

Djup hjärnstimulering vid psykiska sjukdomar visar lovande resultat

MEN BEHANDLINGEN ÄR FORTFARANDE EXPERIMENTELL

Matilda Naesström, doktorand, ST-läkare, institutionen för klinisk vetenskap, enheten för psykiatri
 ● matilda.naesstrom@umu.se

Patric Blomstedt, professor, överläkare, institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, enheten för klinisk neurovetenskap

Owe Bodlund, docent, överläkare, institutionen för klinisk vetenskap, enheten för psykiatri; samtliga Umeå universitet

Depression är en av de vanligaste psykiska sjukdomarna, med en prevalens på cirka 5 procent [1]. Denna sjukdom är förenad med minskad livskvalitet och ett ofta svårt socialt handikapp. Dödligheten på grund av självmord vid svår depression uppskattas till runt 14 procent [2]. Många patienter med depression erhåller god effekt av sedvanliga behandlingar i form av läkemedel, psykoterapi och/eller elektrokonvulsiv behandling. Dock återstår en betydande andel patienter där dessa behandlingar har begränsad eller ingen effekt. En stor amerikansk studie har visat på begränsningarna med såväl farmakologisk behandling som kognitiv beteendeterapi vid mycket svåra depressioner [3-8]. Effekten av elektrokonvulsiv behandling vid svåra depressioner är väl dokumenterad, men risken för återfall är betydande [9-11].

Tvångssyndrom har en prevalens på cirka 2 procent [12]. Det är en kronisk sjukdom som kännetecknas av påträngande och ihållande tankar som genererar ångest. Detta resulterar i tvångshandlingar vars syfte är att lindra ångesten. Tvångssyndrom anses vara en av de mest handikappande psykiska sjukdomarna och är förknippad med ökad suicidrisk. De flesta patienter med tvångssyndrom erhåller symtomlindring av farmakologisk behandling och/eller kognitiv beteendeterapi. Dock drabbas uppskattningsvis 10 procent i denna grupp av svåra och terapieresistenta symtom [13, 14].

Sammanfattningsvis kan majoriteten av de patienter som lider av depression eller tvångssyndrom behandlas framgångsrikt med konventionella icke-invasiva metoder. Det återstår dock en grupp patienter med svåra symtom där sedvanlig behandling ger begränsad eller ingen symtomlindring. Mot denna bakgrund har djup hjärnstimulering, DBS, dykt upp som en möjlig behandling vid svåra och terapieresistenta symtom.

Djup hjärnstimulering

Stereotaktisk funktionell neurokirurgi med elektrisk stimulering av centrala kärnor och nervbanor i hjärnan har en lång historia som går tillbaka till mitten av 1900-talet [15]. Den moderna användningen av djup hjärnstimulering för kirurgisk behandling vid rörelsestörningar, såsom Parkinsons sjukdom, har expanderat kraftigt, och är i dag en etablerad behandlingsmetod. Nya indikationer för djup hjärnstimulering är under utvärdering och då även psykiska sjukdomar [16]. För närvarande finns det publicerade studier omfattande totalt cirka 200 patienter med depression och tvångssyndrom [14, 17-42].

