

# Tiefe Hirnstimulation bei therapieresistenter Depression

## Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression

### Autoren

T. E. Schläpfer<sup>1,2</sup>, S. Kayser<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinikum Bonn

<sup>2</sup>Departments of Psychiatry and Mental Health, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

### Schlüsselwörter

- Tiefe Hirnstimulation
- Therapieresistente Depression
- antidepressiver Effekt
- Anhedonie
- Capsula interna
- subgenuale zinguläre Kortex
- Nukleus accumbens
- supero-lateraler Bereich des medialen Vorderhirnbündels

### Key words

- deep brain stimulation
- therapy-resistant depression
- antidepressive effect
- anhedonia
- capsule interna
- subgenuale cingulate cortex
- nucleus accumbens
- supero-lateral branch of the medial forebrain bundle

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375605>  
 Klin Neurophysiol 2014; 45: 113–117  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 1434-0275

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Thomas E. Schläpfer**  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Uniklinikum Bonn  
 Sigmund-Freud-Straße 25  
 53105 Bonn  
 schlaepf@jhmi.edu

### Zusammenfassung

Ein Drittel der an einer Depression erkrankten Patienten leidet nach der Behandlung mit etablierten Therapieverfahren wie Pharmakotherapie und Psychotherapie weiterhin an erheblichen Restsymptomen. Diese therapieresistente Depression (TRD) verursacht oft große Einschränkungen in allen Lebensbereichen und in der Lebensqualität. Neue Hirnstimulationsmethoden wie die Tiefe Hirnstimulation (THS) bei TRD zeigen in unterschiedlichen Zielregionen im Gehirn übereinstimmend eine positive antidepressive Wirksamkeit. Die heutzutage am meisten beforschten Zielregionen bei der THS für TRD Patienten sind die Capsula interna, der subgenuale zinguläre Kortex (Brodmann Areal, Cg25), der Nukleus accumbens und der supero-laterale Bereich des medialen Vorderhirnbündels (supero-lateral branch of the medial forebrain bundle, sIMFB). Die Anhedonie als Kernsymptom der Depression wird wohl am besten beeinflusst durch die Stimulation im Nukleus accumbens und im sIMFB. Der schnellste und beste antidepressive Effekt wird durch die Stimulation im sIMFB gezeigt mit einer Responserate von 85% innerhalb weniger Tage.

### Hintergrund

Etwa 30% der an Depression erkrankter Patienten leidet nach der Behandlung mit herkömmlichen und etablierten Therapieverfahren wie Antidepressiva und Psychotherapie an erheblichen Restsymptomen und profitiert daher nur unwesentlich von diesen Therapien [1]. Die Lebenszeitprävalenz der depressiven Erkrankung beträgt 20%, sodass Patienten mit Restsymptomen oder noch bestehender schwerer Symptomatik einen erheblichen Anteil an der Bevölkerung ausmachen [2]. Abgesehen von der hohen Suizidrate von etwa 20%, wirkt sich die depressive Symptomatik oft auch negativ auf die Lebensqualität der

