

現在の展望

うつ病に対する脳深部刺激

マーティン・フィギー¹・パトリシオ・リヴァ・ポッセ²・チェ・ギスン¹・ルシア・ベダーソン¹・ヘレン・S・メイバーク¹・ブライアン・H・コペル¹

/ オンライン公開: 2022
年 7 月 11 日

受理日: 2022 年 6 月 28
日

© The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2022

抽象的な

脳深部刺激は、治療抵抗性うつ病 (TRD) の治療選択肢として広く研究されています。異なる標的にわたる DBS は、以前は難治性だった慢性うつ病患者において平均 60% の奏効率と関連しています。ただし、反応率は患者間および研究間で大きく異なるため、多くの場合、刺激パラメータの最適化に大規模な試行錯誤が必要になります。トラクトグラフィ画像からの新たな証拠は、コンビナを標的とすることを示唆しています

DBSに対する意味のある抗うつ薬の反応には、特定の灰白質領域ではなく白質路の領域が必要です。この記事では、TRD に対するさまざまな DBS ターゲットの有効性、その治療効果にどのネットワークが関与しているか、そしてこの情報を個々の患者に対する DBS のターゲティングとプログラミングを改善するためにどのように使用できるかをレビューします。また、これらの DBS ネットワークの発見を適応刺激と最適な試験デザインの開発に統合する方法についても説明します。

キーワード 脳深部刺激・うつ病・治療抵抗性うつ病・神経刺激・神経調節

導入

大うつ病性障害 (MDD) は、重大な職業的、社会的、身体的障害に関連する、最も重度で無力化する精神障害の 1 つです。うつ病は世界中で障害の主な原因であり、世界中で 3 億人以上が罹患しており、米国の生涯有病率は 20.6% [1、2]。たくさんのご褒美がある中、MDD に対して現在利用可能な治療法では、患者の 10 ~ 30% が標準的な介入に抵抗性であると推定されています。3、4]。治療不応性うつ病 (TRD) に対する新しい戦略は、主に非セロトニン作動性薬物標的とさまざまな局所脳刺激技術に焦点を当ててきました。利用可能な抗うつ薬のいずれにも反応しなかった患者

電気けいれん療法や脳深部刺激療法 (DBS) などの治療法は、現在、実験的試験の範囲でのみ提供されています。

TRD 患者の可能な治療法としての DBS の最初の探求は、

運動障害とうつ病に關与する神経回路の理解が進んだ。うつ病性障害に固有の症状の多様性と、これらの症状の根底にある推定上の回路異常は、TRD における DBS の対象として考慮されているさまざまなターゲットに反映されています。選択されたターゲットは主に、MDD の 2 つの主要な診断基準、ネガティブな感情と快感消失の基礎となる回路に関連しています。負の影響の根底にある回路に関連する標的には、梁下帯状皮質 (SCC) および外側手綱核 (LHb) が含まれます。無快感および報酬経路に関連する標的には、腹側被膜および腹側線条体 (vALIC および VC/VS)、内側前脳束 (MFB)、および下視床脚 (ITP) が含まれます。このレビューは、TRD におけるこれらの DBS 標的の現在の有効性を、その根底にある治療ネットワークに特に焦点を当てて要約することを目的としています。

メソッド

2022 年 6 月までの電子検索は、「脳深部刺激」、「DBS」、「うつ病」、「治療抵抗性うつ病」、「TRD」のキーワードと関連する MeSH 用語を使用して完了しました。研究には臨床も含まれていました

TRD患者に慢性的な脳深部刺激を適用する。入手可能な文献に限られているため、このレビューには症例報告、非盲検試験、およびランダム化臨床試験が含まれています。

□ マーティン・フィギー
martijn.fgee@mssm.edu

¹ 米国ニューヨーク州マウントサイナイのアイカーン医科大学、高度回路治療のためのナッシュファミリーセンター

² 米国ジョージア州エモリー大学医学部精神医学・行動科学科

1230 M.フィギーら。

解剖学的標的の位置とネットワーク接続を説明するために、MRI 脳スライス上の活性化された標的領域と白質路を示す図を生成しました。白質活性化プロファイルと DBS tar ICBM 2009b Nlin 非対称空間 (0.5×0.5×0.5 mm) に表示されました³ 解決)。以前に報告された解剖学的位置に基づいて、半径 2.5 mm のボールが DBS ターゲット位置に生成されました [5–9]。Lead DBS ソフトウェアからの標準的なグループ コネクトーム拡散トラクトグラフィ データ (www.lead-dbs.org) 次に、各ターゲットから接続プロファイルを生成するために使用されました [10–12]。

結果

最初の検索で関連性のない重複論文がスクリーニングされた後、合計 405 人の患者を含む 38 件の研究がレビューされました。最も一般的なターゲットは SCC (N=216)、その後には vALIC または VC/VS (N=85)、MFB (N=54)、LHb (N=11)、および ITP (N=1)。同じコホートを使用して複数の研究が報告されている場合、合計は最大のコホートと最長の追跡調査を行った研究を使用して計算されます。収集されたデータの概要を表に示します。1。レビューされたすべての DBS ターゲットの概要については、図を参照してください。1。

1 つを除くすべての主要評価項目 [13] レビューされた研究は次のいずれかでした: HDRS-17、HDRS 24、HDRS-28、および MADRS [14、15]。HDRSを使用した研究では、ベースラインと比較してHDRSスコアが50%以上減少した患者を寛解者と定義し、HDRSスコアが8未満を達成した患者を寛解者と定義した。MADRSを用いた研究では、ベースラインと比較してMADRSスコアが40%以上減少した患者を寛解者と定義し、MADRSスコア10以下を達成した患者を寛解者と定義した(これに対する例外は表に記載) 1)。

DBS の副作用は、刺激または移植に明確に関連するか、関連する可能性があるかどうかによって分類されます。これらの有害事象は、手術関連、デバイス関連、または刺激関連にさらに分類されます。有害作用の詳細な概要はターゲットごとに示され、有害事象の概要は表に示されます。2。

梁下帯状皮質

目標の根拠

梁下帯状皮質 (SCC) は、TRD に対する DBS の適用において研究された最初のターゲットでした。大量の機能画像文献に基づいて、この領域は推定上の気分調節回路内の重要なノードであると考えられていました。SCC は、ネガティブな気分状態の規制に関連付けられています。この

領域の活動は、悲しい気分を引き起こすと増加します。16]、抗うつ薬介入に反応して減少[16–20]。SCC は、内側前頭前野、帯状皮質、側坐核、前視床、その他の皮質下領域への相互経路による感情と動機の処理 [6]。SCC はまた、非侵襲性の神経調節のための抗うつ薬の標的と機能的に関連しています。21]。最終的に、この標的は、うつ病に蔓延する否定的な気分の根底にあるネットワークを遮断することを目的として選択されました。22] (イチジク。2)。

研究

MaybergらによってTRDに対するDBSの最初の非盲検試験が実施された。6 か月後の奏効率 (RS) が 66%、寛解 (RM) 率が 33% で、その安全性と有効性が実証されました。5]。この元のコホート (N=6) は Lozano らによって拡張されました (N=20) 1 年後に同様の有効性を示した人 (RS=55%、RM=35%) [23]、3 年の追跡調査でさらに改善 (RS=60%、RM =40%) [24]。これらの初期結果は、同等の反応とレミスを示す多くの追加の非盲検試験で再現されました。

イオン率 [22、25]。

TRD に対する SCC DBS の最初の無作為化単盲検研究で、Holtzheimer らは、盲目的に刺激を中止してから約 2 週間以内に、抑うつ症状や自殺念慮の増加を含む臨床症状が再発したと報告する [26]。したがって、最初の 3 人の患者の後に盲目的中止は中止されました。非盲検段階の結果は、以前の研究の結果を裏付けており、2 年後の有意な奏効率と寛解率 (RS: 100%、RM: 92%) を示しています。刺激中止後に観察された再発をさらに調査するために、Puidgemont らは、以前の研究で SCC DBS の反応者として分類された研究対象患者 [25]。6 か月の時点で奏効者と特定された患者は、6 か月の二重盲検クロスオーバー期間に入りました。結果は、患者 5 人中 3 人が治療中止中に再発したことを示し、さらに活性型 SCC DBS の直接的な治療効果を示しています。27]。

TRD 研究としてはこれまでで最大の DBS であるアボット社 (旧名セント・ジュード・メディカル社) が後援した BROADEN 試験は、230 名の患者を対象とした 6 ヶ月の二重盲検偽対照試験で構成されていたが、90 名の患者が移植され報告された [28]。主要エンドポイントの後も非盲検刺激を継続しました。6か月の主要エンドポイントでの結果は、実薬群と偽薬群の間に有意な差はなく、両群とも反応率が低かった(20%対17%)。しかし、患者を継続的に観察すると、12か月 (RS: 29%、RM: 14%) から24か月 (RS: 49%、RM: 26%) までの有意な奏効率と寛解率が示されました。それに関わらず、研究前に設定された主要評価項目を達成する可能性が低いいため、研究は中間点 (計画患者 230人中90人) でスポンサーによって中止された。回帰分析により、

対象となる親の研究 フォローアップ 年 研究の種類 参加者 フォローアップ(月)
 SCC 奏効率 寛解率 一次対策

メイバーグら 2005年 オープンラベル N=5 6 66.0% 33.0% HDRS Lozano 他 2008 オープンラベル N=20 12 55.0% 35.0% HDRS Kennedy 他 2011 オープンラベル N=20 42 60.0% 40.0% HDRS アイバー・デュラン 他 2021 オープンラベル N=17 60 58.9% 35.5% HDRS Puigdemont 他 2015 二重盲検 N=5 6 該当なし 該当なし HDRS ロサーノら 2012年 オープンラベル N=21 12 29.0% N/A HDRS ホルツハイマーら 2012 シングルブラインド N=17 24 58.0% 11.0% HDRS ホルツハイマーら 2017 ダブルブラインド N=90 24 49.0% 26.0% MADRS Riva-Posse 他 2018 オープンラベル N=11 12 81.8% 54.5% HDRS エイタンら 2018 ダブルブラインド N=9 12 N/A N/A MADRS ラマスブラ 2017 ダブルブラインド N=4 9 50.0% N/A HDRS ラマスブラ 2020 ダブルブラインド N=22 12 50.0% 27.0% HDRS コンロイら。 2021 ダブルブラインド N=5 36 20% 20% HDRS

合計* N=216 51.1% 31.5% LHB

サルトリウスら 2010 年のケーススタディ N=1 14 100.0% 100.0% HDRS ケイニングら2013年 オープンラベル N=2 該当なし 100.0% 100.0% HDRS ワンら。 2021 オープンラベル N=1 3 100.0% 0% HDRS 張ら2022 オープンラベル N=7 1-12 42.9% 14.3% HDRS

合計* N=11 85.7% 53.6% VC/VS

マローンら。 2009年 オープンラベル N=15 6 53.3% 40.0% HDRS ベワーニックら 2009年 オープンラベル N=10 12 48.6% 50.0% HDRS Bewernick 他 2012 オープンラベル N=11 24 48.4% 45.5% HDRS ミレットら。 2014年 オープンラベル N=4 14 75.0% 25.0% HDRS ドハティら 2015 ダブルブラインド N=30 24 23.3% 23.3% MADRS

