

# Estado del arte: nuevas aplicaciones para la estimulación cerebral profunda

## *State of the Art: Novel Applications for Deep Brain Stimulation*

Publicado originalmente en: Neuromodulation 2018; 21: 126-34

Traducción: Noelia Sosa Echeverría

Holly A. Roy, MRCS<sup>1-2</sup>; Alexander L. Green, FRCS<sup>1-2</sup>; Tipu Z. Aziz, FMedSci<sup>1-2</sup>

1 Nuffield Department of Surgical Sciences, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido; y

2 Departamento de Neurocirugía, Hospitales de la Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido.

### RESUMEN

**Objetivos:** La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es un campo de rápido desarrollo en neurocirugía con aplicaciones terapéuticas potenciales que son relevantes para afecciones que tradicionalmente se consideraban más allá de los límites de la neurocirugía. Nuestro objetivo, en esta revisión, es destacar algunas de las aplicaciones emergentes de DBS en tres esferas distintas pero superpuestas, a saber, trauma, neuropsiquiatría y fisiología autonómica.

**Métodos de revisión:** Se llevó a cabo una extensa revisión de la literatura en MEDLINE, para identificar los estudios relevantes y los artículos de revisión que describen las aplicaciones de DBS en las áreas de trauma, neuropsiquiatría y neurociencia autonómica.

**Resultados:** Se identificó una amplia gama de aplicaciones de DBS en estas esferas, algunas solo se han probado en uno o dos casos, y otras se estudiaron mucho mejor.

**Conclusiones:** Hemos identificado varias vías para que el DBS se aplique para beneficio del paciente en casos relevantes a trauma, neuropsiquiatría y neurociencia autonómica. Desarrollos adicionales en la tecnología de DBS y el diseño de ensayos clínicos permitirán que estas nuevas aplicaciones sean evaluadas de manera efectiva y rigurosa y utilizadas de la manera más efectiva.

**Palabras clave:** Control de la vejiga, lesión cerebral, estimulación cerebral profunda, depresión, lesión de la médula espinal.

**Conflicto de intereses:** Los autores informaron que no hay conflicto de intereses.

### ABSTRACT

**Objectives:** Deep brain stimulation (DBS) is a rapidly developing field of neurosurgery with potential therapeutic applications that are relevant to conditions traditionally viewed as beyond the limits of neurosurgery. Our objective, in this review, is to highlight some of the emerging applications of DBS within three distinct but overlapping spheres, namely trauma, neuropsychiatry, and autonomic physiology.

**Review Methods:** An extensive literature review was carried out in MEDLINE, to identify relevant studies and review articles describing applications of DBS in the areas of trauma, neuropsychiatry and autonomic neuroscience.

**Results:** A wide range of applications of DBS in these spheres was identified, some having only been tested in one or two cases, others much better studied.

**Conclusions:** We have identified various avenues for DBS to be applied for patient benefit in cases relevant to trauma, neuropsychiatry and autonomic neuroscience. Further developments in DBS technology and clinical trial design will enable these novel applications to be effectively and rigorously assessed and utilized most effectively.

**Keywords:** Bladder control, brain injury, deep brain stimulation, depression, spinal cord injury

Dirección de correspondencia a: Holly A. Roy, MRCS, Departamento de Neurocirugía Funcional, Nivel 6, Ala Oeste, Hospital John Radcliffe, Headley Way, Oxford OX3 9DU, Reino Unido. Correo electrónico: roy.hollyann@gmail.com

\* Nuffield Department of Surgical Sciences, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido; y

† Departamento de Neurocirugía, Hospitales de la Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido.

Para obtener más información sobre los lineamientos del autor, una explicación de nuestro proceso de revisión por pares y las políticas de consentimiento informado de conflicto de intereses, visite <http://www.wiley.com/WileyCDA/Section/id-301854.html>

Fuente (s) de apoyo financiero: Holly Roy recibió el apoyo del Medical Research Council UK.

## INTRODUCCIÓN

Ha habido un aumento dramático en el número de nuevas aplicaciones de la estimulación cerebral profunda (DBS) propuestas y probadas en los últimos años. Realizando una búsqueda básica de Pubmed utilizando los términos de búsqueda "DBS" o "estimulación cerebral profunda" y restringiendo el año de publicación a 1995 se revelaron tres artículos en inglés que describen DBS en humanos, dos en DBS para el dolor<sup>1,2</sup> y uno en DBS para la enfermedad de Parkinson (EP).<sup>3</sup> Repitiendo la misma búsqueda con el año de publicación restringido al año 2005 produjo un total de 206 artículos en inglés que cubren nueve categorías temáticas diferentes relacionadas con el DBS, incluidos la EP y otros trastornos del movimiento (109), métodos de DBS, incluidos artículos clínicos y tecnológicos (51), neuropsiquiatría (13), dolor ( ) epilepsia (8), potenciales de campo locales y neurofisiología relacionada con DBS (7), efectos autonómicos del DBS (3), trauma y estado vegetativo (EV) (2), y afecciones neurodegenerativas distintas de los trastornos del movimiento (1) así como cuatro artículos generales que no encajan en ninguna de las categorías anteriores. Repitiendo la misma búsqueda nuevamente para el año de publicación restringido a 2015 dio 601 documentos en inglés que cubren diez categorías: EP y otros trastornos del movimiento (229), métodos de DBS que incluyen artículos clínicos y tecnológicos (222), neuropsiquiatría (66), dolor (10), epilepsia (16), potenciales de campo locales y neurofisiología relacionada con DBS (32), efectos autonómicos del DBS (2), trauma y EV (0) y condiciones neurodegenerativas además de trastornos del movimiento (3), y general y ética (21). El crecimiento es notable en casi todas las áreas temáticas en las últimas dos décadas. Las técnicas mejoradas en neurociencias que incluyen imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo y basadas en tareas (IRMF), imágenes de tensor de difusión de alta resolución y técnicas optogenéticas están avanzando rápidamente en la comprensión funcional y neuroanatómica de los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Con esta expansión, y con el crecimiento en la aceptabilidad del DBS como una tecnología valiosa e importante, se ha producido un aumento significativo en las aplicaciones propuestas para el DBS. Es particularmente alentador el crecimiento constante en estudios técnicos y de ingeniería que son esenciales para equipar el campo para el progreso. En esta revisión, examinamos las áreas emergentes donde se está explorando activa-

mente el DBS, y analizamos algunos de los factores que pueden impulsar o restringir el desarrollo adicional del DBS en general. Esto no pretende ser una revisión exhaustiva sino más bien una discusión de algunos de los desarrollos más interesantes y prometedores dentro del campo, formados por nuestros propios intereses y opiniones sobre áreas importantes de crecimiento actual y futuro. Estas áreas se agrupan libremente en tres categorías generales; trauma y lesión adquirida, neuropsiquiatría y neurodegeneración, y autonómica. Nuestro objetivo es proporcionar un contexto de fondo para cada área en discusión y la evidencia actual de ensayos recientes y estudios de casos sobre los resultados. Los campos establecidos de DBS, como los trastornos del movimiento, están fuera del alcance de este artículo.

## TRAUMA Y LESIÓN ADQUIRIDA

El trauma es una condición común y devastadora. En 2010, hubo 2,5 millones de lesiones cerebrales traumáticas (LCTs) solo en los Estados Unidos, con la tasa más alta de muertes en el grupo de edad de más de 65 y 15-24 años (Datos de Mortalidad Nacional de Estadísticas Vitales, Centros para el control y prevención de enfermedades). La incidencia de LCT aumentará en el año 2020<sup>4</sup> y existe un interés creciente en cómo reducir la tasa de LCT y mejorar los resultados para quienes la padecen. Además, hasta tres millones de personas en todo el mundo viven con discapacidades después de una lesión de la médula espinal (LME),<sup>5</sup> incluida la parálisis y la pérdida de la función orgánica pélvica. La mayoría de las aplicaciones de DBS para lesiones cerebrales y espinales traumáticas se centran en restaurar la función en el cerebro dañado o la médula espinal al modular el comportamiento de los circuitos para compensar la alterada red de actividad después del trauma, aunque algunas técnicas<sup>6</sup> se están desarrollando para mejorar los efectos neurotóxicos de la lesión traumática misma. Además, el DBS se está explorando como un tratamiento para otras secuelas de lesiones traumáticas, como el dolor neuropático después de la amputación de un miembro o la avulsión nerviosa, el temblor postraumático y el trastorno de estrés postraumático (TEPT).

