



Obsesif Kompulsif Bozukluk Tedavisinde DBS

DBS in Obsessive Compulsive Disorder Treatment

Yavuz SAMANCI^{1,3}, Selçuk PEKER^{2,3}

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Gamma Knife Merkezi, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Selçuk PEKER ✉ peker@selcukpeker.com

ÖZ

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), değişken derecelerde obsesif düşünceler ve/veya kompulsif davranışlar ile karakterize ciddi bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Bilişsel davranışçı terapi ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile ilaç tedavisi önerilen birinci basamak tedavi iken, hastaların yaklaşık %20'si tedaviye dirençlidir. Derin beyin stimülasyonu (DBS), bu hasta grubundaki hastalar için umut verici bir tedavidir. Bir dizi farklı anatomik hedef kullanılabilir ve meta-analizlerde DBS tedavisine yanıt oranı yaklaşık %60 olarak gösterilmiştir. DBS tersine çevrilebilir ve kontrol edilebilir bir yöntem olarak tedaviye dirençli vakalarda hem fonksiyonel hem de yaşam kalitesinde bu denli yüksek bir iyileşme sağlayabilse de bazı hastalar DBS'den yeterince yararlanamamaktadır. OKB, birçok farklı semptomla sahip çok heterojen bir hastalık olduğundan, nihai amaç en uygun DBS hedefini bulmak, stimülasyon parametrelerinin hastaya özel ayarlanması yoluyla tedavi etkinliğini en üst düzeye çıkarmak ve yan etkileri en aza indirmektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, Nöromodülasyon, Obsesif-kompulsif bozukluk

ABSTRACT

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a serious neuropsychiatric disorder. Cognitive behavioral therapy and drug therapy with selective serotonin reuptake inhibitors are the recommended first-line therapies, while approximately 20% of patients are resistant to treatment as characterized by varying degrees of obsessive thoughts and/or compulsive behaviors. Deep brain stimulation (DBS) is a promising treatment for patients in this patient group. Various anatomical targets can be used, and meta-analyses have shown a response rate of approximately 60% to DBS treatment. Although DBS, as a reversible and controllable method, can provide such a high improvement in both functionality and quality of life in treatment-resistant cases, some patients cannot benefit from DBS sufficiently. As OCD is a very heterogeneous disease with many different symptoms, the ultimate goal is to find the optimal DBS target, maximize treatment efficacy, and minimize side effects through patient-specific adjustment of stimulation parameters.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, Neuromodulation, Obsessive-compulsive disorder

■ GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), sıkıntı veren düşünceler (obsesyon) ve/veya tekrarlayan zihinsel veya davranışsal eylemlerin (kompulsiyon) varlığı ile karakterize kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Yetişkin popülasyondaki prevalansı yaklaşık %2'dir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır (18). Bilişsel davranışçı terapi ve

selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile ilaç tedavisi, OKB için şu anda önerilen birinci basamak tedavilerdir ve genellikle kombinasyon şeklinde kullanılırlar (25). Çok sayıda terapötik seçeneğe rağmen, OKB hastalarının yaklaşık üçte ikisinde, ya ilaçların istenmeyen etkilerini tolere edemediklerinden ya da yalnızca kısmen düzeldikleri ve genel işlevlerini bozan kalıcı semptomlardan şikâyet etmeye devam ettiklerinden tatmin edici bir yanıt elde edilemez ve hastaların yaklaşık %20'si

tedaviye dirençli olarak kabul edilir (19,42). Tedaviye dirençli OKB, yüksek komorbidite, intihar davranışları ve sosyal, ailevi ve mesleki işlevsellikte ciddi bozulma ile ilişkili olduğundan bu hasta grubunda tedavi için alternatif stratejiler gereklidir (38). Bu hastalar için tedavide kortiko-striato-talamo-kortikal devre içindeki farklı çekirdekleri hedefleyebilen, tersine çevrilebilir ve kontrol edilebilir bir tedavi seçeneği olarak derin beyin stimülasyonu (DBS) düşünülebilir. OKB, DBS için tek yerleşik psikiyatrik endikasyon olarak insani yardım cihaz muafiyeti kapsamında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2008 yılında ve Avrupa Komisyonu tarafından 2009 yılında onaylanmıştır. Bununla birlikte, mevcut kılavuzlarda DBS cerrahisi tedavi algoritmasının son basamağı olarak kullanılması ve tedaviye dirençliliğin net tanımlarına göre dikkatli hasta seçimi önerilmektedir (19).