バークフェルドら 2016 ダブルブラインド N=25 13 40.0% 20.0% HDRS Van der Wal 他 2020 オープンラベル

N=18 24 44.4% 27.8% HDRS 合計* N=85 48.0% 30.8% MFB

シュレープファーら 2013年 オープンラベル N=7 3 85.7% 57.1% MADRS Bewernick 他 2017 オープンラベル N=8 12 75.0% 50.0% MADRS ベワーニックら 2018 オープンラベル N=21 60 72.7% 72.7% MADRS フェノイら。 2016 シングルブラインド N=6 1 週間 50.0% N/A MADRS Fenoy et al 2018 シングルブラインド N=6 12 66.0% 50.0% MADRS サニら 2017 年のケーススタディ N=1 6 100.0% 100.0% ペイントイン コーネンら 2019 ダブルブラインド N=16 12 100.0% 62.5% MADRS デビッドソンら。 2020 年のケーススタディ N=2 6 0% 0% HDRS

合計* N=53 68.7% 56.0% ETC

ジミネスら 2005 年のケーススタディ N=1 24 100.0% 100.0% HDRS 比較

MFB 対 VC/VS ブロムシュテットら 2017 年のケーススタディ N=1 36 N/A N/A HDRS VC/VS レイメーカーズら 2017 ダブルブラインド N=7 >5 85.7% 71.4% HDRS 対 ITP N=7 >3 57.1% 14.3%

*同じコホートを使用して複数の研究が報告されている場合、平均は最大のコホートと最長の追跡調査を行った研究を使用して計算されます。

1232 M.フィギーら。表2 有害事象

対象となる親の研究 フォローアップ 年 AE 数 AE 患者数 自殺
 SCC 重篤な有害事象による自殺未遂

メイバーグら 2005 40 NR 1 1 0 ロザノ他 2008 該当なし 7 該当なし 0 0 ケネディ他 2011 該当なし N/A 該当なし 2
 プチデモンら 2012 該当なし 5 該当なし 1 該当なし

Puigdemont 他 2015 N/A 6 N/A 1 N/A ロサーノら 2012 68 該当なし 10 1 1 ホルツハイマーら 2012 34 該当なし
 該当なし 2 0 ホルツハイマーら 2017 299 該当なし 61 4 2 Riva-Posse 他 2018 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし
 エイタンら 2018 40 該当なし 1 1 該当なし ラマスブラ 2017 該当なし 3 該当なし 該当なし 該当なし LHB

サルトリウスら 2010 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし ケイニングら2013 該当なし 該当なし 該当なし

該当なし 該当なし PFC

コペルら 2011 該当なし 該当なし 2 0 0 ナハスら 2010 5 該当なし 該当なし 0 0 ウィリアムズ 他 2016 N/A N/A 5

N/A N/A VC/VS

マローンら。2009 該当なし 6 25 該当なし 該当なし ベワーニクから 2009 48 N/A N/A 1 1 Bewernick 他 2012 59

N/A N/A 1 1 ミレットら 2014 13 該当なし 該当なし 1 該当なし ドハティら 2015 71 該当なし 該当なし 4 1 バーグフェルドら 2016 187 該当なし 該当なし 5 該当なし MFB

シュレープファーら 2013 46 N/A 1 N/A N/A Bewernick 他 2017 130 N/A 1 N/A N/A ベワーニクから 2018 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし フェノイら。2016 N/A 6 N/A N/A N/A Fenoy 他 2018 N/A 6 N/A N/A N/A サニら 2017 該当なし 6 該当なし 該当なし 該当なし コーネンら 2019 302 54 5 1 0

等

ジミネスら 2005 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし 比較

MFB 対 VC/VS ブロンステットら 2017 N/A N/A N/A N/A N/A ITP 対 VC/VS レイメーカーズら 2017 144 該当なし 該当なし 1 2

期間は 12 年であり、これは患者の平均のほぼ 2 倍でした。

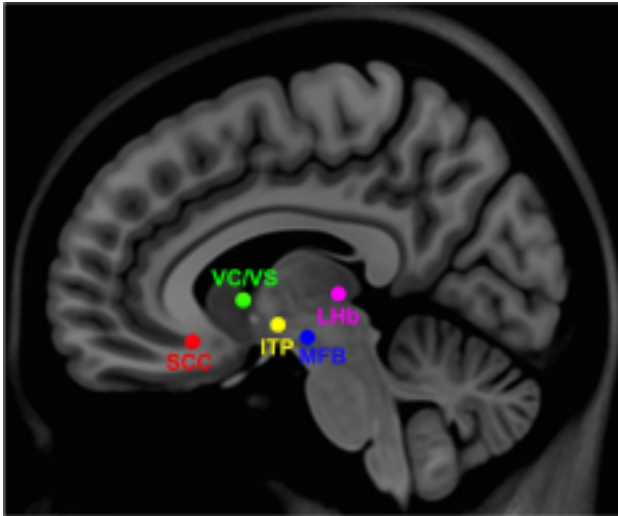
最初の 12 か月と比較した 12 か月から 24 か月間の改善は、最初の 12 か月の研究プロトコルでは許容されなかった刺激の変化、つまりアクティブな接触と電流の変化に起因していました。遅延したが最終的にサスペンドが発生したことに対する、もっともらしいが証明されていない説明

応答率の低下が病気の慢性化を引き起こしました。注目すべきことに、これらの患者の現在のうつ病エピソードの平均

以前に発表された研究では、臨床的に重要な抗うつ効果の時間経過には、現疾患の慢性性を考慮する必要があるという検証可能な仮説が提起されています。入手可能なデータによるさらなる裏付け [28]、DBS ターゲティングの精度と一貫性も仮定されています。患者間で電極を配置する肉眼的解剖学的位置に大きな差はなかったが、リード線の軌道の角度は制御されていなかった

1 3

うつ病に対する脳深部刺激 1233



トラクトグラフィーにより、SCCに対する臨床反応が明らかになった

DBS は、以下の組み合わせに対する直接的な影響によって媒介されました。

SCC 領域を通過する 4 つのファイバーバンドル。応答する彼らは、以下を含む刺激された繊維の共通マップを共有しました。

両側小鉗子、両側帯状束、背側前中帯状皮質と内側枝

鉤状束。これらの遡及的結果を考慮して、Riva 氏は次のように述べています。

ポッセら。個人を使用することの有用性をテストしようとしたグループ「コネクトーム」に基づく高度なトラクトグラフィーマップ

将来を見据えて特定するための過去の対応者の青写真」新しいコホートにおける SCC DBS 手術ターゲット (N=11) [29]

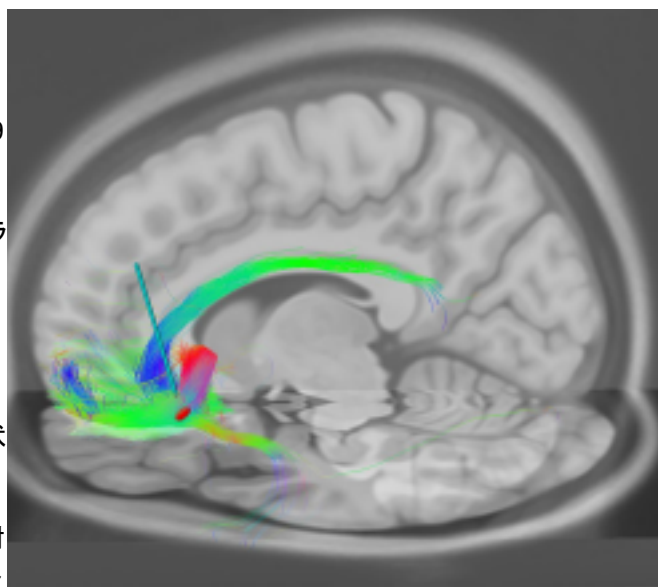
この非盲検試験では、慢性刺激のための接触は術前の確定的トラクトグラと照合することによって選択される phy マップから術後の確率的トラクトグラフィー マップへ科目ごとに。すべての患者が双方向接触者であった場合 4 つのバンドルのブループリントと一致する有効化されたシグニフ 反応と寛解率が低く、大きな反応率と寛解率が観察された直接相関していることが示唆されています。6]。

TRDに対するSCC DBSにおける最適な臨床反応を媒介する特定の白質路の組み合わせと位置を定義するために、Riva Posseらは、以前に移植されたコホートに対して遡及的分析を実施した。26]。個別のアクティベーション ボリュームと確率論の使用

図1 すべての抗うつ薬 DBS ターゲットの位置

これは、異なる通過および/または接続された白質繊維が継続的な刺激によって影響を受けたことを意味する可能性があります。最近の研究では、SCC DBS の最大の臨床効果は、従来の灰白質のランドマークによって定義される刺激の解剖学的位置ではなく、影響を受ける特定の白質路と

図2 SCC刺激位置
(左パネル)とトラクトグラフィー
ターゲットからの接続の数
(右パネル)



6か月後(RS:72.7%、RM:54.5%)と12か月後(RS:81.9%、RM:54.5%)。これらの結果は、転帰を大幅に改善する可能性を秘めた、個別化された患者固有の決定論的トラクトグラフィーターゲットングに対するグループ確率論的トラクトグラフィーの青写真の有用性を裏付けています。6か月および12か月のSCC DBSを受けた19人のTRD患者の独立コホートのその後の遡及的分析[30]では、似ていますが同一ではないアプローチが使用されていました。元の研究よりも反応率が低いこの患者グループ(RS:47.4% vs 81.9%)では、4つの束のうちの1つである帯状部の活性化のみが6か月後の反応と相関しており、小鉗子の活性化は反応と相関していました。反応と負の相関がある。17人のTRD患者(RS:58.9%、RM:35.5%)を対象とした別の後ろ向き研究では、鉗子の活性化が発見されました。

13

1234 M.フィギーら。

[31]。

一般に、TRDに対するSCC DBSの研究では固定周波数(130 Hz)とパルス幅(90 μ s)が使用されますが、3つの研究は、さまざまな刺激パラメーターの効果をテストするために特別に設計されました[32–34]。最初の研究[33]は、4人の患者を対象に、異なる刺激周波数(0 ~ 185 Hz)と異なるパルス幅(0 ~ 450 μ s)をテストしました。周波数の影響は見られませんでした、より長いパルス幅(270~450 μ s)を使用した刺激はうつ病を軽減し、幸福な気分を最大化しましたが、不安や不眠症の副作用もより長いパルス幅に関連していました。2番目の研究[32]高(130 Hz)バージョン間の違いを評価しました

二重盲検、無作為化13か月クロスオーバー研究における低周波数(20 Hz)の測定。6か月時点ではグループ間の有意な差は観察されませんでした、12か月時点ではうつ病スコアは低頻度グループよりも高頻度グループでより改善しました。3番目の研究[34]ベンには違いが見つかりませんでした

短いパルス幅(90 μ s)と長いパルス幅(210 ~ 450 μ s) SCC DBS の間の影響。残念ながら、これらの研究ではパラメータ設定の変化によって異なる影響を受ける白質繊維をモデル化したものではありませんでした。

うつ病の病態生理学は半球全体で非対称であり、左側の反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)は両側のrTMSよりもうつ病に対して効果的である可能性があるという兆候があります[35]。2つの研究では、片側性SCC DBSと両側性SCC DBSの影響について報告しています[36、37]。5人の患者を対象としたある研究では、これらの患者のうち3人は左片側DBSのみで抗うつ効果があったが、右片側DBSは効果がなかった[36]。他の2人の患者には、左また

は右のいずれかの刺激で何らかの効果が得られました。この研究は、左SCC DBSのより強力な抗うつ効果を示唆しているかもしれないが、ある患者を対象とした別の研究では、右側刺激ではうつ病が寛解したが、左側または両側刺激では寛解しなかったと報告している[37]。この患者のDTI分析では、有効な右側のターゲットのみが左右の内側OFCに接続していることが示され、効果的な刺激には依然として両側性回路の関与が必要である可能性があることが示唆されました。