När en patient bedömts som lämplig för djup hjärn-

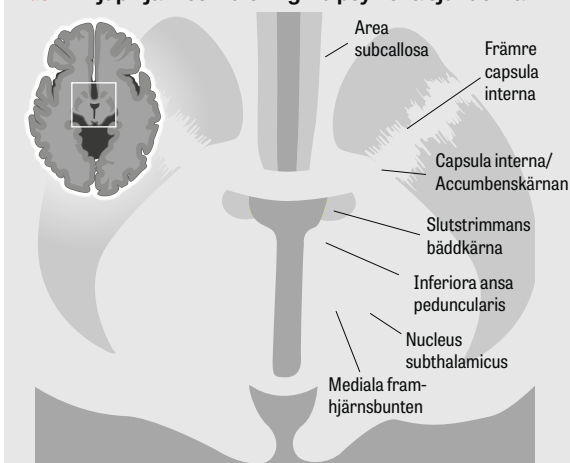
stimulering monteras en stereotaktisk ram på patientens huvud och en magnetkameraundersökning av hjärnan utförs. Målområdet i hjärnan identifieras sedan på magnetkamerabilderna med hjälp av ett datoriserat navigationssystem, och en bana för elektroderna beräknas. Vid operationen görs ett eller två hudsnitt beroende om uni- eller bilaterala elektroder ska placeras. Därefter borrar ett eller två hål på 14 millimeter i skallbenet. En båge med ett riktinstrument för att leda elektroderna fästs i den stereotaktiska ramen, och elektroden förs ned till målet i hjärnan. Elektroderna är ungefär 1,3 millimeter i diameter med fyra kontakter i yttersta änden, där själva stimuleringen sker. Efter att elektroderna har implanterats avlägsnas ramen från huvudet. En förlängningskabel som förbinder elektroderna med en neuropacemaker dras subkutant. Därefter placeras neuropacemakern under nyckelbenet i en subkutan ficka. Vårdtiden efter operation är vanligtvis mellan tre och fem dagar och styrs bland annat av den tid som krävs för att ställa in neuropacemakern [43].

Under programmeringen av neuropacemakern bestäms stimuleringsparametrarna: vilka kontakter som ska användas, spänning, amplitud och frekvens. Inställningarna är individuella för varje patient. Målet är att erhålla bästa möjliga symtomlindring, samtidigt som man vill undvika stimuleringsinducerade biverkningar. Vid rörelsestörningar kan effekterna av djup hjärnstimulering i de flesta fall ses redan vid programmeringen, och vanligen behövs endast ett fåtal

HUVUDBUDSKAP

- Djup hjärnstimulering är en etablerad behandling vid rörelsestörningar.
- Djup hjärnstimulering har visat sig vara en säker metod, och endast smärre komplikationer har rapporterats.
- Nya indikationer för djup hjärnstimulering undersöks, och bland dessa ett antal olika psykiska sjukdomar.
- Resultaten av djup hjärnstimulering för svåra och terapieresistenta depressioner och tvångssyndrom har varit lovande.
- Flera olika potentiella målområden för stimulering har presenterats, men det återstår att avgöra vilket eller vilka som är mest optimala.
- Erfarenheterna av djup hjärnstimulering vid psykiatriska tillstånd är begränsade, och behandlingen är därför fortfarande experimentell och bör utföras av multidisciplinära team med gedigen erfarenhet av metoden.

FIGUR 1. Djup hjärnstimulering vid psykiska sjukdomar



► Horisontellt tvärsnitt av hjärnan i nivå med tredje ventrikeln med vanliga mål för djup hjärnstimulering vid psykiatriska tillstånd. Den ungefärliga platsen för målpunkterna i area subcallosa, capsula interna, accumbenskärnan, slutstrimmans bäddkärna, inferiora ansa peduncularis, nucleus subthalamicus och mediala framhjärnsbunten är här markerade.

justeringar månaderna efter operationen. Vid psykiska sjukdomar är programmeringen mer komplex på grund av minimala initiala effekter av stimuleringen och begränsade kunskaper om optimala stimuleringsparametrar.

Den allvarligaste komplikationen som kan inträffa under själva operationen är intracerebrala blödningar. Större studier har uppskattat att risken för mindre intracerebrala blödningar är cirka 1-2 procent [43]. Implantatrelaterade komplikationer kan inträffa, men utgör oftast inte en hälsorisk. Stimuleringsinducerade biverkningar av metoden varierar beroende på målområdet och kan inkludera exempelvis ögonpåverkan, dysartri och parestesier. Det kan också nämnas att djup hjärnstimulering vid rörelsestörningar visat stimuleringsinducerade humör- och beteendeförändringar kopplade till det specifika målområdets icke-motoriska funktion [44]. Fördelen med djup hjärnstimulering i jämförelse med exempelvis kapsulotomi (där ett litet område bränns bort för att förhindra spridningen av den patologiska aktiviteten som orsakar symtomen) är att biverkningarna är reversibla. De kan elimineras genom att ändra stimuleringsparametrarna eller stänga av neuropacemakern.