Patofizyoloji

Bazal ganglia çekirdeklerinin (ventral striatum (VS), nükleus accumbens (NAcc) ve anteromedial subtalamik çekirdek (amSTN)) bilişsel ve limbik bölgeleri ile ak madde demetlerini (internal kapsül ön bacağı (ALIC), ventral kapsül (VC) ve inferior talamik pedinkül (ITP)) içeren ve frontal alanları bazal ganglionlara bağlayan kortiko-striato-talamo-kortikal devrenin OKB fizyopatolojisinde yer aldığı öne sürülmüştür (16). Nörogörüntüleme (41) ve anatomik bağlantı çalışmalarında (17) OKB hastalarında bu devrenin değiştiği gösterilmiştir. Yakın tarihli bir meta-analizde, vokal temelli çalışmalar ile OKB hastalarının medial orbitofrontal korteks (OFC), NAcc, dorsomedial prefrontal korteks (PFC) ve dorsolateral PFC'de daha az gri madde hacmine sahip olduğunu gösterilmiştir (13). Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, farklı OKB semptomlarının mekanizmalarında birden fazla devrenin rol oynadığını göstermiştir (45). Serebral lezyona bağlı kompulsif davranış görülen olgu sunumları, OKB'de kortiko-striato-talamo-kortikal devrenin, parietal ve temporal korteksin, serebellum ve beyin sapının tutulduğunu göstermektedir (14). Tüm bunlar göz önüne alındığında, OKB patofizyolojisinin karmaşık bir profile sahip olduğu görülmektedir. DBS sadece bir noktayı hedeflemekten ziyade devreleri modüle etmek için kullanılan bir teknik olarak düşünülmelidir, bu nedenle DBS uygulanan hastaların ve DBS bölgelerinin cerrahiden önce ve sonra fonksiyonel bağlantılarının kesin olarak anlaşılması çok önemlidir. Etkilerinin genellikle hem somato-dendritik stimülasyon yoluyla lokal hem de ortodromik ve antidromik aksonal stimülasyon yoluyla uzak olduğu düşünülmektedir (3).

Cerrahi için Hasta Seçimi

DBS için uygun hasta seçimi, DBS tedavisinin sonucu için çok önemlidir. 2009'daki FDA onayından bu yana, çeşitli psikiyatrik ve beyin cerrahisi ulusal ve uluslararası kuruluşların kılavuzlarında OKB tedavisinin kullanımı tartışılmıştır. 2013'te Amerikan Psikiyatri Birliği, DBS'i yalnızca "birinci ve ikinci basamak tedaviler ve iyi desteklenen güçlendirme stratejileri tükendikten sonra" önermiştir (25). 2014 yılında, Dünya Stereotaktik ve Nöroşirürji Cerrahisi Derneği (WSSFN) tarafından yayınlanan psikiyatrik bozukluklar için stereotaktik beyin cerrahisi kılavuzunda "psikiyatrik bozukluklar için tüm beyin cerrahisi adayları, hastalık şiddeti, kroniklik, hastalığa bağlı sakatlık ve tedaviye dirençlilik için genel kabul görmüş klinik kriterleri karşılamalıdır" ifadesi yer almıştır (35).

