



Derin Beyin Stimülasyonu: Yeni Endikasyonlar

Deep Brain Stimulation: New Indications

Ümit Akın DERE

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Yazışma adresi: Ümit Akın DERE ✉ umitakindere@gmail.com

ÖZ

Günümüzde derin beyin stimülasyonu (DBS) başta hareket bozuklukları olmak üzere birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların en yaygın olanları Parkinson hastalığı, distoni ve esansiyel tremordur. Amerika ve Avrupa'da epilepsi ve obsesif kompulsif bozukluk DBS uygulanan hasta gruplarıdır. Ancak bu tedavi yaklaşımlarından bazıları ülkemizde ve dünyada kabul gören yöntemlerdir. Literatürde bu hastalıklarla ilgili depresyon, madde kötüye kullanımı, Alzheimer hastalığı, anoreksiya nervoza, kronik ağrı gibi pek çok vaka sunumu ve seri bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların bir kısmı umut verici sonuçlar vermektedir; daha fazla ilerleme ve büyük vaka sayılarına sahip çalışmalar DBS'nin klinik kullanımı için daha güvenilir olacaktır. Bu derlemede kısaca bu hastalıklardan ve yaklaşımlarından bahsedeceğiz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, Depresyon, Alzheimer hastalığı, Madde bağımlılığı, Psikoşirürji

ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS) is currently used to treat many neurological and psychiatric diseases, and especially movement disorders. The most common of these are Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. In America and Europe, epilepsy and obsessive-compulsive disorder are the patient groups that are applied DBS. Some of these treatment approaches are also accepted methods in our country and the World. There are many case reports and series in the literature about these diseases, such as depression, substance abuse, Alzheimer's disease, anorexia nervosa, chronic pain, etc. Some of these studies show promising results but further progress and studies with large case numbers will be more reliable for the clinical use of DBS. In this review, we will briefly talk about these diseases and the approaches.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, Depression, Alzheimer's disease, Addiction, Psychosurgery

■ GİRİŞ

Derin beyin stimülasyonu (DBS) ülkemizde son 20 yıldır özellikle Parkinson Hastalığı (PH) olmak üzere, distoni ve esansiyel tremor gibi hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılan bir yaklaşımdır. Uygun hasta seçimi ve tecrübeli merkezlerde etkinliği çok yüksek olmakla beraber komplikasyon oranlarındaki düşüklük ve geri döndürülebilir bir tedavi olması sebebi ile de her geçen gün klinik kullanımı artmaktadır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde epilepsi ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) hastalıklarının

tedavisinde de kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir. Ne yazık ki ülkemizde henüz yukarıda bahsetmiş olduğumuz üç hastalık dışında sağlık uygulama tebliği (SUT) kapsamında kullanımı bulunmamaktadır.

Dünyada ve ülkemizde artan tüm taleplere rağmen etkinliği ve uzun dönem sonuçları hâlâ tam olarak bilinmemekte olan DBS tedavisi son verilere göre dünya genelinde 160000'den fazla hastaya uygulanmıştır. Bu hastaların dünya genelinde de çoğunluğu hareket bozukluğu nedeni ile takip edilen hastalardır. Bunların dışında çok daha düşük sayılarda farklı

hasta gruplarında da klinik deneyler şeklinde denetlenmektedir. Bu yazıda da ilerleyen yıllarda DBS endikasyonları arasına girebileceğini düşündüğümüz farklı hastalıklarla alakalı klinik serilerden ve sonuçlardan bahsedeceğiz.

■ DEPRESYON

Depresyon, dünya genelinde en sık görülen ruhsal bozukluklardan olmakla birlikte önde gelen maluliyet durumlarının da başında gelmektedir (67). Son 20 yılda depresyon hastalarının sayısında %50 oranında artış izlenirken 2017 yılında 25,8 milyon depresyon hastası tespit edilmiştir (25). Depresyonun tanımına bakacak olursak baskılanmış ruh hâli, enerji azlığı, psikomotor değişiklikler, azalmış konsantrasyon, kararsızlık, azalmış benlik saygısı, suçluluk hissi, intihar düşüncesi, azalmış ilgi, beslenme ve kilo değişiklikleri ile karakterize bir hastalıktır (23,45,48).