有害事象

SCCを対象とした研究では、合計481件の有害事象が報告された。手術に関連する最も一般的なSAEは、一過性の感染、発作、術後の痛みでした。最も一般的なデバイス関連の有害事象には、内部パルス発生器(IPG)または延長ケーブル周囲の痛みや不快感、延長/電極の破損、または脱落が含まれます。最も一般的に報告された刺激関連の有害事象は、うつ病、不安症、睡眠障害の増加でした。刺激関連のSAEは、ほとんどが一時的なものであるか、パラメーター調整によって解決できました。

SCC DBSの後、自殺未遂が12件、自殺者が6件発生しました。(テーブル2)。

外側手綱核

目標の根拠

側手綱(LHb)は、前脳と、中脳および後脳のモノアミン作動性システム間の伝達を仲介する視床上構造です[38、

39]。LHb は、動物と人間の両方の研究でネガティブな気分状態に関与していると考えられています。うつ病の学習性無力感モデルを調べた動物研究では、これが顕著な LHb代謝亢進と関連していることが証明されています。40、41]。人間では、トリプトファン（セロトニン前駆体）が枯渇すると、抑うつ気分の症状が生じ、LHb への血流が増加します。これは、うつ病のモノアミン仮説におけるこの領域の役割を裏付けるものです [42]。さらに、LHb 量の減少は MDD 患者で選択的に観察され、他の精神病理学では観察されません [43]。動物うつ病モデルの機能研究からの洞察によると、LHbは淡蒼球(GPi)、視床下部外側野(LHA)、室傍核(PVN)、外側視索前野(LPO)、腹側淡蒼球(VP)、外側中隔などの構造から入力を受け取っていることが示されています。(LS)、NAc、および対角帯核(DBN) [44]。

研究

LHb を対象としたケーススタディ [45] は、TRD 患者のうつ

病が 12 か月間刺激を受け、最終的に追跡調査を行った後に寛解したことを報告しています。追加の患者に関する 2 番目の報告では、不特定の時間に反応が報告されました [46]。両方の患者におけるプラセボ効果は、偶発的および計画的な刺激中止による重度の再発によって除外されません。どちらの患者でも中止後の再発は急速に発症し(1 週間)、刺激が再開された後の寛解は緩やかでした(2~3 か月)。最近、双極性うつ病患者 6 名と単極性うつ病患者 1 名で LHb DBS が調査されました。47]。3 人の患者が反応し、1 人の患者が寛解した (RS: 42.9%、RM: 14.3%)。光遺伝学および機能画像研究から得られた明確でよく特徴付けられた皮質下の LHb 接続 [39]は、従来の DBS によって活性化される大量の組織に比べてこの核のサイズが小さいため、技術的に混乱するヒト DBS 試験における選択的 LHb 白質結合の正確なターゲティングには限定的に使用される。したがって、図 3 LHb 標的位置の描写には、活性化された管は含まれません。

1 3

うつ病に対する脳深部刺激 1235

有害な影響

複視やかすみ目、めまいなどの LHb DBS 後の一時的な副作用は、刺激パラメータを下げるか変更することで回復する可能性があります。双極性うつ病患者に対する LHb DBS 治療中に、1 人の患者は躁病エピソードを経験し、1 人の患者は衝動的な行動を発症し、1 人の患者は自殺念慮を経験しました。現在まで、このターゲットはこれより大きなサンプルサイズで調査されていません。

腹囊/腹側線条体

この標的領域には、側坐核 (NAc)、腹側囊/腹側線条体 (VC/VS)、または内囊腹側前肢 (vALIC) など、さまざまな名前が使用されます。ただし、それらはすべて、内囊の前肢を通る軌道を共有しており、最も深い 1 つまたは 2 つの接触点は NAc 内または NAc に隣接し、残りの接触点は vALIC 内にありますが、囊内の正確な位置はこれらのターゲット間でわずかに異なります。

目標の根拠

腹囊/腹側線条体 (VC/VS) DBS は、強迫性障害 (OCD) の患者に対する囊切開術の良好な結果を考慮して、最初に開発されました。48]。OCD に対する DBS は、OCD の症状に対して顕著な効果を示し、関連する気分の改善を示しました。49–51]。さらに、OCD 患者の VC/VS DBS は回路接続を調整します。

眼窩前頭皮質 (OFC)、腹内側前頭前野 (vmPFC)、および背側前帯状皮質 (dACC) と線条体、視床、および脳幹

[52–54]。この回路は、MDD の快感消失症状に関連すると考えられる報酬回路とかなり重複しています。VC/VS は、腹側被蓋野 (VTA) からのドーパミン作動性入力を持つ報酬回路の中心ハブであり、前頭前皮質 (OFC、vmPFC、ACC)、腹側線条体、扁桃体および海馬間の中継器として機能します。55、56] (イチジク。4)。

研究

うつ病における VC/VS 刺激に関する最初の非盲検試験は、異なる患者コホートを使用した 2 つの研究グループで同時に報告された。多施設共同研究で、Malone らは最低 6 か月の追跡調査で 15 人の患者に抗うつ効果を実証した (RS: 53.3%、RM: 40%)。57]。2 番目の単一施設研究では、10 人の患者において 1 年後 (RS: 50%、RM: 30%) と 2 年後の追跡調査 (RS: 45.5%、RM: 9.1%) で同等の効果が実証されました。58、59]。

Millet らは、2 つの線条体標的を比較するように設計された非盲検試験で、NAc と尾状核に電極を配置できる単一のリード線を 4 人の患者に埋め込んだ [60]。最初の 4 か月の NAc 刺激後、または 2 番目の 4 か月の尾状核刺激後に反応した患者はいませんでした。ただし、最終的な 6 か月の NAc 刺激後、刺激パラメータ (ポルト年齢と接触) を調整したところ、それぞれ 75% と 25% の奏効率と寛解率が観察されました。これらの結果は、尾状核よりも NAc に対する応答がより強力であることを示唆していますが、刺激パラメータは NAc の場合のように尾状核に対して調整されていないため、この比較についてさらなる調査が必要です。

有望な非盲検の発見により、TRD に対する VC/VS DBS の最初の無作為化二重盲検偽対照試験が行われた [61]。メトロニックがスポンサーとなった RECLAIM 試験

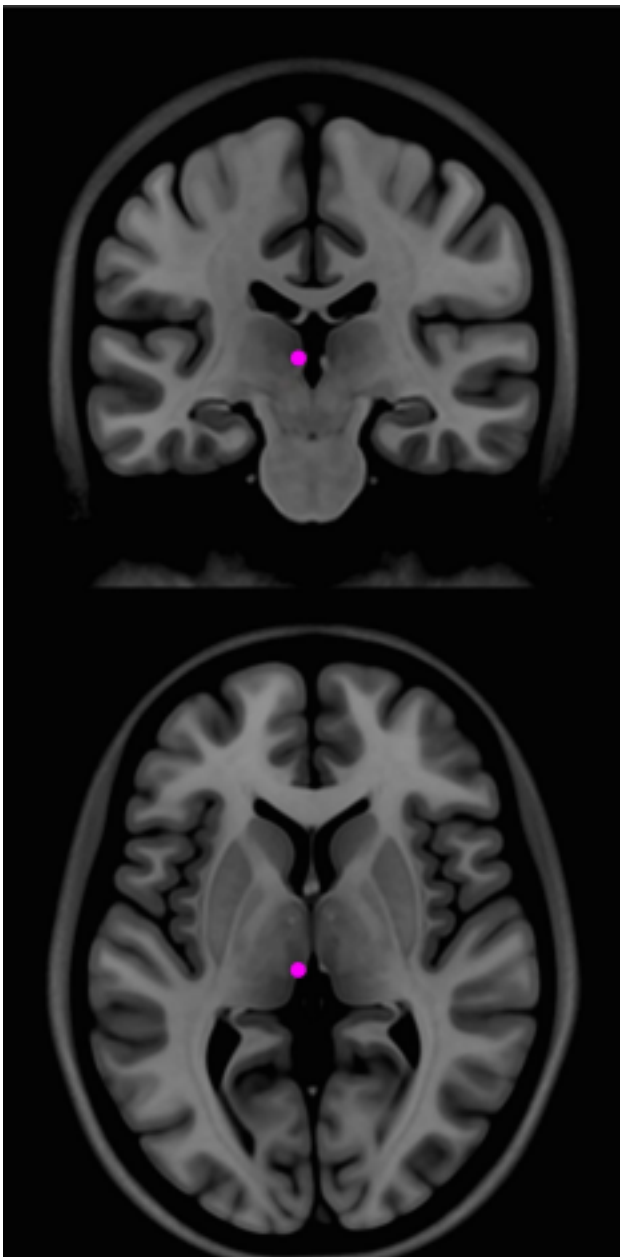
は、4か月間の二重盲検オン/オフブロック(主要評価項目)とそれに続く非盲検ブロックで構成された。主要評価項目の結果は、実薬群と偽群の間に有意な差を示さなかったため、無益であるとして研究が早期に終了しました。N=30/200)。非盲検の奏効率と寛解率は、1年後(RS: 20%、RM: 13%)と2年後(RS: 23.3%、RM: 20%)で以前の非盲検試験よりも低かった。アクティブグループとコントロールグループの間に有意な差が見られないのは、最適化フェーズの期間が不十分であったこと、および実験期間が短すぎたことが原因である可能性があります。Bergfeldらによる TRD に対する vALIC DBS の同時ランダム化比較研究の結果。より長い最適化フェーズが必要であることが確認されたようです [9]。52週間の非盲検最適化段階に続いて、患者は12週間の二重盲検クロスオーバー段階に入り、プラセボ効果をテストしました。クロスオーバー段階では、応答率は0%でした。偽刺激の場合は43.8%、DBSがアクティブな場合は43.8%でした。注目すべきことに、ほとんどの患者は、典型

的にはクロスオーバー後1日以内に発生する大幅に増加したうつ病症状のため、時期尚早にクロスオーバーを余儀なくされており、TRDに対するDBSの中止試験に関して倫理的懸念が生じている。手術後2年経っても有効性が継続したことが奏効者で報告されました [62]。予測可能な良好な結果を達成するために vALIC 内の必要かつ十分な白質束はまだ定義されていません。

有害な影響

VC/VS DBS を受けている患者では、合計 330 件の有害事象が報告されました。最も頻繁に発生した手術関連の有害事象は、目の腫れ、切開部位の痛み、嚥下障害でした。デバイス関連の AE には、IPG 周囲の痛みや不快感、エクステンション/リードの破損や脱落が含まれます。最も一般的な可逆性の刺激関連 AE には、うつ病および軽躁病の増加または悪化が含まれます。VC/VS DBS の後、11 件の自殺未遂と 3 件の自殺があった(表 2)。

1236 M.フィギーら。



VC/VS [65]。特に、VC/VS ターゲットは次のように考えられています。視床前部に加えてMFBを調節する放射線(ATR)および以前に説明した他の経路。仮説によりMFBがターゲットとして選択されました。比較すると、DBSはVTAに近接しています。他の報酬回路ターゲットに対しては、重大な影響を与える可能性があります。

抗快感消失効果 [8] (イチジク。5)。

研究

8 TRDのMFBを対象とした最初の非盲検試験患者は6週間から高い反応率を示しました(RS: 85.7%)、~1年(RS: 75%、RM: 50%) [8、66]。これら患者、さらに別のコホート(N=21)、次のとおりでした。最長5年間低下し、有意な効果が示された6か月後の反応率と寛解率(N=21、RS: 42.8%、RM: 38.1%)、2年(N=17、RS: 64.7%、RM: 47.1%)、および5年(N=11、RS: 72.27%、RM: 72.7%) [67]。