OKB tanısı, OKB için DSM 5 kriterlerine göre uzman bir psikiyatrist tarafından doğrulanmalıdır. Farklı psikiyatrik prezantasyonlar veya komorbiditeler, altta yatan nörobiyolojik işlev bozukluğunda heterojenliği düşündürür ve böylece belirli bir DBS hedefinin yanıtında potansiyel bir değişkenlik kaynağı oluşturur. Örneğin, istifleme geleneksel tedaviye daha az yanıt veren ve tipik OKB'den farklı nörobiyolojik substratlar tarafından desteklenebilen belirli bir OKB formu olarak kabul edilmiştir ve bu nedenle, esas prezantasyon istifleme ise, bu genellikle DBS için endikasyon olarak kabul edilmez. Trikotilomani ve deri yolma bozukluğu gibi OKB ile ilgili diğer bozukluklar genellikle kontrendikasyon olarak kabul edilmez, ancak bu bozukluklar daha az klinik yanıt ile ilişkilidir. OKB hastaları sıklıkla eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıklardan muzdariptir. Hastaların %78'i ömür boyu komorbidite yaşar ve bunlar DBS endikasyonu için tarama sürecinde ele alınmalıdır (20). Duygudurum bozuklukları, özellikle DBS'nin ruh hâli üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğinden, DBS için bir kontrendikasyon olarak görülmemektedir. Yine de intihar düşüncesi ve davranışı, hasta DBS protokolüne dahil edilmenden önce ele alınmalı ve tedavi edilmelidir. Aralarında yaygın anksiyete bozukluğu ve özgül fobi veya tiklerin de bulunduğu diğer komorbid durumlar DBS için kontrendikasyon olarak kabul edilmez. Gerçek madde kötüye kullanımı veya değerlendirme sırasında madde kötüye kullanımı veya bağımlılığın stabil olmayan remisyonu kontrendikasyon olarak düşünülmelidir, çünkü madde kötüye kullanımı potansiyel olarak uyum gerekliliklerini ve sonucunu etkileyebilir (39). Otizm ve psikotik bozukluklar kontraendikasyondur. İlgörü değerlendirmesi, psikotik bozuklukları elimine etmek ve tedaviye bağlılığı artırmak için yararlı olabilir, bu nedenle bazı DBS denemeleri, zayıf içgörüyü (örneğin, Brown İnançların Değerlendirilmesi Ölçeği'nde >12 puan) bir dışlama kriteri olarak kabul eder (9).

Bir DBS protokolüne dahil edilmek için minimum hastalık şiddeti ve işlevsel bozulma düzeyi gereklidir. Çoğu klinikte, Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeğinde (Y-BOCS) minimum 25 puan, Küresel İşlevsellik Değerlendirmesi (GAF) ölçeğinde ise <40 veya 45 puan kullanılmaktadır. OKB, zamanla şiddetlenen ve azalan semptomlarla birlikte dalgalanma gösterebildiğinden, kronikliği ve tedaviye dirençliliği doğrulamak için minimum 5 yıllık bir OKB süresi gereklidir. Genel olarak, ilk Y-BOCS puanlarının %25'inden daha az veya Klinik Global İzlenim (CGI) üzerindeki "minimum iyileşme'den" daha az bir azalma olarak tanımlanan tedaviye dirençlilik muhakkak belgelenmelidir. Genellikle tedaviye direnç için kullanılan kriterler, biri klomipramin olmak üzere bir serotonerjik antidepresan ile en az iki yeterli terapötik denemeyi, atipik bir antipsikotik ile en az bir güçlendirme stratejisini ve 1 yıl içinde en az 20 seans bilişsel davranışçı terapi veya maruz kalma ve tepki önleme seansını içerir (37). Farmakolojik tedavi yeterince yüksek dozda olmalı ve yeterince uzun bir süre devam etmelidir. Psikoterapi "son teknoloji" bir şekilde verilmelidir.

Bir diğer önemli seçim kriteri, hastanın DBS prosedürünü anlama ve bilgilendirilmiş onam verme yeteneğidir. Hastaların prosedüre ve tıbbi tavsiyelere titizlikle uyması gerekecektir. DBS yarar/yan etki oranının optimizasyonu zaman gerektirebilir ve hasta, böyle bir tedavinin gerektirdiği sık başlangıç ziyaretlerine ve uzun süreli takibe uymalıdır. Bu

nedenle, A Kümesi (örneğin, paranoid veya şizotipal kişilik bozukluğu) veya B kümesi (örneğin, sınırda veya antisosyal kişilik bozukluğu) kişilik bozuklukları, artan eyleme geçme davranışı ve uyumsuzluk riski de dahil olmak üzere, genel olarak kontrendikasyon olarak kabul edilmelidir. Ayrıca, nörobilişsel değerlendirmenin gösterdiği gibi bilişsel bozulma bir kontrendikasyonu temsil eder.

