

Depresión Resistente y Neurocirugía: Estado del Arte de la Estimulación Cerebral Profunda del Área Subgenual (Área 25)

Treatment-Resistant Depression and Neurosurgery: State of the Art of Deep Brain Stimulation of the Subgenual Area (Cg25)

Facundo Villamil¹  , Jorge Mandolesi¹, Melanie Catena Baudo², Pablo Paolinelli³, Maria Florencia Vidal⁴, Elsa Costanzo⁴.

¹Departamento de Neurocirugía. FLENI. CABA. Argentina.

²Departamento de Neurología. FLENI. CABA. Argentina.

³Departamento de Neurocirugía. Hospital Italiano. CABA. Argentina.

⁴Departamento de Psiquiatría. FLENI. CABA. Argentina.

Como citar: Villamil F, Mandolesi J, Catena Baudo M, Paolinelli P, Vidal MF, Costanzo E. Depresión Resistente y Neurocirugía: Estado del Arte de la Estimulación Cerebral Profunda del Área Subgenual (Área 25). *NeuroTarget*. 2024;18(1):40-50. Disponible en: <https://neurotarget.com/index.php/nt/article/view/463>

Recibido: 07-12-2023

Revisado: 17-03 -2024

Aceptado: 24-06-2024

Publicado: 02-07-2024

Editor: Dr. Nelson Quintanal Cordero. 

Resumen

Introducción y Objetivo. La depresión resistente al tratamiento (DRT) es una condición debilitante que no responde a los tratamientos antidepresivos convencionales. La estimulación cerebral profunda (ECP) del área subgenual (Cg25) ha emergido como una opción prometedora para estos pacientes. Este estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad, eficacia y mecanismos subyacentes de la ECP en la región Cg25 para tratar la DRT.

Método. Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando PubMed, Scopus y Cochrane Library. Se incluyeron estudios y revisiones sobre ECP para DRT publicados entre 2005 y 2024. Se extrajeron y analizaron datos sobre mecanismos de acción, eficacia clínica, efectos adversos y factores predictivos de éxito.

Resultados. Se incluyeron un total de 14 estudios abiertos y tres ensayos controlados aleatorios (ECA) que investigaban la ECP del área subgenual. La tasa de respuesta general fue del 56% y la tasa de remisión del 35%. La variabilidad en los resultados se relacionó con diferentes parámetros de estimulación y la cronicidad de la enfermedad. Los estudios resaltaron la importancia de dirigir la estimulación hacia tractos específicos de sustancia blanca para optimizar los resultados clínicos. El uso de tractografía probabilística para mapear el "prototipo de conectoma" óptimo ha mostrado mejoras prometedoras en las tasas de respuesta y remisión.

Conclusiones. La ECP del área subgenual muestra potencial como tratamiento para la DRT, especialmente cuando se utilizan enfoques de orientación basados en conectomas. Se necesita más investigación para optimizar los parámetros de estimulación y validar biomarcadores predictivos de respuesta.

Palabras Clave: Estimulación cerebral profunda, depresión resistente al tratamiento, área subgenual, tractografía, sustancia blanca, conectoma.

Abstract

Introduction and Objectives. Treatment-resistant depression (TRD) is a debilitating condition that does not respond to conventional antidepressant treatments. Deep brain stimulation (DBS) of the subgenual area (Cg25) has emerged as a promising option for these patients. This study aims to evaluate the safety, efficacy, and underlying mechanisms of DBS in the Cg25 region for treating TRD.

Methods. A systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus, and the Cochrane Library. Studies and reviews on DBS for TRD published between 2005 and 2024 were included. Data on mechanisms of action, clinical efficacy, adverse effects, and predictive factors of success were extracted and analyzed.

Results. A total of 14 open-label studies and three randomized controlled trials (RCTs) investigating DBS of the subgenual area were included. The overall response rate was 56% and the remission rate was 35%. Variability in outcomes was related to different stimulation parameters and the chronicity of the disease. Studies highlighted the importance of targeting stimulation towards specific white matter tracts to optimize clinical outcomes. The use of probabilistic tractography to map the optimal "connectome prototype" has shown promising improvements in response and remission rates.

