

НЕЙРОНАУКИ

# ВЫРВАТЬ ДЕПРЕССИЮ С КОРНЕМ

Электростимуляция  
глубинных структур  
головного мозга  
может вывести  
больного  
из тяжелого  
состояния  
депрессии

Андре Лозано и Хелен Мейберг



## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Примерно 17% жителей США хотя бы раз в жизни испытали состояние, которое психиатры называют «большим депрессивным эпизодом».
- Примерно 20% больных, страдающих депрессией, не помогает ни один из существующих методов лечения — от медикаментозной терапии до электросудорожной.
- Введение электродов в глубинные структуры мозга с последующей электростимуляцией — метод, широко используемый сегодня для снятия симптомов болезни Паркинсона, — апробируется на пациентах, не поддающихся лечению никакими другими методами.
- Идентификация специфических нейронных сетей, связанных с депрессией, позволяет вводить электроды в точно заданные структуры головного мозга.





ОБ АВТОРАХ

**Андре Лозано** (Andres M. Lozano) — профессор нейрохирургии, работающий в Торонтском университете. Специализируется на лечении больных с двигательными расстройствами.

**Хелен Мейберг** (Helen S. Mayberg) — профессор психиатрии, неврологии и радиологии Университета Эмори. Большинство ее работ связаны с идентификацией мозговых нейронных сетей, причастных к развитию депрессии.



# «МОЮ ТРЕВОГУ КАК РУКОЙ СНЯЛО!» —

воскликнула наша пациентка, женщина средних лет, страдающая глубокой депрессией. Она произнесла эти слова буквально через несколько секунд после того, как один из нас (Андре Лозано) осуществил электростимуляцию специфических глубинных структур ее головного мозга. Операция проводилась в 2003 г. в Западной больнице Торонто под местным наркозом, поэтому пациентка была в сознании и могла с нами разговаривать.

Мы увеличили силу тока и спросили, не изменилось ли что-нибудь в ее ощущениях, и она сравнила происходящее с ней с переходом из черно-белого мира в цветной. Как будто кто-то щелкнул выключателем, и ее настроение мгновенно поднялось.

Этот тест был первым в череде исследований, которые привели к разработке нового метода устранения депрессии — глубокой стимуляции мозга. Его уже применяют при некоторых других заболеваниях, например болезни Паркинсона. Новый подход к борьбе с депрессией жизненно необходим. Примерно 17% жителей США хотя бы раз в своей жизни испытали состояние, которое психиатры называют «большим депрессивным эпизодом»; а в любой данный момент времени клинической депрессией страдают 8% женщин и 5% мужчин. Это не просто преходящее состояние уныния, а длящийся не менее двух недель приступ,

характеризующийся несколькими симптомами, в первую очередь — утратой интереса к чему бы то ни было или чувства удовольствия практически от всех видов деятельности, подавленностью настроения, чувством собственной бесполезности и вины. Нередко у больного снижается аппетит, нарушается сон, он быстро утомляется или ощущает полный упадок сил. Уинстон Черчилль, страдавший депрессией, называл ее «черной собакой».

В состоянии депрессии больной может покончить с собой: по оценкам, это происходит в 15% случаев. Депрессия часто сопровождается развитием сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, приводит к уменьшению продолжительности жизни.

Доступные методы лечения — от психотерапии до приема антидепрессантов и электросудорожной терапии — большинству пациентов помогают. Но в 10–20% случаев врачи оказываются бессильными. Такие больные могут стать первыми добровольцами в испытаниях действия нового метода, когда будет получено разрешение на его применение.

Пока он протестирован на 200 больных по всему земному шару. Для операции необходимо просверлить крошечные отверстия в черепе и ввести через них электроды вглубь головного мозга. Они должны находиться там постоянно, так что этот метод никогда не будет первым, к которому прибегнут врачи при лечении впервые обратившихся к ним людей. Но он может стать спасительным для тех, кто испробовал все и чья участь — непрекращающаяся душевная боль.