さらに、性格の次元に違いは見られませんでした。後の任意の時点でベースラインから大幅に変化するDBSの発症。

MFB刺激は3つのケーススタディで検討されています。最初に、Saniら。[13]、一般的なパターンを示しました。MFB DBS患者における治療反応の測定コンピュータ適応テスト(CAT-DI)を使用します。2番目にケーススタディでは、患者のMFB刺激が終了しました。軽減できなかった持続的なかすみ目を軽減する刺激パラメータの変化による。そのとき患者さんは、VC/VSに再移植され、寛解を維持

1年間の期間 [68]。3番目のケーススタディでは、2人の患者がMFBのdMRI誘導DBSでは応答者に到達しませんでした6か月の学習期間中の任意の時点でのステータス [69]。フェノイら。1ヶ月間の単回盲検研究を実施した。非盲検試験により低下 (N=6) [70、71]。結果はそうではありません。盲検化のオン/オフ間の重大な違いを示す条件は整っているが非盲検段階にあり、反応が期待できる寛解率はMFB DBSの1週間で観察されました (RS: 50%)と1年目 (RS: 66%、RM: 50%)。12か月のランダム化臨床試験で、16人の患者がその直後に2ヶ月間の二重盲検対照に入った移植後、12か月間積極的に刺激を与えます。

図3 LHb 刺激の位置 (経路活性化が不明瞭なため、トラクトグラフィは示されません)

内側前脳バンドル

目標の根拠

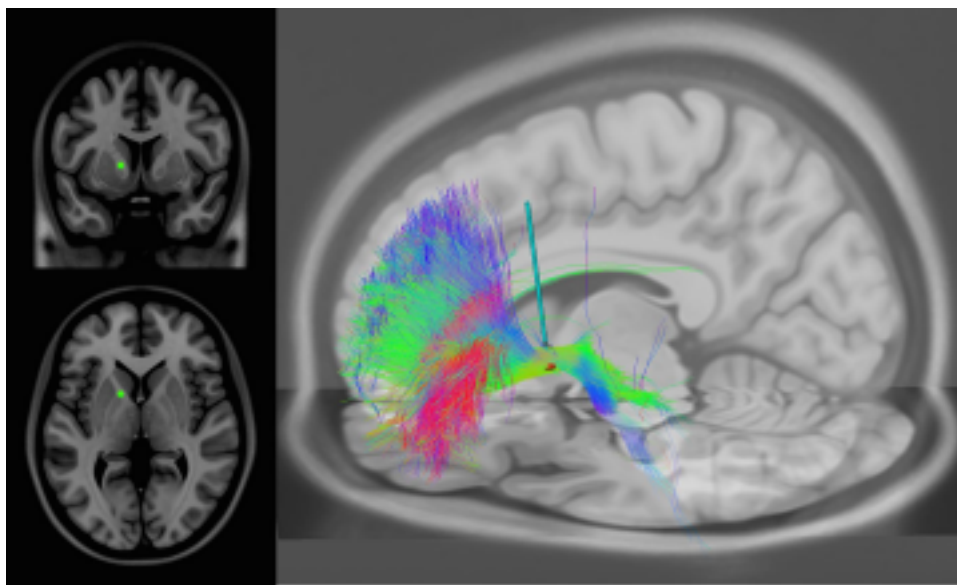
内側前脳束(MFB)は、報酬回路内の主要な機能に基づいて、TRDのDBSターゲットとして選択されました。63、64]。MFBの上側枝は、VTAをOFCおよびvmPFCに接続

シオン[72]。結果は、最初の2か月間では偽グループと刺激グループの間に有意な差は示されませんでした。1年後には有意な反応率と寛解率 (RS: 100%、RM: 50%)を示しました。刺激条件に関係なく、手術後の急性抗うつ効果は、微小病変効果またはプラセボのいずれかに起因する可能性があります。繰り返しになりますが、早期かつ持続的な抗うつ効果を達成し、副作用を回避するために必要な、重要な白質MFB枝とそれぞれの皮質および皮質下の標的についてはこれまでのところ明らかになっていません。

13

うつ病に対する脳深部刺激 1237

図4 VC/VS 刺激部位シオン(左パネル)とトラクトグラフィからのつながりの略図ターゲット(右パネル)



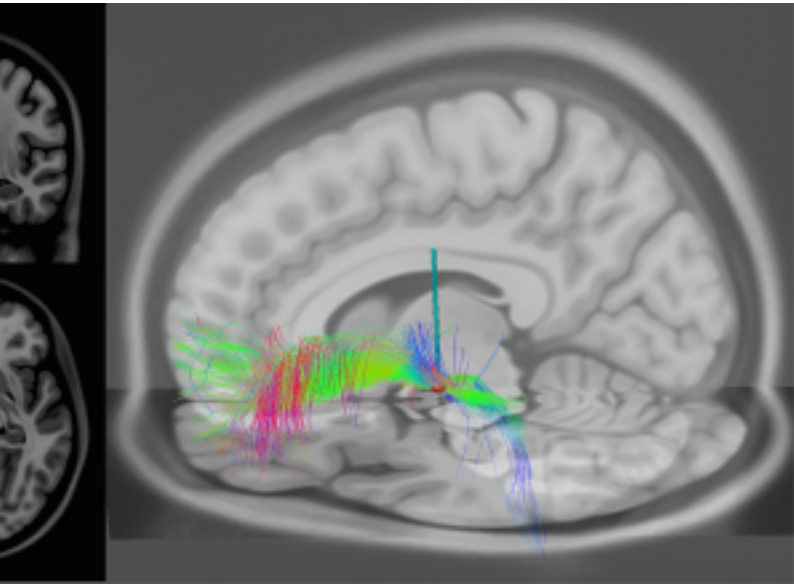
大部分を占めます。MFB DBS後に自殺未遂は1件あり、自殺未遂は報告されていない。

有害な影響

MFB DBSを受けた患者では、434件の有害事象が報告された。一般的な手術関連の有害事象には、出血や感染症が含まれます。唯一報告されている機器関連の有害事象は、1名の患者における接触不良です。フレクエント刺激に関連する有害事象には、視覚/眼球運動障害およびかすみ目などが含まれ、リストされているAEの

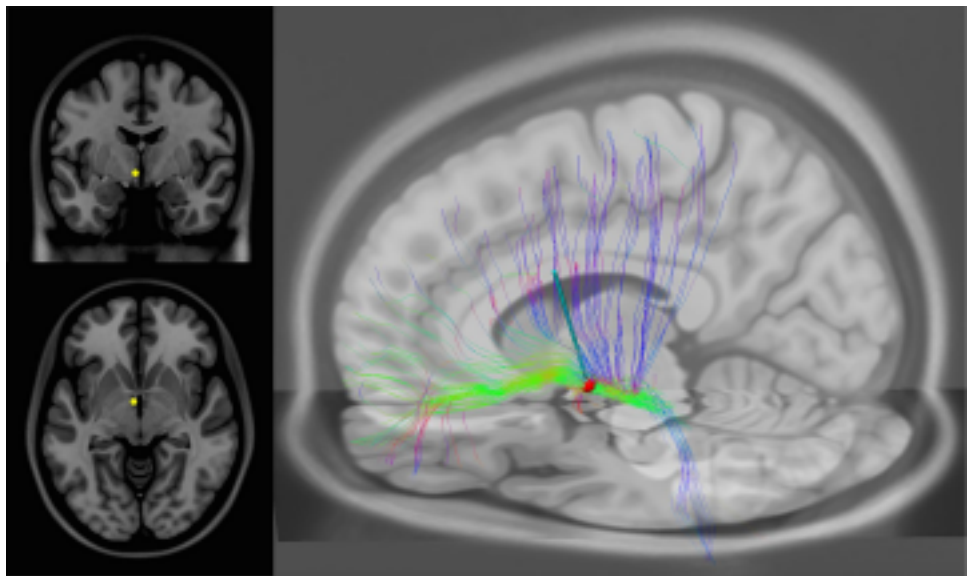
図5 MFB刺激部位シオン(左パネル)とトラクトグラフィからのつながりの略図ターゲット(右パネル) 下視床柄

下視床脚 (ITP) は視床背内側と眼窩前頭皮質を接続しており、どちらもうつ病患者では代謝亢進を示します。[73]。ITP繊維は、DLPFC、OFC、腹内側線条体、および層内視床への調節的な接続を伴って、内部囊の腹側肢を通して吻側に続きます。[74]。TRD に対する ITP-DBS の最初のケーススタディでは、12 か月での寛解と最後の追跡調査が実証されました [75]。比較した研究では



1238 M.フィギーら。

図6 ITP刺激位置 (左パネル) とトラクトグラフィーターゲットからの接続の数 (右パネル)



7 人の TRD 患者における VC/VS 刺激から ITP 刺激まで、Raymaekers et al. [76] ターゲット間の有意な違いを

実証できませんでした。少なくとも 5 か月の VC/VS 刺激後、患者 7 人中 6 人が反応し、5 人が寛解しました (RS: 85%、RM: 71%)。少なくとも 3 か月の ITP 刺激後、患者 7 人中 4 人が反応し、1 人が寛解しました (RS: 57%、RM: 14%)。患者 7 人中 1 人だけが VC/VS 刺激よりも ITP 刺激を好みました。

有害な影響

ITP刺激を受けた8人の患者では、47件の有害事象が報告されているが、自殺未遂や自殺は報告されていない(表 2)(イチジク。6)。

複数のターゲット

複数の刺激部位の連続的および組み合わせた標的化が、いくつかの研究で試験的に試みられている。

VC/VS は、MFB、ITP、および SCC と比較されています。事例研究では、Blomstedt et al.最初にMFBをターゲットにした[68]。抑うつ症状は刺激後に改善したが、かすみ目は刺激パラメーターを変更しても軽減できず、最終的には新しい標的の選択につながった。VC/VS への再移植により寛解がもたらされ、1年間にわたって維持されました。

レイメーカーズら。[76] は、7人の患者に2セットの両側電極を埋め込みました。各患者には、VC/VS ターゲットとターゲットに両側電極が埋め込まれました。

ITPターゲット。移植と回復後、刺激パラメーターは5か月間、VC/VS ターゲットに合わせて最適化されました。生後5か月の時点で、回答者は2週間のVC/VS オン/オフクロスオーバーに入りました。これに続いて、患者はITP最適化期間に入り、続いて2番目の6か月のクロスオーバー段階に入り、患者はそれぞれ2か月間、VC/VS 刺

激、ITP 刺激、または刺激を受けませんでした。結果は、ターゲット間の有意な違いを示していません。しかし、最終的な追跡調査では、患者7人中6人がITP刺激よりもVC/VS 刺激を好み、そのうち66.7%がシミュレーションに反応しました。VC/VS と SCC DBS を組み合わせたケーススタディでは、刺激と示差応答プロファイルを組み合わせた75週間の追跡調査まで寛解が報告されています。SCC 刺激は「精神的ノイズ」を軽減し、落ち着きと注意力を生み出し、VC/VS 刺激はエネルギーとモチベーションを生み出しました。[77]。

議論

入手可能な証拠は、TRD に対する DBS が、TRD に対する効果的で安全かつ忍容性の高い実験的治療選択肢であることを示唆しています。さまざまな対象を対象とした DBS の非盲検試験では、初期パラメーター調整に十分な時間があれば、重度の治療抵抗性患者において平均 50% という同程度の奏効率が示されています。200名以上の患者における SCC DBS の最初の1年間の奏効率は20~82%、85人の患者におけるVC/VSでは23~75%、53人の患者におけるMFB DBSでは0~100%と報告されています。患者固有の目標を適用した研究では高い奏効率が報告されています

