

# Neuromodulation chirurgicale des comportements

## Surgical modulation of behaviors and affects by deep brain stimulation

D Fontaine

Service de Neurochirurgie, CHU de Nice

### Mots clés

- ◆ Stimulation cérébrale profonde
- ◆ Neuromodulation
- ◆ Maladie de Gilles de la Tourette
- ◆ Troubles Obsessionnels Compulsifs
- ◆ Dépression

### Résumé

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est utilisée depuis 25 ans pour moduler les circuits neuronaux moteurs cortico-sous corticaux. La neuroimagerie fonctionnelle a montré que certaines affections psychiatriques comme la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et la maladie de Gilles de la Tourette (MGT) résultaient de dysfonctionnements de circuits neuronaux similaires. La neuromodulation de ces circuits par SCP a permis dans des études pilotes ou comparatives d'améliorer des patients atteints de formes sévères et pharmaco-résistantes de ces affections. Plusieurs cibles anatomiques, appartenant au même circuit, ont été proposées pour l'implantation neurochirurgicale stéréotaxique des électrodes de stimulation électrique chronique.

Dans la dépression, la SCP du *cingulum* antérieur (aire Cg25) a amélioré de plus de 50 % la moitié des 30 patients traités dans une série prospective. D'autres cibles comme le *nucleus accumbens* (NAcc), le *striatum* ventral (VS), la capsule interne sont en cours d'évaluation. Dans une étude randomisée, la SCP du noyau sous thalamique (NST) les TOC sévères des patients stimulés diminuaient >30 % par rapport à la stimulation placebo. Les cibles VS et NAcc sont aujourd'hui évaluées de manière comparative dans le TOC. Dans la MGT, la SCP du *thalamus* ou du *globus pallidum* interne diminue de 60-90 % les tics sévères de la centaine de patients rapportés dans des séries prospectives.

Ces résultats encourageants restent à confirmer dans des études à plus large échelle. Les mécanismes d'action, les facteurs thérapeutiques et la place de la SCP dans le traitement de ces affections restent à préciser. Les aspects éthiques doivent aussi être considérés.

### Keywords

- ◆ Deep Brain Stimulation
- ◆ Neuromodulation
- ◆ Tourette's syndrome
- ◆ Obsessive Compulsive Disorder
- ◆ Major Depression

### Abstract

Deep brain stimulation (DBS) has been proposed for 25 years to modulate motor cortico-basal neural networks to treat movements disorders. Functional neuroimaging studies have showed that some psychiatric disorders as Tourette's syndrome (TS), obsessive compulsive disorders (OCD) and major depression (MD) probably result from the dysfunction of similar neural networks. Neuromodulation of these networks using DBS has been shown to successfully improve patients suffering from severe and refractory forms of these diseases, in several pilot and/or comparative studies. Several brain structures, belonging to these networks, have been proposed as potential efficient DBS targets.

Several prospective open studies have shown that 50-60 % of the patients suffering from MD respond (depression score decrease >50%) to DBS targeting the subgenual portion of the *cingulum* (Cg25) or the *nucleus accumbens* (NAcc). In OCD several DBS targets have been proposed, including the NAcc, the subthalamic nucleus (STN), the anterior limb of the internal capsule, and the ventral *striatum*. Efficacy of STN-DBS and NAcc-DBS has been confirmed in comparative blinded studies. In TS, tics may be dramatically improved by DBS of the *thalamus* (centro-median and parafascicular nuclei) or the limbic part of the *globus pallidus internus* (GPI).

These results are encouraging but need to be confirmed in large comparative studies before to discuss the place of surgery in the management of these affections. The mechanisms of action and the predictive factors of DBS efficacy have not been identified yet. The ethical aspects of this approach have to be discussed too.