Bunların dışında genel olarak DBS'nin kontraendike olduğu belirgin serebral atrofi, inme, tümör veya önceki beyin cerrahisi prosedürleri, gerçekçi olmayan beklentiler, anestezi veya cerrahi için genel kontrendikasyonlar da dikkate alınmalıdır. Göz önünde bulundurulması gereken hususların kapsamı değerlendirildiğinde, DBS endikasyonu deneyimli psikiyatristler, nöropsikolog, beyin cerrahları ve anestezi uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirme gerektirir.

■ CERRAHİ SONUÇLARI

Etkinlik

Psikiyatrik endikasyonlar için DBS'nin modern çağı, 1990'ların sonlarında Nuttin ve meslektaşlarının önceki kapsülötomü deneyimine dayalı olarak seçilen bir hedef olan internal kapsülün ön bacağına hedef alarak dirençli OKB'yi tedavi etmek için DBS'yi kullanmalarıyla başlamıştır (34). Nuttin ve ark.nın bu öncü çalışmasından bu yana, birçok başka hedef kullanılarak çalışmalar devam etmiştir.

2021 yılında yayınlanan bir sistemik derlemede (2), toplam 181 OKB hastasının yer aldığı 10 randomize kontrollü çalışma, 5 açık-etiketli çalışma, 2 takip raporu, 1 pilot çalışma, 1 retrospektif derleme, 7 vaka serisi ve 4 olgu sunumu incelenmiştir. DBS hedefleri arasında amSTN, ALIC, stria terminalis bed nukleus (BNST), medial ön beyin demetinin supero-lateral dalı (sl-MFB), NAcc, ITP ve VC/VS bulunuyordu. Sistemik bir derlemede, OKB için optimal bir DBS hedefinin varlığına karar vermek için yeterli kanıt olmadığı iddia edilirken (47), bir başka derleme NAcc'yi optimal hedef olarak önermiştir (40). NAcc DBS araştırmaları üç randomize kontrollü çalışma, bir açık etiketli çalışma ve üç olgu sunumunu içeriyordu (5,21,22, 31). OKB tedavisi için, NAcc DBS, 12 aylık tedaviden sonra %50-70 kısmi yanıt oranı ve daha uzun süreler boyunca yaklaşık %30 iyileşme ile orta düzey değişikliklere yol açmıştır. Kontak seçimi ve ek davranış terapisi yoluyla tedavinin optimizasyonunun, NAcc DBS etkinliğini artırabildiği ve %85 yanıt elde edebildiği gösterilmiştir. ALIC DBS araştırmaları iki randomize kontrollü çalışma, kademeli geçişli bir araştırma, bir uzun vadeli takip raporu, bir retrospektif rapor ve iki olgu sunumundan oluşuyordu (1,12,15,27,36). ALIC DBS, hastaların en az %60'ında yanıt elde edilerek, uzun süreli takipte görülen başka değişikliklerle birlikte hızlı ve dramatik etkinliğe yol açmıştır. Stimülasyon yoğunluğuna ve programlamanın ince ayarına bağlı olarak ALIC DBS'den değişken yanıt modelleri gözlemlenmiştir. VC/VS DBS'ye yönelik araştırmalar, bir randomize kontrollü çalışma, uzun vadeli bir takip raporu içeren bir açık etiketli çalışma ve üç olgu sunumunu içeriyordu (28, 36). VC/VS DBS'nin, yüksek etkinlik sağladığı ve diğer striatal bölgelere ve amSTN'ye göre üstünlük gösterdiği görülmüştür.