### Lesión cerebral traumática

Debido a los avances en la atención de emergencia y la atención neurocrítica, entre otros factores, las tasas de supervivencia después de una lesión cerebral traumática severa están mejorando. Sin embargo, una consecuencia de esto es un aumento en el número de individuos con resultados funcionales deficientes,

incluido el estado vegetativo (EV) (desconocimiento completo de sí mismo o del entorno sin evidencia de un comportamiento determinado) y estado de mínima conciencia (EMC) (evidencia de comportamiento definitivo de conciencia). En una serie de casos de 25 sujetos con EV postraumático, Cohadon et al. describieron “mejoría definitiva” en 13 DBS del complejo centro mediano-núcleo parafascicular, pero enfatizan el hecho de que todos estos pacientes permanecieron severamente discapacitados y que parte de la mejoría puede haber no estado relacionada con el DBS.<sup>7</sup> Yamamoto et al. (2005)<sup>8</sup> informan los resultados después de DBS del complejo parafascicular centro-mediano talámico en 19 casos de EV y cinco casos de EMC. También describen DBS de la formación reticular mesencefálica (núcleo cuneiforme) en dos casos de EV. Se produjo una fuerte respuesta en el despertar temporario al inicio de la estimulación en todos los pacientes, que no se asoció con vocalización o actividad determinada. En ocho pacientes, ocurrió la salida de los EV. Además, todos los casos con EMC se volvieron capaces de comunicarse intencionalmente después del DBS. El principal inconveniente de este estudio es la falta de un grupo control o de comparación, por lo que no está claro hasta qué punto el DBS alteró la progresión natural de los pacientes seleccionados, sin embargo, los resultados son prometedores porque están relacionados con un grado de mejoría.

Un informe de caso publicado en el año 2007 describe mejoras significativas asociadas con el DBS talámico central en alteraciones cognitivo-conductuales, función oral y función de la extremidad en un paciente con LCT grave crónica y que estuvo en EMC durante seis años sin respuesta temprana a otra terapia.<sup>9</sup> El paciente fue seleccionado para el ensayo porque a pesar de la incapacidad para comunicarse, la IRMf reveló la existencia de redes bihemisféricas de lenguaje cerebral, sugiriendo que los sistemas neuronales requeridos para apoyar la comunicación y el lenguaje estaban presentes, al menos hasta cierto punto, y que la falta de comunicación podría deberse a la reducción global de la actividad neuronal como resultado del daño al mesencéfalo y a las estructuras talámicas. Es de destacar que las mejorías no se observaron hasta un período de tiempo considerable después de la implantación del electrodo y el inicio de la estimulación (160 días después de la implantación).

En otro ensayo, esta vez que incluyó a cuatro pacientes que tenían discapacidades crónicas graves después de LCT debido a accidentes automovilísticos, pero que estaban «despiertos, alertas y capaces de seguir órdenes», fue probado el efecto del DBS en núcleo accumbens (NAc) / cápsula interna (CI).<sup>10</sup> Las pruebas t-post hoc después de dos años de seguimien-

to mostraron que hubo una mejora en la puntuación compuesta funcional (combinando los resultados del Inventario de Adaptabilidad-4 de Mayo-Portland y la Medida de Independencia Funcional, que representa esencialmente el estado cognitivo y emocional, y el autocuidado incluida la movilidad, el uso del baño, el transporte y la cognición social). El objetivo (NAc / CI) se seleccionó debido a su amplia historia de seguridad debido al uso de otras indicaciones, incluido el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), y porque se sabe que modula el comportamiento de las redes del lóbulo frontal que se pensaba que contribuían significativamente a los déficits experimentados por los pacientes con LCT.

Se ha propuesto un target adicional para la colocación de DBS después de una lesión cerebral traumática en base a estudios con animales. La estimulación del sistema septo-hipocámpico después de una LCT mejora el aprendizaje espacial y restaura la exploración normal del objeto, particularmente si la estimulación ocurre en la banda de frecuencia theta<sup>11,12</sup> o se administra como estimulación en ráfagas theta.<sup>13</sup> Se cree que la estimulación en ráfagas theta mejora el aprendizaje ya sea induciendo una potenciación a largo plazo o evocando oscilaciones theta, que facilitan la formación de la memoria<sup>13</sup> Hasta donde sabemos, la estimulación hipocámpica no se ha intentado en sujetos humanos después de una lesión cerebral traumática, aunque se ha demostrado que la estimulación indirecta del hipocampo durante el DBS para otras indicaciones tiene un efecto sobre la memoria, como en un caso de estimulación de alta frecuencia del hipotálamo / fórnix para la obesidad que mejoró la memoria verbal a través de la acción probable en el hipocampo.<sup>14</sup>

Todavía es pronto para que el DBS se propusiera para mejorar la función cerebral en sujetos que sufren una lesión cerebral traumática. La naturaleza altamente heterogénea de la LCT hace que la selección a modo de prueba de los sujetos y los targets, sea muy compleja. Sin embargo, los resultados existentes han demostrado que el DBS puede traer beneficios, especialmente para pacientes con EMC, y en el futuro, potencialmente a aquellos con impedimentos cognitivos específicos, incluyendo problemas de memoria después de una LCT.

### Trauma de la médula espinal

Ha habido una expansión de la investigación sobre el uso de tecnologías neuro-eléctricas para restaurar la función motora después de una LME. Alrededor de la mitad de las lesiones de la médula espinal son incompletas, lo que significa que algunas funciones motoras y sensitivas por debajo del nivel de la lesión permanecen presentes.<sup>15</sup> El uso de sistemas de estimulación en bucle cerrado (“close loop”) para

decodificar señales corticales (o subcorticales) sobre el movimiento intencional y control de movimientos de una prótesis (interface cerebro-máquina) o activar la estimulación eléctrica para impulsar un movimiento deseado en órganos periféricos como las extremidades (estimulación eléctrica funcional) ya es una realidad, como lo demuestra el sistema BrainGate. BrainGate consiste en un conjunto de 100 electrodos implantados en la corteza motora (M1). Al decodificar las señales neuronales dentro de M1, el sistema puede ser activado mediante movimientos imaginados de las extremidades y utilizarse para controlar tanto un cursor neuronal así como movimientos básicos de una extremidad protésica en pacientes con una LME.<sup>16</sup> Aunque BrainGate y otros sistemas similares para las LME no implican estimulación cerebral directa, el componente de registro a menudo incluye electrodos cerebrales y, por lo tanto, es un dispositivo cercano al DBS. El control respiratorio y del tracto urinario inferior impulsado por sensores subcorticales y desarrollado en base a investigaciones autonómicas llevadas a cabo en el contexto del DBS pueden ser futuras posibilidades en el campo de la LME.

Además, existe alguna evidencia de que el DBS en sí mismo puede ser beneficioso terapéuticamente después de la LME. La estimulación de baja frecuencia del núcleo del rafe magno (NRM) y el área gris periacueductal (AGP) después de la contusión espinal torácica en ratas ha demostrado reducir la astrocitosis en el área lesionada,<sup>6,17</sup> mejorar la integridad de la sustancia blanca y mejorar coordinación motriz y procesamiento sensitivo. Los autores sugieren que el NRM puede ser un "centro de reparación de control"; activado durante una lesión traumática y responsable de liberar sustancias importantes para la reparación neural. Si este target resultará beneficioso o no para los seres humanos después de la LME aún no se ha demostrado; ni si el NRM mejora la reparación neuronal en humanos después de una lesión cerebral traumática, sin embargo, estos son claros caminos para futuras investigaciones.

### Dolor postraumático

El dolor neuropático postraumático puede ocurrir a partir de una variedad de etiologías traumáticas, comúnmente traumatismos durante la cirugía (como dolor crónico de las extremidades después de una amputación o síndrome de la cirugía de espalda fallida) o un accidente con posterior trauma nervioso como la avulsión del plexo braquial. La incidencia de dolor crónico en estos grupos puede ser tan alta como 76% en la avulsión del plexo braquial,<sup>18</sup> 10-40% después de la cirugía de disco lumbar<sup>19-21</sup> y 60% como dolor

fantasma después de la amputación de una extremidad (22, 23) produciendo una significativa morbilidad. En una proporción de estos pacientes, el dolor es refractario a la terapia farmacológica. Se ha informado que el DBS es eficaz en varios casos de tales síndromes de dolor traumático refractario a medicación.