## De la psychochirurgie à la neuromodulation des comportements par stimulation cérébrale profonde

Si les premières interventions neurochirurgicales de l'ère néolithique l'ont probablement été dans le but de traiter des désordres de l'esprit ou dans un but mystique, c'est Egaz

Moniz qui est à l'origine de la psychochirurgie, avec la première leucotomie frontale en 1935 ce qui lui vaudra le prix Nobel de Médecine. Le psychiatre Walter Freeman en standardisa la technique et développa dans les années 50 jusqu'à l'excès, dénoncés dans plusieurs films et livres. La réaction défavorable de l'opinion publique et l'avènement des neuroleptiques et autres psychotropes mirent cette activité en sommeil. Depuis le début des années 2000, elle fait l'objet

### Correspondance :

Dr Denys Fontaine

Service de Neurochirurgie, Hôpital Pasteur, 30 avenue de la Voie Romaine, 06000 Nice

E-mail : fontaine.d@chu-nice.fr

Disponible en ligne sur [www.acad-chirurgie.fr](http://www.acad-chirurgie.fr)

1634-0647 - © 2013 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

d'une renaissance, grâce aux techniques de stimulation cérébrale profonde (SCP).

Mais ce que l'on préfère appeler aujourd'hui « neuromodulation des comportements » a tiré les leçons des erreurs de la psychochirurgie. Autrefois empirique, cette chirurgie se base aujourd'hui sur les connaissances anatomiques et fonctionnelles issues des neurosciences, obtenues à partir des études en neuroimagerie fonctionnelle et sur les rares modèles animaux pertinents disponibles. Elle se conforme aux règles de l'« evidence based medicine » : des critères de sélection et d'évaluation rigoureux et objectifs tant de l'efficacité que de la tolérance, des études prospectives pilotes puis comparatives versus placebo, encadrées sur le plan éthique. Depuis une dizaine d'année, on parle de neuromodulation pour plusieurs affections neuropsychiatriques, parmi lesquelles les tics sévères de la maladie de Gilles de la Tourette, les troubles obsessionnels compulsifs (TOCs), la dépression. Ces pathologies ont en commun le fait de résulter d'un dysfonctionnement de réseaux neuronaux, et d'être accessibles à la correction de ces dysfonctionnements grâce à la SCP.

La SCP est une technique neurochirurgicale non destructrice, réversible et modulable, consistant à délivrer une stimulation électrique permanente focalisée, par l'intermédiaire d'une ou plusieurs électrodes implantées chirurgicalement dans le cerveau (1-3). C'est une chirurgie complexe, qui nécessite la pose de cadre stéréotaxique, d'un repérage précis en IRM, et peut s'aider de l'utilisation d'atlas anatomiques, d'électro-physiologie et de tests de stimulations opératoires.

## Réseaux cortico-basaux et principe de la neuromodulation

La SCP est un outil qui permet de moduler, c'est à dire de modifier, le fonctionnement des réseaux neuronaux passant par la ou les structures cibles dans lesquelles sont implantées les électrodes de stimulation. En fonction des cibles choisies, on peut moduler différents réseaux, différentes fonctions, et donc traiter différentes affections.

Il existe plusieurs réseaux, ou circuits neuronaux, ayant la même organisation que le circuit moteur, naissant dans le cortex frontal, et faisant relais dans le *striatum*, dans le *globus pallidum*, le *thalamus* et retour vers le cortex (4, 5). Il existe notamment un circuit dit « associatif » schématiquement impliqué dans le contrôle des grandes fonctions cognitives et exécutives, et deux circuits dits limbiques, schématiquement impliqués dans le contrôle des comportements, des émotions et des affects.

Ces circuits sont organisés de manière parallèle, prenant naissance dans des régions différentes du cortex frontal (dorso-latéral, orbitaire, cingulaire antérieur) et faisant relais dans des régions distinctes du *striatum*, du *pallidum* et de *thalamus*. On sait aujourd'hui que la physiopathologie des tics et des TOCs sévères résulte très probablement d'un dysfonctionnement des circuits dits « limbiques ». On va donc essayer de corriger ce dysfonctionnement par neuromodulation, par la stimulation de cibles appartenant à ces réseaux, comme le *striatum* ventral, le *nucleus accumbens*, le *thalamus* médian, ou les faisceaux de substance blanche qui les connectent.

