

Treatments of Parkinson's Disease, Epilepsy and Obsessive Compulsive Disorder with Deep Brain Stimulation

Milad Ahmadi^{1,2}, Mohammad Sharif Sharifi^{3,4*}

¹Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-al-Anbia Hospital, Tehran, Iran.

²Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.

³Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia.

⁴Sydney Medical School, The University of Sydney, Australia.

Article Info:

Received: 26 Aug, 2013

Accepted: 9 Dec, 2013

ABSTRACT

Introduction: In spite of several decades of research, the technology of neuronal stimulation only in recent years has become the focus of the treatment of different neurological disorders. The potential use of stimulation of the neuronal tissues ranges from the spinal cord to different brain regions as well as to the implantations of cochlear system and bionic eyes. Electrical high-frequency deep brain stimulation (DBS) was developed as an alternative option to treat a few neurological disorders. However, with advancing in surgical procedures, technologies and safeties, the applications of DBS are expanding not only for therapeutic purposes but also for research. Although the exact mechanisms of actions are not fully understood, the outcome of the ongoing research and clinical trials are promising. DBS has been used to treat the essential tremor since 1997, Parkinson's disease (PD) since 2002 and dystonia since 2003. It has also been used to treat various psychological disorders, including major depression. **Conclusion:** Although the therapeutic effect of DBS in PD is well established, in other diseases, such as epilepsy, the outcome is still unclear and ambiguous. This article is a review of the efficacy of DBS in PD, epilepsy as well as in obsessive compulsive disorder.

Key words:

1. Deep Brain Stimulation
2. Epilepsy
3. Parkinson's Disease
4. Obsessive-Compulsive Disorder

* **Corresponding Author:** Mohammad Sharif Sharifi

E-mail: m.sharifi@unsw.edu.au

درمان بیماری های پارکینسون، صرع و اختلال وسواسی جبری توسط تحریک عمیق مغزی

میلاد احمدی^{۱،۲}، محمد شریف شریفی^{۳،۴}*^۱ مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.^۲ دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.^۳ دانشکده پزشکی، دانشگاه نیوسوت ولز، سیدنی، استرالیا.^۴ دانشکده پزشکی، دانشگاه سیدنی، سیدنی، استرالیا.

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۸ آذر ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۴ شهریور ۱۳۹۲

چکیده

مقدمه: با وجود چندین دهه تحقیق، تکنولوژی تحریک سلول های عصبی در سال های اخیر به یک کانون توجه برای درمان اختلالات عصبی مختلف تبدیل شده است. توان استفاده از تحریک بافت های عصبی در محدوده ای از طناب نخاعی و مناطق مختلف مغزی و همچنین کاشت سیستم حلزونی گوش و چشم های مصنوعی می باشد. تحریک عمیق مغزی با فرکانس الکتریکی بالا به عنوان گزینه ای جایگزین برای درمان برخی اختلالات عصبی توسعه یافت. با پیشرفت در روش های جراحی، تکنولوژی و ارتقاء امنیت، استفاده از تحریک عمیق مغزی نه تنها برای اهداف درمانی، بلکه برای اهداف تحقیقاتی نیز در حال گسترش است. اگرچه مکانیسم دقیقی از عملکرد این موضوع به طور کامل شناخته نشده است، درعین حال نتایج تحقیقات و آزمایشات بالینی نوید بخش است. تحریک عمیق مغزی از سال ۱۹۹۷ برای درمان ریشه های خاص و از سال ۲۰۰۲ در درمان بیماری پارکینسون و همچنین از سال ۲۰۰۳ جهت درمان تونوس های عضلانی مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین از این روش برای درمان انواع اختلالات روانی از جمله افسردگی حاد استفاده می گردد. **نتیجه گیری:** اگرچه اثر درمانی تحریک عمیق مغزی در بیماری پارکینسون به خوبی اثبات شد، اما در مورد سایر بیماری ها مانند صرع هنوز نتایج نامشخص و مبهم است. این مقاله مروری بر اثرات درمانی تحریک عمیق مغزی در بیماری های پارکینسون، صرع و اختلال وسواسی جبری می باشد.

کلید واژه ها:

۱. تحریک عمیق مغزی
۲. صرع
۳. بیماری پارکینسون
۴. اختلال وسواسی جبری

* نویسنده مسئول: محمد شریف شریفی

آدرس الکترونیکی: m.sharifi@unsw.edu.au

مقدمه

سرکوب تشنج است اما مکانیسم های دیگری در مورد تحریک این ناحیه مورد بحث است (۸، ۱۰).

