

Neuromodulation mit der Vagusnervstimulation und der tiefen Hirnstimulation bei der therapierefraktären Depression

Auf dem Weg zu einer Differentialindikation

Heide Baumann-Vogel^a, Oguzkan Sürücü^b, Christian R. Baumann^a, Heinz Böker^c

^a Klinik für Neurologie, Universitätsspital, Zürich

^b Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital, Zürich

^c Psychiatrische Universitätsklinik, Zürich

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Neuromodulation with vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in treatment resistant depression.

Between 20% and 40% of depressive patients suffer from Treatment-Resistant Depression (TRD). Whenever a conventional therapy fails, attending physicians have to decide which alternative treatment is advisable. For over a decade now, Vagus Nerve Stimulation (VNS) and somewhat later Deep Brain Stimulation (DBS) have been increasingly investigated as neuromodulative treatment options for patients with TRD. A major advantage of these surgical procedures is their reversible and adaptive nature. Electrical impulses applied to specific nerve structures are believed to influence the dysfunctional neuronal network in depressed patients. VNS for TRD patients – as opposed to DBS – is already approved in Switzerland and Germany. Studies investigating the efficacy of VNS included more than 360 patients. Regarding DBS for TRD, the preferred targeted brain region that should be stimulated is still matter of debate. Up to now, mainly five targets have been investigated: subcallosal gyrus, nucleus accumbens, ventral striatum, capsula interna, and medial forebrain bundle. Choice of the targets used is based on the hypothesis of the pathophysiology of TRD and on imaging studies with patients suffering from depression. At present there are studies or reports of more than 60 patients receiving DBS for TRD. Due to the absence of prospective studies, systematic comparisons of efficacy are lacking, but current evidence suggests that response rates might be higher for DBS compared to VNS. A meta-analysis reported response rates of 32% of VNS in patients with TRD. In DBS-treated TRD patients, response rates were above 50%. Both procedures seem to be fairly well tolerated. Side effects in DBS differ depending on the stimulation site. The present state of studies with different study designs, follow-up periods, patient numbers, measurement of endpoints, and the lack of long-term follow-up, larger randomised, double-blind studies seem insufficient for well-founded decisions. It remains a case-to-case decision whether the risk of an invasive procedure should be taken and if so, which treatment should be applied.

Key words: vagus nerve stimulation; deep brain stimulation; treatment-resistant depression

Korrespondenz:

Dr. med. Heide Baumann-Vogel
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
Switzerland
heide.baumann-vogel[at]usz.ch

Einleitung

Depressionen, so mannigfaltig in ihren Erscheinungsformen, werden zunehmend als eine Netzwerkerkrankung des Gehirns verstanden, mit einer gestörten Homöostase insbesondere emotionaler und damit eng verbunden auch kognitiver Prozesse. Im Vordergrund stehen frontolimbische oder kortiko-striato-pallido-thalamokortikale Verbindungen [1, 2].

Mit dieser pathophysiologischen Vorstellung scheinen die verhältnismässig neuen, in den letzten beiden Dekaden angewendeten neuromodulativen Behandlungsverfahren mit Beeinflussung dysfunktionaler neuronaler Netzwerke vielversprechend. Und doch wird über kaum ein Thema in der Psychiatrie vor dem historischen Hintergrund der Psychochirurgie mit den verheerenden Folgen der frontalen Lobotomien so kontrovers diskutiert. In dieser Übersichtsarbeit soll ein kurzgefasster Einblick über die Vagusnervstimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation (THS) bei der therapierefraktären Depression (TRD) gegeben werden.

Die Vagusnervstimulation bei der schweren Depression

1994 wurde die VNS in Europa für die adjuvante Behandlung der therapierefraktären Epilepsie bewilligt. Klinische Studien im Rahmen der genannten Indikation legten einen antidepressiven Effekt der VNS nahe, so dass diese Methode im Bereich der TRD angewendet und 2001 in Europa und Kanada zugelassen wurde. Seit der Einführung der Methode wurden acht heterogene unkontrollierte Studien (Anzahl Patienten 10 bis 74, Dauer der Studien 4–48 Wochen) [3], eine randomisierte, doppelt-verblindete Studie mit Sham-Stimulation [4] sowie eine Vielzahl an Review-Artikeln und zwei grössere Metaanalysen publiziert [5]. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über VNS-Studien bei der schweren Depression.