1 3

うつ病に対する脳深部刺激 1239

以前の回答者によって決定された白質マップの作成。長年にわたり健康状態が維持された後の大幅な再発は通常、意図しない中止中に観察されますが、プラセボ対照研究の結果はまちまちです。これらの非常に変動性の高いオープンラベルおよびプラセボ

反応率の制御は、フィールドを前進させるための今後の研究作業を通じて解決する必要がある。ここでは、共通の制限と、この解決策で可能になると期待される将来の方向性を示します。

プラセボ反応の除外

うつ病の治療薬試験ではプラセボの割合が高いが[78]、DBS 試験の対象となる最も重度のうつ病患者では、これらの割合は最小限です [79]。特に、最大規模の二重盲検プラセボ対照試験である Broaden では、6か月後のプラセボ率はわずか 17% でした。それにもかかわらず、偽手術はしばしば重大なプラセボ効果を示します [80]これは、手術直後の本物のDBSと偽のDBSの同等の抗うつ効果に寄与した可能性があります。しかし、適切なパラメーター最適化を行った最初の1年間のアクティブDBS期間後の無作為化(中止)継続中には、抗うつ薬プラセボ反応は見られませんでした。[81]。自然主義的なプラセボ中止研究は、実際の

抗薬の追加の説得力のある証拠を提供します

さまざまな標的部位における DBS の深刻な影響。注目に値するのは、長年継続的にアクティブな DBS を使用し続けても反応と寛解率が持続するにもかかわらず、認識されないデバイスの故障 (リードの破損、IPG の機能不全、またはバッテリーの消耗) による偶発的な刺激中止後の再発です。DBS の長期抗うつ効果は、慢性的なプラセボ効果に起因する可能性があります。

盲検中止試験を計画する際には、刺激中止の効果が抗うつ薬の標的に応じて異なる可能性があることを考慮することも重要です。たとえば、患者2人中2人では、SCC DBS の中止後3か月経ってもうつ病の症状は寛解状態のままでした [27]SCC の一時的な術中刺激後、少なくとも1週間の抗うつ効果のキャリーオーバーが観察されています [81] または MFB [71] しかし、VC/VS DBS の中止後、1日以内に症状の再発が観察されました [9]。

私たちのレビューでは、刺激パラメータの最適化が達成されるまで、アクティブグループとシャムグループ間の差異は観察できない可能性があり、一部のターゲットでは手術後最大1年かかる可能性があることが示唆されています。[9]。不連続

それにもかかわらず、刺激の投与は一般に測定可能な再発と関連しており、倫理的な懸念を引き起こし、臨床試験のこの重要な段階で患者がコンプライアンスを遵守しない可

能性があります。したがって、対照試験を計画する際には、潜在的な不測の事態と代替案、特に綿密な追跡調査と堅牢でタイムリーな停止および救助プロトコルを慎重に検討することが重要です。

DBS の結果の選択

HRDS と MADRS は、さまざまな治療法の抗うつ効果を特徴付けるために広く使用されています。ただし、これらの尺度はうつ病のすべての症状を包括的に調査するように設計されていますが、DBS は定義上、回路固有の症状プロフィールに作用すると思われる回路選択的介入です。

パーキンソン病 (PD) では、DBS が振戦と硬直を選択的に改善することがより受け入れられています。

すくみ、歩行、無関心ではなく、運動統一パーキンソン病評価スケール (MDS-UPDRS) の重要項目。しかし、現在までのところ、TRD の DBS には、HRDS または MADRS によって測定されるうつ病の症状の次元が選択的に、または異なる割合で変化するという証拠はなく、例えば症状の細分化のスケールや動作、発話、または表情[82–84]。

さらに、HRDS と MADRS はうつ病の症状の重症度を評価するように設計されていますが、うつ病の再発とトランス状態を区別することが重要な場合には、一旦エピソードが終了した後の症状の追跡には使用できません。

穏やかな気分の不安定さ。たとえば、あるケーススタディでは、HDRS で測定された MFB DBS の効果は、質問を適応させるコンピューター適応テスト (CAT-DI) で測定された気分の変動と、より顕著な好転と衰退の期間によって隠蔽

されました。患者のうつ病の重症度に応じて投与され、追跡調査期間中複数回投与される可能性があります[13]。

TRD は気分の変動がないことが特徴であるため、治療が成功すれば患者のこの変動が回復するはずですが、結果の測定では、この気分の変動の増加を測定しようとする可能性があります。DBS に反応する瞬間瞬間の感情を監視する試みが進行中です。その中には、ゆっくりとした持続性うつ病の病気の変化と、重要ではあるが異なる信号である可能性のある急速な感情の一過性の根底にある脳信号の監視が含まれます[83、85]。

安全性と有害事象

TRD に対する DBS の再検討された外科的リスクは最小限であり、運動障害に対する DBS のリスクと大きく変わらない。しかし、刺激に関連する精神医学的有害事象はまだ完全には解明されておらず、対象によってばらつきがあります。限られたプラセボ対照研究からの洞察は、偶発的なデバイスのシャットダウンの場合の安全性を考慮する必要がありますを示しています。SCC DBS をオフにすると、数週間以内に症状が再発するようです[26]、一方、VC/VIS DBS をオフにすると数日で症状が再発します[9]。したがって、偶発的な機器の故障が発生した場合に患者をケアするための特別な計画を立てておく必要があります。バッテリー寿命の延長につながるイノベーションにより、こうした安全上の懸念が軽減されることが証明されるでしょう。

1240 M.フィギーら。

研究対象の人口を考慮すると、自殺と自殺未遂が予想されるため、将来の研究のための安全手順を開発する際に考慮される必要があります。一般に、TRD 患者の 30% は、生涯に少なくとも 1 回は自殺を試みます[86]。ここでレビューした DBS 研究では、自殺未遂率が 6.7% であることが実証されており、TRD に対する DBS が自殺リスクを増加させないことが示唆されています。

ターゲット選択の最適化

歴史的に、ここで議論されているほとんどの標的は、アトラスに基づいた標準的な定位解剖学的空間で手術前に特定されてきました[11、87]。アトラスベースのターゲット選択では、事前に定義された標準的な DBS ターゲットに対する白質の患者固有の変動は考慮されません。注目すべき例外には、SCC に接続された特定の白質繊維の事前定義されたレスポナー マップの将来的なターゲティングが含まれます[29]、および内側前脳束の個々のトラクトグラフィーの識別[72] (標準の地図帳では表示されません)。SCC DBS の場合、小鉗子、鉤状束、带状束、および前頭線条体繊維に構造的に接続されている SCC 領域内の部位を標的とする一貫したトラクトグラフィーに基づいた反応率は 88% でした[88]。完全な反応を達成するには、4 つの白質路すべての両側性刺激が必要であると思われる[6]。

SCC DBS に関するある研究では、带状部の活性化のみが反応と相関していましたが、この試験の参加者の半数だけが反応者であり、小鉗子、鉤状束、または皮質下繊維がどの程度まで手術の標的に完全に含まれていたかは不明です[30]。定量的な繊維活性化モデルは、個々の患者において良好な臨床転帰を達成するためにどの刺激経路が必要で十分であるかをさらに詳しく描写するのに役立ちます。MFB DBS 試験では、最初の報告以来、個々のトラクトグラフィーをターゲットとした試験が使用されてきました。このターゲットでは、移植にはトラクトグラフィーが必要ですが、「レスポナー」テンプレートはありません。そうは言っても、MFB の一連の症例と治験では、全体的に高い奏効率が報告されています。しかし、同じトラクトグラフィーに基づいたターゲティング方法に従ったにもかかわらず、2人の患者を対象とした最近の症例研究では無反応が報告された[69]。VC/VIS DBS の場合、内側のカプセル繊維から通気口外側前頭前皮質と内側前頭前皮質までの複雑な組み合わせが、OCD に対する DBS の反応と一貫して関連しています[89]、ただし、うつ病に必要なまたは十分な領域を定義するために、トラクトグラフィーに基づいたターゲティングを使用したデータはまだ入手できません。ある遊動的グループ分析では、前頭前野、視床、脳幹の間の白質内部被膜束の近くにリードを配置することで転帰の改善が裏付けられています[90]。しかし、それ以上の具体性はありませ

さまざまな DBS ターゲットにわたるトラクトグラフィーに基づいた手術計画は転帰を改善するようには見えませんが、DBS メカニズムの理解に直接影響を与えていません。トラクトグラフィーには、次のようないくつかの制限があります。特定のバンドルを通る電流の方向に関する情報がほとんどなく、細胞固有の接続を明確にすることができず、最初のレベルの単シナプス接続を超えたネットワークノードを識別できず、トラクトを識別するための統一された方法論が欠如しています。最後に、トラクトグラフィーに基づく外科的ターゲティングを日常的な臨床診療に導入することは、標準的なコネクトームデータではなく、高品質の患者固有の拡散強調スキャンを必要とするため、困難になる可能性があります。[72]。

症状特有の関係をターゲットにする

ここで検討したすべての治療用 DBS 標的はうつ病の治療に同等の有効性を持っていますが、現在まで直接の研究はありません。ターゲット間でこの同等の有効性の背後にある理由は、部分的に重複する接続にある可能性があります。VC/VS 領域の DBS ターゲットは、構造的および機能的に MFB に接続され、部分的に SCC に接続されます。[91] しかし、SCC には VC/VS または NAc に直接接続されていない選択的なファイバーがあります [92、93]。NAc 接続は最初に視床に進み、次に ALIC を介して前頭皮質に戻るため、NAc または VC/VS 刺激は SCC に単シナプス的に影響を与えないことに注意することが重要です。したがって、VC/VS 刺激は、ALIC を通過しない NAc および視床

の一部への単シナプス白質が関与する SCC 刺激とは大きく異なる可能性があります。[93]。それにもかかわらず、SCC DBS は NAc の活動を調節し、逆に NAc DBS は SCC を調節しますが、両方の標的を介して影響を受ける他の領域には脳幹、視床下部、扁桃核、および OFC が含まれます [94–96]。したがって、VC/VS DBS は、SCC DBS が反対の「トップダウン」方式で制御するのと同様の脳辺縁系動機付け回路の「ボトムアップ」制御を発揮する可能性があります。同じ回路へのこれらの反対の調節性の入り口は、異なるが関連する抗うつ効果をもたらすようです [97]。たとえば、効果的な SCC DBS の最初の症状は、通常、否定的な感情の軽減と身体的意識の変化です。[98]、SCC の主な気分調節機能と、島皮質や帯状皮質などの遮断に関連する構造への SCC の接続に従って。一方で、報酬とポジティブな感情に関連する領域である NAc の DBS に反応する患者は、楽しい活動に対するモチベーションが急激に改善されたと報告しています。[99]。vALIC の DBS は、原発性 OCD 患者の気分を改善し、線条体報酬処理とドーパミン放出の亢進と関連しており、これは大うつ病における快感消失や前向きな気分の欠如の逆転に重要なメカニズムである可能性があります。[52、65、100、101]。健康な人を対象としたトラクトグラフィー研究により、MFB は腹側被蓋野 (VTA) と OFC、および VC/VS を介して内側および背外側前頭前皮質と接続し、報酬、モチベーション、感情の処理に関与する回路を構成していることが明らかになった [65]。したがって、おそらく、