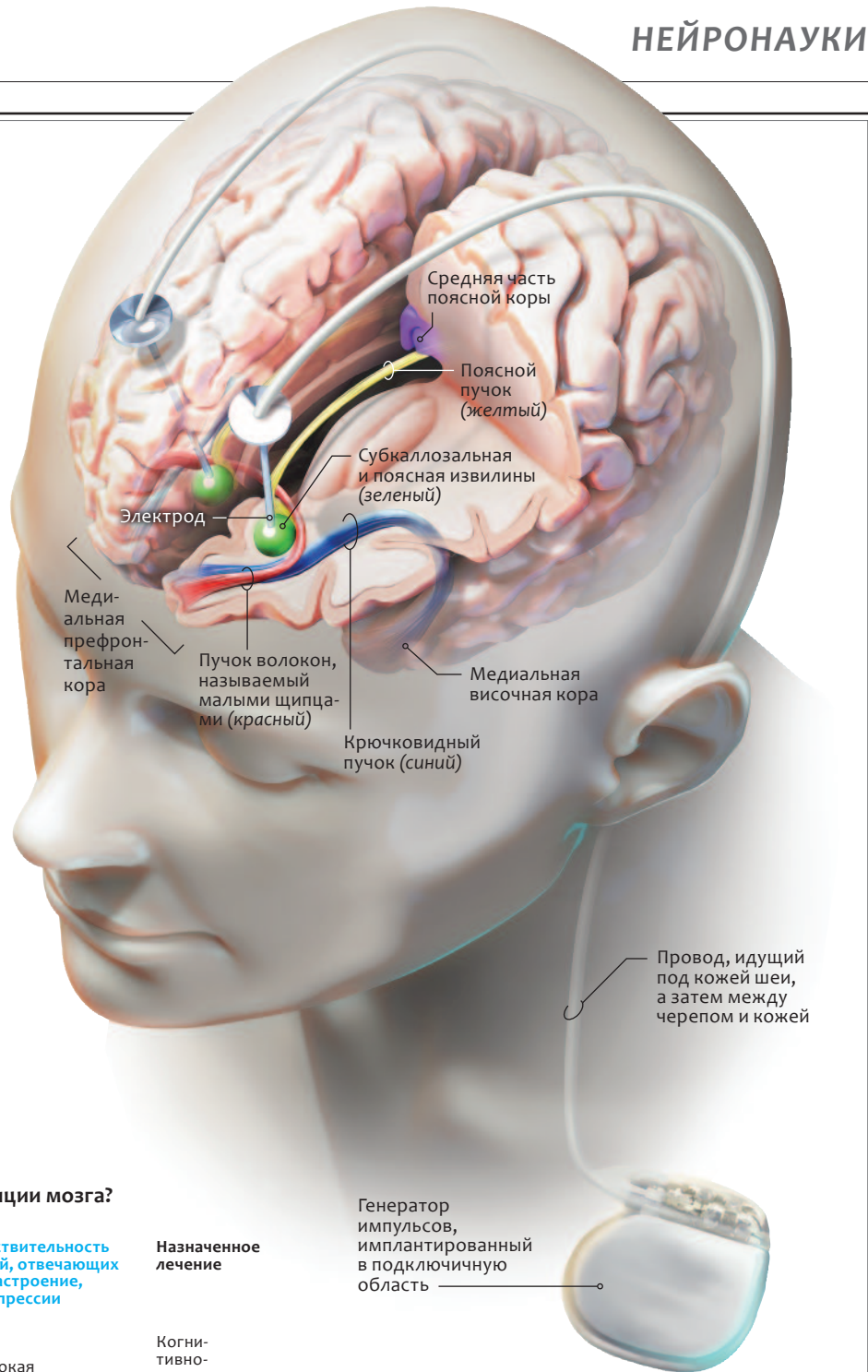
Как это работает

## ДАЙТЕ МОЗГУ ШАНС

Глубинная стимуляция головного мозга состоит в хирургическом введении электродов в специфические структуры головного мозга и пропускании через них импульсов электрического тока. У больных, страдающих депрессией, эти структуры не функционируют надлежащим образом. Их электрическая стимуляция восстанавливает работоспособность поврежденных нейронных сетей и мгновенно снимает симптомы депрессии.