In den Pilotstudien konnten Ansprechraten von 31–42% verzeichnet werden [6–8]. Schläpfer und seine Kollegen [9] führten europaweit eine offene multizentrische Studie an 74 Patienten durch. Die Ergebnisse zeigten ähnliche Resultate wie in den Pilotstudien mit einem prozentualen Ansprechen von 37% und mit einer Remissionsrate von 17% drei Monate nach Beginn der VNS. Die Wirksamkeit verbesserte sich nach einem Jahr Stimulationsdauer mit einer Ansprechrate von 53% und einer Remissionsrate von 33%. In einer Fol-

Tabelle 1 VNS-Studien bei der schweren Depression.

VNS-Studie	Design	Patienten	Dauer (M, W)	Ansprechen (A) Remission (R)
Sackheim, et al. 2001	Beobachtung	60	10 W	A 30,5% (HDRS 28) R 15,3% (HDRS 28)
Rush, et al. 2005	RCT VNS Sham	119 116	10 W	A 15,2% (HDRS 24) A 10% (HRSD 24)
Rush, et al. 2005	Beobachtung	205	24 M	A 27,2% (HDRS 24) R 15,8% (HDRS 24)
Schlöpfer, et al. 2008	Beobachtung	74	48 M	A 53,1% (HRSD 28) R 39,9% (HDRS 28)

HDRS = Hamilton Rating Scale for Depression; M = Dauer in Monaten;
RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; W = Dauer in Wochen.

low-up-Studie konnte zwei Jahre nach Stimulation eine Ansprechrate von 53% ($\geq 50\%$ Reduktion HRSD28-Score von der Baseline) und eine Remissionsrate von 39% (HRSD28-Score ≤ 10) [10] verzeichnet werden. Die in dieser Studie berichteten häufigsten, zumeist stimulationsabhängigen Nebenwirkungen sind Veränderungen der Stimme (63%), Husten (26%), Schmerzen (20%) und Dyspnoe (10%). Eine manische Episode wurde als stimulationsbedingt beurteilt. Zudem wurden bei sieben Patienten eine Verschlechterung der Depression festgestellt, zwei Suizide verzeichnet und eine Hirnblutung durch einen Suizidversuch. Es liegt eine kontrollierte Studie zur VNS mit Sham-Stimulation an 235 Patienten mit einer TRD vor, welche in den Anfangsjahren nach der Einführung der VNS bei der TRD [11] durchgeführt wurde. Im Anschluss an eine zwei Wochen dauernde Erholungsphase nach Implantation des Impulsgenerators wurde randomisiert bei 119 Patienten der Stimulator eingeschaltet, bei den übrigen 116 Patienten erfolgte eine Sham-Stimulation. Anschliessend wurde bei allen Patienten eine neun Monate andauernde Stimulationsphase eingeleitet. Die ersten zehn Wochen ergaben keine Evidenz für eine Wirksamkeit der Stimulation. Erst im Langzeitverlauf nach 12 Monaten konnte eine Ansprechrate von 27% und eine Remissionsrate von 16% verzeichnet werden (HRSD24, IDS-SR30), bei allerdings fortgeführter und bei Bedarf modifizierter, antidepressiver Medikation. Die verzeichneten Nebenwirkungen in dieser Studie waren Kopf- und Halsschmerzen, Schluckschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Parästhesien, verstärkter Husten, Atemnot, Pharyngitis, Laryngitis, Stimmveränderungen. Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in den ersten drei Monaten zwei manische Episoden, zwei Suizidversuche, Verschlechterung der Depression bei 12 Patienten und 13 Hospitalisationen verzeichnet, nach sechs Monaten eine manische Episode, drei Suizidversuche, 15 Patienten mit einer Verschlechterung der Depression und 19 Hospitalisationen.

Hypothese des Wirkmechanismus und die Methode der Vagusnervstimulation

Der genaue Wirkmechanismus der Vagusnervstimulation (VNS) ist unbekannt. Durch retrograde Stimulation von Afferenzen des zehnten Hirnnervs werden indirekt Teile des

limbischen Systems aktiviert. Der Nucleus tractus solitarius erhält seine Afferenzen vom N. vagus. Von dort gelangen Efferenzen zu den Raphe-Kernen (serotonerges System), zum Locus coeruleus (noradrenerges System) [12] und den parabrachialen Nuclei. Letztere haben weitreichende Verbindungen zum Hypothalamus, Thalamus, der Amygdala und dem präfrontalen und orbitofrontalen Kortex [16]. Bei der VNS wird ein telemetrisch programmierbarer Impulsgenerator subkutan im oberen Thorax-Bereich implantiert. Dieser sendet alle 5 Minuten für 30 Sekunden elektrische Impulse zu einer mikrochirurgisch installierten Elektrode im zervikalen Verlauf des Nervus vagus zwischen V. jugularis interna und der A. carotis communis. Stimulation des rechten Nervus vagus, der den SA-Knoten des Herzens innerviert, ist daher vermehrt mit Bradykardien assoziiert [14]. Um Bradykardien möglichst vorzubeugen, erfolgt die Stimulation am linken Vagusnerv.

