju rezistentnu depresiju (TRD). Ti pacijenti su pokušali nekoliko linija terapije koji nisu doveli do poboljšanja prije DBS-a. Kandidati za DBS većinom nisu u mogućnosti raditi zbog težine i ozbiljnosti simptoma, a zbog broja neuspjelih pokušaja terapije, većina ih je u 40-im i 50-im godinama.

5.2.1. Subgenualni cingulativni korteks (SCC)

SCC je jedno od istraživanih ciljnih mjesta DBSa za TRD. Mayberg i sur. (2005.) su pokazali da je 6 mjeseci otvorenog SCC DBS u četiri od šest pacijenata s TRD-om rezultiralo smanjenjem HDRS-a za najmanje 50% (15). U većem otvorenom follow-up ispitivanju s 20 pacijenata s TRD-om, SCC DBS rezultirao je stopom odgovora od 55% nakon jednogodišnjeg praćenja (21), a nakon posljednjeg praćenja (do 6 godina) stopa odgovora je bila 64% (22). Potaknuti rezultatima otvorenih studija, pokrenuto je prvo i jedino prospektivno randomizirano kontrolirano ispitivanje s DBS-om SCC-a za TRD u kojoj je 90 sudionika bilo nasumično podijeljeno u dvije skupine: s aktivnom ili lažnom stimulacijom. Obje su skupine pokazale poboljšanje, ali nije bilo statistički značajne razlike u odgovoru: 12 (20%) bolesnika u stimulacijskoj skupini nasuprot 5 (17%) bolesnika u kontrolnoj skupini (23). Ovaj rezultat

pokrenuo je pitanja je li SCC odgovarajuće ciljno mjesto te zašto dolazi do tolike razlike u stopi odgovora između otvorenih i randomiziranih kontroliranih studija. Moguće teorije za nejednake DBS SCC ishode su suboptimalni položaj elektroda i različiti tipovi depresije u populaciji (23).

5.2.2. Ventral internal capsule/ventral striatum (VC/VS)

Malone i sur. su u otvorenoj studiji koja uključuje 17 pacijenata s TRD-om, ispitivali učinak VC/VS DBS. Nakon 12 mjeseci praćenja stopa remisije iznosila je 41% (24). Ovi obećavajući podaci doveli su do dvostruko slijepog, randomiziranog kontroliranog istraživanja koje uključuje 30 pacijenata s TRD-om liječenih VC/VS DBS, no ona nije pokazala značajnu razliku u stopi odgovora između aktivne i kontrolne grupe. Stopa odgovora bila je samo 20% u skupini s aktivnom stimulacijom, a 14,3% u kontrolnoj skupini bez stimulacije (25). Nijedna skupina nije postigla stopu odgovora veću od 30% u bilo kojem dijelu slijepog ili otvorenog dijela istraživanja, što je u suprotnosti sa preko 50% stopom odgovora u otvorenoj studiji iste istraživačke skupine (24).

Međutim, sljedeće randomizirano kliničko ispitivanje DBS-a čije je ciljno mjesto bilo malo drugačije, tj. vALIC uspjelo je pokazati učinkovitost DBS u liječenju 25 bolesnika s TRD pri čemu je postotak odgovora bio 40%. Nakon otvorene faze koja je trajala otprilike godinu dana, 16 bolesnika ušlo je u dvostruko slijepu crossover fazu u kojoj su randomizirani na razdoblje s ili bez simulacije. Prosječni rezultati HDRS-a bili značajno niži tijekom aktivne faze nego tijekom lažne faze (26). Najvažnija razlika između ovog uspješnog DBS ispitivanja i ranije spomenutog s neuspješnim rezultatima bila je u dizajnu studije i duljoj fazi optimizacije 52 tjedna (26) u odnosu na 4 tjedna (25) što je vjerojatno bilo prekratko za postići dugoročni učinak DBS.

5.2.3. Medial forebrain bundle (MFB)

Još jedno obećavajuće ciljno mjesto DBS za liječenje TRD je i superolateralna grana MFB-a (sLMFB -a) za koje je otvorenoj studiji primijećen antidepresivni učinak kod šest od sedam (85%) bolesnika s TRD-om (27).

Fenoy i sur. 2016. u privremenoj analizi pilot studije koja je u još tijeku, predstavili su rezultate četiri pacijenta liječena DBS-om sLMFB-a. Tijekom lažne faze nisu primijećene značajnije promjene u raspoloženju. Tjedan dana nakon stimulacije, 3 od 4 (75%) pacijenta ispunila su kriterij odgovora, što pokazuje brzi antidepresivni učinak sličan prethodnoj studiji. (28).

U randomiziranu kontroliranu studiju Coenen i sur. 2019., čije je ciljno mjesto DBS također bilo sLMFB uključeno je 16 pacijenata s TRD-om koji su bili raspodijeljeni u skupine s pravom ili lažnom stimulacijom u trajanju od 2mj. nakon operacije. Srednje vrijednosti MADRS

rezultata značajno su se smanjile sa 29,6 na početku na 12,9 tijekom 12 mjeseci DBS-a. Posebno je značajno da su svi pacijenti postigli kriterij odgovora s tim da je 10 pacijenata odgovorilo unutar tjedan dana, a 50% pacijenata je klasificirano kao remitenti nakon jedne godine stimulacije. Obje su skupine (aktivne/lažne) pokazale antidepresivni mikro-lezijski učinak, ali pacijenti su imali dodatni antidepresivni učinak nakon pokretanja stimulacije (29).