Depresyonun tedavisinde birçok farklı psikofarmakolojik tedavi kullanılmasına rağmen hastaların üçte biri bu tedavilere yeterli yanıt verememektedir. Bir ya da daha fazla uygun anti-depresan tedaviye yanıt alınmaması durumunda tedaviye dirençli depresyon (TDD) tanısı konulmaktadır (67). Tedaviye dirençli depresyon hastalarının tedavileri de ne yazık ki hızlı ve etkin olamamaktadır (60). Tüm tedavilere rağmen hastaların %20-80'inde, beş yıl içerisinde depresyon bulguları tekrarlama göstermektedir (7). Vagal sinir stimülasyonu (VNS), elektrokonyülsif tedavi (ECT), epidural kortikal stimülasyon, tekrarlı transkranyal manyetik stimülasyon, transkranyal doğru akım stimülasyon ve derin beyin stimülasyonu gibi birçok ilaç dışı tedavi TDD için denenmiş ve bazıları umut vaat edecek şekilde sonuçlar göstermiştir (11,13,29,46,68,69).

Tedaviye dirençli depresyon hastalarında, 2005 yılından bu yana iki yüzün üzerinde hastada deneysel olarak farklı hedefler seçilerek DBS işlemi uygulanmış (67). Bu hedefler subkallosal singulat girus (SCG), ventral kapsül/ventral striatum (VC/VS) ya da internal kapsülün ön bacağı (ALIC), nükleus akümbens (NAc), epidural prefrontal korteks (EpC), internal kapsülün ventral ön bacağı (vALIC), medial ön beyin demeti (MFB), lateral habenula (LHb), inferior talamik pedikül, medial ön beyin demetinin süperolateral dalı (SMFB) ve posterior girus rektus olarak tanımlanmıştır (67). İlk yapılan çalışmalarda DBS'nin TDD tedavisinde etkili olduğu düşünülmüş (1,5,8,16,17,24,26,34-36,39,41,44,49,50,54,65). Ancak daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bu durum biraz daha çelişkili olarak kabul edilmiş olup plasebo etkisinden şüphelenilmeye başlanmış (16,50). Bu çalışmalardan bir tanesinde ise tedaviye yanıt açısından DBS ile uyarı verilen (%20) ve kontrol (%14,3) grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (16,67).

Bu hedeflerden birkaçına kısaca bakacak olursak, ilk olarak NAc ve VC/VS ile başlayabiliriz. Özellikle OKB hastalarında internal kapsülün stimülasyonu sonucu OKB semptomlarından önce ilk olarak ruh hali değişikliklerinde düzelmeye izlenmesi sebebi ile en sık hedeflenen bölgeler olmuşturlar (22). Çalışmalar göstermiştir ki, VC/VS ve NAc fronto-limbik bölgeyi etkilemektedirler. Bu sebeple de TDD hastalarında bu bölgelerin uyarımı ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır (16,64). Subkallosal singulat girus ise

majör depresif bozukluğun (MDB) patofizyolojisinde yapmış olduğu bağlantılar sebebi ile önemli rol oynamaktadır. Bu sebepten ötürü direkt stimülasyonunun depresif bozukluğun semptomlarını etkileyebileceği düşünülmektedir (24,34,38). Ödül sisteminin bir parçası olan MFB ise NAc, ventral tegmental alan, amigdala ve hipotalamusun ventromedial ve lateral çekirdekleri ile bağlantılar kurmaktadır. Ödül sistemi de, depresif hastalarda motive edilmiş davranışın olumsuz etkilenmesi üzerindeki etkisi ile ilgili olarak araştırılmıştır (18,54). Nükleus akümbens de aynı şekilde ödül sisteminde etkin rol oynamaktadır (55). Majör depresif bozukluğu olan hastalarda NAc'de ödüllendirici uyarılara ilişkin işlev bozukluğu gözlenmiştir (57). Bunun dışında, yapılan çalışmalar, NAc'nin stimülasyonunun prefrontal korteksteki monoamin seviyelerini değiştirdiğini göstermiştir (59).

Yukarıda da bahsedildiği gibi MDB olan hastalarda DBS umut vaat edici bir tedavi yöntemi olarak gözükmekle birlikte daha çok hasta içeren kontrollü çalışmaların artırılması gerekmektedir.