در طول ۱۰ سال گذشته چند سری از گزارشات در مورد درمان با DBS برای اختلال وسواسی جبری^۱ (OCD) گزارش شده اند که بسیار موفقیت آمیز بوده است و به نظر می رسد OCD ناشی از اختلالات در مدار کورتیکواستروئید تالامو-کورتیکال^{۱۰} می باشد، که شامل قشر پرفرونتال^{۱۱}، شعاع قشری سینگولیت قدامی، قشر اوربیتوفرونتال^{۱۲} به همراه خود گانگلیون بازال^{۱۳} و اتصالات تالاموس می باشد (۱۱). DBS برای OCD مقاوم به درمان می تواند یک گزینه درمانی امیدوارکننده باشد. واضح است که مکانیسم های مطلوب هنوز مشخص نشده اند ولی مطالعات به خوبی نشان دهنده ی کنترل OCD در مورد درمان با DBS بوده است (۱۲).

در مطالعه ی حاضر سعی شده مروری بر گزارشات، شواهد و مدارک در کاربردهای درمانی DBS بر بیماری های PD، رعشه های خاص^{۱۴} (ET)، صرع و OCD بشود.

بیماری پارکینسون PD

یکی از شایعترین شکل بیماری های پیشرونده عصبی در سیستم اعصاب مرکزی^{۱۵} (CNS) می باشد. در سراسر جهان حدود ۱۰ میلیون نفر از بیماری PD رنج می برند، علاوه بر آن میلیون ها نفر از موارد غیر قابل تشخیص هستند (۱۳). مردان، یک و نیم برابر بیشتر احتمال ابتلا به PD را نسبت به زنان دارا هستند. عوامل بسیاری منجر به شیوع و بروز PD در جوامع مختلف می شوند از جمله: جنسیت، سن، معیارهای تشخیصی و تجهیزات پزشکی که این عوامل باعث دشوار شدن تشخیص شیوع و بروز PD و ثبت آنها می شود (۱۵، ۱۴).

علائم حرکتی اولیه PD شامل: کندی حرکتی، خشکی در حرکت اندام ها^{۱۶}، رعشه^{۱۷}، اختلالات حرکتی، سفتی عضلات که ناشی از مرگ متراکم یا غیر فعال شدن نورون های دوپامینرژیک ناحیه SNpc^{۱۸} در منطقه ی مغز میانی می باشد که در سلول های این ناحیه اجسام Lewy وجود دارد (۱۶). در مرحله بعدی و گاهی در همان مراحل اولیه PD نوعی از اختلال در نشان های غیر حرکتی دیده می شود، که شامل: عملکرد خودکار کردن سیستم عصبی-حسی، اختلالات خواب، اختلالات شناختی و آشوب های خلقی و همچنین زوال عقلی است (۱۷، ۱۵).

اساس تحریکات عصبی ترمیم و بهبود عملکرد های فیزیولوژیک اعصاب و ماهیچه ها برای انجام هدف و کار مشخص و کنترل انتقال القای تحریکات الکتریکی به نواحی تحت تأثیر می باشد. تحریک

تحریک عمیق مغزی^۱ (DBS) دارای مزایای قابل توجهی برای درمان بیمارانی می باشد که از اختلالات حرکتی و انفعالی مقاوم به درمان های معمول رنج می برند. این روش نه تنها در بالغین مفید بوده، همچنین می تواند نگرش های جدید به عملکردهای اساسی مغز از طریق دستکاری مستقیم در بسیاری از گونه های مختلف شبکه های موضعی و توزیعی مغز داشته باشد. به طور خاص DBS را می توان در زمره ی روش تصویربرداری غیر تهاجمی عصبی مانند magnetoencephalography قرار داد، که نقشه ی مکانیزم های اساسی هماهنگ کننده طبیعی و غیر طبیعی نوسانی را در زمینه ی عملکردهای بنیانی مغز انسان نشان دهد (۱).