### Мишень

Электроды располагают так, чтобы воздействие электрических импульсов распространялось на несколько взаимосвязанных частей головного мозга. Их помещают в области субкаллозальной и поясной извилин (зеленый), откуда идут нервные волокна, образующие сети, которые отвечают за память, принятие решений, эмоции. Некоторые из ветвей (красный и синий) простираются в медиальную префронтальную кору и медиальную височную кору (синий), другие (желтый) — в среднюю часть поясничной коры. Все эти связи нарушаются при депрессии.



### Кто выигрывает при стимуляции мозга?



Генератор импульсов, имплантированный в подключичную область

При депрессии нарушается работа специфических нейронных сетей. С помощью методов визуализации головного мозга можно установить, какие меры восстановления работоспособности наиболее пригодны в тех или иных ситуациях. Это могут быть когнитивно-поведенческая, медикаментозная или электродорожная терапия. Если ни одна из них не помогает, можно попробовать применить электростимуляцию глубинных структур головного мозга, пока находящуюся на завершающей стадии разработки.

SOURCES: "DEFINING CRITICAL WHITE MATTER PATHWAYS MEDIATING SUCCESSFUL SUBCALLOSAL CINGULATE BRAIN STIMULATION FOR TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION," BY PATRICIOLA POSSEET AL., IN BIOLOGICAL PSYCHIATRY, VOL. 76, NO. 12, DECEMBER 15, 2014 (Brain); "TARGETED ELECTRODE-BASED MODULATION OF NEURAL CIRCUITS FOR DEPRESSION," BY HELEN S. MAYBEEK, IN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, VOL. 119, NO. 4, APRIL 1, 2009 (Brain)

## Все дело в нейронных сетях

Операции, проведенной в 2003 г. в Торонто, предшествовали исследования одного из авторов статьи (Хелен Мейберг) по идентификации структур головного мозга, причастных к депрессии. К тому времени нейробиологи установили, что симптомы этого и других психических расстройств обусловлены нарушениями в работе специфических нейронных сетей. Тремор или мышечная ригидность при болезни Паркинсона связаны с неправильной работой сетей, контролирующей двигательную активность. Предпосылкой болезни Альцгеймера служит дисфункция нейронных сетей, опосредующих запоминание новых событий и сохранение в памяти старых. В начале 2000-х гг. были получены четкие указания на то, что в основе депрессии лежат отклонения в работе сетей, связанных с регуляцией настроения.

Сети формируются через соединение друг с другом определенных нейронов головного мозга, суммарное число которых равно 86 млрд. Каждый нейрон образует связи с тысячами других — как соседними, так и находящимися в совершенно иных частях центральной нервной системы. Какие именно нейроны составят сеть, зависит от генетических факторов, особенностей развития организма в ранний период, стрессовых воздействий. Дисфункция сетей, регулирующих настроение, по видимому, затрагивает многие структуры мозга. Но локализация мест их соединения остается для нейробиологов загадкой.

Начиная с середины 1990-х гг. Хелен Мейберг провела серию экспериментов для идентификации структур, отвечающих за регуляцию настроения. В них участвовали как здоровые добровольцы, так и люди, страдающие депрессией. С помощью одного из методов визуализации головного мозга, а именно позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), были выявлены структуры, активность которых заметно изменялась, когда у пациента ухудшалось настроение. При депрессии наблюдалось усиление кровотока (он служит индикатором активности клеток головного мозга) в одной из структур в центральной части мозга. В отличие от этого активность структур, отвечающих за мотивацию, энергичность и организаторские способности, снижалась.