■ ANOREKSİYA NERVOZA

Anoreksiya nervoza (AN), kişinin şekil ve kilosunu deneyimleme biçiminde belirgin bir rahatsızlık ile birlikte kendi kendini aç bırakma, fiziksel zayıflama, yoğun kilo alma korkusu şeklinde ortaya çıkan, kronik ve yaşamı tehdit eden bir yeme bozukluğudur (3). Tüm psikiyatrik hastalıklar içerisinde en yüksek ölüm oranı izlenen hastalık grubudur (2). Hastaların %60'a yakını hastalık tanısı konulduktan 20 yıl sonra bile tanı kriterleri karşılayacak bulgular göstermeye devam etmektedir (20). Günümüzde hâlâ Amerika Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından onaylı bir farmakoterapi mevcut değildir; psikososyal tedaviler ise tipik olarak adölesan çağındaki hastaların yaklaşık üçte birinde ve yetişkinlerde daha da azında kısa süreli semptom remisyonu sağlamaktadır (63). Tüm bu durumlar neticesinde, hastalığın tedavisinde cerrahi ya da nöromodülasyon teknikleri ile alakalı yaklaşımlar her geçen gün ilgi odağı hâline gelmektedir (42).

Derin beyin stimülasyonu ile AN tedavisinde günümüzde 3 farklı hedef üzerinde çalışılmaktadır. Bu hedefler VS/NAc, striaterminalisin bed nükleusu (BNST) ve subgenual singulat korteks (SCC) olarak belirtilmiştir (6). Özellikle VS ve NAc bölgelerinin yüksek frekanslı uyarımı AN ile birlikte görülen OKB, MDB ve anksiyete bozukluğu gibi rahatsızlıklarda hem psikiyatrik semptomların düzelmesinde hem de vücut kütle endeksinin (VKE) artışı ile ilgili umut vaat eden sonuçlar göstermiştir (40,62,66). Altı AN hastasında yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında ise hipokampus, frontal korteks ve lentiform nükleusta glukoz hipermetabolizmasında belirgin azalma izlenmiş (70). Hastalarda, VS ve NAc uyarımı neticesinde ruh hali bozukluğu ve anksiyetede azalma görülmektedir. Ortaya çıkan klinik düzelmeye sayesinde de hastalarda kilo artışı izlendiği düşünülmektedir (6). Lipsman ve ark.nın 2013 yılında 6 hastalık serilerinde, SCC uyarımı sonrası 4 hastada, 9. ay takiplerinde psikiyatrik semptomlarda düzelmeye izlenmişken 3 hastada da kilo artışı görülmüş. Bir hastada ise yan etki olarak epileptik atak izlenmiş (32).

Bir yıl sonrasında önceki 6 hastayı da dahil ettikleri 16 hastalık serilerinde ise VKE ölçümlerinde 8 hastada anlamlı yükselme görürlerken 6 hastada değişiklik izlememişler. Ruh hâlindeki düzelme, anksiyete ve OKB semptomlarında belirgin gerileme gözlemlenmiştir (31). Her iki çalışmada da yapılan PET incelemelerinde glukoz metabolizmasında, özellikle kortekste, bazal aktivite ile karşılaştırdıklarında belirgin değişiklikler tespit etmişlerdir (31,32).

Aynı şekilde vaka serileri halinde umut vaat eden çalışmalar olması ile birlikte çalışmaların klinik uygulamalar açısından kabul edilebilirliğini artırmak için daha geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

■ ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı (AH), kronik demansa en sık neden olan nörodejeneratif hastalıktır (51). Çoklu patolojik değişikliklere rağmen, yanlış sentezlenmiş beyin proteinleri, hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynar (51). Yapılan hayvan deneylerinde DBS ile hipokampüste nöronal plastisitede ve nörojenizde artış oluşturulabileceği izlenmiştir (12). Altı hastalık Faz-1 çalışmasında, forniks/hipotalamus bölgesinin 1 yıllık stimülasyonu sonrası hastalardan birinde kognisyonda düzelme, iki hastada ise bilişsel kötüleşme hızında yavaşlama tespit edilirken aynı zamanda temporal lob glukoz metabolizmasında da düzelme izlenmiş (30). Sonraki takiplerde yapılan MR görüntülemelerinde ise en iyi klinik yanıt veren iki hastada hipokampal atrofiye kontrol grubuna göre yavaşlama tespit edilmiştir (52).