Risiken und Nebenwirkungen der Vagusnervstimulation

Die Lage nahe lebenswichtiger Strukturen und die Funktion des Nervus vagus in seinem zervikalen Verlauf determinieren die Operationsrisiken. Zu den intraoperativen Komplikationen gehört vor allem die Bradykardie (1:1000 bei allen VNS-Operationen [13]), postoperativ stehen neben Hardware-Infektionen, Kabelbrüchen (ca. 3%) und den kardialen Komplikationen vor allem stimulationsabhängige laryngopharyngeale Dysfunktionen mit Dysphonie, Heiserkeit, Dyspnoe und Husten (66%) sowie respiratorische Komplikationen im Vordergrund [15]. Allfällige Revisionen des Systems sind bei Verwachsungen der Elektrode mit dem Nerv schwierig und äusserst anspruchsvoll.

Die tiefe Hirnstimulation bei der therapieresistenten Depression

Die THS ist seit den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts zur Behandlung des Tremors (1993), der Parkinsonerkrankung (1998) und der Dystonie (2003) zugelassen, seit 2009 auch für die therapieresistente Zwangsstörung (CE mark) und für pharmakotherapie resistente Epilepsie. Bei der THS werden stereotaktisch Elektroden in spezifische Hirnareale eingeführt. Vor der Operation wird mittels eines hochauflösenden Magnetresonanztomogramms der Zugangsweg zum Zielpunkt geplant. Der extern programmierbare Impulsgenerator ist über Kabel mit den intrazerebralen Elektroden verbunden und liegt subkutan im oberen Thoraxbereich oder Abdomen. Lokalisation und Stimulationsradius können durch Aktivierung unterschiedlicher Elektrodenkontakte nach der Implantation variiert werden. Auf der Grundlage unterschiedlicher Hypothesen zur Pathogenese der Depression und von Befunden aus Studien mit bildgebenden Verfahren werden an unterschiedlichen Zentren weltweit verschiedene Zielstrukturen stimuliert. Untersuchte Zielgebiete sind der Nucleus accumbens, der subcallosale Kortex (cg 25, SCG), die ventrale Capsula interna / das ventrale Striatum, das mediale Vorderhirnbündel und in Fallberichten die laterale Habenula und der untere

Tabelle 2 DBS-Studien bei der therapierefraktären Depression.

DBS-Studie	Zielpunkt	Design	Patienten	Dauer (M)	Ansprechen (A) Remission (R)
Lozano, et al. 2008	Scg	Beobachtung	20	12	A 55,0% (HDRS 17) R 33,3% (HDRS 17)
Holzheimer, et al. 2012	Scg	Beobachtung	10	24	A 92% (HDRS 17) R 58% (HDRS 17)
Schläpfer, et al. 2008	Nacc	Beobachtung	3	3–23	A 33% (HDRS 24)
Bewernick, et al. 2012	Nacc	Beobachtung	11	12	A 45,5% (HDRS 28) R 9% (HDRS 28)
Malone, et al. 2010	VC/VS	Beobachtung	17	14–67	A 71% (MADRS) R 35% (MADRS)
Schläpfer, et al. 2013	MFB	Beobachtung	7	12–33	A 86% (MADRS) R 57% (MADRS)

HDRS = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Scale; MFB = Mediales Vorderhirnbündel, Nacc = Nucleus accumbens; Scg = Subcallosaler Cortex; VC/VS = Ventrale Capsula interna / Ventrals Striatum.

Thalamusstiel. Die Grundannahme des Wirkmechanismus ist eine regulierende Wirkung auf dysfunktionale neuronale Netzwerke durch gezielte inhibitorisch oder exzitatorisch wirkende elektrische Impulse [16]. 2005 wurde die erste Studie der THS im Bereich des subgenualen Kortex veröffentlicht [17]. Hauptgefahr bei der THS sind Infektionen und intrazerebrale Blutungen und stimulationsabhängige Nebenwirkungen. Der grosse Erfahrungsschatz der THS im Bereich der Bewegungsstörung weist auf niedrige Inzidenzraten dieser gefürchteten Komplikationen hin. 99% der schweren Komplikationen sind 24 Monate nach der Operation nicht mehr nachweisbar [18].