VC/VS DBS ile hızlı iyileşmenin meydana geldiği ve tedavi yanıtının uzun vadeli dönemde >%80 olduğu saptanmıştır. amSTN DBS araştırmaları çok merkezli bir randomize kontrollü çalışma içermekteydi ve bu çalışma sonucu uzun süreli tedaviden %75 yanıt elde edilmiştir (30). BNST, ITP, slMFB ve talamus da OKB için hedeflenmiş, hedef başına sırasıyla %43, %52, %42 ve %9 ortalama değişiklik elde edilmiştir (7,26,29,43). Bir randomize kontrollü çalışmada hasta başına iki hedefe dört elektrot yerleştirilmiş ve VC/VS, am-STN ve her iki hedefin DBS'si sırasıyla %53, %45 ve %60 ortalama iyileşme sağladığı görülmüştür (44). İki açık etiketli çalışmada NAcc ve BNST karşılaştırılmış, NAcc DBS'nin, %12-23 iyileşmeye yol açarken, BNST DBS'nin ise %24-39 iyileşmeye yol açtığı saptanmıştır (10,23). Diğer hedeflere (ALIC, NAcc) göre üstünlük ve %80'e varan yanıtla uzun vadeli etkinlik için kanıt bulunduğundan, BNST'nin araştırılması önerilmiştir. Ayrıca kapsamlı davranışsal ve programlama kanıtları olması sebebiyle VC/VS ve BNST'nin OKB tedavisi için optimal hedefler olduğu belirtilmiştir. Son meta-analizler, hedeften bağımsız olarak DBS ile OKB şiddetindeki genel iyileşmenin, Y-BOCS skorunda yaklaşık %45'lik bir azalma olduğunu ve hastaların yaklaşık %60'ının tedaviye yanıt veren hastalar olarak kabul edilebileceğini ortaya koymuştur (4,24).

Bu hedeflerden en iyisini seçmek için, en az dört noktayı dikkate almak gereklidir. İlk olarak, DBS'i bireysel olarak uyarlamak için her hastanın spesifik semptomlarının ve alta yatan disfonksiyonel nöral ağın daha iyi anlaşılması gerekmektedir. İkinci olarak, farklı hedeflere yönelik DBS'nin ortak bir ağ oluşturabilmesine rağmen, bu hedeflerin her birinin DBS'sinin diğer davranışsal etkilerden sorumlu başka farklı ağları da etkinleştirebileceği unutulmamalıdır. Üçüncüsü, optimal hedef belirlenirken cerrahi zorluk dikkate alınmalıdır. STN hedefi, prefrontal korteks ile yaygın bağlantıya sahip küçük ve iyi bilinen bir çekirdek olduğu için DBS için çok caziptir. AmSTN-DBS uygulamasında, DBS elektrot implantasyonu ve/veya stimülasyon parametresi ayarlamalarını yönlendirmek için ameliyat öncesi işlevsel bağlantı çalışması yapmak kesinlikle gerekli olmayabilir, ancak ALIC, VC/VS veya NAcc için bu işlemler genellikle gereklidir. Son olarak, bahsedilen çeşitli hedefler için stimülasyon sıklığı ve modeli sorusu, tüm hedefler yüksek frekansta uyarıldığı için literatürde henüz ele alınmamış bir sorudur. Bu nedenle, çift taraflı stimülasyon veya tek taraflı stimülasyon, bir veya iki kontak, monopolar veya bipolar stimülasyon, 130 Hz veya diğer frekanslar gibi stimülasyon parametrelerinin etkinliğini ve güvenliğini sistematik olarak karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. OKB için bildirilen en büyük DBS kohortu, muhtemelen etkili sonuçlara katkıda bulunan, her iki haftada bir değerlendirmeler içeren kapsamlı bir optimizasyon aşamasını içermektedir (8). Deneyimli klinisyenler tarafından optimal olmayan stimülasyonun iyileştirilmesi, yanıt vermeyen hastalarda cerrahiden üç yıl sonra bile etkinliğe ulaşmayı sağlayabilir (11,32). Programlamanın ince ayarı külfetli olabilir; klinisyenin uzmanlığına ve hastanın değişken durumuna bağlıdır. Yine de, bu karmaşık terapi ve patofizyoloji bağlamında "herkese uyan tek tip stimülasyon" yaklaşım uygun değildir.