Conclusions. DBS of the subgenual area shows potential as a treatment for TRD, particularly when using connectome-guided targeting approaches. Further research is needed to optimize stimulation parameters and validate predictive biomarkers of response.

Keywords: Deep brain stimulation, treatment-resistant depression, subgenual area, tractography, white matter, connectome.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es uno de los trastornos psiquiátricos más graves e incapacitantes relacionado con un importante deterioro en las esferas ocupacionales, sociales y físicas. En 2017 el Trastorno depresivo mayor fue la principal causa de discapacidad medida en todo el mundo, afectando a más de 300 millones de personas¹ y el mismo se ha asociado con un aumento estimado del 60 al 80% en la mortalidad en comparación con la población general.^{2,3} El suicidio es una preocupación importante en el TDM⁴ con una prevalencia de por vida del 22% al 86% en pacientes deprimidos en comparación con el 05% en la población general.⁵ Si bien la depresión puede tratarse eficazmente en la mayoría de los pacientes mediante medicación o alguna forma de psicoterapia basada en evidencia, hasta el 30% de los pacientes presentan síntomas refractarios.^{6,7} Para estos pacientes a menudo se requieren combinaciones de prueba y error de múltiples medicamentos y terapia electroconvulsiva. Para los pacientes que permanecen gravemente deprimidos a pesar de estos enfoques agresivos se necesitan nuevas estrategias.

Los datos clínicos, bioquímicos de neuroimagen y post mortem sugieren que es poco probable que la depresión sea una enfermedad de una sola región del cerebro o de un solo sistema de neurotransmisores. Actualmente se considera como un trastorno a nivel de distintos sistemas, afectando las distintas vías que vinculan regiones corticales, subcorticales y límbicas junto a sus neurotransmisores y mediadores moleculares relacionados.

Para los pacientes con Depresión Refractaria al Tratamiento existen opciones de tratamiento limitadas. La estimulación magnética transcraneal (EMT) puede tener eficacia en pacientes a los que no les ha funcionado más de un medicamento antidepresivo pero las tasas de respuesta y remisión son relativamente bajas (menos del 30% y el 20% respectivamente). La estimulación del nervio vago (ENV) puede ser eficaz en pacientes en los que han fracasado entre 4 y 6 tratamientos antidepresivos, pero las tasas de respuesta y remisión a largo plazo vuelven a ser bajas (alrededor del 20% y el 10% respectivamente). La terapia electroconvulsiva (TEC) y la Ketamina Endovenosa pueden ser eficaces en pacientes con DRT con tasas de remisión del 50% al 60%. Sin embargo, más del 70% de los pacientes con DRT recaerá dentro de los 6 meses siguientes a un ciclo de tratamiento agudo exitoso. Para los pacientes en los que la TEC ha fracasado, no existen opciones de tratamiento basadas en evidencia. Por lo tanto, existe una gran necesidad de nuevos enfoques de tratamiento para la DRT. Para pacientes seleccionados con TDM refractario grave, la estimulación cerebral profunda puede proporcionar efectos antidepresivos sustanciales.⁶

Estimulación cerebral profunda para el trastorno depresivo mayor.

La exploración inicial de la ECP como posible terapia para pacientes con DRT se basó en el éxito de la estimulación

cerebral profunda en los trastornos del movimiento y en la comprensión avanzada de los circuitos neuronales implicados en la depresión. La variabilidad de los síntomas inherentes al trastorno depresivo y las supuestas anomalías del circuito subyacentes a estos síntomas se reflejan en la variedad de objetivos que se consideran para la ECP en la DRT.

El objetivo del presente artículo es el de evaluar la seguridad, eficacia y mecanismos subyacentes de la estimulación cerebral profunda del área subgenual (ASG - Cg25) para la depresión resistente al tratamiento.

Métodos

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando bases de datos como PubMed, Scopus y Cochrane Library. Los criterios de inclusión fueron estudios clínicos y revisiones que investigan la ECP de ASG para el tratamiento del TDM publicados entre 2005 y 2024. Se excluyeron estudios que no abordaban específicamente la ECP de ASG o que utilizaban otros métodos de estimulación. Los datos relevantes sobre los mecanismos de acción, la eficacia clínica, los efectos adversos y los factores predictivos de éxito fueron extraídos y analizados.