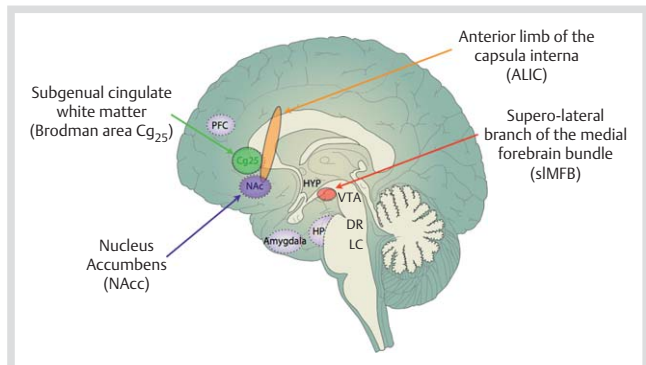
### Abstract

About 30% of depressed patients still suffer from considerable residual symptoms despite treatment with established therapies such as antidepressants and psychotherapy. These treatment-resistant depressed (TRD) patients often have severe limitations in their quality of life. New brain stimulation techniques such as deep brain stimulation (DBS) in TRD show in different targets in the brain consistently a positive antidepressant efficacy. Nowadays, the most researched targets of DBS for TRD patients are the internal capsule interna, the subgenuale cingulate cortex (Brodmann area, Cg25), the nucleus accumbens and the supero-lateral area of the medial forebrain bundle (supero-lateral branch of the medial forebrain bundle, sIMFB). Anhedonia as a core symptom of depression is believed to be most affected by the stimulation of the nucleus accumbens and the sIMFB. The fastest and most significant antidepressant effects are shown by the stimulation in the sIMFB with a response rate of 85% within a few days.

Betroffenen und ihrer Umgebung aus. Daher ist es wichtig an alternativen Therapieverfahren für diese sog. Therapie-resistenten Depressionen (TRD) zu forschen. Ein Beispiel hierfür ist die Tiefe Hirnstimulation (THS).

### THS bei therapieresistenter Depression

Erste Hinweise darauf, dass die THS auch bei der Depression therapeutisch wirksam sein könnte, ergaben sich aus Beobachtungen von Patienten, die aufgrund von neurologischen Erkrankungen oder bei schweren Zwangserkrankungen mittels der THS behandelt wurden [3–5]. 2005 wurden



**Abb. 1** Die 4 bisher in Studien zur Depression untersuchten THS Ziele.

die ersten Ergebnisse über Patienten mit therapieresistenter Depression, die mittels THS behandelt wurden, publiziert [6]. Gegenwärtig wird die THS bei psychiatrischen Patienten überwiegend in klinischen Studien bei extremen Formen von therapieresistenten, chronischen psychiatrischen Erkrankungen wie der Zwangsstörung [7–9] und der Depression angewendet [10]. Die heutzutage am meisten beforschten Zielregionen [11, 12] im Gehirn bei TRD sind der subgenuale zinguläre Kortex (Cg<sub>25</sub>) [13, 14], der vordere Anteil der Capsula interna [15], der Nucleus accumbens [16–18] und das mediale Vorderhirnbündel (supero-lateral branch of the medial forebrain bundle, slMFB) [11, 19]. In ersten unkontrollierten klinischen Studien konnten überzeugende und übereinstimmende Hinweise auf eine Wirkung der THS auf die depressiven Symptome in diesen verschiedenen Stimulationsorten gezeigt werden [20], wobei bei der THS im slMFB die bisher schnellsten und wirksamsten antidepressiven Effekte imponierten [19]. Wegen des bisher gezeigten günstigen Nebenwirkungsprofils kann die THS gut mit medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlungsverfahren kombiniert werden. Heutzutage wurden etwa 250 Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen mittels THS behandelt, davon etwa 140 mit TRD. Aufgrund der Tatsache, dass anhaltende antidepressive Effekte an den beschriebenen Zielpunkten gezeigt werden konnten, macht dies die THS möglicherweise zu einer viel versprechenden Behandlungsmöglichkeit für schwerste therapieresistente depressive Patienten. Darüber hinaus wird man sicherlich durch die THS wichtige neue Erkenntnisse bezüglich der der Erkrankung zugrundeliegenden Neurobiologie erhalten.

### Die am meisten beforschten Zielregionen im Gehirn

In den bisher publizierten Studien wurden Fallserien von 7 bis 20 Patienten vorgestellt, wobei als Zielregionen die Capsula interna, der subgenuale zinguläre Kortex (Brodmann Areal, Cg<sub>25</sub>), der Nucleus accumbens und der supero-laterale Bereich des medialen Vorderhirnbündels (supero-lateral branch of the medial forebrain bundle, slMFB) untersucht wurden (Abb. 1, Tab. 1).