1 3

うつ病に対する脳深部刺激 1241

症状の特定のサブグループ内の患者は、異なる標的に優先的に反応します。同様に、併存する精神疾患は、うつ病における特定の標的の選択に有利である可能性がある。すなわち、併存する OCD または重大な OC 症状は、VC/VS の標的に有利である可能性があります。うつ病患者は、食欲不振では SCC 刺激に反応する可能性がある [102]。バイオマーカー検出を伴う症状の特徴付けは、将来の標的の選択の決定に役立つ可能性があります。現時点では理論上のものにすぎません。単一症例の報告ではこれが試みられています [83]、研究者らは術後の神経生理学的記録に基づいて慢性刺激の位置とパラメータを決定しています。このバイオマーカーに基づく刺激の選択が現在のアプローチを改善するかどうかはまだわかりません。[77]。

刺激パラメータの最適化

レビューされた研究のうち、さまざまな刺激パラメータの影響を調査したものはわずかです。低周波刺激は効果がないようです [32]、スイートスポットは高周波範囲 (100 ~ 150 Hz) にあります [103]、これは動物実験でも裏付けられています [104、105]。それにもかかわらず、将来の研究では、PD におけるこのアプローチによる有望な発見と並行して、うつ病の特定の症状に対する低周波刺激の影響を調

査することが望まれるかもしれません。[106]。パルス幅が長いと一部の患者には有益ですが、より多くの副作用も引き起こされ、刺激の送達がより特異的でないことを示唆しています。刺激パラメータの微調整は、最適なファイバーが特定され、選択されたら、個々の患者で最もよく行うことができます。ただし、この微調整には即時読み出しが必要な場合があります。現時点では、PD の振戦の場合のように、これらのターゲットでの DBS による高速な行動効果はありません。

閉ループ刺激

DBS を受けている患者の電気生理学的シグネチャの特定により、それらを使用して刺激パラメータを最適化する可能性が開かれ、最近の進歩により臨床医による刺激の変更を通知し、最終的には閉ループ システムの設計が容易になります。これはてんかんではすでに可能性があり、運動障害でも実現可能になりつつあります。[107]。閉ループ DBS システムは、頭蓋内記録からの読み出しを感知することによって刺激の開始またはパラメータ調整をトリガーするように設計されています。閉ループ DBS は、システムがバイオマーカーの検出と刺激の変更の両方を行う場合に自動的に適用することも、臨床医が刺激の調整を決定することもできます。

リードからのバイオマーカーの読み出しに基づく決定(支援された開ループ)。

精神疾患では、電気生理学を利用して気分信号を検出し、刺激のターゲットとパラメーターを選択するグループがいくつかあります。この研究は、学术界と産業界の協力を求める国立衛生研究所 BRAIN イニシアチブによって促進されています。精神疾患における閉ループ刺激が現実となるためには、まず、DBS を有する TRD 患者におけるうつ病の信頼性が高く利用可能なバイオマーカーを決定する必要があります。同様に重要なのは、どのバイオマーカーがうつ病の臨床症状と相関するかを決定することです。同じ患者間および同じ患者内で異なる臨床症状を示す疾患(自殺傾向、快感消失、負の感情など)。精神医学の DBS では、気分の変化が生じたときに脳の活動に変化が生じるという初期の報告があります。これは、効果的な刺激に直接反応した術中の気分の変化として説明されています。[108]。慢性刺激(刺激電極に隣接する接触からの記録)では、神経興奮性の推定相関関係である 1/f 傾きの局所電位変化が、SCC-DBS の最初の 6 か月間、右 SCC 誘導で毎週記録され、うつ病と区別されました。患者 4 人中 3 人が非うつ病状態から [85]。

クローズドループ DBS は最近、TRD 患者で試験的に導入されました [109]。10 日間の頭蓋内皮質辺縁系回路マッピング(SCC、扁桃体、VC/VIS、OFC、および HPC からの記録)の間、扁桃体ガンマパワーは、毎日数回測定された高度の抑うつ症状状態と相関していました。この推定上のバイオマーカーを標的として、両側リードと応答性神経刺激装置(ニューロバス)をVC/VISに埋め込み、別のセットの埋め込まれた扁桃体リードで測定されたガンマ線出力の増加によって刺激が誘発された。この戦略により、毎日 400 件を超えるうつ病バイオマーカーが検出され、6 秒刺激が引き起こされ、うつ病症状の急性および持続的な寛解が得られました。この有望な症例報告は、完全に再現されることが期待されます。このケーススタディは、パーソナライズされたバイオマーカーに基づく刺激に基づく TRD に対する閉ループ VC/VIS 刺激の実現可能性を示唆する可能性があります。古典的な VC/VIS DBS と比較した効果的な優位性や、刺激をバイオマーカーに合わせて調整する必要があるかどうかはまだ実証されていません。日々の気分の変動や、より長期にわたる抑うつ状態。

別のグループは異なるアプローチを採用しています [110]。トラクトグラフィーの助けを借りて、DBS リードを SCC と VC/VIS の両方に埋め込み、前頭前野と側頭領域にわたる 10 個の一時的なステレオ EEG 深さ電極を埋め込みました。埋め込み手術の直後に、両方の電極の刺激からのパラメータが調査され、外部に露出された sEEG からの記録が病院の監視ユニットで数日間収集されました。使用する

別のグループは異なるアプローチを採用しています [110]。トラクトグラフィーの助けを借りて、DBS リードを SCC と VC/VIS の両方に埋め込み、前頭前野と側頭領域にわたる 10 個の一時的なステレオ EEG 深さ電極を埋め込みました。埋め込み手術の直後に、両方の電極の刺激からのパラメータが調査され、外部に露出された sEEG からの記録が病院の監視ユニットで数日間収集されました。使用する

これらの記録からの情報、接触および刺激パラメーターは、慢性的な連続刺激用に選択されました (Boston Scientific)。

追加の治療

レビューされた研究のどれも、DBS に対する抗うつ薬の増強戦略を体系的に調査していませんでした。症例報告では、モノアミンオキシターゼ阻害剤による SCC DBS の効果の増強が示唆されていますが、他の抗うつ薬では増強されません [111]。実験的な DBS の前に TRD 患者を治療から離脱させることは倫理的および安全性の課題であるため、ほとんどの試験では DBS 中の薬剤の安定性が保たれています。しかし、インプラント時に役に立たない投薬をやめた数人の患者は、DBS に対して同様の強い反応を示しました。9]、DBS 反応を達成または増強するために投薬は必要ない可能性があることを示唆しています。今後の研究では、手術前または DBS 最適化の早期に薬剤を減らすことができるかもしれません。これは、レボドパや刺激を調整するために使用できる、たとえば PD のベータ出力に匹敵する標的生理学的バイオマーカーがあれば、より簡単になる可能性があります。ある患者では ECT が安全に SCC DBS に強化されましたが、再発した後、DBS を継続することでうつ病は寛解を続けました。[112]。標的の選択に関係

1242 M.フィギーら。

なく、リハビリテーションおよび行動療法の追加により、すべての患者の転帰が向上する可能性があります。この患者集団の平均罹患期間は長年にわたり、関連するさまざまな二次的問題を伴います。リハビリテーションと行動療法は、OCD のために DBS を受けている患者に相加効果があることが示されています [113]。

結論

DBS は、TRD に対する効果的で安全かつ忍容性の高い治療選択肢です。この分野の進歩は、DBS後に観察される持続的な回路選択的症候群変化を捕捉する新たな転帰測定法の開発と、最初の非盲検パラメータ最適化を含むランダム化プラセボ対照試験デザインの標準化に依存する可能性がある。

ミゼーション。ターゲット全体にわたる DBS レスポンダーの白質活性化マップは、トラクトグラフィーガイド下手術に使用できる最適な抗うつ剤ネットワークを決定するのに役立ちます。この精密な刺激戦略により、より速くより高い抗うつ反応が得られる可能性が高く、うつ病状態のバイオマーカーに基づいて閉ループまたは補助開ループ方式で刺激を時間の経過とともに調整することで維持または最適化できません。

補足情報 オンライン版には、次の場所から入手できる補足資料が含まれています。 <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01270-3>。

必須の著者フォーム 著者が提供する開示フォームは、この記事のオンライン版で入手できます。

参考文献

- 誰。うつ病のファクトシート。2012年。
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, 他。米国における成人DSM-5大うつ病性障害とその特異因子の疫学。JAMA精神科医。2018;75(4):336–46。
- ラッシュ AJ, トリヴェディ MH, ウィズニフスキー SR, ニーレンバーグ AA, スチュワート JW, ウォーデン D, 他。1 つまたは複数の治療ステップを必要とするうつ病外来患者の急性および長期転帰: STAR*D レポート。J精神科です。2006;163(11):1905–17。
- 私、シュワルツ, TL。作用機序を利用して治療抵抗性うつ病の治療薬を選択する。Jクリニック精神科。2015;76(9): e1147。
- メイバーク HS, ロザノ AM, プーン V, マクニリー HE, セミノヴィッツ D, ハマニ C, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳深部刺激。ニューロン。2005;45(5):651–60。
- Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre CC, Gross RE, Chaturvedi A, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳梁下帯状皮質深部刺激の成功を仲介する重要な白質経路の定義。ビオル精神科医。2014;76(12):963–9。
- Germann J, Mamelí M, Elias GJB, Loh A, Taha A, Gouveia FV, 他。手綱核の脳深部刺激:文献および臨床試験登録の系統的レビュー。フロント精神科。2021;12: 730931。
- シュレープファー TE, ベワーニック BH, カイザー S, マドラー B, コーネン VA。治療抵抗性のうつ病に対する脳深部刺激の即効性。バイオル精神科。2013;73(12):1204–12。
- Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn MLC, Ruhé HG, Notten P, van Laarhoven J, 他。治療抵抗性うつ病に対する内部被膜の腹側前肢の脳深部刺激:ランダム化臨床試験。JAMAサイキック。2016;73(5):456–64。
- ワイオミング州ツェンのイエーFC。NTU-90: q空間微分同相再構成によって構築された高角度解像度の脳アトラス。神経画像。2011;58(1):91–9。
- Horn A, Li N, Dembek TA, Kappel A, Boulay C, Ewert S, 他。Lead-DBS v2: 脳深部刺激イメージングのための包括的なパイプラインを目指しています。神経画像。2019;184:293–316。
- ホルンA, ケーンAA。Lead-DBS: 脳深部刺激電極の位置特定と視覚化のためのツールボックス。神経画像。2015;107:127–35。
- サニ S, バスネロ J, コチャンスキー R, コーエン Y, ギボンズ RD。重度の治療抵抗性うつ病の治療を受けた患者における脳深部刺激によるうつ病重症度の高周波測定。トランスル精神医学。2017;7(8): e1207。
- ハミルトン M。うつ病の評価尺度。J Neurol Neurosurg 精神医学。1960;23:56–62。
- Montgomery SA, Asberg M。変化に敏感になるように設計された新しいうつ病スケール。Br J 精神医学。1979;134:382–9。
- メイバーク HS, リオッティ M, プラナン SK, マクギニス S, マフリン RK, ジェラベック PA, 他。大脳辺縁系皮質の相互機能と否定的な気分:うつ病と通常の悲しみにおけるPET所見の収束。J精神科です。1999;156(5):675–82。
- メイバークHS。うつ病に対する神経回路の標的電極ベースの調節。J クリニック調査。2009;119(4):717–25。
- シーグル GJ, カーター CS, ターゼ ME。認知行動療法による単極性うつ病からの回復を予測するためのfMRI の使用。J精神科です。2006;163(4):735–8。
- タルボット PS, クーパー SJ。健康な男性では、トリプトファンが枯渇すると、前帯状皮質および前頭前皮下の血流が変化します。神経精神薬理学。2006;31(8):1757–67。
- ザルド DH, マットソン DL, パルド JV。腹内側前頭前野の脳活動は、負の感情の個人差と相関します。Proc Natl Acad Sci USA。2002;99(4):2450–4。
- Siddiqi SH, Schaper F, Horn A, Hsu J, Padmanabhan JL, Brodtmann A, 他。脳刺激と脳病変は、精神神経疾患における共通の因果回路に収束します。ナット・ハムの振る舞い。2021;5(12):1707–16。
- ロザノ AM, ジャコッペ P, ハマニ C, リズヴィ SJ, ケネディ SH, コリバキス TT, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳梁下帯状部領域の深部刺激に関する多施設共同パイロット研究。J Neurosurg。2012;116(2):315–22。
- ロサーノ AM, メイバーク HS, ジャコッペ P, ハマニ C, クラドック RC, ケネディ SH。治療抵抗性うつ病に対する脳梁下帯状回脳深部刺激。バイオル精神科。2008;64(6):461–7。
- Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳深部刺激:3~6年後の追跡調査。私はJ精神療法です。2011;168(5):502–10。
- Puigdemont D, Perez-Egea R, Portella MJ, Molet J, de Diego Adelino J, Gironell A, 他。脳梁下帯状回の深部脳刺激:治療抵抗性のうつ病におけるさらなる証拠。Int J 神経精神薬理学。2012;15(1):121–33。
- Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barocas A, 他。治療抵抗性の単極性および双極性うつ病に対する脳梁下の帯状皮質の深部刺激。アーチジェネ精神科。2012;69(2):150–8。
- Puigdemont D, Portella M, Perez-Egea R, Molet J, Gironell A, de Diego-Adelino J, 他。治療抵抗性うつ病患者における脳梁下帯状回の脳深部刺激のランダム化二重盲検クロスオーバー試験。再発予防のパイロット研究。J精神神経科学。2015;40(4):224–31。
- Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH, Taylor SF, Whitworth LA, McClintock S, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳梁下帯状皮質深部刺激:多施設無作為化偽対照試験。ランセット精神科。2017;4(11):839–49。
- Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, Crowell AL, Garlow SJ, Rajendra JK, 他。脳梁下帯状皮質深部刺激手術のためのコネクティブアプローチ:治療抵抗性うつ病における前向きな標準化。モル精神科。2018;23(4):843–9。
- Clark DL, Johnson KA, Butson CR, Lebel C, Gobbi D, Ramasubbu R, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳梁下帯状皮質深部刺激による標的関与の管ベースの分析。脳の刺激。2020;13(4):1094–101。
- アイバル=デュラン JA, ロドリゲス・ロドリゲス R, デ・ディエゴ・アデリーノ FJ, ポルテラ MJ, アルバレス=ホルツァップフェル MJ, マルティン・ブランコ A, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳深部刺激の長期結果:結果分析とリード位置および電氣的パラメータとの相関。脳神経外科。2022;90(1):72–80。
- エイタン R, フォンテス D, プノフ M, ジョルダナ C, ダーモン N, イスラエル Z, 他。うつ病に対する高周波と低周波の脳梁下帯状回刺激に関する1年間の二重盲検研究。J精神医学研究所。2018;96:124–34。
- ラマスプ R, アンダーソン S, ハーフエンデン A, チャヴダ S, キス ZH。治療抵抗性うつ病に対する脳梁下帯状皮質深部刺激の二重盲検最適化:パイロット研究。J精神神経科学。