Históricamente, el DBS para el dolor crónico se ha realizado desde la década de 1950, y una serie de estudios más recientes han demostrado una eficacia moderada. Los blancos reconocidos incluyen el núcleo talámico postero-ventro-lateral (VPL) y el área gris periacueductal / gris periventricular (AGP / AGV). El DBS para el dolor crónico, incluido el dolor postraumático, ha sido reportado por varios grupos. Por ejemplo, Rasche et al. (2006)<sup>24</sup> informaron los resultados de una serie de 56 pacientes que recibieron DBS por dolor crónico, algunos de los cuales tenían dolor de origen traumático, incluidos 13 con síndrome de la cirugía lumbar fallida, 4 con dolor del miembro fantasma y 12 con dolor seguido de LME. Los mejores resultados se obtuvieron para los pacientes con síndrome de cirugía de espalda fallida, donde 9/13 experimentaron un alivio del dolor mayor o igual al 50% en el seguimiento a largo plazo (rango 2-8 años para los resultados exitosos). Hubo un resultado mixto para el pequeño número de sujetos (n=4) con dolor de miembro fantasma. En este pequeño grupo, que recibieron DBS de VPL / AGV, dos de cada cuatro experimentaron más del 50% de alivio del dolor, pero uno de ellos no quiso mantener el implante del sistema DBS. Se notificaron mejores resultados para el DBS para el dolor del miembro fantasma en una serie de 11 pacientes con DBS de VPL para el dolor neuropático de la extremidad (la etiología del dolor fue dolor del miembro fantasma después de la amputación o dolor de deafferentación después de la avulsión del plexo braquial) (25). En este grupo, hubo una mejora en la puntuación analógica visual de  $69,6 \pm 29,6\%$  12 meses después de la cirugía, que fue estadísticamente significativa. Otro estudio abierto de un solo centro informó mejoras en el 89% de los amputados que recibieron DBS en el VPL, AGV o ambos para el dolor crónico neuropático.<sup>26</sup> Sin embargo, dos ensayos abiertos de EE. UU. para respaldar la solicitud de aprobación del DBS por parte de la FDA para el dolor crónico se cerraron sin que se cumpliera en general el criterio de éxito de la terapia. La explicación de la variabilidad en los resultados del ensayo no está clara, sin embargo, existen importantes diferencias metodológicas entre los ensayos en cuestiones cruciales como la selección de pacientes, reducción preoperatoria de opioides y evaluación del resultado. La estimulación a ciegas y la estimulación falsa generalmente están ausentes en los informes de DBS para el dolor crónico y parece importante tener un ensayo en un grupo seleccionado de etiología que

incorpore estas características metodológicas clave. Es imperativo intensificar los esfuerzos para evaluar la eficacia del DBS para el dolor postraumático en grupos de pacientes específicos en manos de un neurocirujano experimentado y un equipo multidisciplinario, con una metodología de prueba cuidadosamente planificada.

### **Convulsiones postraumáticas**

Las convulsiones postraumáticas son una complicación importante de lesiones cefálicas, y pueden ser clasificadas como inmediatas (ocurre dentro de las 24 horas), tempranas (que ocurren entre las 24 hs. y una semana de lesión), o tardías (que ocurren luego de 7 días de la lesión). Las convulsiones postraumáticas tardías indican habitualmente epilepsia postraumática.<sup>27</sup> En un amplio estudio epidemiológico de EE. UU., se informó que la incidencia acumulada a los cinco años de convulsiones postraumáticas fue de 0,7, 1,2 y 10% en lesiones leves, moderadas y severas cefálicas, respectivamente<sup>28</sup>, y estudios más recientes informaron la prevalencia acumulada de las crisis postraumáticas oscila entre el 4 y el 20,5%.<sup>27</sup> Después de una lesión cerebral traumática, el riesgo de desarrollar epilepsia puede ser hasta 30 veces mayor que en la población general, y la mayoría de los pacientes que desarrollan epilepsia postraumática después de una LCT tienen epilepsia resistente a los medicamentos, lo que significa que no responden a una prueba de dos o más fármacos antiepilépticos adecuadamente seleccionados.<sup>29</sup> Las técnicas de estimulación cerebral, incluido el DBS, son posibles tratamientos que se han investigado para la epilepsia farmacorresistente y, por lo tanto, pueden ser una opción para la epilepsia postraumática. Por ejemplo, para los pacientes con convulsiones originadas en los lóbulos temporales, el ensayo doble ciego SANTE (Estimulación del Núcleo Anterior del Tálamo para la Epilepsia) demostró beneficios significativos en términos de reducción en la frecuencia de las convulsiones.<sup>30</sup> Aunque no se ha publicado un ensayo específico de DBS para la epilepsia postraumática (a nuestro entender) los pacientes con LCT con epilepsia resistente a los medicamentos originado en el lóbulo temporal pueden beneficiarse de este tratamiento.

### **Temblor adquirido por lesión cerebral**

El DBS para el temblor asociado a una lesión cerebral adquirida ha sido informado en una serie de informes de casos y series de casos pequeños.<sup>31-34</sup> En una serie de ocho pacientes con temblor después de una lesión cerebral adquirida, ya sea en forma de un hematoma, accidente isquémico cerebrovascular o lesión cerebral traumática, el DBS de la región ventro-oral posterior

(VOP) / zona incerta (ZI) produjo una reducción media del temblor de 80.75%, basado en la calificación del temblor de Bain.<sup>31</sup> La eficacia de este tratamiento puede ser el resultado de la actividad preservada dentro de los tractos de sustancia blanca entre el objetivo de estimulación y las áreas corticales responsables del control del movimiento.<sup>35</sup>

### **Distonía adquirida**

Mientras que el DBS palidal está bien establecido para la distonía primaria, existen relativamente menos trabajos publicados sobre DBS para niños con distonías adquiridas. Estos pueden ocurrir como parte de la parálisis cerebral, generalmente secundaria al daño cerebral perinatal debido a encefalopatía isquémica hipóxica, leucomalacia periventricular, kernicterus o accidentes cerebrovasculares de los ganglios basales.<sup>36</sup> Pequeños estudios informaron mejoras modestas pero claras en pacientes pediátricos seleccionados con distonía adquirida después del DBS palidal en términos de puntaje motor (se informaron mejoras en la región de 30-40%), puntaje de discapacidad y calidad de vida (CDV).<sup>37, 38</sup> Además, un estudio reciente no describió ningún efecto negativo sobre la cognición, pero mejoró la función en una prueba de razonamiento perceptual en una cohorte de niños luego del DBS palidal para la distonía secundaria.<sup>39</sup>

### **Agresión**

La agresión y el comportamiento autoagresivo pueden ocurrir después de una lesión traumática cerebral y lesión cerebral adquirida secundaria a anoxia de nacimiento. Se han publicado varios informes de casos de mejoría en el comportamiento agresivo después del DBS (aunque no todos los sujetos descritos tenían antecedentes de lesión cerebral adquirida o traumática). El DBS de la amígdala y el sistema de proyección supra-amigdalino se ha descrito que conduce a una mejora notable en el comportamiento autodestructivo y los síntomas del espectro autista en un niño de 13 años durante un período de seguimiento de 26 meses,<sup>40</sup> mientras que el comportamiento automutilante ha mejorado con el DBS del hipotálamo posterior en una mujer cuyos síntomas se desarrollaron después de una lesión cerebral traumática severa. También se ha informado una mejoría clínica en el comportamiento auto-lesivo y los síntomas autistas después del DBS del NAc<sup>41</sup> en un niño de 14 años.

### **Trastorno de estrés postraumático**

El TEPT es una condición discapacitante en la que

un individuo que ha tenido una experiencia previamente traumática vuelve a experimentar repetidamente los síntomas de trauma, a menudo en forma de pesadillas, pensamientos intrusivos y recuerdos retrospectivos, junto con síntomas de evitación, alteración del estado de ánimo, hiperexcitación, alteración del sueño.<sup>42,43</sup> En casos severos, los pacientes pueden no tener interacciones interpersonales normales o mantener un trabajo regular debido a la gravedad e intensidad de los brotes y otros síntomas de TEPT. El TEPT puede ser refractario a la farmacoterapia en hasta el 30% de los pacientes.<sup>44</sup> El desarrollo del TEPT probablemente involucre tanto el neurocircuito del miedo como el de la memoria,<sup>43</sup> incluida la amígdala, que está implicada en la creación de una asociación entre un estímulo y el miedo. La amígdala también es fundamental para el proceso de extinción, por lo que un estímulo ya no evoca una reacción de miedo. Tanto el condicionamiento del miedo como la extinción están influenciados por la corteza prefrontal medial.<sup>45</sup> Se ha demostrado que el DBS dentro de la amígdala derecha de la rata reduce la hipervigilancia a un objeto asociado al trauma en relación con la DBS simulada y la paroxetina, a pesar de que la paroxetina es más efectiva para reducir la ansiedad generalizada.<sup>46</sup> Después de estas observaciones, en un solo sujeto con trastorno de estrés postraumático grave, el DBS dirigida al núcleo basolateral de la amígdala produjo una mejora notable en la intensidad de la pesadilla y la calidad del sueño.<sup>45</sup> Es probable que en el futuro sigan estudios adicionales de DBS en el TEPT.