Il est intéressant de noter que les cibles de la chirurgie destructrice, choisies empiriquement ou sur la base d'études lésionnelles anatomo-cliniques, correspondent à des structures appartenant à ces réseaux : le *cingulum* antérieur dans la cingulotomie, ou les faisceaux de connections dans la capsulotomie la tractotomie sous caudée ou la leucotomie limbique.

## Maladie de Gilles de la Tourette

La maladie de Gilles de la Tourette (MGT) se caractérise par la production de tics moteurs, et/ou vocaux plus ou moins complexes, voire de coprolalie et de conduites d'automutilation. Les formes sévères induisent un handicap social et professionnel majeur, pour lequel il existe peu de traitement efficaces.

Elle résulte d'un dysfonctionnement de circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux (6). L'une des fonctions des circuits des ganglions de la base est de sélectionner le programme moteur ou comportemental que l'on veut réaliser, parmi l'ensemble des sous programmes disponibles au sein du répertoire que l'on a appris. Une des hypothèses physiopathologiques de la MGT fait intervenir un défaut de sélection des programmes comportementaux au sein de ces circuits ou l'autonomisation d'un groupe de neurones striataux responsable d'un sous programme moteur, celui ci faisant irruption de manière répétitive et involontaire, et parasitant le programme moteur choisi (7).

Depuis 2003, la SCP a été proposée pour moduler ces circuits (8), possiblement en renforçant les mécanismes de sélection ou inhiber ces neurones autonomiser. Différentes cibles anatomiques appartenant à ces réseaux associativo-limbiques ont été essayées avec succès par SCP (9), les principales étant le complexe des noyaux centro-médian et parafasciculaire (CM-Pf) du *thalamus*, et le *globus pallidum* interne (GPI). Dans plusieurs études prospectives ouvertes, la stimulation CM-Pf a permis de réduire les tics de 30 à 95 % selon les patients. Les effets indésirables de la stimulation sont rares et mineurs : paresthésies, diminution de la libido, effet sédatifs. La stimulation du GPI dans sa portion antero-ventrale limbique, permet elle aussi de diminuer les tics sévères de 60 à 95 % (10). Des contractures musculaires contralatérales sont possibles si la stimulation électrique déborde sur la capsule interne.

## Troubles obsessionnels compulsifs

Le trouble obsessionnel compulsif touche 2 à 3 % de la population et associe des obsessions, c'est à dire des pensées intrusives récurrentes, inappropriées et anxiogènes, et des compulsions, comportements ou actes mentaux répétitifs dont le but est de diminuer l'anxiété générée par les obsessions (11). Dans les formes sévères de TOC, auxquelles s'adresse le traitement par SCP, les symptômes peuvent occuper jusqu'à 8h par jour et entraîner un handicap social majeur.

Comme en attestent notamment les études en neuroimagerie la physiopathologie des TOCs fait intervenir un dysfonctionnement des circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux précédemment décrits, bien que les mécanismes exacts de ces dysfonctionnements restent inconnus, et puissent différer en fonction des sous catégories de TOC (12, 13).

Parmi les cibles utilisées en SCP dans les TOCs et appartenant à ces circuits cortico basaux limbiques, trois sont situées dans la même région : *striatum* ventral (partie ventrale du noyau caudé) (14), *nucleus accumbens* (15), et bras antérieur de la capsule interne (16). Des séries prospectives rapportent qu'environ 60 % des patients répondent au traitement chirurgical (diminution >35 % des tics sur l'échelle de sévérité YBOCS). Il y a peu d'effets indésirables. Une étude comparative récemment publiée a montré que les TOCs s'amélioraient pendant la phase ouverte où le stimulateur était allumé (score YBOCS moyen diminuant de 34/40 à 18/40). Les TOCs s'aggravaient lorsque le stimulateur était arrêté à l'insu du patient et diminuaient lorsqu'il était remis en marche.