Bu gelişmelere istinaden oluşturulan 42 hastalık çok merkezli, çift körlü, randomize, kontrollü çalışmada hafif derecede AH olan hastalara forniks DBS uygulanmış ve 12 aylık takipleri yapılmıştır. Sonuç olarak kontrol grubu ile stimülasyon uygulanan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca daha genç yaş (<65) stimülasyon uygulanan hastalarda klinik olarak daha fazla kötüye gidiş izlenmiştir (33).

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise Meynert'in bazal çekirdeği hedeflenmiştir. Altı hasta, yine çift körlü, kontrol grubu olacak şekilde çalışmaya dahil edilmiştir. Kör faz döneminde anlamlı bir fark görülmezken 12 aylık açık takiplerinde kognitif gerilemenin beklenenden daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir (28).

Daha birçok çalışma DBS'nin AH'da etkinliği açısından planlanmaktadır. İlerleyen dönemlerde potansiyel etkisi olacağı düşünülen, beyin plastisitesi ve AH'de nörotransmisyonun patofizyolojisinde önemli rol alan anterior talamik çekirdek, internal kapsülün ön bacağı gibi Papez halkası bileşenleri ya da ödül sisteminde bulunan NAc ve VS ya da bazal çekirdek gibi medial ön beyinin kolinerjik nöronları yeni hedefler olarak incelenmektedirler (28,47,72).

■ MADDE BAĞIMLILIĞI

Madde bağımlılığının, DBS ile tedavisi hakkında çok sayıda vaka sunumları ve serileri umut vaat eden sonuçlar göstermektedir. Özellikle ödül sistemini hedeflemek ile en etkin sonuçlar alınmaktadır. Uzun süreli madde kullanımı olmaması her zaman

sağlanamasa da kullanım miktarında ve istekte azalmalar sıklıkla bildirilmektedir (6).

Eroin bağımlısı bir hastada, bilateral NAc DBS uygulandıktan üç yıl sonra DBS çıkarılmasına rağmen altı yıllık takip süresi boyunca maddeden uzak kaldığı gözlemlenmiştir (71). Bir başka vaka örneğinde de aynı hedef stimülasyonu sonrası hastanın 6 ay boyunca madde kullanımından uzak kaldığı belirtilmiştir (58).

Sekiz hastalık başka bir seride yine eroin bağımlısı olan hastalara bu sefer ALIC/NAc DBS uygulanmıştır. Hastalardan 5 tanesinde 3 yıldan uzun süre madde kullanımından uzak durdukları gözlemlenirken 2 hasta 6 ay sonra yeniden madde kullanmaya başlamıştır. Bir hasta ise işlemden 3 ay sonra takipten çıkmıştır. Bu hastalarda stimülasyon süresi boyunca madde kullanım isteğinde de belirgin düşüş görüldüğü ve ek bir yan etki izlenmediği belirtilmiştir. Bu olgulardan beş tanesinin PET incelemeleri işlem öncesi ve 6. ay kontrollerinde mukayese edildiğinde ise korteks ve korpus kallozum bölgelerindeki glukoz metabolizmalarında belirgin farklılıklar izlendiği belirtilmiştir (14).

Alkol bağımlılığı olan hastalarla yapılan başka bir vaka serisinde ise NAc DBS uygulanan hastalardan 5 tanesinde madde kullanımı 4 yıl süre ile olmamış ve hastaların daha az yoksunluk belirtileri ve madde alma isteği gösterdikleri belirtilmiştir (61). Bir başka seride ise 3 alkol bağımlısına uygulanan DBS işlemi sonrasında uyarımın başlaması ile birlikte alkol isteğinde hızla azalma görülürken sadece iki hastada bu süreç bir yıldan sonra da devam etmiştir. Diğer hasta ise birkaç ay alkol almadıktan sonra yeniden alkol almaya başlamıştır (43).