## NEUROPSIQUIATRÍA Y NEURODEGENERACIÓN

Ha habido un intenso aumento en el interés en el uso del DBS para el tratamiento de afecciones neuropsiquiátricas. Estos trastornos que involucran el estado de ánimo, la memoria, la personalidad y el comportamiento son desafíos importantes para la profesión médica, y a menudo refractarios a la farmacoterapia; lo que representa una vía importante para el desarrollo del DBS.

### Depresión resistente al tratamiento

Durante más de una década, la depresión resistente al tratamiento (DRT), definida como la presencia de trastorno depresivo mayor y la falta de respuesta a al menos cuatro clases diferentes de antidepresivos (incluida la estimulación con litio, anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos y antidepresivos), la terapia electroconvulsiva y la psicoterapia basada en la evidencia, se ha investigado para su capacidad de respuesta al DBS. Se han descrito varios blancos neuroanatómicos de DBS que incluyen la cápsula ventral / estriado ventral (CV / EV), el cíngulo subcalloso,<sup>47</sup> el núcleo

accumbens (NAC),<sup>48,49</sup> el brazo anterior de la capsula interna (BACI),<sup>50</sup> el haz prosencefálico medial, el pedúnculo talámico inferior y la habénula lateral.<sup>51,52</sup> En general, se considera que la respuesta al DBS debe ser igual o superior al 50% de mejora en la Escala de Depresión de Hamilton (EDH), mientras que la remisión se considera como un puntaje de "sin depresión" en la escala EDH. El blanco de estimulación asociado con los resultados informados más extensamente es probablemente el cíngulo subcalloso, también conocido como cíngulo subgenual o área 25 de Brodmann.<sup>53</sup> Las razones para el interés inicial en esta área como un target incluyen observaciones que reducen la actividad metabólica en esta región se informó en pacientes con trastorno depresivo mayor que respondieron a la terapia antidepresiva, pero no aquellos que no respondieron a la terapia antidepresiva.<sup>54,55</sup> Además, el cíngulo subgenual parecía estar conectado a una cantidad de otras regiones importantes

relacionadas con la depresión.<sup>56</sup> En pequeños ensayos abiertos, se demostró que el DBS del cíngulo subcalloso era sin dudas, seguro y eficaz.<sup>57-59</sup> Además, un ensayo abierto que incluye un electrodo simulado también mostró buenos resultados,<sup>60</sup> y el uso continuo de DBS en pacientes con DRT tratada con éxito, parece proteger contra la remisión.<sup>61</sup> Sin embargo, el ensayo BROADEN, un importante ensayo controlado y ciego de DBS subcalloso para DRT llevado a cabo por St. Jude Medical se suspendió, ya que falló una prueba de futilidad, planteando importantes preguntas sobre la eficacia del tratamiento y la mejor manera de evaluar el resultado.

El DBS del CV / EV también se ha investigado con aparentes efectos beneficiosos<sup>62</sup> y sin resultados neuropsicológicos adversos importantes,<sup>63</sup> sin embargo, esto también se asocia con un ensayo clínico suspendido, nuevamente debido a la percepción de falta de eficacia del tratamiento en comparación con la estimulación simulada.<sup>64</sup>

A pesar de la aparente falta de eficacia en los grandes ensayos patrocinados por la industria, la investigación continúa tratando de identificar un target óptimo de estimulación para la depresión y refinando los resultados para los targets existentes. Los objetivos alternativos que se investigan activamente incluyen DBS en el pedúnculo talámico inferior (PTI) y el haz prosencefálico medial,<sup>52</sup> mientras que el DBS de la NAC ha mostrado respuestas positivas a largo plazo en un pequeño número de pacientes<sup>49</sup> con 5 de 11 pacientes clasificados como respondedores al tratamiento a los 12 meses<sup>65</sup> un hallazgo que se mantuvo estable a los cuatro años de seguimiento.

Curiosamente, la estimulación del nervio vago (ENV) para el tratamiento adyuvante de la depresión

crónica o recurrente en adultos que no responden a al menos cuatro antidepresivos apropiados y adecuados ha sido aprobada por la FDA de EE. UU. desde el año 2005.<sup>66</sup> Se observó que la estimulación del nervio vago izquierdo, inicialmente realizada para la epilepsia y aprobada para el tratamiento de la epilepsia en 1997, tiene un efecto positivo sobre el estado de ánimo<sup>67</sup> y, por lo tanto, se probó como un tratamiento para la depresión. Aunque una revisión inicial de los ensayos concluyó que no hubo diferencias significativas en el efecto entre la ENV y el placebo,<sup>68</sup> un análisis posterior de ensayos clínicos controlados que comparaban el tratamiento de ENV + tratamiento habitual (TH), con TH solo encontró que las tasas de respuesta a las 96 semanas fue de 14% para ENV + TH, y solo 4% para TH solo, y que en general, 32% de las personas con depresión respondieron a ENV + TH.<sup>66</sup> Aunque no parece haber ensayos que comparen directamente DBS y ENV para la depresión, los resultados publicados de los ensayos controlados de DBS para la depresión parecen ser al menos comparables a la ENV, con tasas de respuesta informadas por ensayos controlados de DBS que varían del 20 a 70%,<sup>52,64</sup> la principal limitación con estos datos es que solo se controla una minoría de los ensayos publicados sobre DBS para la depresión. Otras opciones podrían incluir la combinación ENV con DBS o, de hecho, mejorar la selección de pacientes mediante neuro-imágenes o pruebas genéticas para personalizar el tratamiento y maximizar los resultados beneficiosos de la terapia.

### Trastorno obsesivo-compulsivo

El TOC es un trastorno psiquiátrico incapacitante que tiene una prevalencia de alrededor del 2-3%.<sup>69</sup> Se asocia con ideas, imágenes y compulsiones no deseadas, que conducen a la realización de actos mentales o conductuales repetitivos y estereotipados. De la población diagnosticada con TOC, el 10% puede ser completamente refractaria a la medicación, y hasta un 10-40% puede permanecer severamente incapacitado a pesar del tratamiento.<sup>70-73</sup> Históricamente, la cirugía lesional como la cingulotomía y la capsulotomía anterior ha sido una opción de último recurso para los pacientes con TOC refractario grave, pero el procedimiento es irreversible y se asocia con un alto riesgo de efectos adversos.<sup>74</sup> Se cree que el TOC se asocia con anomalías de los circuitos neurales cortico-estriato-tálamo-corticales que implican el tálamo, el cuerpo estriado y la amígdala, y las regiones corticales que incluyen la corteza prefrontal y dorsolateral, corteza orbitofrontal, corteza del cíngulo anterior y corteza prefrontal ventromedial.<sup>74</sup> El DBS de alta frecuencia, destinado a modular la actividad dentro de este circuito, se describió por primera vez en el año

1999<sup>75</sup> y en el año 2009, la FDA de EE. UU. publicó una exención de un dispositivo humanitario para DBS por TOC ([http://www.fda.gov/NewsEvents/Sala de prensa/ PressAnnouncements / ucm149529.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Sala%20de%20prensa/PressAnnouncements/ucm149529.htm)), en base a la evidencia de 26 pacientes con TOC severo y refractario a la medicación, en 4 sitios que tuvieron un promedio de 40% de reducción de síntomas en más de un período de 12 meses. Se han probado varios blancos que incluyen el BACI, el núcleo accumbens, el caudado ventral, la cápsula ventral y el cuerpo estriado ventral (CV / EV), el NST y el PTI, y los resultados exitosos pueden estar relacionados con una reducción en la alta conectividad fronto-estriatal preoperatoria.<sup>76</sup> Un metaanálisis reciente de estudios de DBS para TOC<sup>77</sup> incluyó datos de 31 estudios (116 pacientes), de los cuales seis estudios (45 pacientes) fueron estudios controlados simulados a doble ciego. El metaanálisis encontró que hubo una mejoría global en la Escala Obsesiva Compulsiva de Yale-Brown del 45,1%, una respuesta global del 60% y que la incidencia de efectos adversos graves fue menor que para las técnicas ablativas comparativas, capsulotomía o cingulotomía. Aunque las duraciones de seguimiento difirieron entre los estudios, todos los ensayos que incluyeron una forma de estimulación simulada informaron un beneficio significativo como resultado de la estimulación activa en comparación con la estimulación simulada.<sup>77</sup> Los efectos adversos incluyeron hemorragia intracraneal en tres pacientes, cinco pacientes con infecciones del cuero cabelludo o una herida abdominal, que se controlaron con antibióticos y una convulsión tónico-clónica. Los síntomas hipomaniacos fueron el efecto adverso más frecuente (n=23) y también se describieron algunos efectos secundarios autonómicos que incluyeron enuresis (n=3), cambios de peso (n=6), dificultades para dormir (n=4), sofocos (n=12), mareos y náuseas (n=7). Curiosamente, aunque muchos estudios no informaron los resultados de CV, aquellos que proporcionaron estos datos parecieron mostrar que las medidas de CV continuaron mejorando años después del implante del DBS y que las mejoras de calidad de vida se observaron incluso en aquellos pacientes que fueron clasificados como no respondedores. Este hallazgo importante fácilmente podría haber pasado inadvertido si el diseño del estudio se hubiera limitado a criterios de resultado estrechos o cortas duraciones de seguimiento.