Extracción de Datos y Evaluación de Calidad

Se extrajeron datos relevantes sobre los mecanismos de acción, eficacia clínica, efectos adversos y factores predictivos de éxito. La calidad de los estudios se evaluó utilizando criterios estandarizados.

Resultados

Descripción de los Estudios Incluidos

Se han investigado para la ECP varias regiones del cerebro para tratar el TDM refractario con conectividad estructural y/o funcional conocida a nodos clave en las redes cerebrales del TDM (Fig. 1). El target más comúnmente utilizado fue el área subgenual (SCC) (N=216), seguido por el Brazo anterior de la cápsula interna (vALIC o VC/VS) (N=85), el Fascículo proscencefálico medial (MFB) (N=54), la habénula lateral (LHb) (N=11) y el pedúnculo talámico inferior (PTI) (N=1). Al día de la fecha, el giro cingulado subgenual (GCS) o área subgenual (SCC; también denominada cingulada subgenual (ASG) o Área 25 de Brodmann: Cg25) ha sido el target más común utilizado para la DRT con una N total acumulada de 216 pacientes y fue el primer objetivo utilizado en 2005 para la estimulación cerebral profunda en humanos para el TDM⁸ (Tabla 1). El GCS está interconectado con las redes afectivas de saliencia y modo predeterminado que involucran las regiones de corteza prefrontal, el giro cingulado anterior, la corteza orbitofrontal, ínsula y áreas de corteza subcorticales.

Síntesis de Resultados

Eficacia Clínica: La eficacia clínica de la ECP para el TDM se ha investigado en varios estudios abiertos (Open Label) y

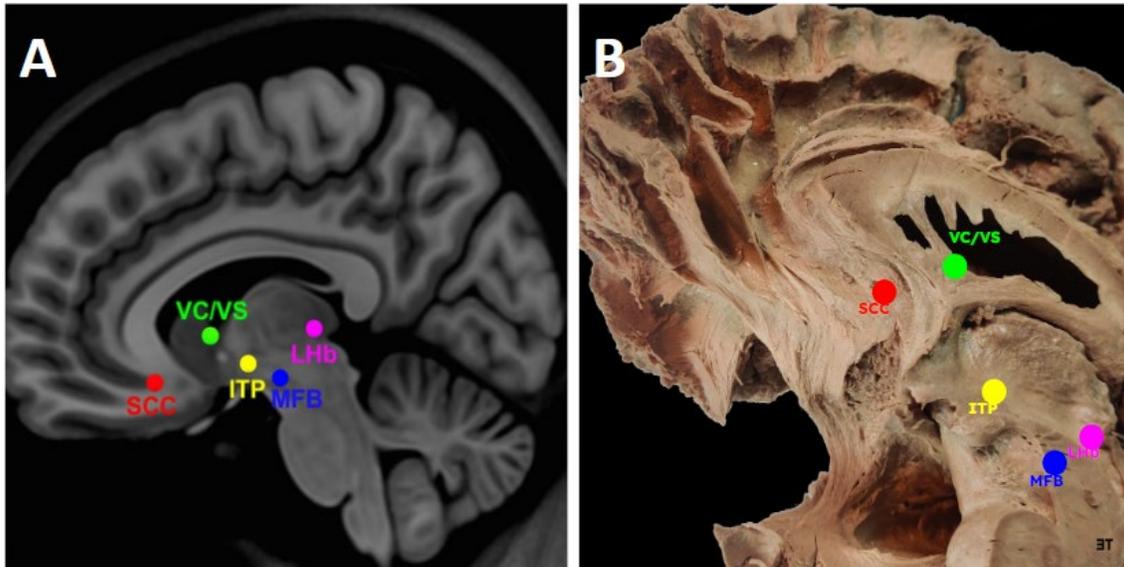


Figura 1. Ubicación de todos los objetivos de la ECP antidepresivos. SCC: Área Subgenual (N=216), VC/VS: Brazo anterior de la cápsula interna (N=85), MFB: Fascículo prosencefálico medial (N=54), Lhb: Habénula lateral (N=11), ITP: Pedúnculo talámico inferior (N=1).