Область на сканограмме, иллюстрирующая наивысшую активность, соответствовала области субкаллозальной и поясной извилин в центральной части мозга, получившей название поля Бродмана 25 в честь известного немецкого невролога, который в начале XX в. составил карты цитоархитектонических полей на поверхностях больших полушарий мозга человека. Мейберг обнаружила также, что активность фронтальной коры уменьшается пропорционально глубине депрессии.

Во второй серии экспериментов, проведенных Мейберг, больные получали антидепрессанты в течение нескольких недель, а затем проходили ПЭТ-сканирование. Улучшение психического состояния сопровождалось уменьшением активности поля Бродмана 25 и повышением активности фронтальной коры. Изменения наблюдались и в других областях, но были выражены гораздо менее отчетливо, что указывает на ключевую роль поля Бродмана 25 в регуляции настроения.

Последнее посылает и принимает сигналы от множества других важных частей головного мозга — глазничного и медиального участков фронтальной коры, гипоталамуса, прилежащего ядра, миндалины и гиппокампа, периаквадуктальной области, дорсального шва. Все они участвуют в регуляции основных форм и характере

## Уже через несколько мгновений после начала электростимуляции пациент почувствовал, как исчезает душевная боль и поднимается настроение

ристик поведения человека, в том числе смены циклов сна и бодрствования, мотивации, ответа на осознаваемую опасность, способности использовать прошлый опыт для прогнозирования будущих событий, кратковременной памяти, и все нарушается при депрессии. Из этого Мейберг заключила, что, стимулируя соответствующие нейроны электрическим током, возможно, удастся устранить негативные симптомы.

## Мозговая хирургия при депрессии

К 2000 г. метод глубинной стимуляции специфических структур головного мозга был одобрен к применению для лечения болезни Паркинсона и еще одного патологического состояния — эссенциального тремора. Сегодня более 100 тыс. больных по всему земному шару прошли через эту процедуру и получили существенное облегчение. Хирургическая сторона дела при лечении данным методом депрессии идентична, больные же отбираются по принципу соответствия критериям, которым удовлетворяла и наша первая пациентка: они были больны в течение как минимум пяти лет без всяких признаков улучшения состояния на фоне приема четырех разных типов антидепрессантов, и им не помогла электросудорожная терапия.

Глубинная стимуляция — это не просто иная форма электросудорожной терапии, которая вызывает контролируемые генерализованные



судороги; при этом пациент находится под наркозом во время сеансов, повторяемых в течение нескольких недель. В рамках новой технологии посылаются слабые электрические импульсы в строго определенную структуру головного мозга, которая сообщается со многими другими участками, имеющими отношение к развитию депрессии. При имплантации электродов и импульсации пациент находится в сознании.

Нашу первую операцию в Торонто мы проводили под контролем МРТ, которая указывала то место в области субкаллозальной извилины, куда нужно было ввести электрод. Голову пациента жестко фиксировали, а затем просверливали в черепе крошечные отверстия для электродов. Ни анестезирующих, ни седативных средств не применялось.

При участии Уильяма Хатчисона (William D. Hutchison) и Джонатана Достровски (Jonathan O. Dostrovsky), нейрофизиологов из Западной больницы Торонто, мы вначале регистрировали активность нейронов в области субкаллозальной и поясной извилин, чтобы проверить их работоспособность. Основываясь на результатах МРТ-сканирования, проведенного ранее, мы полагали, что именно эти области должны участвовать в переработке эмоционально окрашенной информации. С помощью микроэлектрода толщиной на конце с человеческий волос можно было напрямую измерить активность целевых нейронов.

В ходе опыта мы предъявляли большой фотографии с различными сценками как позитивного характера, так и негативного. Обнаружилось, что активность нейронов существенно повышалась, если пациентка рассматривала фотографии с печальными или пугающими сюжетами; на фотографии с содержанием веселого или нейтрального характера никакой реакции не было.