Obsesif-kompulsif bozukluk, Tourette Sendromu ya da alkol bağımlılığıyla beraber nikotin bağımlılık öyküsü de olan hastalarla yapılan bazı çalışmalarda da NAc DBS işlemi sonrası madde kullanımını bırakma ya da madde alımında ve alma isteğinde belirgin azalma izlendiği belirtilmiştir. Birkaç hastada ise uzun dönemde dahi nikotin alımı olmadığı tespit edilmiştir (27,37,43).

Kokain bağımlılığı olan bir vakada ise NAc ve BNST DBS işlemi uygulanmıştır. Olguda 24 aylık takip süresinde belirgin olarak kokain alımında azalma izlenmiştir. Hatta uyarımın kapalı olduğu dönemle açık olduğu dönem arasında belirgin fark izlenmezken 24 aylık sürenin %68'inde kokain alımının hiç olmadığını da belirtmişlerdir. Yazarlar bu etkinin plasebo etkisi mi yoksa uzun süreli nöronal plastisiteye bağlı olarak mı bu şekilde görüldüğü konusunda ise tam bir sonuca varamamışlardır (21).

■ KRONİK AĞRI

Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu (IASP) ağrıyı, oluşmuş ya da oluşmaya başlayan doku hasarında ortaya çıkabilen, rahatsızlık verici duyuşsal ve duygusal deneyim olarak tanımlamaktadır. Kronik ağrı ise, 3 aydan uzun süren kalıcı veya tekrarlayan ağrı olarak tanımlanır (56). Talamik çekirdekler, özellikle talamus ventral posterior çekirdeği, ağrı döngüsünde etkin rol almaktadır (19). Buna göre de bakacak olursak fasiyal ağrı için talamus ventroposteromedial çekirdeğinin uyarımı

tercih edilirken uzuv ağrılarında ventroposterolateral çekirdeği hedeflenmektedir (12,47).

Periaquaduktal gri cevher (PAG) ve periventriküler gri cevher (PVG) inen ağrı modülasyon yolağında kritik rol almalarından ötürü inatçı ağrısı olan hastalara DBS uygulamalarında hedef olarak düşünülen bölgelerdendir (4). Çalışmalarda, PAG stimülasyonunun analjezi ile sonuçlandığını ve rostral ventromedial medullaya yapılan lidokain enjeksiyonlarının ise PAG uyarımının yarattığı analjezik etkiyi bloke ettiği gösterilmiştir (15). Bazı çalışmalar ise brakial plexus yaralanmalarında, inmede, sefaljilerde (postherpertik trigeminal nevralji dahil), multiple sklerozda (MS), malignansilerde ve genital ağrıda PAG uyarımının ağrı kontrolünde iyi sonuç verdiğini göstermiştir (10).

Son dönemlerde daha fazla ilgi odağı hâline gelen hedeflerden birisi de motivasyonel/duygusal ağrıdan, bilişsel/değerlendirici ağrıdan ve ağrı hatıralarından sorumlu olan medial ağrı yolağında önemli bir rol üstlenen anterior singulat korteks (ACC) olarak görülmektedir (53). On altı hasta ile yapılan bir çalışmada, bilateral ACC DBS uygulanan kronik nöropatik ağrısı olan hastalarda görsel ağrı skalasında (VAS) ve yaşam kalite indekslerinde (SF-36) istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu belirtilmiştir (9). Çalışmanın örneklem büyüklüğünün küçük, sınırlı takip süresi ile birlikte hasta seçimi ve cerrahi hedefleme ile ilgili zorluklara sahip olmasına rağmen, ağrı algısının duysal ve/veya bilişsel bileşenlerini hedef alan bu ve benzeri işlemlerin gelecekteki çalışmalar için umut vaat edici olduğu görülmektedir.