Djup hjärnstimulering vid psykiatriska tillstånd

Den exakta verkningsmekanismen för djup hjärnstimulering vid psykiatriska tillstånd är inte helt klarlagd. Studier som undersöker metabola förändringar hos deprimerade patienter med djup hjärnstimulering i area subcallosa (område som är involverat vid emotionella och autonoma reaktioner) visade en signifikant minskning av aktivitet i detta område [18, 45]. Dessutom har även PET-studier under stimulering i accumbenskärnan (dopaminerg kärna som hjälper till att modulera nätverk involverade i emotionella och motivationsprocesser) visat en minskning av den metabola aktiviteten i area subcallosa [20]. Detta ger

stöd till nuvarande teorier om att patologi i flera limbiska-kortikala bansystem ligger bakom depression, snarare än dysfunktion i ett specifikt »humörområde« [45, 46]. Flera olika målområden för djup hjärnstimulering utvärderas därför nu parallellt (Figur 1).

De målområden som studerats vid depression inkluderar area subcallosa [18, 21-23], accumbenskärnan [20], inferiora ansa peduncularis [17], ventrala capsula interna/ventrala striatum [19], laterala habenulakärnan [47] och superolaterala delen av mediala framhjärnsbunten [24]. Inferiora ansa peduncularis sammanlänkar talamus med orbitofrontala kortex, och nätverket tros reglera emotionella och motivationsprocesser [48]. Ventrala capsula interna/ventrala striatum betecknar lokaliseringen för förbindelsen av dessa två strukturer där ventrala striatum är en del av belöningssystemet [49]. Laterala habenulakärnan har i funktionella hjärnabbildningar kopplats till belöningssystemet, och då i synnerhet bearbetning av negativ förstärkning [50, 51]. Mediala framhjärnsbunten har sitt ursprung i de djupa lillhjärnskärnorna, för att sedan övergå till periakveduktal grå substans. Den sistnämnda regionen modulerar välbefinnande och smärtlindring genom utsöndring av endorfiner [52]. En översikt av de studier som utförts avseende djup hjärnstimulering vid svår och terapiresistent depression visar att cirka en tredjedel av patienterna uppnår remission [53].

Som vid depression förmodas patomekanismen vid tvångssyndrom vara relaterad till störningar i ett eller flera cerebrala nätverk snarare än ett isolerat område [16]. De nuvarande målen för tvångssyndrom har valts baserat på tidigare erfarenheter från lesionell kirurgi vid tvångssyndrom, samt från djup hjärnstimulering vid andra tillstånd [54]. De inkluderar accumbenskärnan [14, 32-36], ventrala capsula interna/ventrala striatum [26, 28], nucleus subthalamicus [40, 41], capsula interna [27, 29-31, 55] och slutstrimmans bäddkärna [42]. Nucleus subthalamicus innehåller glutaminer-

»Även om djup hjärnstimulering kan inge hopp till många patienter med svårt tvångssyndrom eller depression är det viktigt att betona att det vid dessa tillstånd fortfarande är en experimentell behandling.«

ga neuroner, och kärnan modulerar motoriska, kognitiva och känslomässiga reaktioner [56]. Slutstrimmans bäddkärna tros modulera reaktioner vid stress [57]. Capsula interna är ett unikt område där ett stort antal nätverk till och från hjärnbarken passerar. Således tillhandahåller capsula interna anslutning mellan platser som stöder flera olika funktioner [58]. I en översiktsstudie om tvångssyndrom leder djup hjärnstimulering till att cirka 1/3 av alla patienter förbättras från svårt till lindrigt tvångssyndrom eller uppnår remission, och 1/3 förbättras från svårt till måttligt tvångssyndrom [59].