Da nach historischen Läsionsstudien [21–23] bei Patienten mit Zwangsstörungen auch ein Effekt auf die Stimmung nachgewiesen werden konnte [24], wurde aus dieser theoretischen Begründung heraus der vordere Teile der Capsula interna als eine weitere Zielregion im Gehirn ausgewählt. Mittels THS in dieser Region wurden 47 depressive Patienten behandelt. 12 Monate nach der Implantation wurde eine Ansprechrate von 21% bis 53% gesehen [15, 25]. Die letzte klinische Erhebung von 17 Pa-

**Tab. 1** Bisher vorgeschlagene Zielregionen der THS bei Depressionen.

Zielpunkt	Hypothese	Referenz	Anzahl der Patienten	Response in % nach 12 Monaten	Response in % nach 2 und mehr Jahren
<b>Subgenual Cingulate (Cg 24/25)</b>	Inaktivität der Cg25 führt zur Verbesserung der Depression, basierend auf Neuroimaging Resultaten	[6, 13, 28, 29]	20	55%	2 Jahre: 45% 3 Jahre: 60%
		[32]	8	62,5%	
		[64]	17	43%	2 Jahre: 70%
		[31]	21	29%	
<b>Anterior limb of capsula interna (ALIC)</b>	klinisch effektive Wirkung durch neurochirurgische Interventionen bei Zwangserkrankung und Depression	[15, 65]	17	53%	
		[66]	30	21%	
<b>Nucleus Accumbens septi</b>	Modulation des Nucleus Accumbens, der eine zentrale Rolle im Belohnungssystem ist, führt zur Verbesserung von Anhedonie, basierend auf der Neurobiologie des Belohnungssystems	[17, 18, 67, 68]	13	45%	2 Jahre: 45%
<b>Supero-lateral Branch of the Medial Forebrain Bundle (slMFB)</b>	Das slMFB ist verbunden zum einem zum Belohnungssuchsystem und zum anderen zur appetitiven Motivation; Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) slMFB zur Cg25, ALIC; und dem NAcc	[19]	7	85% innerhalb von 3 Monaten, bei Response innerhalb weniger Tage nach Stimulationsbeginn	
<b>Lower Stem of Thalamus</b>	dysfunktionale Verbindungen zwischen dem Thalamus und dem orbito-frontalen Kortex bei Depression, basierend auf funktioneller Bildgebung	[69]	1	Remission	
<b>Nucleus Caudatus/Nucleus Accumbens</b>	Inaktivierung von dysfunktionalen Verbindungen, basierend auf neurochirurgischen Interventionen bei Zwangserkrankung und Depression	[70]	1	Remission nach 6 Monaten	
<b>Habenula</b>	Überaktivierung der Habenula der Depression, basierend auf funktionelle Bildgebung und Tierstudien	[47, 48]	1	Remission	

tienten fand nach durchschnittlich 37,4 Monaten statt, wobei hier eine Ansprechrate von 71% gezeigt werden konnte [15,26]. Zudem konnte eine Normalisierung des Metabolismus durch THS im Bereich der Zielorte (Capsula interna und Nucleus Accumbens) sowie in Hirnregionen entlang der neuronalen Netzwerke nachgewiesen werden [13,17]. Nachweislich bei der Depression überaktiv ist der subgenuale zinguläre Kortex (Brodmann Areal 10, Cg25, Cg24) [27], der daher als eine weitere Zielregion ausgewählt wurde. Insgesamt wurden 66 depressive Patienten mit THS in dieser Hirnregion behandelt, die 12 Monate nach Implantation eine Response von 29% bis 62,5% hatten [6,13,28–32]. Bei 14 Patienten konnte eine Responserate von 45% nach 2 Jahren, 60% nach 3 Jahren und 55% nach bis zu 6 Jahren beobachtet werden [33].