La SCP du noyau sous thalamique (NST) a été proposée dans les TOCs après que plusieurs patients atteints à la fois de maladie de Parkinson (MPK) et de TOCs sévères aient été améliorés de manière fortuite après SCP NST réalisée pour traiter leur MPK (17, 18). Le NST est un relais commun aux circuits moteur, limbique et associatif. Une étude multicen-

trique française a comparé la SCP du NST *versus* stimulation placebo. L'évaluation en double aveugle a montré une différence significative de 9 points sur l'échelle YBOCS entre les deux périodes (19). Les effets secondaires sont à type d'hypomanie. Une étude multicentrique est en cours pour comparer l'efficacité et la tolérance respectives de ces deux cibles (Nx Accumbens et NST).

## Dépression

Seize pourcent de la population présentera un épisode dépressif au cours de sa vie (20). Bien que la majorité des patients répondent au traitement médicamenteux, aujourd'hui bien codifié en quatre étapes, un tiers d'entre eux va résister au traitement et développer une dépression chronique et pharmaco-résistante. On estime qu'en France, environ 3 000 patients sont en impasse thérapeutique et résistent aussi à la sismothérapie, dont on connaît par ailleurs les effets indésirables sur les fonctions cognitives. Ces patients sont exposés à un risque suicidaire élevé de 1 % par an.

Les études d'imagerie suggèrent que la dépression résulte d'un dysfonctionnement d'un réseau impliquant le cortex frontal, orbitaire et cingulaire, les ganglions de la base, et des structures limbiques (21). Ces dysfonctionnements diffèrent d'un patient à l'autre, en fonction probablement des facteurs à l'origine de la dépression, qu'ils soient génétiques, environnementaux, traumatiques ; et des mécanismes compensatoires. Ces études en neurimagerie ont permis toutefois de préciser les structures intervenant de ce réseau et leur rôles respectifs. Ainsi on distingue un groupe de structures néocorticales frontales, notamment le cortex dorso-latéral préfrontal (DLPFC), en relation de certains symptômes rencontrés dans la dépression, comme l'apathie, le ralentissement idéatoire, les troubles attentionnels et exécutifs ; et un groupe de structures limbiques, parmi lesquelles le *cingulum* subgéné (Cg25), l'insula, l'hippocampe et l'hypothalamus, plus en rapport avec les troubles du sommeil, de l'appétit, de la libido. Ces deux groupes interagiraient par l'intermédiaire des ganglions de la base et du *cingulum* antérieur. Chez les patients déprimés, ou les volontaires sains chez qui ont provoqué des idées tristes, il existe une hyperactivité des régions limbiques et une hypoactivité du cortex dorso-latéral préfrontal, ce pattern d'activation s'inversant après rémission de l'épisode dépressif. Ce pattern d'activation ne s'inverse pas chez les patients qui ne répondent pas aux traitements anti-dépresseurs.

A partir de ces données on peut donc formuler l'hypothèse qu'il existe un réseau neuronal cortico-baso-limbique dont le rôle est de contrôler les émotions et les humeurs en réponse aux événements tristes. Chez les patients dépressifs chroniques, il est probable que ce système dysfonctionne les rendant incapables de sortir de cet état de tristesse. L'idée est donc de forcer ce système à fonctionner correctement et jouer son rôle par le biais de la SCP.

Plusieurs cibles ont été essayées avec succès dans la dépression, dans le cadre d'études prospectives (22) ; toutes appartenant au réseau précédemment décrit : la partie subgéné du cortex cingulaire antérieure (Cg25), le *nucleus accumbens*, le *striatum* ventral, le pédoncule thalamique inférieur, l'habenula. Le Cg25 est particulièrement intéressant par le fait que son activité est augmentée chez les patients déprimés, et diminue chez les patients répondeurs au traitement, quel qu'il soit : antidépresseurs, sismothérapie, y compris au placebo (23). Dans la mesure où la SCP à haute fréquence semble capable, dans d'autres pathologies, d'inhiber l'activité d'une structure, l'idée est donc de l'utiliser pour diminuer artificiellement l'activité du Cg25.