تحریک عمیق مغز از جمله درمان های جراحی است، که شامل القای یک ضربان ساز مغزیست، که پیام های الکتریکی را به بخش های خاصی از مغز ارسال می کند. هدف از DBS در مناطق خاصی از مغز جهت درمان اختلالات حرکتی و انفعالی مقاوم به درمان است، مانند: دردهای مزمن، بیماری پارکینسون، رعشه و تونوس های عضلانی که برای هر کدام در ناحیه خاصی از مغز تحریک صورت می گیرد (۳-۱). با وجود تاریخچه طولانی DBS، هنوز یک مکانیسم و اصول اثبات شده ای برای عملکرد آن مشخص نشده است. به طور مستقیم DBS باعث ایجاد تغییر در فعالیت های مغزی مربوط به کنترل حالات و وضعیت های عمومی شده است. برخلاف تکنیک lesioning که غیر قابل برگشت است، تأثیر DBS به صورت برگشت پذیر است و این تکنیک جزء روش های جراحی کور می باشد که بصورت کاشت یک الکترود توسط جراح در یک ناحیه تقریبی مغز انجام می گیرد (۴).

هسته شکمی میانی تالاموس^۲ (VIM) یکی از نواحی تحریک مغز در روش DBS است که برای درمان رعشه های خاص و بیماری پارکینسون^۳ (PD) مورد استفاده قرار می گیرد (۶، ۵). تحریکات مشابه در هسته^۴ (STN) یا بخش داخلی^۵ (GP) توانسته کاهش قابل ملاحظه ای در علائم افراد مبتلا به بیماری پارکینسون (PD) مانند: کندی حرکتی^۶، خشکی در حرکت اندام ها^۷، رعشه^۸ و اختلالات حرکتی در راه رفتن را ایجاد می نماید (۷).

کوپر و همکاران از پیشگامان مطالعه بر تأثیرات DBS در درمان صرع در ناحیه ی مخچه هستند که تلاش و کوشش های زیادی را در زمینه کاهش تشنج توسط فرکانس های تحریکی بالای DBS در ساختار عمقی مغز داشته اند (۸). در مورد مطالعات حیوانی شواهدی در خصوص نقش تحریک الکتریکی ناحیه ی Nigral در کنترل سیستم صرعی وجود دارد (۹). نتایج اولیه از تحریک STN در آزمایشات انسانی و حیوانی نشان دهنده ی

1 Deep brain stimulation

2 Ventral intermediate nucleus

3 Parkinson's disease

4 Subthalamic

5 Globus pallidus

6 Bradykinesia

7 Rigidity

8 Tremor

9 Obsessive compulsive disorder

10 Cortico-striato-thalamo-cortical

11 Prefrontal cortex

12 Orbitofrontal cortex

13 Basal ganglion

14 Essential tremor

15 Central nervous system

16 Rigidity

17 Tremor

18 Substantianigra pars compacta

کاهش فعالیت تشنج از طریق تنظیم نوروترانسمیترها را برعهده دارد (۲۷).

در DBS، پالس تحریک الکتریکی به طور مداوم و مزمین با فرکانس بالا به سطح الکترودهای کاشته شده در گردن، بر عصب آوران واگ وارد می شود. سازه های داخل جمجمه و ساقه مغز در طول مسیر تشریحی از نقطه تحریک شده نسبت به قشر آن نقش مهمتری را در عملکرد VNS در صرع بازی می کند (۲۸).

اختلال وسواسی جبری OCD

اختلال وسواسی جبری جزء اختلال اضطراب و اختلال رفتاری است که همراه با افکار نگران کننده، ناآرامی، ترس، دلهره و نگرانی که منجر به رفتارهای تکراری به منظور کاهش اضطراب مرتبط و یا ترکیبی از وسواس فکری و وسواس عملی می باشد. رفتار تکراری شامل شستشو یا تمیز کردن بیش از حد، چک کردن، احتکار و اشتغال ذهنی با افکارات جنسی، خشونت و یا تظاهرات مذهبی بیش از حد است. با وجود این روال زندگی روزمره در مراسم مذهبی و شیوه های تکراری و فعالیت های یادگیری، در وسواس عملی مختل می شود.

به نظر می رسد که OCD ناشی از اختلالات در مدار CSTC می باشد که شامل PFC، شعاع قشری سینگولیت قدامی، OFC به همراه خود گانگلیون بازال و اتصالات تالاموس است (۱۱).

شیوع OCD در سراسر جهان ۲٪ است که در آن در حدود ۲۰-۴۰٪ از افراد مبتلا با علائم مداوم به اختلال مزمین عملکردی در روال زندگی مواجه هستند (۲۹).