Ergebnisse aus bildgebenden Studien zeigten, dass der Nucleus accumbens als zentrale Struktur des Belohnungssystems bei depressiven Patienten dysfunktional ist [34–36]. Letztlich ist die Anhedonie ein Kernsymptom bei der Depression [37–39]. Die THS im Nucleus accumbens führte bei 13 Patienten ein Jahr nach der Implantation zu einer Responserate von 50%. Zusätzlich wurden spezielle anti-anhedone und anxiolytische Effekte bei diesen Patienten gesehen [17,18]. Auch 2 Jahre nach der THS Implantation waren sowohl die antidepressive Wirkung als auch die anti-anhedonen und anxiolytischen Effekte noch immer stabil zu erkennen [17,40]. Darüber hinaus führte die Stimulation im Nucleus accumbens unabhängig vom antidepressiven Effekt zu einer Verbesserung der Kognition [41]. Die Anwendung der diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (diffusion tensor magnetic resonance imaging, DTI) erlaubte die anatomische Zuordnung der psychotropen Nebenwirkungen der THS im Nucleus subthalamicus bei Parkinson Kranken [42]. Diese Resultate führten zu einer neuen Ein- und Zuordnung der Anatomie des Belohnungssystems beim Menschen [11,43,44], namentlich dem medialen Vorderhornbündel mit dem supero-lateralen Bereich des medialen Vorderhornbündels (slMFB), zuständig für die Belohnungserwartung (reward seeking), und die anteriore, thalamische Radiation (ATR), zuständig für negative Gefühle wie Traurigkeit oder psychischen Stress [43]. Das slMFB wiederum ist anatomisch und funktionell verbunden mit den anderen oben beschriebenen beforschten THS Zielregionen (Cg25, Capsula interna und Nucleus Accumbens) [11,43]. THS im slMFB bei 7 TRD Patienten führte zu einer 85% Response innerhalb weniger Tage [19]. Letztendlich sind das ventrale Tegmentum, der Nucleus accumbens und Bahnen, die damit verbunden sind wie das mediale Vorderhornbündel, dem Belohnungssystem zuzuordnen [45]. Wobei dadurch retrospektiv wohl die anti-anhedonen und motivationalen Effekte erklärbar sind [11].

Zuletzt gibt es noch einzelne Fallberichte zur THS im unteren Thalamusstil [46], der lateralen Habenula [47,48] und der Nuclei Caudatus/Accumbens [49], wobei jeweils Verbesserungen der Depression beschrieben wurden.

### Mögliche Wirkmechanismen

Die traditionell zur Behandlung der Depression angewandten Psychopharmaka beeinflussen nachweislich die Neurochemie des Gehirns [50]. Die größte Bedeutung kommt hier der monoaminergen Neurotransmission zu [51]. Dies sicherlich auch in einigen Bereichen des Gehirns, die bis dato nicht mitverantwortlich in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression gehalten worden. Möglich wäre jedoch, dass fokussierte Inter-

ventionsmöglichkeiten, die spezifische Netzwerke im Gehirn beeinflussen können wie die THS, eine bessere Behandlungsmöglichkeit für TRD Patienten darstellen könnten. Angesichts dieser Überlegungen und aufgrund von neueren molekularen und bildgebenden Ergebnissen, wurde das neurobiologische Konzept der Depression von einer alleinigen Störung der monoaminergen Neurotransmission in Richtung einer Störung von Netzwerken, die affektive Reize verarbeiten, die an ganz verschiedenen Punkten dysfunktional sein können, weiterentwickelt [52]. Bis heute ist der Wirkmechanismus der THS jedoch noch nicht umfassend bekannt. Wahrscheinlich werden durch eine chronische und hochfrequente Stimulation spannungsabhängige neuronale Ionenkanäle inaktiviert um damit eine Wirkung auf die neuronale Transmission auszuüben. Diese Mechanismen führen dann möglicherweise zu einer „funktionellen Läsion“, die analog dem Effekt von ablativen Interventionen wirkt. Eine Studie mit optogenetischer Neuromodulation und THS konnte zeigen, dass die Aktivierung und Modulation afferenter Fasern als eine plausible Wirksamkeit der THS gelten kann [53]. Die Auswahl der bisher beforschten Zielregionen erfolgte Hypothesen geleitet. Ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Gehirnareale in dysfunktionalen Netzwerken führt zu den krankheitstypischen und unterschiedlichsten Symptomen bei der Depression [54,55]. Einige der ausgewählten Zielareale stehen in enger anatomischer und/oder funktionaler Verbindung (neuronale Netzwerke), daher ist eine Überschneidung der Effekte vorstellbar und auch die Wirksamkeit der THS in ganz unterschiedlichen Hirnregionen begründbar.