■ DİĞER ENDİKASYONLAR

Yukarıda daha ayrıntılı olarak bahsedilen yeni endikasyonlar dışında travmatik beyin hasarı gelişen olgularda koma süresinde kılalma ve vejetatif sürece geçişte, tinnitusta, nadir olan tremor sendromlarında, tardiv diskinezide, agresif davranış bozukluklarında ve daha birçok farklı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda derin beyin stimülasyonu çalışmaları devam etmekte ve gelecek için umut vaat eden sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Accolla EA, Aust S, Merkl A, Schneider GH, Kühn AA, Bajbouj M, Draganski B: Deep brain stimulation of the posterior gyrus rectus region for treatment resistant depression. *J Affect Disord* 194:33-37, 2016
2. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S: Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 68:724-731, 2011
3. Association AP, States APAJU: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 2013; Available <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
4. Benarroch EE: Periaqueductal gray: An interface for behavioral control *Neurology* 78:210-217, 2012
5. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, Ruhé HG, Notten P, van Laarhoven J, Visser I, Figeer M, de Kwaastienet BP, Horst FJ, Schene AH, van den Munckhof P, Beute G, Schuurman R, Denys D: Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 73:456-464, 2016
6. Beszlej JA, Wieczorek T, Kobyłko A, Piotrowski P, Siwicki D, Weiser A, Fila-Witecka K, Rymaszewska J, Tabakow P: Deep brain stimulation: New possibilities for the treatment of mental disorders. *Psychiatr Pol* 53:789-806, 2019
7. Bewernick B, Schlaepfer TE: Update on neuromodulation for treatment-resistant depression. *F1000Res* 4:F1000, 2015
8. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen MX, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer TE: Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110-116, 2010
9. Boccard SG, Fitzgerald JJ, Pereira EA, Moir L, Van Hartevelt TJ, Kringelbach ML, Green AL, Aziz TZ: Targeting the affective component of chronic pain: A case series of deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex. *Neurosurgery* 74:628-637, 2014
10. Boccard SGJ, Pereira EA, Aziz TZ: Deep brain stimulation for chronic pain. *J Clin Neurosci* 22:1537-1543, 2015
11. Brennan S, McLoughlin DM, O'Connell R, Bogue J, O'Connor S, McHugh C, Glennon M: Anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex enhances emotion recognition in depressed patients and controls. *J Clin Exp Neuropsychol* 39:384-395, 2017
12. Budman E, Deeb W, Martinez-Ramirez D, Pilitsis J, Peng-Chen Z, Okun M, Ramirez-Zamora A: Potential indications for deep brain stimulation in neurological disorders: An evolving field. *Eur J Neurol* 25:434-e430, 2018
13. Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, Cohen MS, Melega WP, Mulgaonkar AP, DeSalles A, Min BK, Yoo SS: A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimul* 4:125-136, 2011
14. Chen L, Li N, Ge S, Lozano AM, Lee DJ, Yang C, Li L, Bai Q, Lu H, Wang J, Wang X, Li J, Jing J, Su M, Wei L, Wang X, Gao G: Long-term results after deep brain stimulation of nucleus accumbens and the anterior limb of the internal capsule for preventing heroin relapse: An open-label pilot study. *Brain Stimul* 12:175-183, 2019
15. Cui M, Feng Y, McAdoo DJ, Willis WD: Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. *J Pharmacol Exp Ther* 289:868-876, 1999
16. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP, Eskandar EN, Baltuch GH, Machado AD, Kondziolka DJ, Cusin C, Evans KC, Price LH, Jacobs K, Pandya M, Denko T, Tyrka AR, Brelje T, Deckersbach T, Kubu C, Malone Jr DA: A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 78:240-248, 2015