Tabla 1. Respuesta al tratamiento de ECP de ASG reportada a la fecha:

Target GCS	Estudio	Año	Tipo de estudio	N	Seguimiento (meses)	Tasa de Respuesta	Tasa de Remisión	Medida Primaria
	Mayberg et al (8)	2005	Open label	5	6	66%	33%	HDRS
	Lozano et al (9)	2008	Open label	20	12	100%	80%	HDRS
	Kennedy et al (10)	2011	Open label	20	42	60%	40%	HDRS
	Aibar-Duran et al (15)	2021	Open label	17	60	58.9%	35.5%	HDRS
	Puigdemont et al (16)	2015	Doble Ciego	5	6	100%	80%	HDRS
	Lozano et al (17)	2012	Open label	21	12	29%	N/A	HDRS
	Holtzheimer et al (13)	2012	Ciego	17	24	92%	58%	HDRS
	Holtzheimer et al (14)	2017	Doble Ciego	90	60	49%	26%	HDRS
	Riva-Posse et al (18)	2018	Open label	11	12	81.8%	54.5%	MADRS
	Eitan et al (19)	2018	Doble Ciego	9	12	50%	N/A	HDRS
	Ramasubbu et al (20)	2017	Doble Ciego	4	9	50%	N/A	MADRS
	Ramasubbu et al (21)	2020	Doble Ciego	22	12	50%	27%	HDRS
	Conroy et al (22)	2021	Doble Ciego	5	36	20%	20%	HDRS
Total				216		50.1%	31.5%	HDRS

HDRS: Hamilton depression rating scale

en unos pocos ensayos controlados aleatorios. El metanálisis más grande hasta la fecha que resumió los resultados de 14 estudios abiertos y tres ECA en múltiples blancos quirúrgicos informó una mejoría general estadísticamente significativa en los síntomas depresivos (medidos por la HDRS o la MADRS).⁹ El metanálisis informó que el 56% (rango 43% – 69%) de los pacientes cumplieron los criterios de respuesta (>50% de reducción de los síntomas) y el 35% (rango 27% – 44%) de los pacientes se consideraron en remisión mientras que sólo el 14% (rango 4% - 25%) experimentó recurrencia de los síntomas.

Área Subgenual: El primer ensayo abierto de ECP de área subgenual para DRT realizado por Mayberg et al. demostró su seguridad y eficiencia con una tasa de respuesta (TR) a los 6 meses del 66% y tasa de remisión (TRem) del 33%.⁸ Esta cohorte original (N=6) se amplió por Lozano y colegas (N = 20) que mostraron resultados similares de eficacia al año (TR=55%, Trem=35%)¹⁰ con mejores resultados en el seguimiento a 3 años (RS=60%, RM=40%).¹¹ Estos resultados iniciales se han replicado en ensayos de estudios abiertos adicionales con tasas de respuesta y remisión comparables^{10,12} (Tabla 1).

En el primer estudio aleatorizado simple ciego de ECP de área subgenual para DRT, Holtzheimer et al. informan la recurrencia de los síntomas clínicos incluido el aumento de los síntomas depresivos y las ideas suicidas aproximadamente 2 semanas después de la interrupción ciega de la estimulación.¹³ Por lo tanto, la interrupción ciega se detuvo después de los primeros tres pacientes. Los resultados de la fase abierta respaldan los resultados de estudios anteriores demostrando tasas significativas de respuesta y remisión a los 2 años (RS: 92%, RM: 58%). Para investigar más a fondo la recaída observada tras la interrupción de la estimulación, Puidgemont et al. estudiaron pacientes clasificados como respondedores a ECP de SCC en su estudio anterior.¹² Los pacientes identificados como respondedores a los 6 meses ingresaron a un período cruzado doble ciego de 6 meses. Los resultados muestran que 3 de cada 5 pacientes recayeron durante la interrupción del tratamiento, lo que indica un efecto terapéutico directo de la estimulación cerebral profunda.¹² El mayor estudio de ECP de área subgenual para DRT hasta la fecha es el ensayo BROADEN patrocinado por Abbott (anteriormente St. Jude Medical); consistió en un ensayo controlado simulado doble ciego de 6 meses de duración con 230 pacientes planificados, pero con 90 pacientes implantados y reportados.¹⁴ La estimulación abierta continuó después del criterio de valoración principal. Los resultados en el criterio de valoración principal a los 6 meses no mostraron diferencias significativas entre los grupos activo y simulado, con una tasa de respuesta baja en ambos grupos (20% frente a 17%). Sin embargo, el seguimiento continuo de los pacientes mostró tasas significativas de respuesta y remisión desde los 12 meses (RS: 29%, RM: 14%) hasta los 24 meses (RS: 49%, RM: 26%). Sin embargo, el patrocinador detuvo