### Nebenwirkungen

Stimulationsbedingte Nebenwirkungen der THS können bspw. eine autonome Dysfunktion, Bewegungsstörungen, Parästhesien, Dysarthrie, Diplopie, Verschlechterung von Angstsymptomatik, Agitation oder eine Hypomanie sein. Suizide und Suizidversuche sind beschrieben [17,28,30,31], wobei grundsätzlich das Suizidrisiko bei TRD Patienten unabhängig von der THS schon um 15% erhöht ist [56,57]. Ansonsten sind die bisher in den publizierten Studien dokumentierten Nebenwirkungen als geringfügig einzustufen und durch eine Änderung der Stimulationsparameter reversibel. Jedoch wurden bisher wenige psychiatrische Patienten mit THS behandelt, sodass die Erfahrungen damit insgesamt zu geringfügig sind, um die Aussage machen zu können, dass die generelle Nebenwirkungshäufigkeit gering ist. Eine sorgfältige Dokumentation wäre gerade für die Psychiatrie mit konsequenten Fallregistern zu fordern, die Wirkungen und Nebenwirkungen unabhängig von einer Publizierbarkeit der Resultate aufzeichnen [58]. Chirurgisch bedingte Nebenwirkungen können bspw. eine oberflächige Infektion der Generatortasche sein (4,5–8,9% der Patienten) [57,59], die gut antibiotisch behandelbar ist. Im schlimmsten Fall kann eine intrazerebrale Blutung ausgelöst werden. Beschrieben ist bis heute ein Fall [19], wobei statistisch gesehen bei 0,9% der Patienten Blutungen auftreten [60].

### Durchführung und Praxis

In einer stereotaktischen Operation werden zumeist beidseits dünne Elektroden in exakt festgelegte Areale des Gehirns implantiert. Subkutan werden die Elektroden mit einem Pulsgene-

rator verbunden, der subklavikulär oder abdominal implantiert wird und transkutan programmiert werden kann. Die Stimulation ist kontinuierlich mit Frequenzen zwischen 90 und 120 Hz, Pulsbreiten zwischen 60–90 Mikrosekunden und einer Spannung zwischen 3 und 7 Volt. Die Patienten können meist nicht sagen, ob die Stimulation an oder aus ist. Bei Bedarf können die Elektroden jederzeit reversibel operativ entfernt werden.