I na kraju dodatna potvrda učinkovitosti DBS u liječenju depresivnog poremećaja je i metaanaliza Kisely i sur., 2018 koja uključuje 10 članaka iz 9 studija u kojima je DBS uspoređivana s kontrolnom grupom s lažnom stimulacijom u 190 bolesnika. Pacijenti iz skupine aktivne stimulacije u odnosu na lažnu stimulaciju, imali su znatno veći odgovor (OR = 5,50; 95% CI = 2,79, 10,85; $p < .0001$) i smanjenje srednjeg rezultata depresije (SMD = -0,42; 95% CI = -0,72, -0,12; $p = .006$). Međutim, 84 sudionika doživjelo je ukupno 131 ozbiljnu nuspojavu, iako se ne mogu sve izravno povezati s uređajem ili operacijom (30).

5.3. Touretteov sindrom

Touretteov sindrom je poremačaj tikova (nevoljne, nagle ponavljajuće kratkotrajne kretnje koje nastupaju u napadajima) koji započinje u djetinjstvu. Etiologija tikova je nepoznata, ali vjerojatno postoji genetska osnova jer je poznato da se TS češće pojavljuje u nekim obiteljima. Klinička slika sastoji se od višestrukih motoričkih tikova (prvo se pojavljuje razdražljivost, zatim tik lica, glave, vrata, pa tik torza i ruku, te na kraju tik donjeg dijela trupa i nogu) te bar jednog glasovnog (zviždanje, puhanje i uzdisanje). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke. Liječenje uključuje psihoedukaciju, bihevioralno i psihodinamsko liječenje, te farmakološko (haloperidol) (16).

Baldermann i sur. 2015 u metaanalizu uključili su 57 studija sa ukupno 150 bolesnika liječenih DBS-om zbog TS. Medijan poboljšanja simptoma svih bolesnika iznosio je smanjenje od 53% na Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). 81% bolesnika pokazao je najmanje 25% smanjenje YGTSS-a, a 54.0% poboljšanje za više od 50%. Ciljna mjesta bila su talamus (Cm-pf), anteromedijalni dio globus pallidus internum (GPi-am), posteroventerolateralni dio GPi (GPi-pl) i ALIC/Nac, među kojima nije bilo značajnih razlika. Zanimljiv je podatak da su vokalni tikovi su bili značajno većeg srednjeg smanjenja nakon DBS-a od motoričkih (31).

Slične rezultate povezane s kliničkim poboljšanjem pokazala je i studija Martinez-Ramirez i sur. 2018. koja je obuhvaćala 185 bolesnika s TS liječenih DBS iz međunarodne baze podataka i registra. U njihovoj studiji prosječno smanjenje na YGTSS skali nakon 1 godine iznosilo je 45,1% s padom prosjeka rezultata s 75.01 na 41.19. Centromedijana talamička regija bila je najčešće ciljno mjesto (57,1%), zatim prednji GP (25.2%), stražnji GP (15.3%) i ALIC (2.5%), te nije bilo uočenih razlika između pojedinih ciljnih mjesta. Najčešće nuspojave bile su dizartrija (6,3%) i parestezije (8,2%), krvarenja (1,3%) bolesnika, infekcija (3,2%) i eksplantacija (0,6%) (32).

Nuspojave povezane s DBS postupkom uglavnom su usredotočene na neispravnost hardvera i infekcije, pri čemu se čini da su infekcije veće u TS u usporedbi s drugim poremećajima kretanja. To je pokazalo i retrospektivno istraživanje na 272 pacijenta s DBS-om, od kojih je 39 liječeno zbog TS, gdje je ukupna stopa infekcije bila 3,7%, dok je za TS stopa infekcije bila 18%. Veća stopa infekcije u bolesnika s TS pripisana je kompulzivnom ponavljajućem dodirivanju kirurških ožiljaka kod nekih pacijenata (33).

5.4. Ovisnost

Ovisnosti su najčešće obilježene neodoljivom potrebom za ponovnim uzimanjem određenog sredstva i razvojem tolerancije, tj. povećavanjem doze kako bi se uspio postići početni učinak. Ovisnici o opioidima u slučaju neuzimanja ili velikog snižavanja doze razvijaju apstinencijsku krizu praćenu bolovima, uznemirenošću, lakrimacijom, rinorejom, povraćanjem, proljevom, znojenjem i nesanicom. Zabrinjavajući podaci o ilegalnim drogama su da ih je više od 80 milijuna odraslih Europljana uživalo (gotovo svaki četvrti) u nekom trenutku života, a u svijetu 3.5% svih smrtnih slučajeva osoba 15-39 godina je zbog predoziranja heroinom.

Alkoholizam, odnosno ovisnost o alkoholu (F10.2) nastaje dugotrajnim i prekomjernim pijenjem alkoholnih pića što dovodi do psihičke i fizičke ovisnosti, zdravstvenih, obiteljskih i društvenih problema. Zabrinjavajući podatak je da u Hrvatskoj 15% odraslih muškaraca ovisno o alkoholu, a oko 15% prekomjerno pije. Liječenje ovisi o tipu ovisnosti, pa se tako u ovisnika o opijatima koristi program supstitucijske terapije (metadona, buprenorfin) i psihoterapijske i socioterapijsko-rehabilitacijske metode, a u ovisnika o alkoholu grupne psihoterapije, edukacije, obiteljske terapije i farmakološki (disulfiram, naltrekson) (16).

Pri liječenju drugih psihijatrijskih bolesti DBS čije je ciljno mjesto NAc primjećen je preokret ovisničkog ponašanja. Tako je DBS NAc u pacijenta s teškim anksioznim poremećajem i sekundarnom depresijom, unatoč odsutnosti željenog poboljšanja primarne bolesti, rezultirala nenamjernim ublažavanjem ovisnosti o alkoholu (34). Također, DBS NAc povezan je s prestankom ovisnosti o nikotinu u tri od deset bolesnika liječenih DBS-om zbog TS-om, OKP ili anksioznog poremećaja (35).