el estudio a mitad de camino (90/230 pacientes planificados) debido a la baja probabilidad de cumplir con el criterio de valoración principal establecido antes del estudio.

Un análisis de regresión demostró que la mejora entre 12 y 24 meses en relación con los primeros 12 meses fue atribuible a cambios de estimulación (cambios en los contactos activos y la corriente) que no estaban permitidos según el protocolo del estudio en los primeros 12 meses. Las explicaciones plausibles pero no comprobadas para las tasas de respuesta demoradas pero eventualmente sostenidas se basan en la cronicidad de la enfermedad. En particular, la duración promedio del episodio depresivo actual de estos pacientes fue de 12 años, casi el doble del promedio de estudios publicados anteriormente, lo que plantea la hipótesis comprobable de que la evolución temporal de los efectos antidepresivos clínicamente significativos requiere la consideración de la cronicidad de la enfermedad actual. También se ha postulado el rol de la trayectoria y la orientación del electrodo de ECP.¹⁴ Si bien no hubo diferencias significativas en la ubicación anatómica general de la colocación de los electrodos entre los pacientes, el ángulo de las trayectorias de los electrodos no se controló entre los cirujanos, lo que podría impactar sobre los diferentes haces de fibras blancas afectadas por la estimulación continua.

Rol de los Tractos de Sustancia Blanca: El uso de tractografía para delinear las vías de los tractos de sustancia blanca asociados con la respuesta terapéutica ha ganado un reconocimiento sustancial. Estudios recientes sugieren que la máxima eficacia clínica de la ECP de área subgenual para DRT está directamente correlacionada con los tractos específicos de sustancia blanca afectados en lugar de la ubicación puramente anatómica de la estimulación, como lo definen los puntos de referencia tradicionales de la sustancia gris-blanca.¹⁸

Para definir la combinación y ubicación de tractos de sustancia blanca específicos que median la respuesta clínica óptima en la ECP de área subgenual para DRT, Riva-Posse y colegas realizaron un análisis retrospectivo en su primera cohorte previamente implantada. Utilizando volúmenes de activación individuales y tractografía probabilística, revelaron que la respuesta clínica a la ECP de área subgenual estaba mediada por un impacto directo en una combinación de cuatro haces de fibras que pasaban a través de dicha región.⁴⁰ Los respondedores compartieron un mapa común de fibras estimuladas, conocido como "prototipo de conectoma" (Fig. 2 y 3), que incluía el fórceps menor y el fascículo uncinado (proyectados al mPFC), el haz del cíngulo (proyectado hacia la corteza cingulada dorsal y rostral) y las fibras fronto-estriatales subcorticales (proyectadas hacia el cuerpo estriado ventral, el putamen, el hipotálamo y la región anterior del tálamo). Basándose en estos resultados retrospectivos, Riva-Posse et al. buscaron probar la utilidad de un mapa de tractografía individualizado basado en el "prototipo de conectoma" grupal de respondedores anteriores para identificar prospectivamente el objetivo quirúrgico de la ECP del área subgenual en una nueva cohorte (N=11).