### Ethische Aspekte

Grundsätzlich können psychiatrische Patienten durch ihre Erkrankung in ihrem Entscheidungsvermögen eingeschränkt sein. Patienten, die bspw. an Demenz, Depression oder Zwangsstörung leiden, haben oft einen starken Leidensdruck, der sie gegebenenfalls voreilig neuen Behandlungsverfahren zustimmen lässt. Dann ist es erforderlich, dass im Konfliktfall Forschungsinteressen zum Wohl des Patienten zurückgestellt werden. Dies ist gerade auch deswegen für Forschende schwierig, da die THS wissenschaftlich attraktive Studien ermöglicht. Daher muss eine Abwägung zur Behandlung mit der THS zwingend eine interdisziplinäre Beurteilung durch erfahrene Psychiater, Neurochirurgen und Neurologen sein [61]. Für viele potenzielle Anwendungen der THS wissen wir noch zu wenig über deren Nutzen und Risiken. In Publikationen und Berichten werden oft nur positive Resultate dargestellt [58]. Eine ausgewogene, möglichst neutrale Patienteninformation, die keine übertriebenen Hoffnungen weckt, scheint daher umso wichtiger [62]. Auch da unter anderem Sinnkrisen, Beziehungsprobleme und Anpassungsstörungen nach Beginn der THS bekannt sind und auftreten können [63]. Selbst wenn die THS die Krankheitssymptome lindert, muss der Betreffende seinen Alltag und seine Beziehungen neu gestalten. Eine solche Behandlung mit THS stellt immer einen bedeutenden Einschnitt in alle Lebensbereiche dar.

Im Hinblick auf die extreme Therapieresistenz der bisher untersuchten Patienten, sind die ersten Resultate der THS eindrücklich. Diese Patienten haben oft während 20 und mehr Jahren an einer Depression gelitten, ohne zuvor von jedweder therapeutischer Intervention wie bspw. Psychotherapie, Pharmakotherapie oder Elektrokrampftherapie profitiert zu haben. Die THS ermöglicht zudem neue neurophysiologische Forschungsperspektiven, die mit hoher Wahrscheinlichkeit das Wissen über neurobiologische Grundlagen der Depression erweitern und damit Voraussetzungen für noch effektivere Therapieverfahren liefern können. Zudem erlaubt die THS im Gegensatz zu anderen Hirnstimulationsverfahren (transkranielle Magnetstimulation oder Vagusnervstimulation) ideale Placebo Bedingungen, da die Patienten in der Regel nicht in der Lage sind zu merken, ob die Stimulation ein- oder ausgeschaltet ist. Für die Zukunft ist es sicherlich sinnvoll große multizentrische Studien mit sorgfältig kontrolliertem Design durchzuführen. Die Tatsache jedoch, dass anhaltende klinische Effekte gezeigt werden konnten, macht die THS zu einer aussichtsreichen Behandlungsmöglichkeit für schwere, therapieresistente psychiatrisch Kranke.

**Interessenkonflikt:** TS hat eine teilweise Unterstützung für 2 Investigator Initiated Studies von der Fa. Medtronic Inc., erhalten. SK gibt keine Interessenskonflikte an.

### Literatur

- 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: 1905–1917
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1476–1480
- Berney A, Vingerhoets F, Perrin A et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002; 59: 1427–1429
- Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. *Mov Disord* 2003; 18: 1508–1516
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–660
- 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
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008; 359: 2121–2134
- 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: 535–542
- Schlaepfer TE, Bewernick B. Deep brain stimulation for psychiatric disorders – state of the art. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* 2009; 34: 37–57
- 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: 1971–1981
- Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for major depression. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 235–243
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 461–467
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–660
- 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: 267–275
- Schlaepfer TE, Lieb K. Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 2005; 366: 1420–1422
- 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: 110–116
- Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 368–377
- Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S et al. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 1204–1212
- Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010; 11: 2–18
- Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA et al. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery* 1999; 44: 452–458 discussion 458–460
- Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery* 2007; 61: 1–11 discussion 11–13
- Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354: 1526
- Greenberg BD, Askland KD, Carpenter LL. The evolution of deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Front Biosci* 2008; 13: 4638–4648
- Malone DA. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleve Clin J Med* 2010; 77 (Suppl 3): S77–S80
- Fily F, Haegelen C, Tattevin P et al. Deep brain stimulation hardware-related infections: a report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1020–1023