Vid Tourettes syndrom har flera studier beskrivit positiva effekter av djup hjärnstimulering i olika målområden med minskad frekvens och svårighetsgrad av tics. Stor variation i graden av effekt (mellan 30 och 90 procent) i olika målområden har rapporterats [60]. Kombinationen av centrala intralaminära kaudala synhögsjärngruppen och dorsala inre talamuskärnan är det mest studerade målet [61-78].

Preliminärt lovande resultat av djup hjärnstimulering har rapporterats i mindre studier och fallrapporter vid anorexia nervosa [79, 80], alkoholberoende [81, 82], heroinberoende [83, 84] och autism med aggression och självskadebeteende [85].

Diskussion

Djup hjärnstimulering är i dag en väletablerad behandling av rörelsestörningar, och tekniken prövas på ett ökande antal indikationer, inklusive psykiska sjukdomar. Djup hjärnstimulering har vid rörelsestörningar visat sig vara en säker metod med relativt få komplikationer av mer allvarlig karaktär. Fördelen med djup hjärnstimulering är reversibiliteten, vilket gör att biverkningar kan undvikas eller minskas med justering av stimuleringen.

En behandling som i flera studier tycks erbjuda en halvering av symtomen hos patienter med svår och terapieresistent depression och tvångssyndrom är ett välkommet bidrag till den terapeutiska arsenalen. Intresset för djup hjärnstimulering vid dessa indikationer verkar vara stort att döma av antalet översiktsartiklar och liknande publikationer. Dock måste man ha i åtanke att det faktiska antalet patienter som opererats på dessa indikationer sedan den första publiceringen av Nuttin et al 2003 är begränsat till drygt 200 [55]. Med få undantag är dessa patienter inkluderade i små, icke-randomiserade studier som ofta är svåra att jämföra med varandra.

De målområden som används i dessa studier utgör ytterligare en källa till oklarhet. Till exempel har målområdet i capsula interna varierat kraftigt över tiden. För närvarande rör sig studierna mot ett mer posterior läge, mot slutstrimmans bäddkärna. Patienter som implanteras i accumbenskärnan verkar ha fått ingen eller liten effekt när de stimuleras i själva kärnan, men får effekten från stimulering av kontakter som finns i capsula interna. Därutöver finns det en överlappning mellan elektroder placerade i inferiora ansa peduncularis och slutstrimmans bäddkärna, och mellan slutstrimmans bäddkärna och capsula interna. När man utvärderar och jämför dessa studier är det därför inte tillräckligt att veta vad respektive grupp har valt att kalla sitt målområde, utan det måste också vara klarlagt vad de i själva verket stimulerar.

Vidare har inte mindre än åtta olika målområden använts i studier för depression och tvångssyndrom. Förekomsten av olika målområden är i sig inte ett problem. Det är väl känt från rörelsestörningar att behandling för samma tillstånd kan riktas mot olika mål, och att samma mål kan användas för olika tillstånd. Det är i nuläget inte möjligt att fastslå det mest effektiva och säkraste målområdet. Vilket eller vilka mål som kommer att visa sig vara optimalt återstår att se.

Även om djup hjärnstimulering kan inge hopp till många patienter med svårt tvångssyndrom eller de-

pression är det viktigt att betona att det vid dessa tillstånd fortfarande är en experimentell behandling. Tvångssyndrom har erhållit godkännande i USA av Food and Drug Administration som ett »humanitärt undantag«, men kan inte betraktas som en etablerad terapi. Djup hjärnstimulering på psykiatriska indikationer bör därför endast utföras inom ramen för kliniska studier av erfarna multidisciplinära team.

Sedan 2010 pågår vid psykiatriska kliniken och Neurocentrum vid Umeå universitetssjukhus en klinisk studie av djup hjärnstimulering vid svår depression, tvångssyndrom och generaliserat ångestsyndrom. Syftet är att få ökad kunskap om och erfarenhet av behandling av svåra och terapieresistenta symtom vid dessa diagnoser. Vår erfarenhet av studien är positiv, men det är uppenbart att detta är en resurskrävande patientgrupp där ett nära samarbete mellan psykiatrer, neurokirurger, psykiatrisjuksköterskor samt neuropsykologer är nödvändigt. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Patric Blomstedt är konsult för Medtronic och delägare i Mithridaticum AB.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DYHL