Затем мы ввели стимулирующие электроды в поле Бродмана 25 в правое и левое полушария. Буквально через несколько секунд после начала стимуляции пациент почувствовал ослабление душевной боли и эмоционального напряжения. Эффект был наиболее выражен после первой стимуляции. При последующих он тоже возникал, но был более слабым. Если стимуляцию проводили в течение нескольких дней или недель, то эффект закреплялся на длительный срок. Как показал опыт наших коллег и наш собственный, очень важно, чтобы электроды находились в правильной позиции и величина стимулирующих импульсов не менялась.

В результате длительных наблюдений Патрицио Рива-Поссе (Patricio Riva-Posse) и Ки Сын Чхве (Ki Sueng Choi), оба работавшие в лаборатории Мейберг в Университете Эмори, усовершенствовали метод визуализации структур головного мозга, что позволяло точнее локализовать целевые пучки нейронов в поле Бродмана 25 и приводило к быстрой результату и длительному эффекту.

После введения электродов и фиксации их на черепе под кожу в подключичной области имплантировали генератор импульсов, аналогичный кардиостимулятору, который посылал 130 импульсов в секунду. В выборе режима мы руководствовались опытом лечения болезни Паркинсона, и оказалось, что он оптимален для нашего случая.

Закончив все манипуляции, врач с помощью ручного беспроводного пульта устанавливал режим работы, свой для каждого пациента. По нашему опыту, если все сделано правильно, никакой дополнительной настройки после этого не требуется. Вмешательство может понадобиться только в том случае, если стандартная процедура по каким-то причинам не дает результата или если возникает необходимость ускорить процесс. Батарейки электростимулятора следует заменять или перезаряжать раз в каждые три года.

### Сдержанный оптимизм

Как показывает наш опыт, симптомы депрессии полностью исчезают не у всех пациентов. Клинически значимая реакция — уменьшение выраженности депрессии, измеряемой по определенной шкале, на 50% и более — в разных больницах наблюдается у неодинакового числа больных и варьирует от 40 до 70% за шестимесячный период. Такая вариабельность может быть связана с не преодоленной до сих пор неопределенностью в оценке выраженности симптомов и интерпретации результатов сканирования головного мозга при выборе пациентов для глубокой электростимуляции.

Стоит обратить внимание на одно не давнее результатов испытание, проведенное группой исследователей из компании *St. Jude Medical*, базирующейся в Сент-Поле, штат Миннесота. В 2013 г. они решили не набирать новых пациентов, хотя те, кому уже были трансплантированы электроды, продолжили лечение. Дело было не в появлении каких-либо проблем с безопасностью. Просто затребованные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США результаты показали, что симптомы у пациентов с имплантированными стимуляторами не слишком отличались от показываемых теми, у кого электроды были отключены. Сейчас исследователи, готовившие и проводившие испытание, пытаются изменить методологию эксперимента, надеясь на то, что это приведет к успеху.

Причины расхождений в результатах, получаемых разными группами нейрофизиологов, до конца не установлены. Возможно, это связано с вариабельностью критериев отбора пациентов: у некоторых из них помимо депрессии могли быть и другие психические расстройства. Нельзя исключать и различия в методике подготовки и проведения самой процедуры — выборе места расположения

электродов и режиме стимуляции. Мощными положительными факторами могли быть и твердая уверенность некоторых пациентов в результативности терапии (своего рода эффект плацебо) или поддержка других членов группы. Некоторые предположения со временем отпали — влияние терапии было вполне реальным: пациентам становилось хуже, когда стимуляцию прекращали или когда напряжение на генераторе импульсов падало, и их состояние улучшалось, когда прежний режим восстанавливали. Эффект плацебо или психологические факторы были ни при чем.