- 2013;38(5):325–32。
34. Ramasubbu R, Clark DL, Golding S, Dobson KS, Mackie A, Hafenden A, 他。長いパルス幅と短いパルス幅の脳梁下帯状刺激
治療抵抗性うつ病の治療: 無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験。ランセット精神科。2020;7(1):29–40。
 35. アーロンソン ST, カーペンター LL, ハットン TM, クラウス S, ミナ M, ページス K, 他。大規模な患者登録における大うつ病性障害の左片側経頭蓋磁気刺激 (TMS) 治療と逐次両側経頭蓋磁気刺激 (TMS) 治療との臨床転帰の比較。脳の刺激。2022年。
 36. スーザン・K・コンロイ SM, メアリー・E・ケリー, ミーガン・M・フィルコウスキー, ライアン・M・トリプル, ミーガン・E・ピトル, アシュリー・マーハー, サラ・ドライヤー・オーレン, ワイルダー・ドゥセット, ロバート・M・ロス, ジョシュア・P・アロンソン, デヴィッド・Wロバーツ, キ・スン・チョイ, ヘレン・S・メイバーク, ポール・E・ホルツハイマー。治療抵抗性うつ病に対する左脳梁下帯状回と右脳梁下帯状回の脳深部刺激。個別化精神医学。2021;25–26。
 37. ギンジョアン SM, メイバーク HS, コスタツォ EY, ファーラー RD, テンカ E, アンティコ J, 他。右帯状部下刺激の効果によって示される、治療抵抗性うつ病に対する脳構造の非対称的寄与。J 神経精神医学 クリン・ノイ赤。2010;22(3):265–77。
 38. Herkenham M. ラットの腹内視床核の求心性接続と遠心性接続。Jコンプニュール。1979;183(3):487–517。
 39. Yang Y, Wang H, Hu J, Hu H. うつ病の病態生理学における側手綱核。現在のニューロビオール。2018;48:90–6。40. Henn FA, Vollmayr B. うつ病のストレスモデル: 形式遺伝的に脆弱な株を育てています。Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(4–5):799–804。
 41. Shumake J, Edwards E, Gonzalez-Lima F. 無力行動の遺伝モデルの手綱核および腹側被蓋野における反対の代謝変化。脳解像度2003;963(1–2):274–81。
 42. モリス JS, スミス KA, コーウェン PJ, フリストン KJ, ドーラン RJ. トリプトファン枯渇後の手綱核および背側縫線核における活性の共変動。神経画像。1999;10(2):163–72。
 43. ランフト K, ドブロウォルニー H, クレル D, ビエラウ H, ボガーツ B, パーンスタイン HG. 統合失調症ではなく感情障害におけるヒト手綱複合体の構造異常の証拠。サイコールメッド。2010;40(4):557–67。
 44. Lecca S, Meye FJ, Mameli M. 依存症とうつ病における外側手綱核: 解剖学的、シナプスおよび行動の概要。Eur J Neurosci. 2014;39(7):1170–8。
 45. ザルトリウス A, キーニング KL, キルシュ P, フォン ガル CC, ハーバーコルン U, ウンターベルグ AW, 他。治療抵抗性の患者における外側手綱核の脳深部刺激による大うつ病の寛解。バイオル精神科。2010;67(2):e9–11。
 46. Kiening K, Sartorius A. うつ病を治療するための脳深部刺激の新しいトランスレーショナルターゲット。EMBO Mol Med. 2013;5(8):1151–3。
 47. Zhang C, Zhang Y, Luo H, Xu X, Yuan T-f, Li D, 他。治療抵抗性うつ病に対する両側手綱核深部脳刺激: 臨床所見と電気生理学的特徴。トランスレーショナル精神医学。2022;12(1):52。
 48. アベルソン JL, カーティス GC, サガー O, アルプチャー RC, ハリガン M, テイラー SF, 他。難治性強迫性障害に対する脳深部刺激。バイオル精神科。2005;57(5):510–6。
 49. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, 他。難治性の強迫性障害に対する脳深部刺激: 盲検、時差発症デザインを使用したパイロット研究。バイオル精神科。2010;67(6):535–42。
 50. グリーンバーク BD, ガブリエルズ LA, マローン DA Jr, レザイ AR, フリーズ GM, オークン MS, 他。強迫性障害に対する腹側内包/腹側線条体の深部脳刺激: 世界的な経験。モル精神科。2010;15(1):64–79。
 51. Nuttin BJ, Gabriels L, van Kuyck K, Cosyns P. 重度の強迫性障害患者における内包前肢の電気刺激: 逸話的報告。Neurosurg Clin N Am. 2003;14(2):267–74。
- 1244 M.フィジーら。
American College of Neuropsychopharmacology の公式出版物。2012;37(9):1975–85。
52. フィギー M, ルイジェス J, スモルダーズ R, バレンシア アルフォンソ C-E, ファン ウィンゲン G, デ クワステニエ B, 他。脳深部刺激は、強迫性障害の前頭線条体ネットワーク活動を回復します。ナット・ニューロシ。2013;16(4):386–7。
 53. ハーバーSN, ハイブルナーSR. OCD におけるトランスレーショナル研究: 回路とメカニズム。神経精神薬理学。2013;38(1):252–3。
 54. ナンダ P, バンクス GP, パタック YJ, シェス SA. 内部囊の前肢の接続ベースの分割。ハムブレインマップ。2017;38(12):6107–17。
 55. ネスラー-EJ. うつ病における脳の報酬回路の役割: 転写メカニズム。Int Rev ニューロビオール。2015;124:151–70。56. リズヴィ SJ, ピザガリ DA, スプルール BA, ケネディ SH. うつ病における快感消失の評価: 可能性と落とし穴。Neurosci Biobehav 改訂版 2016;65:21–35。
 57. Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, 他。治療抵抗性うつ病に対する腹側被蓋野/腹側線条体の深部脳刺激。バイオル精神科。2009;65(4):267–75。
 58. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A. 脳深部側坐核刺激は、治療抵抗性うつ病におけるうつ病と不安の評価を低下させます。生物学的精神医学 doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.013 <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.013> SRC - Baidusolar):110–6。
 59. ベワニック BH, カイザー S, シュトルム V, シュレープファー TE. 治療抵抗性うつ病における側坐核深部脳刺激の長期効果: 持続的な効果の証拠。Neuropsychopharmacology
 60. Millet B, Jaafari N, Polosan M, Baup N, Giordana B, Haegelen C, 他。治療抵抗性うつ病における脳深部刺激の辺縁系と認知標的の比較: 尾状核より側坐核の方が有望です。ユーロ神経精神薬。2014;24(8):1229–39。
 61. ドハティ DD, レザイ AR, カーペンター LL, ハウランド RH, バティ MT, オリアドン JP, 他。慢性治療抵抗性うつ病に対する腹側被膜/腹側線条体の脳深部刺激のランダム化偽対照試験。バイオル精神科。2015;78(4):240–8。
 62. van der Wal JM, Bergfeld IO, Lok A, Mantione M, Figeo M, Notten P, 他。治療抵抗性うつ病に対する内部被膜の腹側前肢の長期にわたる脳深部刺激。J Neurol Neurosurg 精神医学。2020;91(2):189–95。
 63. Klanker M, Feenstra M, Willuhn I, Denys D. 内側前脳束の脳深部刺激は、自発的または報酬誘導による一過性放出に影響を与えることなく、線条体のドーパミン濃度を上昇させます。神経科学。2017;364:82–92。
 64. シュレープファー TE, ベワニック BH, カイザー S, ハーレマン R, コーネン VA. 大うつ病に対する人間の報酬系の脳深部刺激 - 理論的根拠、結果、見通し。神経解剖学薬理学。2014;39(6):1303–14。
 65. Coenen VA, Schumacher LV, Kaller C, Schlaepfer TE, Reinacher PC, Egger K, 他。人間の内側前脳束の解剖学: 報酬に関連する皮質下領域および前頭葉領域への腹側被蓋野の接続。神経画像クリニック。2018;18:770–83。
 66. Bewernick BH, Kayser S, Gippert SM, Switala C, Coenen VA, Schlaepfer TE. うつ病に対する内側前脳束への脳深部刺