- 28 Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 502–510
- 29 McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM et al. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *J Nerv Ment Dis* 2008; 196: 405–410
- 30 Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 150–158
- 31 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: 315–322
- 32 Puigdemont D, Perez-Egea R, Portella MJ et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011, doi:S1461145711001088 [pii]10.1017/S1461145711001088: 1–13
- 33 Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Follow-Up After 3 to 6 Years. *Am J Psychiatry* 2011, doi: appi.ajp.2010.10081187 [pii] 10.1176/appi.ajp.2010.10081187
- 34 Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ et al. Functional Neuroanatomical Substrates of Altered Reward Processing in Major Depressive Disorder Revealed by a Dopaminergic Probe. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1228–1236
- 35 Argyropoulos SV, Nutt DJ. Anhedonia and chronic mild stress model in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 134: 333–336 discussion 371–377
- 36 Rush AJ, Weissenburger JE. Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 489–498
- 37 Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 702–710
- 38 Pizzagalli DA, Iosifescu D, Hallett LA et al. Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 76–87
- 39 Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1228–1236
- 40 Bewernick BH, Kayser S, Sturm V et al. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1975–1985
- 41 Grubert C, Hurlmann R, Bewernick BH et al. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: Effects of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry* 2011, doi: 10.3109/15622975.2011.583940
- 42 Coenen VA, Honey CR, Hurwitz T et al. Medial forebrain bundle stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2009; 64: 1106–1114 discussion 1114–1105
- 43 Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA et al. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: 223–236
- 44 Schoene-Bake JC, Parpaley Y, Weber B et al. Tractographic analysis of historical lesion surgery for depression. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2553–2563
- 45 Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2013; 14: 609–625
- 46 Jiménez F, Velasco F, Salin-Pascual R et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 2005; 57: 585–593 discussion 585–593
- 47 Sartorius A, Henn FA. Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1305–1308
- 48 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: e9–e11
- 49 Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 2004; 101: 682–686
- 50 Blier P, Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatry Dis Treat* 2011; 7 (Suppl 1): 15–20
- 51 Crupi R, Marino A, Cuzzocrea S. New therapeutic strategy for mood disorders. *Current medicinal chemistry* 2011; 18: 4284–4298
- 52 Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894–902
- 53 Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR et al. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009; 324: 354–359
- 54 Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 471–481
- 55 Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; 65: 193–207
- 56 Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM et al. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 530–536
- 57 Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 6–17
- 58 Schlaepfer TE, Fins JJ. Deep brain stimulation and the neuroethics of responsible publishing: when one is not enough. *JAMA* 2010; 303: 775–776
- 59 Doshi PK. Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2011; 89: 89–95
- 60 Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P et al. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 2012; 116: 84–94
- 61 Rabins P, Appleby B, Brandt J et al. Deep Brain Stimulation for Disorders of Mood, Behavior and Thought: Scientific and Ethical Issues. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 931–937
- 62 Synofzyk M, Schlaepfer T. Electrodes in the Brain – Ethical Criteria for Research and Treatment with Deep Brain Stimulation for Neuropsychiatric Disorders. *Brain Stimulation* 2011; 4: 7–16
- 63 Synofzyk M, Schlaepfer TE. Stimulating personality: Ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes. *Journal of Biotechnology* 2008; 3: 1511–1520
- 64 Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 150–158
- 65 Malone DA. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2011; 77: 77
- 66 Dougherty D, Carpenter L, Bhati M et al. A Randomized Sham-Controlled Trial of DBS of the VC/VS for Treatment-Resistant Depression. In: Society of Biological Psychiatry 67<sup>th</sup> Annual Scientific Convention. <http://goo.gl/PGTpo> 071-Late Breaking Oral Session #2 – Mixed Topics; 2012
- 67 Bewernick B, Kayser S, Sturm V et al. Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1975–1985
- 68 Grubert C, Hurlmann R, Bewernick BH et al. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 516–527
- 69 Jiménez F, Velasco F, Salin-Pascual R et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Journal of Neurosurgery* 2005; 57: 585–593
- 70 Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *Journal of Neurosurgery* 2004; 101: 574–575