### Síndrome de Tourette

El síndrome de Tourette es una condición neuropsiquiátrica que afecta aproximadamente el 1% de la población a nivel mundial<sup>73</sup> Se desarrolla en la infancia y se asocia con múltiples tics motores y también tics vocales. También hay una alta incidencia de enfer-

medades neuropsiquiátricas comórbidas como TDAH (Trastorno por Déficit de atención e Hiperactividad), TOC y comportamientos deliberados de autolesión. Aunque la base neural del Síndrome de Tourette no se comprende por completo, una hipótesis implica un circuito estriado disfuncional por el cual el globo pálido interno (GPi) y la sustancia nigra pars reticulata (SNr) reciben inhibición excesiva, resultando en la desinhibición talámica con el tic motor secundario resultante.<sup>78,79</sup> Con base en este concepto, se han investigado varios blancos, incluido el complejo talámico centromediano-parafascicular (CM/Pf) que recibe impulsos de los circuitos de los ganglios basales,<sup>79</sup> el núcleo subtalámico, el núcleo accumbens y el GPi. En un estudio que incluyó a 18 pacientes con un seguimiento de hasta seis años, Porta et al. (2012)<sup>80</sup> informaron una mejoría significativa en los tics y una menor incidencia de TOC y depresión después del DBS del complejo CM / Pf. Más recientemente, un ensayo aleatorizado cruzado doble ciego de DBS de GPi informó una mejora significativa en los tics durante la fase de estimulación en ciego del ensayo en relación con la fase de no estimulación,<sup>81</sup> y una mejora adicional en la incidencia de tics y una mejora de la calidad de vida medida durante la fase abierta. Solo un estudio ha intentado comparar los targets talámicos CM y GPi en términos de reducción de tics y mejora de las comorbilidades psiquiátricas y este estudio encontró al GPi como la más ventajosa en este sentido.<sup>82</sup>

### Enfermedad de Alzheimer

Aunque la enfermedad de Alzheimer (EA) se ha visto tradicionalmente como un trastorno estructural con claras características patológicas, existen cambios funcionales asociados, incluidos los déficits en la memoria y la cognición. Existe la posibilidad de que el deterioro funcional pueda ser revertido o ralentizado por el DBS para mejorar el rendimiento en circuitos funcionales seleccionados. El núcleo colinérgico basal anterior de Meynert (NBM) se ha propuesto como un posible target de DBS para la EA, ya que la reducción en la transmisión colinérgica está estrechamente relacionada con el proceso de la enfermedad. Un estudio inicial que comprendía una fase de control doble ciego simulada de cuatro semanas seguido de un período abierto de 11 meses demostró respuesta en 4 de 6 sujetos en el seguimiento de 12 meses, con cognición estable o incluso mejorada según lo evaluado por la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer.<sup>83</sup> El mismo grupo también informó resultados positivos después de implantar el DBS del NBM en dos pacientes con EA en una etapa más temprana de la enfermedad.<sup>84</sup> Aunque el mecanismo subyacente a los beneficios del NBM no está claro, puede haber

un papel directo de la acetilcolina en la reducción del depósito de beta amiloide en la corteza. Un target alternativo para EA que también se ha investigado es el fórnix / hipotálamo. Un ensayo de fase I de DBS en el fórnix / hipotálamo (los electrodos se implantaron en el hipotálamo pero también hicieron contacto con el borde anterior del fórnix) en seis pacientes con EA leve demostró un cambio en el patrón de utilización de glucosa reducida en comparación con los controles vistos en la EA, y una reducción en la tasa de deterioro en el puntaje de Mini Mental State (MMSE).<sup>85</sup> Además, en otro informe con la misma cohorte de pacientes, se observó una conectividad funcional mejorada en las redes fronto-temporo-parieto-estriato-talámicas y fronto-temporo-parieto-hipocampales a los 12 meses después del DBS y cambios metabólicos en las regiones corticales relacionadas que se correlacionan con mejores resultados de memoria, cognitivos y CV.<sup>86</sup> En el seguimiento al año, la atrofia hipocampal también fue significativamente menor en el grupo con DBS que en el grupo con EA que no recibió DBS.<sup>87</sup> El seguimiento a largo plazo y los resultados de seguridad de esta cohorte serán de gran interés.

### Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo genético con características que incluyen síntomas motores y neuropsiquiátricos. Se ha demostrado que el DBS del GPi tiene efectos mixtos; aunque es beneficioso para la corea, su valor para las medidas cognitivas y otras medidas motoras puede estar limitado según un estudio abierto de siete sujetos con enfermedad de Huntington genéticamente confirmada.<sup>88</sup> Se extrajeron conclusiones similares en un estudio reciente de DBS de GPi en tres pacientes con la enfermedad de Huntington,<sup>89</sup> sugiriendo que los criterios de selección de los sujetos para futuros DBS en GPi en Huntington deberían incluir corea grave, para maximizar la relación riesgo-beneficio para la cirugía.

### Adicción, obesidad y trastornos de la alimentación

Los circuitos «límbicos» se han enfocado en la búsqueda de DBS para adicción y trastornos de la alimentación. Como «centro de recompensa» del cerebro, se cree que el NAc es un blanco prometedor para el DBS para la adicción, y se ha demostrado que tiene un volumen significativamente menor en comparación con los controles en los adictos masculinos a la heroína.<sup>90</sup> Los informes de casos han descrito el cese de la adicción en la adicción a la heroína<sup>91,92</sup> y la adicción al alcohol<sup>93</sup> después de un DBS en el NAc, y en un estudio de seguimiento a largo plazo, Muller et al. Informaron los resultados de cinco pacientes que se sometieron



a DBS del NAc para la adicción al alcohol. De estos, todos los pacientes informaron ausencia completa de antojos por alcohol y dos de cada cinco se abstuvieron por completo en el seguimiento a largo plazo, mientras que los otros tres redujeron significativamente su consumo de alcohol.<sup>94</sup>

La anorexia nerviosa es un trastorno alimentario potencialmente mortal, asociado con un temor de aumento de peso y «negativa a mantener un peso corporal igual o superior al peso mínimo normal para la edad y la estatura» (DSM-IV). En un estudio prospectivo de fase I de seis pacientes con anorexia nerviosa crónica, Lispman et al. (2013)<sup>95</sup> informaron un IMC mejorado en tres pacientes a los tres meses después de la cirugía y mejoras en el estado de ánimo y síntomas afectivos en cuatro sujetos. Hubo un evento adverso grave informado en el ensayo (una convulsión que se cree debida a trastornos metabólicos graves durante la programación). Las imágenes PET mostraron una reducción en la actividad metabólica en el cíngulo, fronto-medial e insular y aumento en la actividad del lóbulo parietal después del tratamiento. Un informe de caso también describe el IMC mejorado en un solo paciente después del DBS del cíngulo subgenual para la anorexia nerviosa (96). El DBS del NAc<sup>97,98</sup> y, además, del CV / EV ha demostrado ser beneficioso en un paciente con anorexia nerviosa y síntomas de TOC.<sup>99</sup>

La obesidad mórbida también ha sido un tema de interés en relación con el DBS. Los costos y riesgos de la cirugía bariátrica no son insignificantes y se han descrito varios blancos de estimulación neuronal para el tratamiento de la obesidad, incluidos el hipotálamo lateral y el hipotálamo ventral, centros importantes para controlar el apetito y la conducta alimentaria, y el NAc basado en evidencia de que la desregulación de los circuitos de recompensa está involucrada en la obesidad.<sup>100,101</sup> Existe poca evidencia publicada sobre el resultado del DBS para la obesidad en humanos: Whiting et al (2013)<sup>102</sup> publicaron una pequeña serie de tres pacientes y describieron el DBS del hipotálamo lateral como seguro, con «tendencias de pérdida de peso» observadas cuando la estimulación monopolar se estableció específicamente en contactos demostró aumentar la tasa metabólica. Un solo sujeto fue tratado con electrodos hipotalámicos bilaterales<sup>14</sup> sin efecto sobre el peso, y se están realizando más ensayos.