Zielgebiete, Nebenwirkungen und Studien über die Wirksamkeit

Auf der Grundlage unterschiedlicher Hypothesen zur Pathogenese der Depression und von Befunden aus Studien mit bildgebenden Verfahren werden an unterschiedlichen Zentren weltweit verschiedene Zielstrukturen stimuliert.

Nucleus accumbens

Anhedonie – die Unfähigkeit, Freude und Lust zu empfinden – ist ein zentrales Symptom bei der Depression. Die Rationale für den Nucleus accumbens (Nacc) als Stimulationsort ist seine zentrale Position im Belohnungs-Lernsystem. Die Langzeitwirkung der THS im Nacc wurde im Rahmen einer offenen Studie an 11 TRD-Patienten über vier Jahre untersucht [19]. 45% der Patienten mit einer TRD sprachen unverändert nach einem Jahr sowie nach vier Jahren auf die Therapie mit einer Verbesserung der depressiven sowie auch der assoziierten Angst-Symptomatik an. Als stimulationsbedingte Nebenwirkungen traten Erytheme (n = 4), verstärkte Angst und Schwitzen (n = 3), Hypomanie, Agitation, Parästhesien und Gleichgewichtsstörungen (n = 2), Kopfschmerzen, psychotische Symptome, Muskelkrämpfe und Okulomotorik-Störungen (n = 1) auf. Einer der 11 Patienten beging Suizid.

Mediales Vorderhirnbündel (medial forebrain bundle [MFB])

Das MFB ist eine wichtige Bahn aufsteigender und absteigender Fasern im limbischen System, welche Septum, Amygdala und Hypothalamus mit der Formatio reticularis verbindet. Dieser Fasertrakt führt u.a. Informationen vom ventralen tegmental Areal zum Nucleus accumbens und gehört somit ebenfalls zum Belohnungssystem. In einer Beobachtungsstudie wurde das Zielgebiet im supero-lateralen Anteil des MFB an sieben Patienten mit einer TRD über 12 (bis max. 33) Wochen untersucht [20]. Bei sechs der Patienten wurde postoperativ zwei Tage nach Beginn der Stimulation eine schnelle Reduktion der depressiven Symptomatik festgestellt. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt konnte bei vier Patienten eine Remission (Montgomery-Asberg Rating Scale) verzeichnet werden. Die schwerwiegendste Nebenwirkung war eine intraoperative Blutung; stimulationsbedingt traten vermehrtes Schwitzen, Augenbewegungsstörungen und Schwindel auf.

Subgenualer Cortex (cg25, Scg)

In Bildgebungsstudien wurde bei depressiven Patienten eine Hyperaktivität des zerebralen Blutflusses im subgenualen Cortex festgestellt [21]. 2012 wurde eine offene Studie mit initialer Sham-Stimulation zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Stimulation des subcallosalen Cingulum bei 17 Patienten mit einer therapierefraktären Depression durchgeführt [22]. Die Remissionsrate und Ansprechrate (HAM-D) nach 24 Monaten waren 18% und 41%, nach zwei Jahren 58% und 92%. Als schwere Nebenwirkungen wurden Infektionen (n = 1), Ängste (n = 2), Verschlimmerung der Depression (n = 1) und zwei Suizidversuche verzeichnet.

Ventrals Striatum / ventrale Capsula interna

Bei 15 Patienten mit einer TRD wurde über ein Ansprechen der Stimulation (Montgomery-Asberg Rating Scale) nach 6–67 Monaten in 54% berichtet. Als stimulationsbedingte schwere Nebenwirkung wurde in acht Prozent (bei zwei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung) eine Hypomanie angegeben [23].

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über DBS-Studien bei der therapierefraktären Depression

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit einer therapierefraktären Depression, einer schweren, mit grossem subjektivem Leiden und mit erheblichen psychosozialen Einbussen im Langzeitverlauf einhergehende Erkrankung, sind neue Therapieoptionen als grosser Fortschritt zu werten. Wie auch die eigenen klinischen Erfahrungen, bisher überwiegend bei Anwendung der VNS, unterstreichen, sind die Ansprechraten beeindruckend [3, 24, 25]. Die meisten der bisher in der Schweiz mittels VNS behandelten Patienten mit TRD respondierrten bereits nach mehreren Monaten. Auch die Studien zur THS verweisen auf eine weitere wichtige und wirksame Therapieoption.