- 激 - 長期転帰と新しいデータ分析戦略。脳の刺激。2017;10(3):664-71。
67. Bewernick BH, Kilian HM, Schmidt K, Reinfeldt RE, Kayser S, Coenen VA, 他。内側前脳束の上下側枝の脳深部刺激は、重度のうつ病に苦しむ患者の性格に変化をもたらさない。サイコメド。2018;48(16):2684-92。
68. Blomstedt P, Naesstrom M, Bodlund O. 末端線条および内側前脳の床核における脳深部刺激
大うつ病性障害と神経性食欲不振症の患者のバンドル。Clin Case Rep. 2017;5(5):679-84。
69. Davidson B, Giacobbe P, Mithani K, Levitt A, Rabin JS, Lipsman N, 他。うつ病における内側前脳束の脳深部刺激に対する臨床反応の欠如。脳の刺激。2020;13(5):1268-70。
70. フェノイ AJ, シュルツ P, セルバラジ S, パローズ C, スパイカー D, カオ B, 他。内側前脳束の脳深部刺激: 抵抗性うつ病における特徴的な反応。J 感情障害。2016;203:143-51。
71. Fenoy AJ, Schulz PE, Selvaraj S, Burrows CL, Zunta-Soares G, Durkin K, 他。治療抵抗性うつ病に対する内側前脳束の脳深部刺激に関する縦断的研究。トランスル精神医学。2018;8(1):111。
72. Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, Kilian H, Bostrom J, Greschus S, 他。大うつ病における上下側内側前脳束深部刺激: ゲートウェイ試験。神経解剖学。2019;44(7):1224-32。
73. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Salin-Pascual R. 大うつ病性障害の治療のために視床下部脚に外科的介入を行うための神経生物学的背景。脳神経外科。2005;57(3):439-48;ディスカッション-48。
74. コペル BH, グリーンバーグ BD. 大脳基底核の解剖学と生理学: 精神医学における DBS への影響。Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(3):408-22。
75. ヒメネス F, ベラスコ F, サリン・パスクアル R, ヘルナンデス JA, ベラスコ M, クリアレス JL, 他。抵抗性の大うつ病性障害を有する患者は、視床下部の脳深部刺激によって治療されました。脳神経外科。2005;57(3):585-93;議論-93。
76. Raymaekers S, Luyten L, Bervoets C, Gabriels L, Nuttin B. 治療抵抗性の大うつ病性障害に対する脳深部刺激: 2つの標的の比較と長期追跡調査。トランスル精神医学。2017;7(10): e1251。
77. シェス S.A. BKR, メッツガー B., アラワラ A., ピトル V., アドキンソン, J.A. MJ, Mathura R.K., Oswald D., Tsolaki E., Xiao J., Noecker A., Strutt A.M., Cohn J.F., McIntyre C.C., Mathew S.J., Borton D., Goodman W., Pouratian N. うつ病に対する深部脳刺激に関する情報頭蓋内記録による。バイオ精神科。2021年。
78. Jakovljevic M. プラセボ-ノセボ反応: 臨床および研究の観点からの論争と課題。Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(3):333-41。
79. リヒト RW, デンマーク大学 抗うつ薬 G. うつ病を再発した重症患者における抗うつ薬の真の予防効果を評価することは可能ですか? プラセボ対照試験からの教訓。デンマーク大学の第5回裁判
パーシテ抗うつ薬グループ (DUAG-5)。J 影響障害。2013;148(2-3):286-90。
80. タベル・ミー。プラシーボ効果: 良いもの、悪いもの、そして醜いもの。私はJ・メドです。2014;127(6):484-8。
81. パトリシオ・リバ・ポッセ ALC, キャスリン・ライト, アリソン・C・ウオーターズ, キスエン・チョイ, スティーブン・J・ガーロウ, ポール・E・ホルツハイマー, ロバート・E・グロス, ヘレン・S・メイバーク。脳深部刺激の即効性抗うつ効果と手術プロトコールとの関係。バイオ精神科。2020;88(8):e37-e9。
82. ジャン Z, ハラティ S, クロウエル A, メイバーク HS, ネマティ S, クリフォード GD. 表情を分析することにより、大うつ病性障害と脳深部刺激に対する反応を経時的に分類します。IEEE Trans Biomed Eng. 2021;68(2):664-72。
83. スカンゴス KW, マコール GS, サグラー LP, チャン EF, クリストル AD. うつ病患者における頭蓋内脳刺激に対する状態依存の反応。ナット・メド。2021;27(2):229-31。
84. マッコールMV, リヴァ・ポッセP, ガーロウSJ, メイバークHS, クロウエルAL. 脳深部刺激を受けたうつ病患者のサンプルの回復期間中の非言語行動を分析。ニューロール精神医学脳研究所2020;37:33-40。

13

うつ病に対する脳深部刺激 1245

- ラフィー分析。バイオ精神科。2009;65(4):276-82。
85. ヴィーラクマル A, ティルバディ V, ハウエル B, ウオーターズ AC, クロウエル AL, ヴォイテック B, 他。治療抵抗性うつ病の深部脳刺激をモニタリングするための候補信号としての梁下帯状領域における電界電位 1/f 活動。J 神経生理学。2019;122(3):1023-35。
86. Bergfeld IO, Mantione M, Figie M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. 治療抵抗性うつ病と自殺傾向。J 感情障害。2018;235:362-7。
87. ノビンスキー WL, ファン A, グエン BT. 編集者
Schaltenbrand Wahren-Talairach-Tournoux 脳地図帳登録。Proc SPIE 2431, 医用画像処理: 画像表示。1995年。
88. Sendi MSE, Waters AC, Tiruvadi V, Riva-Posse P, Crowell A, Isbaire F, 他。術中の神経信号は、脳深部刺激による急速な抗うつ効果を予測します。トランスル精神医学。2021;11(1):551。
89. Figue M, Mayberg H. 強迫性障害に対する脳深部刺激: 解剖学が重要な理由。バイオ精神科。2021;90(10):662-3。
90. Liebrand LC, Natarajan SJ, Caan MWA, Schuurman PR, van den Munckhof P, de Kwaasteniet B, 他。白質軌道までの距離は、治療不応性うつ病における内部被膜深部脳刺激に対する治療反応と関連しています。神経画像クリニック。2020;28:102363。
91. サルガド S, カブリット MG. 側坐核: 包括的なレビュー。定位機能神経外科。2015;93(2):75-93。92. ガットマン DA, ホルツハイマー PE, ベーレンス TE, ヨハンセン・ベルク H, メイバークHS. うつ病の2つの深部脳刺激白質標的のトラクトグラフィ分析。バイオ精神科。2009;65(4):276-82。
93. Zhu Z, Hubbard E, Guo X, Barbosa DAN, Popal AM, Cai C, 他。治療抵抗性うつ病に対する脳深部刺激のコネクティクス解析。脳の刺激。2021;14(5):1226-33。
94. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, 他。脳深部側坐核刺激は、治療抵抗性うつ病におけるうつ病と不安の評価を低下させます。バイオ精神科。2010;67(2):110-6。
95. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ, 他。強迫性障害患者における脳深部刺激の機能的神経画像研究。J・ノイ・ロスルグ。2006;104(4):558-65。
96. Van Laere K, Nuttin B, Gabriels L, Dupont P, Rasmussen S, Greenberg BD, 他。難治性強迫性障害における前葉刺激の代謝イメージング: 前帯状皮質と腹側線条体の重要な役割。J Nucl Med. 2006;47(5):740-7。
97. エガーズAE. 脳深部刺激によるうつ病の治療は、ネットワーク回路を調節することではなく、悲しみや快楽失調の中核症状に対する意識的な認識を特定の方法で変化させることによって機能します。医学仮説。2014;83(1):62-4。
98. AL クロウエル, SJ ガーロウ, Riva-Posse P, メイバーク HS. 治療抵抗性うつ病に対する脳深部刺激に対する治療反応の特徴: 単一センターの長期的視点。フロント統合ニューロサイエンス。2015;9:41。
99. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodessaer D, Axmacher N, 他。報酬回路への脳深部刺激
難治性大うつ病における快感消失を軽減します。神経解剖学。2008;33(2):368-77。

100. Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, 他。治療抵抗性の強迫性障害に対する側坐核の脳深部刺激。アーチジェネ精神科。2010;67(10):1061-8。
101. Figee M, de Koning P, Klaassen S, Vulink N, Mantione M, van den Munckhof P, 他。強迫性障害では、脳深部刺激により線条体のドーパミン放出が誘発されます。生物学的精神医学。2014;75(8):647-52。
102. リップスマン N, ラム E, ヴォルピニ M, スタダー K, トゥーズ R, ジャコッペ P, 他。治療抵抗性の神経性食欲不振症に対する脳梁下帯状回の脳深部刺激: 非盲検試験の1年間の追跡調査。ランセット精神科。2017;4(4):285-94。
103. ルードベック PH, リッチ EL, メイバーク HS。ベッドサイドからベンチサイドまで: 逆変換して気分障害の神経調節を最適化します。Proc Natl Acad Sci USA。2019年。
104. ハマニ C, ディワン M, イザベラ S, ロサーノ AM, ノブレガ JN。ラットにおける内側前頭前野皮質深部刺激の抗うつ薬様反応に対するさまざまな刺激パラメーターの影響。J精神医学研究所。2010;44(11):683-7。
105. リム LW, プリカーツ J, ヒューゲ G, カダル E, ハルトウング H, シャープ T, 他。電気刺激はラットのうつ病様行動を軽減する: 脳の標的と潜在的なメカニズムの研究。トランス精神医学。2015;5(3):e535-e。
106. di Biase L, Fasano A。パーキンソン病に対する低周波深部脳刺激: 大きな期待か、それとも誤った希望か? 移動障害。2016;31(7):962-7。
107. クラウス JK, リップスマン N, アジズ T, プーテ A, ブラウン P, チャン JW, 他。脳深部刺激技術の現状と今後の方向性。ナット
レブニューロー。2021;17(2):75-87。
108. Smart O, Choi KS, Riva-Posse P, Tiruvadi V, Rajendra J, Waters AC, 他。治療抵抗性うつ病患者における脳深部刺激への最初の片側曝露により、梁下帯状回のスペクトルパワーが変化します。フロント コンピューティング Neurosci。2018;12:43。
109. Scangos KW, Khambhati AN, Daly PM, Makhoul GS, Sugrue LP, Zamanian H, 他。治療抵抗性うつ病患者におけるクローズドループ神経調節。ナット・メッド。2021;27(10):1696-700。
110. Allawala A, Bijanki KR, Goodman W, Cohn JF, Viswanathan A, Yoshor D, 他。ネットワークをターゲットとした神経検気質深部脳刺激のための新しいフレームワーク。脳神経外科。2021;89(2):E116-21。
111. ハマニ C, ジャコッペ P, ディワン M, バルビノ ES, トン J, プリッジマン A, 他。モノアミンオキシダーゼ阻害剤は、脳深部刺激の効果を増強します。J精神科です。2012;169(12):1320-1。
112. Puigdemont D, Portella MJ, Perez-Egea R, de Diego-Adelino J, Gironell A, Molet J, 他。治療抵抗性うつ病患者における脳梁下帯状回-深部脳刺激に対する初期反応後のうつ病再発: 実現可能な戦略としての電気けいれん療法。バイオル精神科。2009;66(5):e11-2。
113. Mantione M, Nieman DH, Figie M, Denys D。認知行動療法は、強迫性障害における脳深部刺激の効果を増強します。サイコルメッド。2014;44(16):3515-22。

発行者注記 シュプリンガー・ネイチャーは、発行された地図および所属機関の管轄権の主張に関して中立を保ちます。