Studija koja je uključivala pet pacijenata ovisnih o alkoholu koji su liječeni DBS-om NAc, pokazala je dugoročni klinički ishod (do 8 godina), a to je značajno poboljšanje žudnje kod svih pacijenata, pri čemu su dva pacijenta su održala potpunu apstinenciju dugi niz godina, dok su tri pacijenta značajno smanjili konzumaciju alkohola (36).

Gonçalves-Ferreira i sur. (2015) primijetili su pojačanu kontrolu nad žudnjom i unosom kokaina kod pacijenta koji je praćen nakon DBS NAc i nukleus stria terminalis (BNST) te je trajala najmanje 2,5 godine (37).

U nedavnom istraživanju, osam pacijenata ovisnih o heroinu liječeno je ugradnjom prilagođenih DBS elektroda kroz ALIC-a u NAc te su praćeni najmanje 24 mjeseca. Autori su izvijestili da je pet pacijenata održalo apstinenciju dulje od tri godine, dok je dvoje pacijenata recidiviralo nakon apstinencije od šest mjeseci, a jedan pacijent izgubljen iz praćenja nakon tri mjeseca. Također su primijetili da je stupanj želje za uporabom droga nakon terapije DBS-om

smanjen ako su pacijenti ostali apstinentni. Nadalje, istodobni DBS NAcc-a i ALIC-a ne samo da je poboljšala kvalitetu života i ublažila psihijatrijske simptome, već je i povezana s objektivnom promjenom na neurološkoj slikovnoj pretrazi, tj. povećanim metabolizmom glukoze u regijama mozga povezanim s ovisnošću (38).

5.5. Anoreksija nervosa

Anoreksija nervoza je poremećaj obilježen ekstremnom zabrinutosti zbog tjelesnog oblika i mase u kojemu osoba pati zbog osjećaja i iskrivljene percepcije da je predebela te izbjegavanjem hrane dovodi do gubitka tjelesne mase (na razinu manje od 85% očekivane). U žena generativne dobi postoji i amenoreja. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Liječi se pomoću antidepresiva (SIPPS) i kognitivno-bihevioralnim modelom, a iznimno je bitna i obiteljska psihoterapija (16).

U prvom pilot-ispitivanju SCC DBS-a za AN, DBS je bio povezan sa srednjim porastom BMI od 12%, zajedno s 40% smanjenjem rezultata depresije (HDRS) u šest pacijenata s AN-om otpornim na liječenje nakon 6 mjeseci praćenja (39).

Nastavak ovog istraživanja uključuje 16 pacijenata s refraktornom AN s praćenjem od 12 mj., a dvoje pacijenata zahtijevalo je isključenje uređaja ili uklanjanje bez jasnog razloga. Nakon 12 mjeseci 8 (57%) od 14 pacijenata imali su BMI >17.0, dok je šestoro (43%) postiglo normalan BMI od najmanje 18.5. Srednji BMI na operaciji bio je 13.83, a nakon 12 mjeseci stimulacije iznosio je 17.34. DBS je također bio povezan sa značajnim poboljšanjem depresije, anksioznosti i regulaciji afekta. Posebno je zanimljivo i što su otkrili značajne promjene u cerebralnom metabolizmu glukoze u ključnim strukturama povezanim s AN tijekom 6 i 12 mjeseci trajne stimulacije (40).

Drugo moguće ciljno mjesto DBS-a u AN-u je regija NAc. Jedno je istraživanje ispitivalo učinke stimulacije NAc kod četiri bolesnika s AN (41). Na posljednjem praćenju (prosječno tri godine), sva četvorica pacijenata doživjela su značajno poboljšanje simptoma anoreksije. Njihova težina premašila je 85% očekivane tjelesne težine i, prema tome, više nisu zadovoljavali dijagnostičke kriterije AN (41).

Nedavno je objavljena i do sada najveća studija Liu i sur., 2020., koja uključuje 28 žena s refraktornom AN liječene DBS NAcc s dvogodišnjim praćenjem. U usporedbi s preoperacijskom razinom, tijekom šestomjesečnog praćenja zabilježeni su značajni porasti BMI i poboljšanje rezultata na psihijatrijskim ljestvicama, koji su zadržani na dvogodišnjem

pregledu na kojem se 12 pacijentica (43%) u potpunosti oporavilo na normalan BMI > 18.5 kg/m², a menstruacija se vratila u 24 (86%) pacijentica (42).

5.6. Autizam

Autizam je duboki razvojni poremećaj karakteriziran zaostajanjem i oštećenjem u socijalnom, komunikativnom i kognitivnom razvoju koji počinje u prvim godinama života. Klinička slika ovisi o dobi djeteta, pa tako je u najranijoj dobi odsutna privrženost, smanjen međusobni kontakti očima te poremećena interakcija djeteta-njegovatelj. Izostaje mahanje, upiranje prstom, brbljanje te razvoj govora. U trećoj godini i nadalje, sve je više prisutan poremećaj socijalnog kontakta, govor je ograničen ili ga nema, a sve su više prisutne stereotipije. Dijagnoza se temelji na razvojnoj anamnezi i kliničkoj slici. Bitno je rano krenuti s liječenjem koje se sastoji od intenzivne bihevioralne terapije (16).

Objavljena su tri prikaza slučaja DBS-a kod četvero bolesnika s poremećajem spektra autizma (ASD) koji je otporan na liječenje.

Sturm i sur. 2012 bili su prvi koji su primijenili DBS kod 13-godišnjeg dječaka s teškim ASD-om, mentalnom retardacijom, cerebralnom paralizom i po život opasnim samoozljeđivanjem (SIB). Autori su izabrali amigdalnu jezgru zbog utvrđene uloge u bijesu, socijalnoj obradi i strahu te su elektrode smještene u bazolateralnu jezgru amigdala (BLn). DBS je dovela do postupnog poboljšanja SIB tijekom prvih 10 mjeseci. Poboljšali su se i drugi aspekti ASD-a, uključujući anksioznost, odgovor na slušne i vizualne podražaje te jezik (43).