از درمان های رایج می توان به مهارکننده های بازجذب سروتونین، درمان شناختی رفتاری و عمل جراحی اشاره داشت که مؤثر هستند، با این حال حدود ۱۰٪ از بیماران به این درمان ها پاسخ نمی دهند. این بیماران کاندید خوب برای DBS هستند (۲۹).

مسیرها و مناطق مغزی که برای درمان اختلال وسواسی جبری با DBS از آن استفاده می شود عبارت اند از: جریان STN، قسمت قدامی کپسول داخلی^{۱۹}، قسمت شکمی کپسول/جسم مخطط^{۲۰} و ساقه تحتانی تالاموس^{۲۱} که هم برای مطالعات آینده و هم درمان با DBS پیشنهاد می شود (۳۰). برای پیدا کردن مزایا و معایب هر یک از نواحی مذکور نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می باشد. برای کاهش عوارض جراحی از تحریک STN به صورتی که یک روش معمول در درمان بیماری اختلال وسواسی جبری استفاده می شود (۳۱، ۳۰).

نتیجه گیری

با DBS بهبود قابل توجه بالینی در بیماران مبتلا به بیماری های مختلف و اختلالات ارائه شده مشاهده شده است. درک درستی از چگونگی DBS با این مطالعات و کارهای شناختی که در طول ۲ دهه گذشته شده حاکی از پیشرفت در مکانیسم عملکرد آن است اما هنوز نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه می باشد.

عمیق مغزی برای درمان بیماران پارکینسونی استفاده می شود که به درمان های فارماکولوژیکی پاسخ خوبی نمی دهد، همچنین بهبود فعالیت های حرکتی و توان حرکتی خوبی در این بیماران دیده نمی شود و در ادامه ی روند بیماری، حافظه آنان رو به زوال می رود (۱۸). در DBS پالس تحریک الکتریکی به طور مداوم و مزمین در فرکانس بالا به مناطق خاص مغز توسط الکترودهای کاشته شده فرستاده می شود. این الکترودها از نوع سرب به یک مولد پالس دهنده در خارج از مغز توسط جراحی کار گذاشته می شود (۱۹). از دستگاه برنامه نویس ترانس درمال^{۱۹} نیز استفاده می شود تا درمانگر بتواند گزینه های مختلف درمانی در هسته STN و GPI را پیاده سازی کند و از فعالیت های بیش از حد و کمتر از انتظار DBS در PD جلوگیری کند (۲۰).

گاهی اوقات هسته VIM از منطقه تالاموس، هدف ما برای DBS قرار می گیرد، اما STN شایعترین هدف برای DBS است. درحالی که مکانیسم DBS به طور کامل کشف نشده است، به نظر می رسد مدولاسیون فعالیت های عصبی و همچنین الگوهای تحریکی و مهاری غیر طبیعی مهمی در گانگلیون بازال وجود دارد، که با جایگزینی DBS باعث بر هم زدن الگوهای غیرطبیعی موجود در فعالیت های الکتریکی سلول می شود (۱۹). در بیماران پارکینسونی شدید DBS یک امکان درمانی بسیار خوبی فراهم نموده است که به طور گسترده علائم حرکتی و غیر حرکتی (شناختی) را تا حد زیادی کاهش می دهد.

صرع

صرع یک مجموعه متنوع از اختلالات مزمین عصبی همراه با تشنج است (۲۱). تکرار حملات صرعی حداقل دوبار یا یک تشنج تنها با تغییرات مغزی می تواند احتمال تشنج های آینده را افزایش می دهد. فعالیت بیش از حد و غیر طبیعی و یا hypersynchronous عصبی در مغز باعث صرع می شود (۲۲).

بیش از ۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به صرع هستند، که عمدتاً در کشورهای در حال توسعه هستند (۲۳، ۲۴). در حدود ۷۰٪ از افراد مصروع را می توان با دارو کنترل کرد. برای ۳۰٪ دیگر پاسخ دارویی خوبی وجود ندارد که جراحی یا DBS ممکن است در نظر گرفته شود (۲۵).