Plusieurs études prospectives de stimulation bilatérale du Cg25 ont montré que 50 à 65 % des patients dépressifs pharmaco-résistants répondaient à ce traitement (diminution

>50 % du score de sévérité de dépression), que cette amélioration se maintenait avec le temps et coïncidait avec une amélioration significative de la qualité de vie (24, 25). La SCP dans cette cible ne semble pas entraîner d'effet indésirable, en dehors des complications chirurgicales classiques et rares (infection, hémorragie intracérébrale). Une étude comparative On/Off à grande échelle est en cours en Amérique du nord. L'effet de la stimulation du Cg25 a été étudié en imagerie fonctionnelle. Avant chirurgie, les patients déprimés avaient une hypoactivité du DLPFC et une hyperactivité du Cg25 par rapport à des sujets sains. Après six mois de stimulation, on constatait une augmentation de l'activité dans le DLPFC et une diminution de l'activité dans Cg25 (25).

## Conclusions

La SCP est une technique neurochirurgicale qui permet de moduler de manière adaptable et réversible des réseaux neuronaux, notamment ceux impliqués dans le contrôle des comportements, de l'humeur ou des émotions dont le dysfonctionnement est impliqué dans certaines pathologies comme les tics, les TOCs, ou la dépression. Les résultats obtenus chez les patients sont très encourageants, d'autant plus que tous étaient sévèrement atteints et résistants aux traitements classiques. L'efficacité et les indications respectives de chaque cible restent à préciser par des études comparatives. L'efficacité de la SCP reste aléatoire à l'échelon individuel, en l'absence de facteurs prédictifs identifiés. Une fois que l'efficacité de cette approche chirurgicale aura été confirmée, la place de la SCP dans la prise en charge psychiatrique devra être discutée, en considérant les ratio bénéfice/risques des différents traitements disponibles.

Les aspects éthiques sont également à discuter comme pour tout traitement. La SCP n'est indiquée que traiter des pathologies sévères et invalidantes. Pour éviter tout fantasme, il faut préciser que la SCP est incapable de provoquer un comportement particulier, notamment d'auto ou d'hétéro-agressivité. Il n'est pas non plus question ici d'augmenter une fonction normale. L'intérêt du patient doit rester au premier plan avec, comme pour toute chirurgie, un ratio bénéfice/risque favorable, et un patient prenant part à de la décision thérapeutique et capable de donner un consentement éclairé. Enfin une discussion éthique préalable est indispensable pour certaines indications émergentes de la SCP comme l'anorexie mentale, l'addiction, l'hyper-agressivité.

## Discussion en séance

### Commentaire de J Philippon

L'article de D Fontaine constitue une excellente mise au point, dans le cadre de la neurochirurgie fonctionnelle, du traitement par stimulation cérébrale profonde de certains troubles du comportement. Déjà utilisée depuis de nombreuses années pour la prise en charge de certains mouvements anormaux, elle semble voir se dessiner de nouvelles indications.

L'auteur souligne avec quelle prudence il faut avancer dans ce domaine, étant donné le passé très négatif de ce fut, il y a quelques dizaines d'années la Psychochirurgie.

Les progrès considérables obtenus grâce à l'IRM fonctionnelle, la possibilité que la neuromodulation de certains circuits neuronaux soit un phénomène réversible ouvre certainement la voie à de nouvelles indications.

L'auteur souligne avec justesse l'importance des problèmes éthiques dans un domaine de troubles purement fonctionnels et la nécessité d'un large consensus médico-psychologique avant de poser une indication.