В клиниках Атланты, Хановера (штат Нью-Гэмпшир) и Торонто проводятся исследования, которые помогут ответить на вопрос, на что в реальности способна новая методика. Тем временем продолжают совершенствоваться техника имплантации электродов, оптимизация режима стимуляции, оценка краткосрочного и долгосрочного ее эффектов.

Нейрофизиологи пробуют воздействовать и на другие нейронные сети головного мозга; не исключено, что у разных пациентов оптимальными могут быть разные сети. Фелькер Кенен (Velker Coenen) и Томас Шлепфер (Thomas Schlöpfer) из Боннского университета в Германии получили быстрый эффект, стимулируя медиальный пучок переднего мозга. Другими потенциальными мишенями признаны вентральное полосатое тело, передняя ножка внутренней капсулы, внутренняя ножка таламуса и поводок.

Тестирование различных структур головного мозга, потенциально причастных к развитию депрессии, позволит выбирать мишени, оптимальные для устранения специфических симптомов, — именно так поступают при электростимуляции в случае болезни Паркинсона. Симптомы депрессии весьма разнообразны и встречаются в разных комбинациях, что находит отражение в сканнограммах головного мозга. Идентификация областей аномальной активности уже помогла при принятии решений относительно способа лечения — будет ли это когнитивно-поведенческая терапия или медикаментозная. Аналогичную помощь может оказать визуализация головного мозга и при выборе оптимальных мишеней для глубокой электростимуляции.

Прогресс в этой области невозможен без исследования фундаментальных основ воздействия электростимуляции на функционирование головного мозга. Антидепрессивный эффект может сохраняться в течение многих дней и даже недель после прекращения длительной стимуляции благодаря нейропластичности головного мозга. Опыты на грызунах показали, что глубокая стимуляция изменяет активность обширных областей нейронных сетей и может инициировать образование новых нейронов в гиппокампе. Это важно как для

формирования новых следов памяти, так и для устранения симптомов депрессии. Но если перерыв в терапии длится слишком долго, симптомы возвращаются. Значит, благоприятные изменения в головном мозге преходящи.

Возможность контролировать работу нейронных сетей с помощью глубокой стимуляции навела на мысль попробовать применить эту методику для лечения других психических расстройств — маниакально-депрессивного психоза и обсессивно-компульсивного расстройства личности, синдрома Туретта, алкогольной и наркотической зависимости.

Один из нас (Андре Лозано) недавно применил электростимуляцию области субкаллозальной и поясной извилин для облегчения состояния больных, страдающих тяжелой формой хронической анорексии. У некоторых из пациентов, живущих с такой патологией уже более десяти лет, исчезли симптомы депрессии, тревожность, навязчивость. Они стали меньше думать о еде, прибавили в весе, смогли участвовать в терапевтических программах. Примерно у половины из 18 пациентов состояние улучшилось настолько, что они вернулись к обычному образу жизни.

Глубокое изучение процессов, протекающих в головном мозге в норме и при различных патологиях, позволит проводить глубинную электростимуляцию с беспрецедентной точностью, облегчая состояние потерявших надежду людей, которых безуспешно лечили всеми доступными средствами. В круг таких людей попадают и те, кто страдает депрессией, и пациенты с болезнью Альцгеймера, и многие другие. ■

*Перевод: Н.Н. Шафрановская*

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Джордж М. Чудеса магнитотерапии // ВМН, №12, 2003.
- Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. Andres M. Lozano and Nir Lipsman in *Neuron*, Vol. 77, No. 3, pages 406–424; February 6, 2013.
- The Brain Reward Circuitry in Mood Disorders. Scott J. Russo and Eric J. Nestler in *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 14, pages 609–625; September 2013.
- Выступление Хелен Мейберг, посвященное глубокой стимуляции головного мозга при депрессии, см. по адресу: [ScientificAmerican.com/feb2015/dbs](http://ScientificAmerican.com/feb2015/dbs)