SUMMARY

Deep brain stimulation for psychiatric disorders

Deep brain stimulation is an established treatment for movement disorders. It has been proven to be a safe method; only minor complications have been reported in larger studies. New indications for deep brain stimulation are under investigation; among them major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder. Deep brain stimulation for severe and therapy-resistant major depressive disorder and obsessive compulsive-disorder shows promising results. However, the experience of deep brain stimulation in psychiatric disorders is limited. Several potential target areas for stimulation have been presented; which are the most effective is still an open question. Deep brain stimulation in psychiatric disorders is a highly experimental treatment and should only be performed by a multidisciplinary team with extensive experience with deep brain stimulation in other conditions.

REFERENSER

- Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:411-23.
- Bradvik L, Mattisson C, Bogren M, et al. Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997 - severity and gender. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117:185-91.
- Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1161-72.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1531-41; quiz 1666.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1519-30; quiz 1665.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1905-17.
- Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2007;164:739-52.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006;163:28-40.
- Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, et al. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT.* 2004;20:13-20.
- Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract.* 2009;15:346-68.
- Sackeim HA, Ross FR, Hopkins N, et al. Subjective side effects acutely following ECT: associations with treatment modality and clinical response. *Convuls Ther.* 1987;3:100-10.
- Björgvinsson T, Hart J, Heffelfinger S. Obsessive-compulsive disorder: update on assessment and treatment. *J Psychiatr Pract.* 2007;13:362-72.
- Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29:553-84, xi.
- Denys D, Mantione M, Figeé M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:1061-8.
- Valenstein ES. Brain stimulation and behavior control. *Nebr Symp Motiv.* 1975;22:251-92.
- Sjöberg RL, Blomstedt P. The psychological neuroscience of depression: implications for understanding effects of deep brain stimulation. *Scand J Psychol.* 2011;52:411-9.
- Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurg.* 2005;57:585-93; discussion 585-93.
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2008;64:461-7.
- Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezaei AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65:267-75.
- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67:110-6.
- Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:150-8.
- Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, et al. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg.* 2012;116:315-22.
- Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15:121-33.
- Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, et al. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;73:1204-12.
- Torres CV, Ezquiaga E, Navas M, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for medication-resistant type I bipolar depression: case report. *Bipolar Disord.* 2013;15:719-21.
- Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry.* 2010;15:64-79.
- Chang CH, Chen SY, Hsiao YL, et al. Hypomania with hypersexuality following bilateral anterior limb stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg.* 2010;112:1299-300.
- Tsai HC, Chang CH, Pan JI, et al. Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:303-12.
- Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57:510-6.
- Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. *Case report. J Neurosurg.* 2003;98:1104-8.
- Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry.* 2010;67:535-42.
- Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat.* 2003;26:293-9.
- Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biol Psychiatry.* 2008;63:557-62.
- Plewnia C, Schober F, Rilka A, et al. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:1181-3.
- Franzini A, Messina G, Gambini O, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder: clinical, surgical and electrophysiological considerations in two consecutive patients. *Neuro Sci.* 2010;31:353-9.
- Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:137-43.
- Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurg.* 2009;65:203-9; discussion 209.
- Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet.* 2002;360:1302-4.
- Fontaine D, Mattei V, Borg M, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. *Case report. J Neurosurg.* 2004;100:1084-6.
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 2008;359:2121-34.
- Piallat B, Polosan M, Fraix V, et al. Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2011;69:793-802.
- Nuttin B, Gielen F, van Kuyck K, et al. Targeting bed nucleus of the stria terminalis for severe obsessive-compulsive disorder: more unexpected lead placement in obsessive-compulsive disorder than in surgery for movement disorders. *World Neurosurg.* 2013;80:S30.e11-6.
- Blomstedt P, Hariz MI. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006;84:72-81.
- Castrìoto A, Lhommeé E, Moro E, et al. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13:287-305.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005;45:651-60.
- Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, et al. Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97(Pt 2):393-8.
- Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry.* 2010;67:29-11.
- Velasco F, Velasco M, Jiménez F, et al. Neurobiological background for performing surgical intervention in the inferior thalamic peduncle for treatment of major depression disorders. *Neurosurg.* 2005;57:439-48; discussion 439-48.
- Gregorios-Pippas L, Tobler PN, Schultz W. Short-term temporal discounting of reward value in human ventral striatum. *J Neurophysiol.* 2009;101:1507-23.
- Ullsperger M, von Cramon DY. Error monitoring using external feedback: specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2003;23:4308-14.
- Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature.* 2007;447:1111-5.
- Coenen VA, Schlaepfer TE, Maedler B, et al. Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle - implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:1971-81.
- Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, et al. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123:4-11.
- Haynes WI, Mallet L. High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: the search for a valid circuit. *Eur J Neurosci.* 2010;32:1118-27.
- Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurg.* 2003;52:1263-72; discussion 1272-4.
- Alegret M, Junque C, Valdeoriola F, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1223-7.
- Somerville LH, Whalen PJ, Kelley WM. Human bed nucleus of the stria terminalis indexes hypervigilant threat monitoring. *Biol Psychiatry.* 2010;68:416-24.
- Sullivan EV, Zahr NM, Rohlfing T, et al. Fiber tracking functionally distinct components of the internal capsule. *Neurophysiol.* 2010;48:4155-63.
- Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, et al. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg.* 2013;80:e245-53.
- Fraint A, Pal G. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Front Neurol.* 2015;6:170.
- Ackermann L, Temel Y, Bauer NJ, et al. Dutch-Flemish Tourette Surgery Study Group. Vertical gaze palsy after thalamic stimulation for Tourette syndrome: case report. *Neurosurg.* 2007;61:E1100; discussion E1100.
- Bajwa RJ, de Lotbinière AJ, King RA, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Mov Disord.* 2007;22:1346-50.
- Burdick A, Foote KD, Goodman W, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. *Neurocase.* 2010;16:321-30.
- Dehning S, Mehrkens JH, Müller N, et al. Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2008;23:1300-2.
- Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, et al. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord.* 2005;20:1496-9.
- Dueck A, Wolters A, Wunsch K, et al. Deep brain stimulation of globus pallidus internus in a 16-year-old boy with severe tourette syndrome and mental retardation. *Neuropediatrics.* 2009;40:239-42.
- Flaherty AW, Williams