17. Fenoy AJ, Schulz P, Selvaraj S, Burrows C, Spiker D, Cao B, Zunta-Soares G, Gajwani P, Quevedo J, Soares JJ: Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: Distinctive responses in resistant depression. *J Affect Disord* 203:143-151, 2016
18. Fenoy AJ, Schulz PE, Selvaraj S, Burrows CL, Zunta-Soares G, Durkin K, Zanotti-Fregonara P, Quevedo J, Soares JC: A longitudinal study on deep brain stimulation of the medial forebrain bundle for treatment-resistant depression. *Translational Psychiatry* 8:1-11, 2018
19. Fenton BW, Shih E, Zolton J: The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. *Pain Manag* 5:297-317, 2015
20. Fichter MM, Quadflieg N, Crosby RD, Koch S: Long-term outcome of anorexia nervosa: Results from a large clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord* 50:1018-1030, 2017
21. Gonçalves-Ferreira A, do Couto FS, Campos AR, Neto LPL, Gonçalves-Ferreira D, Teixeira J: Deep brain stimulation for refractory cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 79:e87-e89, 2016
22. 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
23. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ: Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29(5):952-959, 2004
24. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, Wint D, Craighead MC, Kozarsky J, Chismar R, Moreines JL, Mewes K, Posse PR, Gutman DA, Mayberg HS: Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 69:150-158, 2012
25. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392:1789-1858, 2018
26. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, Lozano AM: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 168:502-510, 2011
27. Kuhn J, Bauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, Klosterkoetter J, Sturm V: Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 15:196-201, 2009
28. Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, Gruendler T, Ullsperger M, Bartsch C, Mai J, Zilles K, Bauer A, Matusch A, Schulz RJ, Noreik M, Bührle CP, Maintz D, Woopen C, Häussermann P, Hellmich M, Klosterkötter J, Wiltfang J, Maarouf M, Freund HJ, Sturm V: Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Molecular Psychiatry* 20:353-360, 2015
29. Kuo M, Paulus W, Nitsche M: Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 85(Pt 3):948-960, 2014
30. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, Wherrett J, Naglie G, Hamani C, Smith GS, Lozano AM: A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 68:521-534, 2010
31. Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P, Sodums DJ, Smith GS, Woodside DB, Lozano AM: Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry* 4:285-294, 2017
32. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, Hamani C, Carter JC, Norwood SJ, Sutandar K, Staab R, Elias G, Lyman CH, Smith GS, Lozano AM: Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: A phase 1 pilot trial. *Lancet* 381:1361-1370, 2013
33. Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM, Leoutsakos J-M, Munro C, Oh E, Drake KE, Lyman CH, Rosenberg PB, Anderson WS, Tang-Wai DF, Pendergrass JC, Salloway S, Asaad WF, Ponce FA, Burke A, Sabbagh M, Wolk DA, Baltuch G, Okun MS, Foote KD, McAndrews MP, Giacobbe P, Targum SD, Lyketsos CG, Smith GS: A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 54:777-787, 2016
34. Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, Kolivakis TT, Debonnel G, Sadikot AF, Lam RW, Howard AK, Ilcewicz-Klimek M, Honey CR, Mayberg HS: A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg* 116:315-322, 2012
35. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH: Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 64:461-467, 2008
36. Malone Jr DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, Rauch SL, Rasmussen SA, Machado AG, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulkowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD: Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267-275, 2009
37. Mantione M, van de Brink W, Schuurman PR, Denys D: Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: Therapeutic and research implications: Case report. *Neurosurgery* 66:E218, 2010
38. Mayberg HS: Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest* 119:717-725, 2009
39. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-660, 2005
40. McLaughlin NC, Didie ER, Machado AG, Haber SN, Eskandar EN, Greenberg BD: Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 73:e29-e31, 2013