OKB'de DBS aracılı iyileşmenin karmaşıklıkları ve işleyişin farklı belirleyicileri üzerindeki etkileri, nicel sonuç ölçütlerinde

tam olarak ele alınmamıştır (6,33,46). Bazı hastalarda birincil sonlanım değişkeni üzerinde yanıt elde edilemez, ancak bu hastalar düzelmiş anksiyete, depresyon ve/veya yaşam kalitesindeki artış nedeniyle DBS'yi sürdürmeyi seçerler. Diğer hastalar yanıt alır iken, yeni keşfedilen farkındalıklar ve normalliğin yükü ile mücadele etmek zorunda kalabilirler. O nedenle bu hasta grubunda etkinlik değerlendirilmesinde daha entegre bir klinik ve global işlevsellik tablosu dikkate alınmalıdır. Ayrıca DBS'nin OKB'deki tam etkisinin kronik uyarı ile elde edileceği ve iyileşmenin en azından ilk yıl boyunca artarak devam edeceği unutulmamalıdır.

Yan Etki ve Komplikasyonlar

Hastalarda görülen yan etkiler cerrahi prosedür, DBS cihazı veya stimülasyon ayarları ile ilgili olabilir. Yan etkilerin çoğu stimülasyon ayarları tarafından indüklenir ve bu ayarların yeniden yapılması ile tersine çevrilebilir. Elektrot temaslarının test edilmesi sırasında veya stimülasyon ayarlarının ayarlanması sırasında ısı hissi, terleme ve midriyazis gibi nörovegetatif etkiler gibi bazı yan etkiler akut olarak fark edilebilir. Bunlar genellikle kronik stimülasyon sırasında görülmez. Stimülasyona bağlı yan etkiler arasında hipomani, anksiyete, diskineziler, paresteziler, dürtüsellik, dizatri, disfaji, yüz asimetrisi, asteni, sinirlilik ve huzursuz bacak sendromu bulunur. Acevedo ve ark.nın derlemesinde dahil edilen OKB hastalarının 18'inde (%9,9), sınırlı etki olması veya etki olmaması ve hatta bazı durumlarda kötüleşme olması nedeniyle cihazlarının kapatıldığı veya çıkartıldığı bildirilmiştir (2). Aynı çalışmada 7 intihar girişimi olduğu ve bunlardan sadece birinin sonuca ulaştığı ifade edilmiştir.

■ SONUÇ

DBS, tedaviye dirençli OKB hastaları için umut verici bir tedavi seçeneğidir. İlk çalışmalar OKB için DBS'nin etkinliğini destekleyen yüksek düzeyde kanıt sağlamıştır. Bu çalışmalar, OKB semptomlarındaki iyileşmenin ötesinde, kaygı ve bağımlılık davranışının azaldığını, ruh hâlini iyileştirdiğini ve genel yaşam kalitesini iyileştirdiğini bildirmiştir. Gelecekte DBS tedavisi bu hasta grubunda daha iyi tanımlanmış yeni biyobelirteçlere dayalı olarak daha kişiselleştirilmiş ve optimize edilmiş bir şekilde günlük işleyişin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesini hedefleyecektir.