Stocco i Baizabal-Carvalho (2014) ispitali su učinke DBS-a u dva bolesnika s teškim ASD-om, mentalnom retardacijom i motoričkim stereotipima. Prva pacijentica bila je 19-godišnjakinja koja je imala samoozljeđujuće ponašanje i kasnu distoniju zbog prethodnog liječenja antipsihotičnim lijekovima. Bilateralna DBS GPi je doveo do značajnog poboljšanja SIB-a i distonije, koji su se održali proteklih godinu dana nakon liječenja. Drugi pacijent, 18-godišnjak, pokazao je značajno početno poboljšanje SIB-a nakon primjene DBS-a ALIC-a i GPi-a. Međutim, 6 mjeseci nakon operacije, njegovi stereotipi postupno su se vratili na početno stanje (44).

Segar, i sur. (2015) također su izvijestili o blagotvornim učincima VC/VS DBS na 24-godišnjeg pacijenta s teškim autizmom i Kleefstra sindromom, rijetkim genetskim poremećajem kojeg karakteriziraju dječja hipotonija, intelektualni invaliditet, prepoznatljive crte lica i simptomi slični TS i OKP. Pružatelji medicinske pomoći i obitelj primijetili su postupno i progresivno

poboljšanje pacijentovog kompulzivnog ponašanja, koprofalije, govora i socijalnog ponašanja (45).

5.7. Shizofrenija

Shizofrenija (F20) je heterogeni klinički sindrom koji uključuje različite kognitivne, emocionalne i bihevioralne disfunkcije. Incidencija je 0,5-1%, a početak bolesti je najčešće u mlađe odraslo doba. Etiologija nije poznata, ali najviše podataka upućuje na genetičke čimbenike. Neki od najčešćih simptomi su manjak uvida, slušne halucinacije, ideje odnosa, sumnjičavost, zaravnjeni afekt, sumanuto raspoloženje, sumanutosti progona te osjećaj da vlastite misli nisu vlastite. Dijagnoza se postavlja na temelju psihijatrijskog intervjua i heteropodataka, a za njeno postavljanje potrebna je prisutnost najmanje 2 od 5 simptoma u trajanju od 6mj. prema DSM-V. Liječenje se sastoji od antipsihotika, psihoterapije i rehabilitacije (16).

Corripio i sur. 2016. godine prikazali su jednog pacijenta sa shizofrenijom otpornom na terapiju koji je liječen DBS-om NAc. U 44 tjedna praćenja iskusila je smanjenje pozitivnih simptoma (61.54%) i smanjenje negativnih simptoma (33.4%) na „Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (46).

Nadalje, Corripio i sur. 2019., su objavili rezultate ispitivanja DBS NAc ili „subgenual anterior cingulate cortex“ koje je uključivalo osam bolesnika sa shizofrenijom otpornom na terapiju. Nakon otvorene faze stabilizacije koja trajala 6 mjeseci, slijedila je randomizirana dvostruko slijepa crossover faza koja je trajala 24 tjedna uključujući one koji su ispunili kriterij poboljšanja simptoma (25% poboljšanje na PANSS ukupnom rezultatu). Jedan pacijent nije primio DBS zbog komplikacija operacije, a od ostalih 7 pacijenata, dva od tri s NAcc i dva od četiri s „subgenual anterior cingulate cortex“ ciljnim mjestom ispunili su kriterij poboljšanja simptoma (58% i 86%, odnosno 37% i 68% poboljšanje u ukupnom rezultatu PANSS-a). Troje od tih pacijenata ušlo je u crossover fazu i svi su pokazali pogoršanje nakon prekida stimulacije. Četvrta se pacijentica pogoršala nakon što je stimulacija slučajno isključena bez njenog i liječnikova znanja. Iako su tjelesne nuspojave bile neuobičajene, dva pacijenta razvila su trajne psihijatrijske nuspojave kao što su negativni simptomi, apatiju i nestabilnost raspoloženja (47). Nedavno su Wang i sur., 2020. istraživali DBS habenule u liječenje dva muška pacijenta (26 i 21 godina) s teškom, kroničnom i na terapiju otpornom shizofrenijom. Nakon operacije oba pacijenta su doživjela poboljšanje simptoma tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Međutim, tijekom 12-mjesečnog praćenja samo je jedan bolesnik postigao značajno poboljšanje (53,8%

pozitivnih simptoma i 31,7% negativnih simptoma na PANSS ljestvici). Simptomi drugog pacijenta naknadno su se pogoršali i postali toliko jaki da je bio hospitaliziran na 10-mjesečnom praćenju, a zatim je i povučen iz daljnjeg sudjelovanja u istraživanju (48).

5.8. Anksiozni poremećaj

Anksiozni poremećaji spadaju među najčešće duševne poremećaje, a karakterizirani su neprimjerenim strahom, panikom i tjeskobom koji dovode do disfunkcije, patnje i ometaju obiteljski, društveni i profesionalni život bolesnika. Procjenjuje se da će najmanje 25% ljudi tijekom života ispuniti kriterij za neki od anksioznih poremećaja. Neki od anksioznih poremećaja su agorafobija, specifična fobija, socijalna fobija, panični poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, akutna reakcija na stres i posttraumatski stresni poremećaj. Liječenje se sastoji od farmakološkog (SIPPS i benzodiazepini) i psihoterapije (16).

Trenutno postoji vrlo malo dokaza o upotrebi DBS-a u liječenju anksioznih poremećaja, iako preklinička istraživanja sugeriraju da stimulacija velikom frekvencijom različitih ciljnih mjesta, uključujući amigdalnu, ventralni striatum, hipokampus i prefrontalni korteks, može poboljšati izumiranje straha i ponašanje nalik anksioznosti u glodavaca (49).