تحریک الکتریکی عصب واگ (VNS) در درمان بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان که مناسب برای جراحی نیستند و داروها هیچ سودی برای پیشبرد بهبودی آن ها ندارند، پیشنهاد می شود. مکانیسم عمل VNS در درمان سرکوب تشنج مشخص نیست. سیناپس آوران واگ با استفاده از ناقل های عصبی تحریک کننده و انتقال دهنده های عصبی مهاری، استیل کولین و انواع نوروپپتید ها به مسیرهای هسته ی NTS^{۲۰} و دیگر قسمت های Brainstem مانند هسته های LC و raphe magnus پیام ارسال می کند. این مسیرها به وسیله ناقلان آزاد شده ی نوراپی نفرین و سروتونین پیام های الکتریکی را به ترتیب به وجود آورده و این ناقلان عصبی سرانجام بر limbic، reticular و مرکز autonomic در هر دو نیم کره مغز اثر می گذارند (۲۶). سیناپس آوران واگ

¹⁹ Transdermal

²⁰ Nucleus Tractus Solitarius

²¹ Anterior limb of the internal capsule

²² Ventral capsule/striatum (VC/VS)

²³ Inferior thalamic peduncle (ITP)

و مطالعات پیشنهادی برای ارزیابی ایمنی و اثر بخشی بالینی DBS در بیماری های مختلف که از مراکز متعدد بین المللی گزارش شده، حاکی از ایمنی و مؤثر بودن این روش در درمان می باشد.

مطالعات تصویربرداری و نظارت الکتروفیزیولوژیک حین عمل تا حد زیادی به درک اثرات تحریکی بر روی انتقال دهنده های عصبی و مسیرهای مغز کمک کرده است. آزمایش های مداوم

منابع

1. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(8): 623-35.
2. Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci*. 2006; 29: 229-57.
3. Breit S, Schulz JB, Benabid A-L. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res*. 2004; 318(1): 275-88.
4. Gildenberg PL. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005; 83(2-3): 71-9.
5. Koller WC, Pahwa P, Lyons KE, Wilkinson SB. Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor. *Neurology*. 2000; 55(12 Suppl 6): 29.
6. Kumar K, Kelly M, Toth C. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for control of tremors in Parkinson's disease and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999; 72(1): 47-61.
7. Kumar R, Lozano A, Kim Y, Hutchison W, Sime E, Halket E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 51(3): 850-5.
8. Cooper IS, Upton A, Amin I. Chronic cerebellar stimulation (CCS) and deep brain stimulation (DBS) in involuntary movement disorders. *Appl Neurophysiol*. 1982; 45(3): 209.
9. Vesper J, Steinhoff B, Rona S, Wille C, Bilic S, Nikhah G, et al. Chronic High-Frequency Deep Brain Stimulation of the STN/SNr for Progressive Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(10): 1984-9.
10. Saint-Cyr JA, Albanese A. STN DBS in PD Selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. *Neurology*. 2006; 66(12): 1799-800.
11. Lyons MK, editor. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(7): 662-72.
12. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(6): 535-42.
13. de Lau LM, Breteler M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006; 5(6): 525-35.
14. Friedman J, Brown R, Comella C, Garber C, Krupp L, Lou J, et al. Working Group on Fatigue in Parkinson's Disease. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007; 22: 297-308.
15. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Move disord*. 2001; 16(6): 1120-2.
16. Vale S. Current management of the cognitive dysfunction in parkinson's disease: how far have we come? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008; 233(8): 941-51.
17. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen J. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology*. 2004; 63(10): 1908-11.
18. Castrioto A, Lozano AM, Poon Y-Y, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol*. 2011; 68(12): 1550.
19. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003; 349(20): 1925-34.
20. Liang GS, Chou KL, Baltuch GH, Jaggi JL, Loveland-Jones C, Leng L, et al. Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006; 84(5-6): 221-7.
21. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; 60(1): 10-6.
22. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4): 470-2.

23. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet neurol.* 2009; 8(11): 1019.
24. Browne TR, Holmes GL. Handbook of epilepsy. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
25. Cascino GD, editor. Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc*; 1994; 69(12): 1199-211.
26. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 10(5): 672-4.
27. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas J, Perret J, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.* 1995; 345(8942): 91-5.
28. Vonck K, Herdt V, Sprengers M, Ben-Menachem E. Neurostimulation for epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2012; 108: 955-70.
29. Mian MK, Campos M, Sheth SA, Eskandar EN. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. *Neurosurg Focus.* 2010; 29(2): 10.
30. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee S-H, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112(2): 137-43.
31. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005; 45(5): 651-60.