■ KAYNAKLAR

1. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albuher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B: Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57:510-516, 2005
2. Acevedo N, Bosanac P, Pikoos T, Rossell S, Castle D: Therapeutic neurostimulation in obsessive-compulsive and related disorders: A systematic review. *Brain Sci* 11(7):948, 2021
3. Alhourani A, McDowell MM, Randazzo MJ, Wozny TA, Kondylis ED, Lipski WJ, Beck S, Karp JF, Ghuman AS, Richardson RM: Network effects of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 114:2105-2117, 2015
4. Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, Jimenez-Ponce F, Kuhn J, Lenartz D, Mallet L, Nuttin B, Real E, Segalas C, Schuurman R, du Montcel ST, Menchon JM: Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One* 10:e0133591, 2015
5. Barcia JA, Vecillas-Chasin JM, Nombela C, Arza R, Garcia-Albea J, Pineda-Pardo JA, Reneses B, Strange BA: Personalized striatal targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul* 12:724-734, 2019
6. Bosanac P, Hamilton BE, Lucak J, Castle D: Identity challenges and 'burden of normality' after DBS for severe OCD: A narrative case study. *BMC Psychiatry* 18:186, 2018
7. Coenen VA, Schlaepfer TE, Sajonz B, Dobrossy M, Kaller CP, Urbach H, Reisert M: Tractographic description of major subcortical projection pathways passing the anterior limb of the internal capsule. Corticopetal organization of networks relevant for psychiatric disorders. *Neuroimage Clin* 25:102165, 2020
8. Denys D, Graat I, Mocking R, de Koning P, Vulink N, Figeer M, Ooms P, Mantione M, van den Munckhof P, Schuurman R: Efficacy of deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for refractory obsessive-compulsive disorder: A clinical cohort of 70 patients. *Am J Psychiatry* 177:265-271, 2020
9. Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA: The brown assessment of beliefs scale: Reliability and validity. *Am J Psychiatry* 155:102-108, 1998
10. Farrand S, Evans AH, Mangelsdorf S, Loi SM, Mocellin R, Borham A, Bevilacqua J, Blair-West S, Walterfang MA, Bittar RG, Velakoulis D: Deep brain stimulation for severe treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label case series. *Aust N Z J Psychiatry* 52:699-708, 2018
11. Farris S, Giroux M: Retrospective review of factors leading to dissatisfaction with subthalamic nucleus deep brain stimulation during long-term management. *Surg Neurol Int* 4:69, 2013
12. Fayad SM, Guzik AG, Reid AM, Mason DM, Bertone A, Foote KD, Okun MS, Goodman WK, Ward HE: Six-nine year follow-up of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *PLoS One* 11:e0167875, 2016
13. Fettes P, Schulze L, Downar J: Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: Promising therapeutic targets in psychiatric illness. *Front Syst Neurosci* 11:25, 2017
14. Figeer M, Wiersma I, Mazaheri A, Denys D: Neurosurgical targets for compulsivity: What can we learn from acquired brain lesions? *Neurosci Biobehav Rev* 37:328-339, 2013
15. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, Shapira NA, Wu SS, Hill CL, Rasmussen SA, Okun MS: Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: Pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry* 67:535-542, 2010
16. Graybiel AM, Rauch SL: Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 28:343-347, 2000