Couto i sur 2014. procjenjivali su simptome anksioznosti i depresije u pacijenata liječenih DBS zbog Parkinsonove bolesti te su u svoju analizu uključili 63 studije. Uočili su kratkoročno poboljšanje simptoma depresije i anksioznosti nakon DBS-a (50).

Langevin i sur. 2015. su objavili prvi prikaz slučaja pacijenta s PTSP-om otpornim na terapiju, koji je uspješno liječen DBS-om bazolateralne jezgre amigdale (BLn). Nakon 8 mjeseci liječenja, pacijent je doživio poboljšanje s 37.8% smanjenjem na „Clinician-Administered PTSD Scale“ (CAPS), a također se poboljšalo i njegovo funkcioniranje u svakodnevnom životu (51).

Sljedeći prikaz slučaja 47 godišnje pacijentice s teškim PTSP-om koja je uspješno liječena DBS medijalnog prefrontalnog korteksa/uncinatum objavili su Hamani i sur. 2020. Uz značajno smanjenje anksioznosti, pacijentica je mogla tolerirati znakove povezane s traumatičnim iskustvom koji su prije bili neizdrživi. Postepeno je ponovno uvedena u aktivnosti koje prije nije mogla tolerirati, poput vožnje, izlaska iz kuće i posjećivanja velikih društvenih okupljanja. Otprilike nakon 7 mjeseci postoperativno, pacijentica se vratila na studij psihologije. Klinički rezultati tj. postoci poboljšanja 6 mjeseci nakon DBS bili su sljedeći:

100% na ljestvici PTSP-a, 54% na ljestvici Hamiltonove ocjene depresije i 86% na upitniku o kvaliteti života (52).

U budućnosti su potrebne studije s većom veličinom uzorka za bolju procjenu sigurnosti i učinkovitosti usmjerenog DBS-a kod PTSP-a i potencijalnih drugih anksioznih poremećaja otpornih na terapiju.

6. KOMPLIKACIJE

Saleh i Fontaine 2015. su u svojoj analizi nuspojava uključili 272 bolesnika liječenih DBS-om: 94 bolesnika s OKP-om, 82 pacijenta s TS-om i 96 bolesnika s TRD-om. U svim studijama koje su uključili u analizu prijavljeno je ukupno 182 nuspojave te nije bilo niti jedne smrtnosti izravno povezane s operacijom. Autori su pokazali kako je ukupna smrtnost bila niska i iznosila je 1,1% (tri slučaja): zabilježili su dva samoubojstva (0,7%) i jednu dodatnu smrt koja vjerojatno nije bila povezana s DBS-om, a suicidalnost su primjetili u 5,9% bolesnika. Autori navode kako je većina komplikacija bila je prolazna i odnosila se na stimulaciju, dok su dugoročni morbiditet zabilježili u 16,5% slučajeva od čega je 6,2% bilo kirurški vezano uz operaciju i/ili hardver (HW), a 10,2% bilo je zbog kronične stimulacije. Tri su pacijenta (2,2%) imala trajne neurološke komplikacije zbog intra-cerebralne krvarenja koje su zabilježili kod ukupno 6 pacijenata (53).

Prema analizi ove studije najčešće nuspojave bile su promjene raspoloženja (16,2% slučajeva), infekcije (7,7%), komplikacije povezane s hardverom (14,3%), promjene spolne funkcije (4,8%), apatija (4,8%), intrakranijalno krvarenje (2,2%) i psihoza (1,5%). (53)

Autori su u analizi nuspojava prema bolestima pokazali da je najveća stopa nuspojava zabilježena u bolesnika s OKP (93%), a najčešća nuspojave u skupini s OKP bile su promjene raspoloženja (38,3%), osobito česte u bolesnika u kojih je ciljno mjesto DBS-a bilo ALIC (44,4%, n = 20/45). U bolesnika s TS-om primjetili su da je najčešća nuspojava apatija (15,9%), i to isključivo u bolesnika ugrađenih u talamus. Također, navode kako su u bolesnika s TRD-om najčešće nuspojave bile su povezane s hardverom (11,4%) i samoubojstvom (9,3%), a one su najčešće viđene kod bolesnika čije je ciljno mjesto DBS bilo SCG (53).

Možemo primijetiti kako komplikacije zabilježene u DBS-u za psihijatrijske bolesti izgledaju slične onima zabilježenima za DBS kod poremećaja kretanja te se čini se da je većina prijavljenih nuspojava prolazno ili riješeno promjenama postavki stimulacije (53).

7. ETIČKA PITANJA I SMJERNICE

Kako je riječ o posebno osjetljivim i ranjivim bolesnicima te o području kirurgije s ne tako blistavom prošlošću, autori ističu da je potrebna iznimna odgovornost pri odabiru, uključivanju, dobivanju pristanka i praćenju bolesnika, pazeći na važna etička pravila i poštujući jasno zadane smjernice (54).

Također navode kako je posebno važna uključenost etičkih odbora i regulatornih tijela poput Food and Drug Administration (FDA) i the European Medicines Agency (EMA) koja će nadzirati protokole svakog istraživanja neurokirurgije u psihijatrijskih bolesti (54). Neurokirurški postupci za psihijatrijske bolesti rezervirani su samo za pacijente koji su otporni na sve druge oblike terapije kao što su farmakološka, psihoterapija ili elektrokonvulzivna terapija pa stoga autori naglašavaju potrebitost medicinske dokumentacije koja dokazuje prijašnje neuspjele pokušaje liječenja. Nadalje, ističu i važnost sveobuhvatne preoperativne procjene neovisnih stručnjaka za upravljanje psihijatrijskim poremećajima koja osigurava da svi kandidati ispunjavaju stroge kriterije uključivanja i isključivanja. U procjenama bi se trebale koristiti standardizirane ljestvice ocjena, uključujući skale za ocjenu invalidnosti i kvalitete života. Također navode kako svi pacijenti trebaju proći kroz preoperativnu neuropsihološku procjenu koja uključuje procjenu trenutne kognitivne sposobnosti pacijenta, psihijatrijski status, osobnost i međuljudsko funkcioniranje, ciljeve i očekivanja od operacije, pridržavanje liječenja i razina obiteljske ili druge psihosocijalne podrške (54).