### Commentaire de H Duffau

Dans cet article, l'auteur réalise une revue de la littérature récente dans le domaine de la neurochirurgie des comportements via une neuromodulation des réseaux neuronaux. Des illustrations concrètes sont données, tout particulièrement en ce qui concerne les résultats préliminaires de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Gilles de la Tourette, des troubles obsessionnels compulsifs et de la dépression. Les nouvelles cibles thérapeutiques, notamment le *cingulum* antérieur, le *striatum* ventral, le noyau sous-thalamique, la capsule interne, le *globulus pallidus* interne, le *thalamus* ou encore le *nucleus accumbens*, sont discutées en fonction des indications. Les mécanismes physiopathologiques sont envisagés, tout particulièrement grâce aux progrès de la neuroimagerie fonctionnelle. Les aspects éthiques sont également détaillés.

Il s'agit d'un manuscrit très intéressant, porteur d'un message très clair et original. La revue est didactique, portant sur les articles majeurs de ces dernières années, qui ont été parfaitement synthétisés. L'interprétation des données est pertinente et prudente compte-tenu du sujet novateur. En résumé, le message est très important pour la communauté chirurgicale.

## Références

1. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001 ; 345 : 956-63.
2. Limousin P, Krack P, Pollak P. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998 ; 339 : 1105-11.
3. Vidhaillet M, Vercueil L, Houeto J, Krystowiack P, Benabid A, Cornu P, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 : 459-67.
4. Alexander G, DeLong M, Strick P. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986 ; 9 : 357-81.
5. Obeso J, Rodriguez-Oroz M, Benitez-Temino B, Blesa F, Guridi J, Marin C, et al. Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2008 ; 23 (Suppl. 3) : S548-S59.
6. Berardelli A, Currà A, Fabbrini G, Gilio F, Manfredi M. Pathophysiology of tics and Tourette syndrome. *J Neurol.* 2003 ; 250 : 781-7.
7. Mink J. The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol.* 2003 ; 60 : 1365-8.
8. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen H, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet.* 1999 ; 353 : 724.
9. Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette Syndrome. *Mov Disord.* 2004 ; 19 : 3-14.
10. Houeto J, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 ; 76 : 992-5.
11. Rasmussen S, Eisen J. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. In: Jenike M, Baer L, Minichiello W, editors. *Obsessive compulsive disorders: practical management.* Saint Louis: Mosby INC ; 1998. p. 11-43.
12. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol.* 2004 ; 72 : 195-221.
13. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer M, Speckens A, Phillips M. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 ; 61 : 564-76.
14. Aouizerate B, Martin-Guehl C, Cuny E, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral striatum in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *Am J Psychiatry.* 2005 ; 21 : 811-3.
15. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein J, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2003 ; 26 : 293-9.
16. Nuttin B, Gabriels L, Cosyns P, Meyerson B, Andréevich S, Sunaert S, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery.* 2003 ; 52 : 1263-74.
17. Fontaine D, Mattei V, Borg M, vonLangsdorff D, Magnie M, Chanalet C, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2004 ; 100 : 1084-6.
18. Mallet L, Mesnage V, Houeto J, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet.* 2002 ; 360 : 1302-4.
19. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M, Fontaine D, et al. Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive Compulsive Disorder. *N Engl J Med.* 2008 ; 359 : 2121-34.
20. Nemeroff C. Prevalence and management of treatment resistant depression. *J Clin Psychiatr.* 2007 ; 68 : 17-25.
21. Mayberg H. Defining neurocircuits in depression. *Psychiatric Annals.* 2006 ; 36 : 259-69.
22. Anderson R, Frye M, Abulseoud O, Lee K, McGillivray J, Berk M, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Efficacy, safety and mechanisms of action. *Neurosci Biobehavior Rev.* 2012 ; 36 : 920-1933.
23. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano A. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological Psychiatry.* 2011 ; 69 : 301-8.
24. Kennedy S, Giacobbe P, Rizvi S, Placenza F, Nishikawa Y, Mayberg H, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatr.* 2011 ; 168 : 502-10.
25. Mayberg H, Lozano A, Voon V, McNeely H, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron.* 2005 ; 45 : 651-60.