## Autonómico

El sistema nervioso autónomo (SNA) está involucrado en la regulación de parámetros fisiológicos y homeostáticos que se relacionan particularmente con los órganos viscerales y la coordinación de respuestas fisiológicas a la amenaza. La presión arterial y la fre-

cuencia cardíaca, la respiración, la reactividad motora pupilar, la función sexual, las secreciones y la motilidad gastrointestinal y el almacenamiento y micción de la orina están bajo un cierto grado de control del SNA. Muchas funciones autónomas se mantienen a través de circuitos de retroalimentación del sistema nervioso periférico, a menudo con un componente del sistema nervioso central. Colectivamente, la red de áreas cerebrales involucradas en el mantenimiento y la regulación del SNA se conoce como la «red central autonómica» (RCA) y en los últimos años se han logrado avances importantes en nuestra comprensión de la anatomía y función de la RCA en humanos debido al desarrollo en técnicas de neuro-imágenes<sup>103,104</sup> La modulación de la actividad dentro de la RCA en blancos anatómicos seleccionados específicamente, utilizando DBS, ofrece un medio posible para alterar o modificar las funciones autónomas, y los estudios observados cuidadosamente de los efectos secundarios autónomos derivados del DBS para otras indicaciones, han permitido probar experimentalmente los efectos de DBS en el SNA.<sup>105</sup> Los patrones emergentes de cambios autónomos después del DBS tienen implicancias para quienes padecen una variedad de trastornos cardiovasculares,<sup>106-109</sup> respiratorios,<sup>110,111</sup> gastrointestinales<sup>112</sup> y genitourinarios (113-116) que implican el funcionamiento del SNA. Es posible que el DBS en el futuro se pueda aplicar como tratamiento para diversos trastornos que involucran elementos del SNA, incluida la hipertensión intratable, como lo sugieren Patel et al. (2011)<sup>109</sup>, hipotensión ortostática,<sup>107</sup> enfermedad reversible grave de las vías respiratorias<sup>110</sup> o **urgencia incontinencia**.<sup>117</sup> Además, en pacientes con condiciones que producen síntomas en múltiples sistemas bajo control autónomo, como la EP, se han reportado mejoras significativas en los síntomas autónomos después del DBS de ciertos targets, como el NST,<sup>118</sup> lo que significa que el NST puede convertirse en un target de preferencia en pacientes con EP con sintomatología autonómica significativa. Finalmente, el DBS puede ser una opción de tratamiento viable para los pacientes con disautonomía primaria, disreflexia autonómica o condiciones asociadas con la afectación del sistema autónomo catastrófico, como la muerte súbita inesperada en la epilepsia. El alcance es amplio y para los pacientes con alteraciones graves y potencialmente mortales del SNA, los riesgos del DBS pueden ser aceptables cuando se comparan con los síntomas y las implicancias de su condición.

Además, existe una estrecha integración entre el SNA y otras funciones neuronales como la emoción y la cognición,<sup>119</sup> y así las regiones cerebrales que se sabe que son importantes para el control autónomo también están implicadas en las funciones emocionales, como la amígdala en el acondicionamiento del miedo y el

trastorno de estrés postraumático.

### Ensayos en curso para nuevas indicaciones

Aunque hemos intentado discutir muchas aplicaciones novedosas del DBS en esta revisión, es imposible cubrir cada uno con la atención adecuada dada la rápida tasa de crecimiento dentro del campo. El registro de ensayos clínicos actualmente enumera una serie de otras indicaciones importantes con el reclutamiento de ensayos, incluida la esquizofrenia, el temblor vocal, el tinnitus y el dolor, y la disreflexia autonómica en el trauma de médula espinal.

### PRUEBAS Y TECNOLOGÍA: LA CLAVE PARA EL PROGRESO

La innovación tecnológica se ha apuntalado y se ha puesto en paralelo a los desarrollos en las aplicaciones clínicas del DBS. En esta sección final, discutimos algunos factores importantes que intervienen en los desarrollos recientes y futuros, incluidos los modelos animales, los ensayos y la tecnología.

Uno de los factores críticos que ha permitido y restringido el desarrollo de la tecnología de DBS es el modelo animal. La falta de un modelo animal comparativo ciertamente ralentiza la progresión de la investigación mientras que la disponibilidad de un buen modelo animal, por ejemplo como en el caso de la EP, permite probar y verificar los targets de lesión / estimulación antes de que comiencen los ensayos humanos de DBS.<sup>120,121</sup> Los modelos animales para otras afecciones, particularmente los neuropsiquiátricos, son menos óptimos pero, no obstante, siguen siendo importantes para avanzar en el conocimiento sobre la afección. El acoplamiento de modelos animales con técnicas potentes como la optogenética ha sido particularmente útil para seleccionar y refinar ciertos objetivos de estimulación.<sup>122,123</sup>

Los ensayos clínicos son esenciales para establecer una nueva indicación de DBS, lo que demuestra la eficacia de los blancos anatómicos y los parámetros de estimulación para determinados grupos de pacientes. Los sitios anatómicos para DBS que cuentan con el respaldo de pruebas claras tienen más probabilidades de recibir la aprobación, la autorización y el financiamiento de la autoridad de salud. Sin embargo, por razones éticas y prácticas, los ensayos de DBS pueden ser difíciles de ejecutar, y esto puede representar un gran obstáculo en el desarrollo del campo. Una explicación para la naturaleza desafiante de los ensayos de DBS es que, como se describió anteriormente, los modelos animales para afecciones neuropsiquiátricas no siempre son adecuados. Esto significa que las preguntas sobre

la focalización precisa, los parámetros de estimulación y la selección de pacientes a menudo tienen que ser respondidas a través de estudios en humanos, lo que en algunas circunstancias es éticamente cuestionable. Sin embargo, las mejoras en IRM estructural y funcional,<sup>124</sup> junto con desarrollos paralelos en MEG, EEG y grabaciones intracraneales utilizando cuadrículas subdurales y electrodos implantados de DBS, han aumentado enormemente nuestra capacidad de determinar blancos efectivos al resaltar la actividad aberrante del circuito en diferentes condiciones. Creemos que incluir un diseño de «control», ya sea utilizando un paradigma N-de-1<sup>125</sup> o incorporando una estimulación simulada,<sup>126</sup> asegurando el doble ciego siempre que sea posible,<sup>9</sup> utilizando un rango seleccionado de medidas de resultado primarias y secundarias, incluida la CV<sup>127</sup> y la garantía de una larga duración de seguimiento,<sup>77</sup> son todos elementos importantes para la prueba ideal.

Las técnicas de neuromodulación no invasivas y menos invasivas han estado evolucionando y desarrollándose junto con el DBS y no deberían ser ignoradas por los entusiastas del DBS. Por ejemplo, se ha demostrado que la estimulación magnética transcraneal repetitiva, que utiliza una bobina electromagnética colocada contra el cráneo para generar corrientes eléctricas locales dentro de los blancos cerebrales, tiene beneficios significativos para los pacientes con trastorno depresivo mayor,<sup>128</sup> mientras que las curvas transcraneales directas ha demostrado mejoría en los resultados motores después del accidente cerebrovascular<sup>129</sup> y la epilepsia.<sup>130</sup> Una vez más, las posibilidades de combinar tratamientos no invasivos con DBS o de predecir la respuesta al DBS son emocionantes.

También se deben abordar cuestiones éticas y financieras. Las decisiones éticas serán cada vez más desafiantes a medida que se desarrolle la tecnología DBS y se aplique a un espectro cada vez mayor de trastornos mentales y neurológicos, incluidos aquellos en los que la capacidad de los pacientes para acceder al tratamiento es limitada o inexistente. Los fabricantes de dispositivos, que buscan desarrollar una tecnología mejorada y al mismo tiempo mantener los beneficios, deben continuar operando en un mercado competitivo en el que ningún fabricante tenga el monopolio de las decisiones clínicas y donde haya un esfuerzo para mantener los costos razonables para poder tratar más pacientes que necesitan DBS.