Autori ističu da je važan dio svakog medicinskog postupka informirani pristanak kojeg pacijent mora biti u stanju razumjeti i sposoban donijeti takvu odluku zbog čega je neophodna njezina procjena.

Isto tako i naglašavaju da o neurokirurškim zahvatima za psihijatrijske bolesnike nebi nikad trebao odlučivati ili ih izvoditi pojedinac, već multidisciplinarni tim koji uključuje specijaliste funkcionalne neurokirurgije, psihijatrije, neurologije te psihologe. Takvom timu također se mogu priključiti pomoćni stručnjaci koji pružaju stručnost u socijalnom radu, rehabilitaciji, psihoterapiji i stručnom osposobljavanju (54).

Također ističu mogućnost za etički sukob interesa jer se ovakva istraživanja često oslanjaju na suradnju između akademske zajednice, industrije i klinike. Iako tvrtke povezane s uređajima ili bioterapeutske tvrtke mogu ekonomski podržati kliničku studiju u korist interesa pacijenata, neosporno je da postoji i interes za ostvarivanje dobiti. Kao posljedica toga, postoji potencijalni rizik za ometanje transparentnost studije (54).

Nadalje, autori navode etički princip nenapuštanja koji obvezuje kliničare da prate sve pacijente sve dok ih ne preuzme drugi kvalificirani kliničar, što osigurava ovim pacijentima praćenje i kontinuirano liječenje. Svim pacijentima koji su u početku bili uključeni u bilo koji program liječenja ili kliničko ispitivanje za neurokirurgiju psihijatrijskih poremećaja trebalo bi se izvršiti sveobuhvatne postoperativne procjene, uključujući neurološke, psihijatrijske i neuropsihološke procjene, te ih treba redovito pratiti (54).

Autori naglašavaju i važnost osnivanja neovisnog registra, koji u ovom trenutku još nije dostupan, a koji bi trebao sadržavati sve važne podatke o svim osobama koje su podvrgnute neurokirurgiji zbog psihijatrijskih poremećaja (54).

8. DBS U HRVATSKOJ

Prema Hrvatskom zakonu o Zaštiti osoba s duševnim smetnjama NN 76/14 čl.16, primjena psihokirurgije nije dopuštena: „Primjena psihokirurgije prema osobi s duševnim smetnjama nije dopuštena.“

Kako duboka mozgovna stimulacija u liječenju psihijatrijskih bolesnika spada u psihokirurgiju, u Hrvatskoj se ne može primijeniti kod pacijenata koji boluju npr. od depresivnog ili opsesivno-kompulzivnog poremećaja otporne na druge oblike liječenja, a kao što se iz ovog rada može vidjeti u svijetu uvelike primjenjuje.

Postojeći hrvatski Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama korijene vuče iz bivšeg jugoslavenskog zakona koji je nastao šezdesetih i sedemdesetih godina, a pod utjecajem zakona iz SSSR-a kada se počela zabranjivati psihokirurgija.

U Hrvatskoj je posljednje desetljeće uspješno ugrađeno više od 200 DBS neurostimulatora kod pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti, distonije, tortikolisa, esencijalnog tremora i Gilles de la Tourettovim koji možemo shvatiti i kao poremećaj nevoljnih pokreta, a ne samo kao isključivo psihijatrijsku bolest.

Stoga zasigurno postoje tehničke i kadrovske mogućnosti za izvođenje DBS i u pacijenata koji boluju od psihijatrijskih bolesti kojima niti jedan drugi oblik terapije ne može pomoći, ali to nažalost nije moguće sve dok je na snazi postojeći zakon.

9. ZAKLJUČAK

Bez obzira na to što se većina psihijatrijskih bolesnika uspješno liječi farmakološki i psihoterapijom, kako su psihijatrijske bolesti relativno česte i zahvaćaju veliki dio populacije, među njima postoji i određeni dio bolesnika kojima niti jedan drugi oblik dostupne terapije ne može pomoći osim DBS.

Iz dostupne metaanalize možemo zaključiti kako je više od polovice OKP bolesnika koji su rezistentni na terapiju odgovorili na liječenje DBS-om i doživjeli značajno smanjenje OKP simptoma (17). DBS pokazuje obećavajuću terapijsku mogućnost za depresiju otpornu na ostale oblike liječenja, iako se trebaju provesti daljnja istraživanja koja će razjasniti razliku rezultata između uspješnih otvorenih studija i dva neuspjela randomizirana kontrolirana istraživanja. Također treba istražiti i koji je odabir ciljnog mjesta te dizajna studije najbolji s obzirom na neke uspješne randomizirane kontrolirane studije. Dodatnu potvrdu učinkovitosti DBS kod depresije pokazala je i nedavna metaanaliza (30). Nadalje, dostupna metaanaliza za Tourette sindrom pokazala je da je više od polovice bolesnika odgovorilo na DBS s poboljšanjem simptoma većim od 50% (31).

Za sada su rezultati za DBS za anoreksiju nervosus, shizofreniju, ovisnost, autizam i anksiozne poremećaje obećavajući, ali kako se većinom radi o pojedinačnim prikazima slučajeva ili studija otvorenog tipa s malim uzorkom, potrebna su veća randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi mogli bilo što zaključiti.