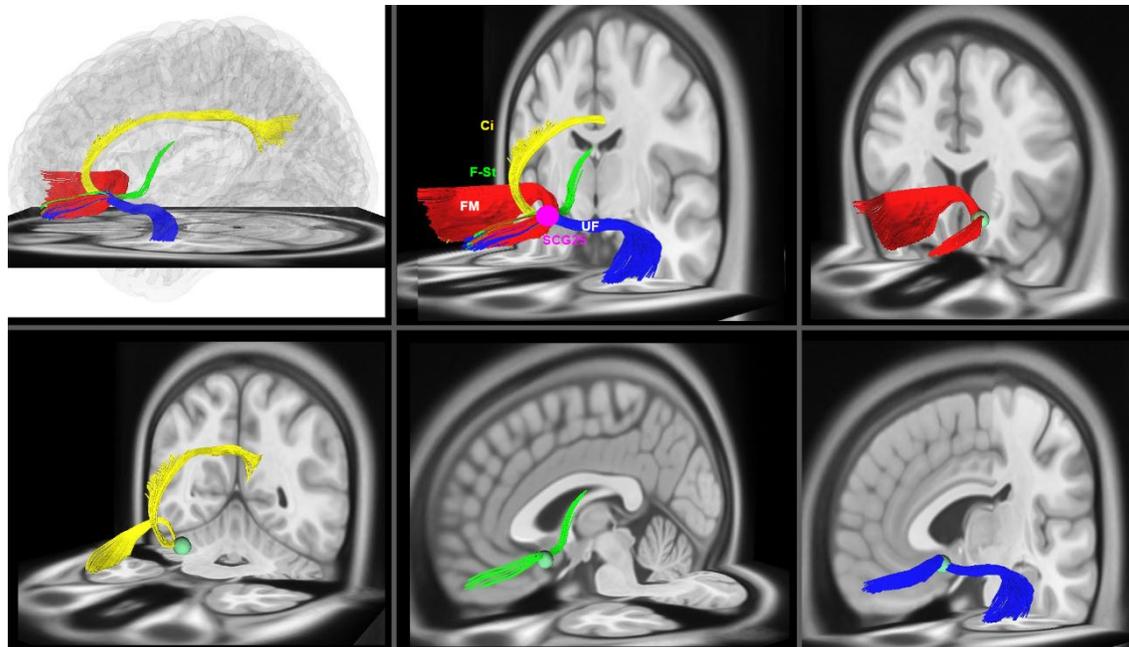


Figura 2. Prototipo de conectoma utilizado para la selección de objetivos basada en la conectividad estructural. Se ilustran los cuatro haces de fibras necesarios, a saber, fórceps menor, fascículo uncinado, haz del cíngulo y fibras fronto-estriatales, basados en las fibras comunes afectadas por los respondedores a la ECP en Holtzheimer et al. (2012). **CB**, haz del cíngulo; **FM**, fórceps menor; **F-St**, fibras fronto-estriatales; **SCC**, cíngulo subcalloso; **UF**, fascículo uncinado, **SCG25**, Área Subgenual.