41. Merkl A, Schneider G-H, Schönecker T, Aust S, Kühl KP, Kupsch A, Kühn AA, Bajbouj M: Antidepressant effects after short-term and chronic stimulation of the subgenual cingulate gyrus in treatment-resistant depression. *Exp Neurol* 249:160-168, 2013
42. Murray SB, Strober M, Tadayonnejad R, Bari AA, Feusner JD: Neurosurgery and neuromodulation for anorexia nervosa in the 21st century: A systematic review of treatment outcomes. *Eat Disord*, 2020 (Online ahead of print)
43. Müller U, Sturm V, Voges J, Heinze H-J, Galazky I, Heldmann M, Scheich H, Bogerts BJP: Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *42:288-291*, 2009
44. Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J, Arana AB, George MS, Reeves ST, Takacs IJBp: Bilateral epidural prefrontal cortical stimulation for treatment-resistant depression. *67:101-109*, 2010
45. Nubukpo P, Houinato D, Preux P, Avode G, Clement JJLe: Anxiety and depression among the epileptics in general population in Benin (Western Africa). *30:214-219*, 2004
46. Pal N, Maire R, Stephan MA, Herrmann FR, Benninger DH: Transcranial direct current stimulation for the treatment of chronic tinnitus: A randomized controlled study. *Brain Stimul* 8:1101-1107, 2015
47. Pereira EA, Aziz TZ: Neuropathic pain and deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 11:496-507, 2014
48. Prichep LS, John ER: QEEG profiles of psychiatric disorders. *Brain Topogr* 4:249-257, 1992
49. Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, Molet J, de Diego-Adeliño J, Gironell A, Radua J, Gómez-Anson B, Rodríguez R, Serra M, de Quintana C, Artigas F, Álvarez E, Pérez V: Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: Further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 15(1):121-133, 2012
50. Puigdemont D, Portella MJ, Pérez-Egea R, Molet J, Gironell A, de Diego-Adeliño J, Martín A, Rodríguez R, Álvarez E, Artigas F, Pérez V: A randomized double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A pilot study of relapse prevention. *J Psychiatry Neurosci* 40:224-231, 2015
51. Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362:329-344, 2010
52. Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A, Lara M, Obuchi T, Laxton AW, McAndrews MP, Tang-Wai DF, Workman CI, Smith GS, Lozano AM: Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 8:645-654, 2015
53. Scherder E, Wolters E, Polman C, Sergeant J, Swaab D: Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: Its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev* 29:1047-1056, 2005
54. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA: Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 73:1204-1212, 2013
55. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodessaer D, Axmacher N, Joe AY, Kreft M, Lenartz D, Sturm V: Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33:368-377, 2008
56. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giambardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ: A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156(6):1003-1007, 2015
57. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, Herrmann N, Mayberg HS, Hevenor S, Busto UE: Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry* 62:1228-1236, 2005
58. Valencia-Alfonso C-E, Luigjes J, Smolders R, Cohen MX, Levar N, Mazaheri A, van den Munckhof P, Schuurman PR, van den Brink W, Denys D: Effective deep brain stimulation in heroin addiction: A case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 71:e35-e37, 2012
59. van Dijk A, Klompmakers AA, Feenstra MG, Denys D: Deep brain stimulation of the accumbens increases dopamine, serotonin, and noradrenaline in the prefrontal cortex. *J Neurochem* 123:897-903, 2012
60. Vieta E, Colom F: Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med* 43:512-530, 2011
61. Voges J, Mueller U, Bogerts B, Muentz T, Heinze HJ: Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction. *World Neurosurg* 80:S28. e21-S28. e31, 2013
62. Wang J, Chang C, Geng N, Wang X, Gao G: Treatment of intractable anorexia nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 91:364-372, 2013
63. Watson HJ, Bulik CM: Update on the treatment of anorexia nervosa: review of clinical trials, practice guidelines and emerging interventions. *Psychol Med* 43:2477-2500, 2013
64. Widge AS, Malone Jr DA, Dougherty DD: Closing the loop on deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Front Neurosci* 12:175, 2018
65. Williams NR, Short EB, Hopkins T, Bentzley BS, Sahlem GL, Pannu J, Schmidt M, Borckardt JJ, Korte JE, George MS, Takacs I, Nahas Z: Five-year follow-up of bilateral epidural prefrontal cortical stimulation for treatment-resistant depression. *Brain Stimul* 9:897-904, 2016
66. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriëls L, Lin G, Pan G, Li Y, Li D, Zhan S, Sun B, Nuttin B: Deep-brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg* 80(3-4):S29.e1-10., 2013
67. Wu Y, Mo J, Sui L, Zhang J, Hu W, Zhang C, Wang Y, Liu C, Zhao B, Wang X, Zhang K, Xie X: Deep brain stimulation in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis on efficacy and safety. *Front Neurosci* 15:257, 2021
68. Yadollahpour A, Hosseini SA, Shakeri A: rTMS for the treatment of depression: A comprehensive review of effective protocols on right DLPFC. *International Journal of Mental Health and Addiction* 14:539-549, 2016

69. Yadollahpour A, Jalilifar M, Rashidi S: Transcranial direct current stimulation for the treatment of depression: A comprehensive review of the recent advances. *International Journal of Mental Health and Addiction* 15(2), 2017
70. Zhang HW, Li DY, Zhao J, Guan YH, Sun BM, Zuo CT: Metabolic imaging of deep brain stimulation in anorexia nervosa: A 18F-FDG PET/CT study. *Clin Nucl Med* 38:943-948, 2013
71. Zhou H, Xu J, Jiang J: Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: A case report. *Biol Psychiatry* 69(11):e41-42, 2011
72. Zibly Z, Shaw A, Harnof S, Sharma M, Graves C, Deogaonkar M, Rezai A: Modulation of mind: Therapeutic neuromodulation for cognitive disability. *J Clin Neurosci* 21:1473-1477, 2014