Iako je teško doživjeti pravu sliku uspjeha ili neuspjeha nakon stimulacije zbog korištenja različitih ljestvica za ocjenjivanje težine bolesti odnosno oporavka nakon operacije za svaku pojedinu bolest, opet se može vidjeti trend značajnih poboljšanja, tj. smanjenje simptoma za 50% ili više što značajno podiže kvalitetu života i omogućava povratak u normalniji život ovih teških bolesnika.

Postojeće studije pokazuju da je DBS sigurna metoda te da se nuspojave ne razlikuju previše od onih primijećenih kod DBS neuroloških bolesnika.

Kako je ovo posebno osjetljiva skupina bolesnika posebno je važno poštivati sve jasno propisane smjernice za odabir, uključivanje, dobivanje pristanka i praćenja bolesnika za DBS psihijatrijskih bolesnika, a neke od njih su navedene pod poglavljem „Etička pitanja i smjernice“.

U Hrvatskoj je posljednje desetljeće uspješno ugrađeno više od 200 DBS neurostimulatora kod neuroloških bolesnika, stoga zasigurno postoji vrhunski i stručan medicinski tim te tehničke

možnosti za izvođenje DBS i u pacijenata koji boluju od psihijatrijskih bolesti. Zanimljiva je činjenica da se DBS u Hrvatskoj izvodi i kod bolesnika s Gilles de la Tourettovim sindroma koji možemo shvatiti i kao poremećaj nevoljnih pokreta, a kojeg neki strani autori uvrštavaju pod psihijatrijske bolesti te ti pacijenti imaju česte psihijatrijske komorbiditete.

Iz svega navedenog možemo zaključiti kako je potrebno preispitati i revidirati zakon koji je zbog povijesnih razloga bio donesen jer postoji velika razlika između današnje DBS u psihijatrijskih bolesnika i povijesne psihokirurgije koja je prema tom zakonu u Hrvatskoj još uvijek zabranjena.

10. ZAHVALE

Želim zahvaliti svom mentoru, prof. dr. sc. Darku Chudyju, koji mi je predložio temu i bio od iznimne pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Najviše hvala mojoj obitelji za veliku podršku i strpljenje. Također hvala Ani na velikoj potpori.

11. LITERATURA

1. Hariz M, Blomstedt P, Zrinzo L. Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Mov Disord.* 2013;28(13):1784-1792. doi:10.1002/mds.25665
2. Graat I, Figeo M, Denys D. The application of deep brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(2):178-190. doi:10.1080/09540261.2017.1282439
3. Feldman RP, Goodrich JT: Psychosurgery: a historical overview. *Neurosurgery* 48:647–659, 2001
4. Swayze VW 2nd. Frontal leukotomy and related psychosurgical procedures in the era before antipsychotics (1935-1954): a historical overview. *Am J Psychiatry.* 1995;152(4):505-515. doi:10.1176/ajp.152.4.505
5. Tan SY, Yip A. António Egas Moniz (1874-1955): Lobotomy pioneer and Nobel laureate. *Singapore Med J.* 2014;55(4):175-176. doi:10.11622/smedj.2014048
6. Berrios GE. The origins of psychosurgery: Shaw, Burckhardt and Moniz. *Hist Psychiatry.* 1997;8(29 pt 1):61-81. doi:10.1177/0957154X9700802905
7. Moniz E: Tentatives Opératoires Dans Le Traitement De Certaines Psychoses. Paris: Masson, 1936
8. Wind JJ, Anderson DE. From prefrontal leukotomy to deep brain stimulation: the historical transformation of psychosurgery and the emergence of neuroethics. *Neurosurg Focus.* 2008;25(1):E10. doi:10.3171/FOC/2008/25/7/E10
9. Lapidus KA, Kopell BH, Ben-Haim S, Rezai AR, Goodman WK. History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg.* 2013;80(3-4):S27.e1-S27.e16. doi:10.1016/j.wneu.2013.02.053
10. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet.* 1999;354(9189):1526. doi:10.1016/S0140-6736(99)02376-4
11. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet.* 1999;353(9154):724. doi:10.1016/s0140-6736(98)05964-9
12. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus.* 2010;29(2):E1. doi:10.3171/2010.4.FOCUS10106
13. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet.* 2002;360(9342):1302-1304. doi:10.1016/S0140-6736(02)11339-0

14. Van der Linden C, Colle H, Vandewalle V, *et al.*: Successful treatment of tics with bilateral internal pallidum (GPi) stimulation in a 27-year-old male patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *Mov Disord.* 2002; 17(Suppl 5): S341–S341.
15. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, *et al.* Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005;45(5):651-660. doi:10.1016/j.neuron.2005.02.014
16. Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015
17. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, *et al.* Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133591. Published 2015 Jul 24. doi:10.1371/journal.pone.0133591
18. Pepper J, Hariz M, Zrinzo L. Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of the literature. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1028-1037. doi:10.3171/2014.11.JNS132618
19. Arya S, Filkowski MM, Nanda P, Sheth SA. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Bull Menninger Clin.* 2019;83(1):84-96. doi:10.1521/bumc.2019.83.1.84
20. Ooms P, Mantione M, Figeo M, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorders: long-term analysis of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(2):153-158. doi:10.1136/jnnp-2012-302550
21. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):461-467. doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.034
22. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, *et al.* Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry.* 2011;168(5):502-510. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10081187
23. Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH, *et al.* Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(11):839-849. doi:10.1016/S2215-0366(17)30371-1
24. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, *et al.* Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(4):267-275. doi:10.1016/j.biopsych.2008.08.029
25. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, *et al.* A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry.* 2015;78(4):240-248. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.023

26. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(5):456-464.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0152
27. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013;73(12):1204-1212. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.034
28. Fenoy AJ, Schulz P, Selvaraj S, et al. Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: Distinctive responses in resistant depression. *J Affect Disord*. 2016;203:143-151. doi:10.1016/j.jad.2016.05.064
29. Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, et al. Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(7):1224-1232. doi:10.1038/s41386-019-0369-9
30. Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety*. 2018;35(5):468-480. doi:10.1002/da.22746
31. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, et al. Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul*. 2016;9(2):296-304. doi:10.1016/j.brs.2015.11.005
32. Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, et al. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry [published correction appears in *JAMA Neurol*. 2018 Mar;75(3):384]. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):353-359.
33. Servello D, Sassi M, Gaeta M, Ricci C, Porta M. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(3):629-632. doi:10.1007/s00701-010-0851-y
34. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(10):1152-1153. doi:10.1136/jnnp.2006.113092
35. Kuhn J, Bauer R, Pohl S, et al. Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res*. 2009;15(4):196-201. doi:10.1159/000228930
36. Müller UJ, Sturm V, Voges J, Heinze HJ, Galazky I, Büntjen L, Heldmann M, Frodl T, Steiner J, Bogerts B. Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Alcohol Addiction -

- Safety and Clinical Long-term Results of a Pilot Trial. *Pharmacopsychiatry*. 2016 Jul;49(4):170-3. doi: 10.1055/s-0042-104507
37. Gonçalves-Ferreira A, do Couto FS, Rainha Campos A, Lucas Neto LP, Gonçalves-Ferreira D, Teixeira J. Deep Brain Stimulation for Refractory Cocaine Dependence. *Biol Psychiatry*. 2016;79(11):e87-e89. doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.023
 38. Chen L, Li N, Ge S, et al. Long-term results after deep brain stimulation of nucleus accumbens and the anterior limb of the internal capsule for preventing heroin relapse: An open-label pilot study. *Brain Stimul*. 2019;12(1):175-183.
 39. Lipsman N, Lozano AM. Targeting emotion circuits with deep brain stimulation in refractory anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(1):250-251. doi:10.1038/npp.2013.244
 40. Lipsman N, Lam E, Volpini M, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):285-294. doi:10.1016/S2215-0366(17)30076-7
 41. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, et al. Deep-brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S29.e1-S29.e10. doi:10.1016/j.wneu.2012.06.039
 42. Liu W, Zhan S, Li D, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory anorexia nervosa: A long-term follow-up study. *Brain Stimul*. 2020;13(3):643-649. doi:10.1016/j.brs.2020.02.004
 43. Sturm V, Fricke O, Bührle CP, et al. DBS in the basolateral amygdala improves symptoms of autism and related self-injurious behavior: a case report and hypothesis on the pathogenesis of the disorder. *Front Hum Neurosci*. 2013;6:341. Published 2013 Jan 21. doi:10.3389/fnhum.2012.00341
 44. Stocco A, Baizabal-Carvallo JF. Deep brain stimulation for severe secondary stereotypies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(9):1035-1036. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.06.019
 45. Segar DJ, Chodakiewitz YG, Torabi R, Cosgrove GR. Deep brain stimulation for the obsessive-compulsive and Tourette-like symptoms of Kleefstra syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015;38(6):E12. doi:10.3171/2015.3.FOCUS1528
 46. Corripio I, Sarró S, McKenna PJ, et al. Clinical Improvement in a Treatment-Resistant Patient With Schizophrenia Treated With Deep Brain Stimulation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(8):e69-e70. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.1049

47. Corripio I, Roldán A, Sarró S, et al. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: A pilot randomized cross-over clinical trial. *EBioMedicine*. 2020;51:102568. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.029
48. Wang Y, Zhang C, Zhang Y, et al. Habenula deep brain stimulation for intractable schizophrenia: a pilot study. *Neurosurg Focus*. 2020;49(1):E9. doi:10.3171/2020.4.FOCUS20174
49. Reznikov R, Hamani C. Posttraumatic Stress Disorder: Perspectives for the Use of Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation*. 2017 Jan;20(1):7-14. doi: 10.1111/ner.12551. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27992092; PMCID: PMC5247323
50. Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, Lunet N, Massano J. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Port*. 2014;27(3):372-382. doi:10.20344/amp.4928
51. Langevin JP, Koek RJ, Schwartz HN, et al. Deep Brain Stimulation of the Basolateral Amygdala for Treatment-Refractory Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016;79(10):e82-e84. doi:10.1016/j.biopsych.2015.09.003
52. Hamani C, Davidson B, Levitt A, et al. Patient With Posttraumatic Stress Disorder Successfully Treated With Deep Brain Stimulation of the Medial Prefrontal Cortex and Uncinate Fasciculus. *Biol Psychiatry*. 2020;88(11):e57-e59.
53. Saleh C, Fontaine D. Deep brain stimulation for psychiatric diseases: what are the risks?. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(5):33. doi:10.1007/s11920-015-0565-1
54. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1003-1008. doi:10.1136/jnnp-2013-306580

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 07.11.1996. u Zagrebu. 2015. godine završio sam školovanje u XV. gimnaziji u Zagrebu. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisao sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Studij prolazim s odličnim uspjehom, s prosjekom ocjena 4.93. U akademskoj godini 2015./2016. dobio sam Dekanovu nagradu za najboljeg studenta prve godine studija medicine. Za vrijeme studija obavljao sam ulogu demonstratora na kolegijima anatomije (2016/2017, 2018/2019, 2019/2020), patofiziologije (2018/2019) i kliničke propedeutike (2019/2020). Dugogodišnji sam dobitnik Stipendije Grada Zagreba. Sudjelovao sam u mnogim aktivnostima Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu i Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Za vrijeme studija bio sam na studentskoj praksi u sklopu Erasmus+ projekta u Oxfordu na Zavodu za kognitivnu neuroznanost u trajanju od 2 mjeseca. Engleski jezik čitam, pišem i govorim na C1 razini.