La neurocirugía estereotáctica y funcional se ha caracterizado por un pensamiento innovador en el pasado.<sup>131</sup> Nuevas ideas e innovaciones inevitablemente cambiarán la naturaleza del campo en el futuro. Por ejemplo, la estimulación adaptativa para la EP ha demostrado ser clínicamente más efectiva y más eficiente en energía que el DBS continua,<sup>132</sup> y el

DBS intermitente también se está investigando para condiciones con sintomatología no continua, como el síndrome de Tourette,<sup>73</sup> Las oscilaciones neuronales se están estudiando para identificar las señales patológicas, como la banda beta en EP y la banda theta en DRT<sup>133</sup> y, además, están disponibles los tipos de electrodos de DBS direccionales que permiten una mayor flexibilidad sobre la forma del volumen de tejido activado con paletas para evitar efectos secundarios no deseados debido a la propagación de la corriente a los tractos de sustancia blanca adyacentes.<sup>134</sup>

Finalmente, además de los avances en la tecnología DBS que mejorarán la eficiencia y efectividad de DBS, y la gama de condiciones que se pueden tratar, anticipamos cambios en la tecnología que permitirán que los sistemas sean más fáciles de programar y usar. Por ejemplo, los sistemas que se pueden programar remotamente permitirán que se realicen cambios sin que el paciente viaje a la clínica para encontrarse físicamente con un miembro del equipo de DBS. Desarrollos como éstos, junto con una mayor eficiencia y mayor duración de la batería, pueden hacer que la tecnología DBS sea más accesible, incluso para aquellos en países menos desarrollados económicamente, donde por el momento, los altos costos de tratamiento y el acceso deficiente a los centros terciarios hacen que el DBS sea una opción irreal para muchas personas que se beneficiarían de ello.

### Declaraciones de Autoría

Tipu Aziz y Alexander Green contribuyeron a la concepción y el diseño del artículo. Holly Roy contribuyó a la concepción, el diseño y la redacción del artículo. Tipu Aziz revisó críticamente el artículo en busca de contenido intelectual importante. Todos los autores dieron permiso final para la publicación de la versión.

### REFERENCIAS

- Tasker RR, Vilela Filho O. Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;65:122–124.
- Richardson DE. Deep brain stimulation for the relief of chronic pain. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6:135–144.
- Iacono RP, Lonser RR, Maeda G et al. Chronic anterior pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir* 1995;137:106–112.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
- Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* 2006;44:523–529.
- Hentall ID, Burns SB. Restorative effects of stimulating medullary raphe after spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2009;46:109–122.
- Cohadon F, Richer E. [Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases]. *Neuro-Chirurgie* 1993;39:281–292.
- Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:406–413.
- Schiff ND et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600–603.
- Rezai AR, Sederberg PB, Bogner Jetal. Improved function after deep brain stimulation for chronic, severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2016;79:204–211.
- Lee DJ, Gurkoff GG, Izadi A et al. Medial septal nucleus theta frequency deep brain stimulation improves spatial working memory after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013;30:131–139.
- Lee DJ, Gurkoff GG, Izadi A et al. Septohippocampal neuromodulation improves cognition after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2015;32:1822–1832.
- Sweet JA, Eakin KC, Munyon CN, Miller JP. Improved learning and memory with theta-burst stimulation of the fornix in rat model of traumatic brain injury. *Hippocampus* 2014;24:1592–1600.
- Hamani C, McAndrews MP, Cohn M et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 2008;63:119–123.
- Jackson A, Zimmermann JB. Neural interfaces for the brain and spinal cord restoring motor function. *Nat Rev Neurol* 2012;8:690–699.
- Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006;442:164–171.
- Hentall ID, Gonzalez MM. Promotion of recovery from thoracic spinal cord contusion in rats by stimulation of medullary raphe or its midbrain input. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:374–384.
- Tantigate D, Wongtrakul S, Vathana T, Limthongthang R, Songcharoen P. Neuropathic pain in brachial plexus injury. *Hand Surg* 2015;20:39–45.
- Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. *Spine* 1996;21:626–633.
- North RB, Campbell JN, James CS et al. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 1991;28:685–690. discussion 690–681.
- Thomson S. Failed back surgery syndrome - definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain* 2013; 7:56–59.
- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre amputation limb pain. *Pain* 1985;21:267–278.
- Hsu E, Cohen SP. Post amputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J Pain Res* 2013; 6:121–136.
- Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 2006;21:E8.
- Pereira EA, Boccad SG, Linhares P et al. Thalamic deep brain stimulation for neuropathic pain after amputation or brachial plexus avulsion. *Neurosurg Focus* 2013;35:E7.
- Boccad SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL. Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery* 2013;72:221–230.
- Ritter AC, Wagner AK, Fabelo A et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: a traumatic brain injury model systems study. *Epilepsia* 2016;57:1968–1977.
- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20–24.
- Larkin M, Meyer RM, Szufliata NS, Severson MA, Levine ZT. Post-traumatic, drug-resistant epilepsy and review of seizure control outcomes from blinded, randomized controlled trials of brain stimulation treatments for drug-resistant epilepsy. *Cureus* 2016;8:e744.
- Fisher R, Salanova V, Witt T et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899–908.
- Sitsapasan HA, Holland P, Oliphant Z et al. Deep brain stimu-

- lation for tremor resulting from acquired brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:811–815.
32. Foote KD, Okun MS. Ventralis intermedius plus ventralis oralis anterior and posterior or deep brain stimulation for posttraumatic Holmes tremor: two leads may be better than one: technical note. *Neurosurgery* 2005;56:E445.
  33. Umemura A, Samadani U, Jaggi JL, Hurtig HI, Baltuch GH. Thalamic deep brain stimulation for posttraumatic action tremor. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:280–283.
  34. Broggi G, Brock S, Franzini A, Geminiani G. A case of posttraumatic tremor treated by chronic stimulation of the thalamus. *Mov Disord* 1993;8:206–208.
  35. Boccard SG, Rebelo P, Cheeran B et al. Post-traumatic tremor and thalamic deep brain stimulation: evidence for use of diffusion tensor imaging. *World Neurosurg* 2016;96:607.e607–607.e611.
  36. Gimeno H, Lin JP. The International Classification of Functioning (ICF) to evaluate deep brain stimulation neuromodulation in childhood dystonia-hyperkinesia informs future clinical & research priorities in a multidisciplinary model of care. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:147–167.
  37. Romito LM, Zorzi G, Marras CE et al. Pallidal stimulation for acquired dystonia due to cerebral palsy: beyond 5 years. *Eur J Neurol* 2015;22:e426–e432.
  38. Keen JR, Przekop A, Olaya JE, Zouros A, Hsu FP. Deep brain stimulation for the treatment of childhood dystonic cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14: 585–593.
  39. Owen T, Adegboye D, Gimeno H, Selway R, Lin JP. Stable cognitive functioning with improved perceptual reasoning in children with dyskinetic cerebral palsy and other secondary dystonias after deep brain stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21:193–201.
  40. Sturm V, Fricke O, Buhle CP et al. DBS in the basolateral amygdala improves symptoms of autism and related self-injurious behavior: a case report and hypothesis on the pathogenesis of the disorder. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:341.
  41. Park HR, Kim IH, Kang H et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation for a patient with self-injurious behavior and autism spectrum disorder: functional and structural changes of the brain: report of a case and review of literature. *Acta Neurochir* 2017;159:137–143.
  42. Novakovic V, Sher L, Lapidus KA et al. Brain stimulation in posttraumatic stress disorder. *Eur J Psychotraumatol* 2011;2.
  43. Stark EA, Parsons CE, Van Hartevelt TJ et al. Post-traumatic stress influences the brain even in the absence of symptoms: a systematic, quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;56:207–221.
  44. Breslau N. Outcomes of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62: 55–59.
  45. Langevin JP, Chen JW, Koek RJ et al. Deep brain stimulation of the basolateral amygdala: targeting technique and electrodiagnostic findings. *Brain Sci* 2016;6:p11: E28.
  46. Stidd DA, Vogelsang K, Krahl SE, Langevin JP, Fellous JM. Amygdala deep brain stimulation is superior to paroxetine treatment in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul* 2013;6:837–844.
  47. Richardson RM, Ghuman AS, Karp JF. Results of the first randomized controlled trial of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Neurosurgery* 2015; 77:N23–N24.
  48. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Hurlmann R, Coenen VA. Deep brain stimulation of the human reward system for major depression—rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1303–1314.
  49. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1975–1985.
  50. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65: 267–275.
  51. Ramasubbu R, Anderson S, Haffenden A, Chavda S, Kiss ZH. Double-blind optimization of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study. *J Psychiatr Neurosci* 2013;38:325–332.
  52. Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA, Nestor KA, Foote KD. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics* 2014;11:475–484.
  53. Crowell AL, Garlow SJ, Riva-Posse P, Mayberg HS. Characterizing the therapeutic response to deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a single center long-term perspective. *Front Integr Neurosci* 2015;9:41.
  54. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997;8:1057–1061.
  55. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000;48:830–843.
  56. Underwood E. Short-circuiting depression. *Science* 2013;342:548–551.
  57. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461–467.
  58. Kennedy SH, Giacobbe P, Rivzi SJ et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 2011;168:502–510.
  59. Puigdemont D, Perez-Egea R, Portella MJ et al. Deep brain stimulation of the sub-callosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:121–133.
  60. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:150–158.
  61. Puigdemont D, Portella M, Perez-Egea R et al. 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* 2015;40:224–231.
  62. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML et al. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73:456–464.
  63. Kubu CS, Brelje T, Butters MA et al. Cognitive outcome after ventral capsule/ventral striatum stimulation for treatment-resistant major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:262–265.
  64. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL et al. A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2015;78:240–248.
  65. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A et al. Nucleus accumbens-deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:110–116.
  66. Berry SM, Broglio K, Bunker M et al. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl)* 2013;6:17–35.
  67. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000;42: 203–210.
  68. 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;27:147–155.
  69. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*