17. Haynes WIA, Clair AH, Fernandez-Vidal S, Gholipour B, Morgieva M, Mallet L: Altered anatomical connections of associative and limbic cortico-basal-ganglia circuits in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 51:1-8, 2018
18. Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA: Obsessive-compulsive disorder. *BMJ* 333:424-429, 2006
19. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA: Obsessive-compulsive disorder: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 317:1358-1367, 2017
20. Hofmeijer-Sevink MK, van Oppen P, van Megen HJ, Batelaan NM, Cath DC, van der Wee NJ, van den Hout MA, van Balkom AJ: Clinical relevance of comorbidity in obsessive compulsive disorder: The Netherlands OCD Association study. *J Affect Disord* 150:847-854, 2013
21. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, Mai J, Daumann J, Maarouf M, Klosterkötter J, Sturm V: Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 112:137-143, 2010
22. Huys D, Kohl S, Baldermann JC, Timmermann L, Sturm V, Visser-Vandewalle V, Kuhn J: Open-label trial of anterior limb of internal capsule-nucleus accumbens deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: Insights gained. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90:805-812, 2019
23. Islam L, Franzini A, Messina G, Scarone S, Gambini O: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder: A case series. *World Neurosurg* 83:657-663, 2015
24. Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D: Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44:3533-3542, 2014
25. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB, American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 164 Suppl 7:5-53, 2007
26. Lee DJ, Dallapiazza RF, De Vloo P, Elias GJB, Fomenko A, Boutet A, Giacobbe P, Lozano AM: Inferior thalamic peduncle deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A phase 1 pilot trial. *Brain Stimul* 12:344-352, 2019
27. Liebrand LC, Caan MWA, Schuurman PR, van den Munckhof P, Figeo M, Denys D, van Wingen GA: Individual white matter bundle trajectories are associated with deep brain stimulation response in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul* 12:353-360, 2019
28. Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriels L, Nuttin B: Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 21:1272-1280, 2016
29. Maarouf M, Neudorfer C, El Majdoub F, Lenartz D, Kuhn J, Sturm V: Deep brain stimulation of medial dorsal and ventral anterior nucleus of the thalamus in OCD: A retrospective case series. *PLoS One* 11:e0160750, 2016
30. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chereau I, Arbus C, Raoul S, Auouzerate B, Damier P, Chabardes S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Verin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A, Group SS: Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359:2121-2134, 2008
31. Mantione M, Nieman DH, Figeo M, Denys D: Cognitive-behavioural therapy augments the effects of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 44:3515-3522, 2014
32. Moro E, Poon YY, Lozano AM, Saint-Cyr JA, Lang AE: Subthalamic nucleus stimulation: Improvements in outcome with reprogramming. *Arch Neurol* 63:1266-1272, 2006
33. Nam SK, Yoo D, Lee WW, Jang M, Kim HJ, Kim YE, Park HR, Ehm G, Yang HJ, Yun JY, Shin C, Kim HJ, Jeon B: Patient selected goals and satisfaction after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 76:148-153, 2020
34. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B: Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354:1526, 1999
35. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriels L, Galert T, Merkel R, Kubu C, Vilela-Filho O, Matthews K, Taira T, Lozano AM, Schechtmann G, Doshi P, Broggi G, Regis J, Alkhani A, Sun B, Eljamel S, Schulder M, Kaplitt M, Eskandar E, Rezaei A, Krauss JK, Hilven P, Schuurman R, Ruiz P, Chang JW, Cosyns P, Lipsman N, Voges J, Cosgrove R, Li Y, Schlaepfer T: Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:1003-1008, 2014
36. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreewitch S, Sunaert SG, Maes AF, Dupont PJ, Gybels JM, Gielen F, Demeulemeester HG: Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 52:1263-1272; discussion 1272-1264, 2003
37. Pallanti S, Hollander E: Pharmacological, experimental therapeutic, and transcranial magnetic stimulation treatments for compulsivity and impulsivity. *CNS Spectr* 19:50-61, 2014
38. Pallanti S, Quercioli L: Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:400-412, 2006
39. Polosan M, Leentjens A: Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. In: Temel Y (ed), *Fundamentals and Clinics of Deep Brain Stimulation*. Nature Switzerland: Springer, 2020:824-877
40. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A: Brain stimulation in obsessive-compulsive disorder (OCD): A systematic review. *Curr Neuropharmacol* 17:787-807, 2019
41. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Auouzerate B: Provocation of obsessive-compulsive symptoms: A quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 33:405-412, 2008

42. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg NA, Salkovskis P, Welton NJ, Baxter H, Kessler D, Churchill R, Lewis G: Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3:730-739, 2016
43. Suetens K, Nuttin B, Gabriels L, Van Laere K: Differences in metabolic network modulation between capsulotomy and deep-brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Nucl Med* 55:951-959, 2014
44. Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, Foltynie T, Limousin P, Drummond LM, Fineberg NA, Matthews K, Jahanshahi M, Robbins TW, Sahakian BJ, Zrinzo L, Hariz M, Joyce EM: A randomized trial directly comparing ventral capsule and anteromedial subthalamic nucleus stimulation in obsessive-compulsive disorder: Clinical and imaging evidence for dissociable effects. *Biol Psychiatry* 85:726-734, 2019
45. van den Heuvel OA, van Wingen G, Soriano-Mas C, Alonso P, Chamberlain SR, Nakamae T, Denys D, Goudriaan AE, Veltman DJ: Brain circuitry of compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 26:810-827, 2016
46. van Westen M, Rietveld E, Bergfeld IO, de Koning P, Vullink N, Ooms P, Graat I, Liebrand L, van den Munckhof P, Schuurman R, Denys D: Optimizing deep brain stimulation parameters in obsessive-compulsive disorder. *Neuromodulation* 24:307-315, 2021
47. Vazquez-Bourgon J, Martino J, Sierra Pena M, Infante Ceberio J, Martinez Martinez MA, Ocon R, Menchon JM, Crespo Facorro B, Vazquez-Barquero A: Deep brain stimulation and treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)* 12:37-51, 2019