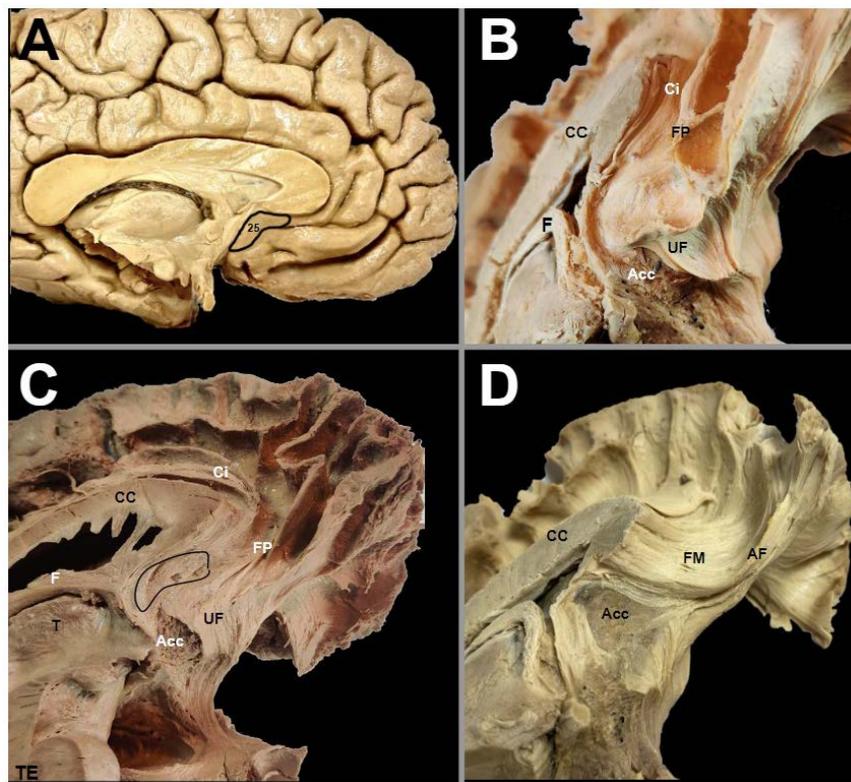


Figura 3. Disecciones cadavéricas de fibras blancas ilustrando el prototipo de conectoma utilizado para la selección de objetivos basada en la conectividad estructural. Se objetivan los cuatro haces de fibras necesarios, a saber, fórceps menor, fascículo uncinado, haz del cíngulo y fibras fronto-estriatales, basados en las fibras comunes afectadas por los respondedores a la ECP en Holtzheimer et al. (2012). **Ci**, haz del cíngulo; **FM**, fórceps menor; **AF**, fibras fronto-estriatales; **UF**, fascículo uncinado, **BA25**, Área Subgenual.

Protocolo Quirúrgico para la Colocación de Electrodo Basados en Conectomas de Sustancia Blanca: La selección prospectiva de targets específicos del paciente se realiza mediante tractografía determinista en la semana previa a la cirugía. La selección del target/objetivo basada en la conectividad estructural se realiza en cada paciente mediante tractografía determinista en la semana previa a la cirugía. El objetivo se define en la exploración MRI-DTI de cada paciente para impactar el modelo predefinido de sustancia blanca de 4 haces: fascículo uncinado, fórceps menor, haz del cíngulo y fibras frontoestriales.

Procedimiento Quirúrgico: La tractografía combinada y las imágenes anatómicas guiarán la localización estándar de la punta del electrodo de ECP y su trayectoria utilizando una estación de trabajo de planificación quirúrgica. Se insertan y se fijan electrodos de ECP bilaterales, cada uno con cuatro contactos y con el paciente despierto y alerta para las pruebas iniciadas a partir de entonces. La colocación del generador de impulsos (IPG) y los cables extensores se realizará bajo anestesia general después de completar las pruebas intraoperatorias.

Análisis Posquirúrgico: La selección final de un único contacto derecho e izquierdo para la estimulación crónica en cada sujeto se realiza comparando el mapa de tractografía probabilística posoperatoria con el mapa de tractografía determinista prequirúrgico y confirmando una coincidencia en la inclusión prevista de los cuatro haces de materia blanca. *Rol de los Parámetros de Estimulación:* Los estudios de ECP de área subgenual para DRT utilizan una frecuencia fija (130 Hz) y un ancho de pulso (90 μ s). Tres estudios se diseñaron específicamente para probar los efectos de diferentes parámetros de estimulación.^{20,21} El primer estudio probó diferentes frecuencias de estimulación (0-185 Hz) y diferentes anchos de pulso (0-450 μ s) en 4 pacientes. No se encontró ningún efecto de la frecuencia, pero la estimulación con anchos de pulso más largos (270-450 μ s) redujo la depresión y maximizó el estado de ánimo feliz, aunque los efectos secundarios de ansiedad e insomnio también se asociaron con anchos de pulso más largos.

Estimulación Bilateral vs. Unilateral: Hay indicios de que la fisiopatología de la depresión es asimétrica entre los hemisferios y la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) del lado izquierdo puede ser más eficaz para la depresión que la EMTr bilateral.²³ Dos estudios informan sobre el efecto de la ECP de área subgenual unilateral versus bilateral.^{22,24} En un estudio con 5 pacientes, 3 de ellos tuvieron efectos antidepressivos solo con la ECP unilateral izquierda, mientras que la ECP unilateral derecha no fue efectiva.²² Los otros 2 pacientes tuvieron algunos beneficios con la estimulación izquierda o derecha. Aunque este estudio puede sugerir efectos antidepressivos más fuertes de la ECP del área subgenual izquierda, otro estudio en un paciente

informa la remisión de la depresión con estimulación del lado derecho pero no con estimulación izquierda o bilateral.²⁴ Un análisis DTI en este paciente mostró que solo el objetivo efectivo del lado derecho tenía conexiones con la OFC medial derecha e izquierda, lo que sugiere que la estimulación efectiva aún puede requerir la participación del circuito bilateral.