- ZM, Amirnovin R, et al. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery*. 2005;57(4 Suppl):E403; discussion E403.
68. Gallagher CL, Garell PC, Montgomery EB Jr. Hemi tics and deep brain stimulation. *Neurology*. 2006;66:E12.
69. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette syndrome. *J Neurol*. 2007;254:963-5.
70. Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg*. 2007;107:1004-14.
71. Neuner I, Podoll K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry*. 2009;65:e5-6.
72. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology*. 2009;73:1375-80.
73. Servello D, Porta M, Sassi M, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:136-42.
74. Shahed J, Poysky J, Kenney C, et al. GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology*. 2007;68:159-60.
75. Vernaleken I, Kuhn J, Lenartz D, et al. Bithalamic deep brain stimulation in tourette syndrome is associated with reduction in dopaminergic transmission. *Biol Psychiatry*. 2009;66:e15-7.
76. Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2003;99:1094-100.
77. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol*. 2008;65:952-7.
78. Zabek M, Sobstyl M, Kozlarska H, et al. Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient with Tourette syndrome. Case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2008;42:554-9.
79. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet*. 2013;381:1361-70.
80. Wu H, Van Dyck-Lipens PJ, Santegoeds R, et al. Deep-brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg*. 2013;80:S29 e1-10.
81. Muller UJ, Sturm V, Voges J, et al. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:288-91.
82. 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;78:1152-3.
83. Valencia-Alfonso CE, Luigjes J, Smolders R, et al. Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry*. 2012;71:e35-7.
84. Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry*. 2011;69:e41-2.
85. Sturm V, Fricke O, Buhle 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*. 2012;6:341.