Dabei ist sicherlich zu berücksichtigen, dass insbesondere die THS noch in einem experimentellen Stadium ist und ihre Effektivität im Rahmen von wissenschaftlichen Studien in spezialisierten Zentren erfolgen sollte. Der Wirkmechanismus der THS mit der neuromodulativen Wirkung direkt am Ort des Geschehens und der unmittelbare Effekt auf die depressive Symptomatik sowie die einfachere postoperative Handhabung ohne störende stimulationsbedingte Effekte auf das Sprechen und die Atmung sprechen für die Anwendung der tiefen Hirnstimulation. Die Ansprechraten bei der THS der Hauptzielpunkte (ca. 50%) sind aufgrund der bisherigen Evidenz vermutlich höher als bei der VNS (ca. 32%). Im Vergleich zur psychotherapeutischen und medikamentösen Behandlung sind die operativen Komplikationen gefürchtet; schwerwiegende Nebenwirkungen sind dennoch sowohl bei der VNS als auch der THS relativ selten. So ist bei der THS von einer Gesamtmortalität 30 Tage postoperativ von 0,4% auszugehen; das Risiko einer intrazerebralen Blutung wird mit 1,6–5% angegeben, wobei die Mehrheit asymptomatische Blutungen darstellen [26]. Bei der VNS wird die Gefahr einer Asystolie als potentiell letale Komplikation auf 0,1% geschätzt [14]. Das Infektionsrisiko mit 3–6% bei der VNS [27] und 4,5% bei der THS [26] ist bei den beiden Methoden vergleichbar. Die Risiken müssen jedoch nicht nur mit den Risiken anderer Therapieverfahren, sondern auch mit der Schwere der Erkrankung und deren Folgen im Langzeitverlauf unzureichend behandelter Depressionen in Relation gesetzt werden. Bei Patienten mit TRD stehen derzeit keine alternativen Verfahren zur Verfügung, die ähnlich hohe Ansprechraten und Remissionsrate aufweisen. Langzeitergebnisse über fünf Jahre stehen bislang bei beiden Verfahren noch aus. Wichtige Fragen bleiben nach wie vor offen, so dass der Entscheid für oder gegen eine THS oder eine VNS ein Individualentscheid mit Abwägen der Chancen und Risiken bleibt. Die Weiterentwicklung differentialdiagnostischer Kriterien für die neuromodulativen Verfahren bei der therapierefraktären Depression und die sorgfältige Planung und Durchführung von empirischen Studien stellen wichtige Herausforderungen der Depressionsforschung in den nächsten Jahren dar.

Literatur

- Pandy M, Altinay M, Malone DA, Anand Jr. Where in the brain is depression? *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(6):634–42.
- Taghva AS, Malone DA, Rezai AR. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *World Neurosurg.* 2013;80(3–4):S27.e17–24.
- Martin JL, Martin-Sanchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry.* 2012;27(3):147–55.
- Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry.* 2005;58:355–63.
- Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl).* 2013;6:17–35.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry.* 2000;15;47(4):276–86.
- Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5):713–28.
- Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1097–104.
- Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med.* 2008;38(5):651–61.
- Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(3):273–81. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry.* 2005;58(5):347–54.
- Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116:174–81.
- Walsh SP, Kling MA. VNS and depression: current status and future directions. *Expert Rev Medical Devices.* 2004;1(1):155–60.
- Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, Baltuch GH, French JA, Ferreira JA, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology.* 1999;52:1267–9.
- Fahy BG. Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device. *J Clin Anesth.* 2010;22(3):213–22. doi: 10.1016/j.jclinane.2009.10.002.
- Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA, et al. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci.* 2010;33(10):474–84.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron.* 2005;45:651–60.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010 ;362(22):2077–91.
- Bewernick BH, Kayser S, Sturm V. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: Evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(9):1975–85.
- Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädlar B, Coenen VA. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;73(12):1204–12.
- Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;13(4):805–15.
- Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, Koliakakis TT, et al. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg.* 2012;116(2):315–22.
- Malone BA, DD Dougherty, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule / ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(4):267–75.
- Taghva AS, Malone DA, Rezai AR. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *World Neurosurg.* 2012;pii S1878–8750.
- Anderson RJ, Frye MA, Abulseoud OA, Lee KH, McGillivray JA, Berk M, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Efficacy, safety, and mechanisms of action. *Neurosci Behav Reviews.* 2012;36:1920–33.
- Erasmí R, Deuschl G, Witt K. Tiefe Hirnstimulation bei M. Parkinson: Wann und für wen? *Nervenarzt.* 2014;85(2):137–46. doi: 10.1007/s00115–013–3876–7.
- Ben-Menachem E. Vagus-nerv stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002;1(8):477–82.