- 1984;41:949–958.
70. Kohl S, Schonherr DM, Luigjes J et al. Deep brain stimulation for treatment- refractory obsessive compulsive disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2014;14:214.
  71. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive- compulsive spectrum disorders. *Psychiatri Clin North Am* 2006;29:553–584.
  72. Skoog G, Skoog L. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:121–127.
  73. Williams NR, Okun MS. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J Clin Invest* 2013;123:4546–4556.
  74. Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Front Integr Neurosci* 2012;6:29.
  75. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999;354:1526.
  76. Figeo M, Luigjes J, Smolders R. et al. Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive-compulsive disorder. *Nat Neurosci* 2013;16:386–387.
  77. Alonso P, Caudras D, Gabriels L et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One* 2015;10:e0133591.
  78. Akbarian-Tefaghi L, Zrinzo L, Foltyniec T. The use of deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Brain Sci* 2016;6:pii: E35.
  79. Viswanathan A, Jimenez-Shahed J, Baizabal Carvallo JF, Jankovic J. Deep brain stimulation for Tourette syndrome: target selection. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90:213–224.
  80. Porta M, Servello D, Zanaboni C et al. Deep brain stimulation for treatment of refractory Tourette syndrome: long-term follow-up. *Acta Neurochir* 2012;154:2029–2041.
  81. Kefalopoulou Z, Zrinzo L, Jahanshahi M et al. Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol* 2015;14:595–605.
  82. Welter ML, Mallet L, Houeto JL et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:952–957.
  83. Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry* 2015;20:353–360.
  84. Kuhn J, Hardenacke K, Shubina E et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in early stage of Alzheimer's dementia. *Brain Stimul* 2015;8:838–839.
  85. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010;68:521–534.
  86. Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF et al. Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012;69:1141–1148.
  87. Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A et al. Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 2015;8:645–654.
  88. Gonzalez V, Cif L, Biolsi B et al. Deep brain stimulation for Huntington's disease:
  89. Delorme C, Rogers A, Lau B et al. Deep brain stimulation of the internal pallidum in Huntington's disease patients: clinical outcome and neuronal firing patterns. *J Neurol* 2016;263:290–298.
  90. Muller UJ, Voges J, Steiner J et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for the treatment of addiction. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1282:119–128.
  91. Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry* 2011;69:e41–e42.
  92. Valencia-Alfonso CE, Luigjes J, Smolders R et al. Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2012;71:e35–e37.
  93. Kuhn J, Lenartz D, Huff W et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1152–1153.
  94. Muller UJ, Sturm V, Voges J et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation for alcohol addiction - safety and clinical long-term results of a pilot trial. *Pharmacopsychiatry* 2016;49:170–173.
  95. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet* 2013;381:1361–1370.
  96. Israel M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot AF. Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67:e53–e54.
  97. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R et al. Deep-brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg* 2013;80:S29.e1–e10.
  98. 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* 2013;91:364–372.
  99. McLaughlin NC, Didie ER, Machado AG et al. Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;73:e29–e31.
  100. Kumar R, Simpson CV, Froelich CA et al. Obesity and deep brain stimulation: an overview. *Ann Neurosci* 2015;22:181–188.
  101. Taghva A, Corrigan JD, Rezai AR. Obesity and brain addiction circuitry: implications for deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2012;71:224–238.
  102. Whiting DM, Tomycz ND, Bailes J et al. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J Neurosurg* 2013;119:56–63.
  103. Hyam JA, Kringelbach ML, Silburn PA, Aziz TZ, Green AL. The autonomic effects of deep brain stimulation—a therapeutic opportunity. *Nat Rev Neurol* 2012;8:391–400.
  104. Macey PM, Ogren JA, Kumar R, Harper RM. Functional imaging of autonomic regulation: methods and key findings. *Front Neurosci* 2015;9:513.
  105. Lovick T. Deep brain stimulation and autonomic control. *Exp Physiol* 2014;99:320–325.
  106. Green AL, Hyam JA, Williams C et al. Intra-operative deep brain stimulation of the periaqueductal grey matter modulates blood pressure and heart rate variability in humans. *Neuromodulation* 2010;13:174–181.
  107. Green AL, Wang S, Owen SL et al. Controlling the heart via the brain: a potential new therapy for orthostatic hypotension. *Neurosurgery* 2006;58:1176–1183.
  108. Lu KD, Shan DE, Kuo TB, Yang CC. The effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on heart rate variability in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2013;260:1714–1723.
  109. Patel NK, Javed S, Khan S et al. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology* 2011;76:405–407.
  110. Hyam JA, Brittain JS, Paterson DJ et al. Controlling the lungs via the brain: a novel neurosurgical method to improve lung function in humans. *Neurosurgery* 2012;70:469–477.
  111. Xie T, Guan R, Staisch J, Towle VL, Warnke P. Respiratory dyskinesia in a patient with Parkinson disease successfully treated with STN DBS. *Neurology* 2015;85:479–480.
  112. Krygowska-Wajs A, Furgala A, Gorecka-Mazur A et al. The effect of subthalamic deep brain stimulation on gastric motility in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;26:35–40.
  113. Finazzi-Agro E, Peppe A, D'Amico A et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol* 2003;169:1388–1391.
  114. Herzog J, Weiss PH, Assmus A. et al. Subthalamic stimulation

- modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 2006;129:3366–3375.
115. Herzog J, Weiss PH, Assmus A. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain J Neurol* 2008; 131:132–145.
  116. Seif C, Herzog J, van der Horst C et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 2004;55:118–120.
  117. Green AL et al. Switching off micturition using deep brain stimulation at midbrain sites. *Ann Neurol* 2012; 72:144–147.
  118. Halim A, Baumgartner L, Binder DK. Effect of deep brain stimulation on autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011;18:804–806.
  119. Critchley HD, Garfinkel SN. Interactions between visceral afferent signaling and stimulus processing. *Front Neurosci* 2015;9:286.
  120. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436–1438.
  121. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991;6:288–292.
  122. Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 2013; 493:532–536.
  123. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009;324: 354–359.
  124. Fernandes HM, van Hartevelt T, Boccard SG et al. Novel fingerprinting method characterises the necessary and sufficient structural connectivity from deep brain stimulation electrodes for a successful outcome. *New J Phys* 2015;17.
  125. Green AL, Shad A, Watson R et al. N-of-1 trials for assessing the efficacy of deep brain stimulation in neuropathic pain. *Neuromodulation* 2004; 7:76–81.
  126. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry* 2010;67: 535–542.
  127. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009; 256:1321–1329.
  128. George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67: 507–516.
  129. Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain J Neurol* 2012;135: 276–284.
  130. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduno AJ et al. Transcranial direct current stimulation in epilepsy. *Brain Stimul* 2015;8: 455–464.
  131. Pereira EA, Green AL, Nandi D, Aziz TZ. Stereotactic neurosurgery in the United Kingdom: the hundred years from Horsley to Hariz. *Neurosurgery* 2008;63: 594–606.
  132. Little S, Pogosyan A, Neal Setal. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013;74: 449–457.
  133. Broadway JM, Holtzheimer PE, Hilimire MR et al. Frontal theta cordance predicts 6-month antidepressant response to subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2012;37: 1764–1772.
  134. Steigerwald F, Muller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: a pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord* 2016;31:1240–1243.