Función Neurocognitiva como Predictor de Respuesta en ECP de Área Subgenual para DRT: Los déficits cognitivos están presentes en la mayoría de los pacientes con TDM²⁵ y estos déficits no necesariamente se revierten con los fármacos antidepressivos.²⁶⁻²⁸ En primera instancia, para abordar las preocupaciones de que la neurocirugía pueda empeorar o crear nuevos déficits cognitivos, es importante medir los efectos de la ECP en la cognición y en segunda instancia explorar los índices cognitivos como posibles predictores de la respuesta de la ECP.

En el último y más extenso metaanálisis del efecto de la ECP sobre el funcionamiento cognitivo en DRT, no se encontró deterioro cognitivo después de 6 a 18 meses de ECP, proponiéndola como un tratamiento seguro para la DRT.²⁹ Además, este análisis mostró efectos positivos significativos después de 6 a 18 meses de ECP en los dominios cognitivos de la memoria verbal, la memoria visual y el funcionamiento ejecutivo. Por otra parte, en varios de los estudios analizados no se encontró correlación entre la mejora cognitiva y la mejora de los síntomas,^{25,30-31} lo que podría sugerir que la mejora cognitiva es un efecto directo de la ECP en parte independiente de la mejora de los síntomas.

Los efectos sobre la cognición de la ECP específicamente en el ASG se han evaluado en cuatro estudios longitudinales, aunque ninguno ha evaluado las medidas neurocognitivas basales como moderadores o predictores de la respuesta o la falta de respuesta a la ECP.^{13,32,33} Moreines et al.³⁴ informaron que los pacientes con DRT (mezcla de unipolar y bipolar) tuvieron un rendimiento más pobre que los controles sanos en tareas de velocidad de procesamiento al inicio del estudio, pero después de recibir tratamiento con ECP del ASG no hubo deterioro de la función neuropsicológica y de hecho mejoraron la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva después de 6 meses. McInerney et al.³² realizaron un análisis de la función neurocognitiva en 20 pacientes implantados en el ASG para DRT, con el objetivo de identificar predictores cognitivos de referencia de la respuesta al tratamiento de la ECP de área subgenual para DRT unipolar y comparar el rendimiento neurocognitivo antes y 12 meses después de la ECP. Se reporta en este estudio deterioro basal en velocidad de procesamiento de información/velocidad de atención y funcionamiento ejecutivo. La prueba t pareada reveló mejoras significativas ($p < 0.05$) en la función ejecutiva y se acercó a una mejora significativa en la memoria verbal ($p < 0.06$) luego de 12 meses de estimulación. La única variable neuropsicológica asociada con el cambio en la puntuación HRSD-17 durante el periodo de 12 meses fue la fluidez verbal, de modo que la mejora en la fluidez verbal se asoció

con un cambio mayor en la calificación de depresión.

Diferencias entre Respondedores y No Respondedores en las Pruebas Neuropsicológicas: En el estudio reportado por McInerney et al.³⁴ la Finger Tapping Test de la mano dominante y los errores totales de WCST predijeron la respuesta al tratamiento con un alto grado de precisión, lo que sugiere que la velocidad psicomotora puede ser un predictor independiente de la respuesta al tratamiento y un biomarcador potencial para evaluar el resultado previo al tratamiento. Estos modelos refuerzan la hipótesis de que es posible predecir la respuesta al tratamiento con ECP y que las puntuaciones de errores totales de WCST y Finger Tapping Test pueden desempeñar un papel informativo. Es muy poca la evidencia disponible sobre el rol de la ECP de ASG sobre la esfera neurocognitiva, se planea profundizar en este área en el presente protocolo de investigación.

Biomarcadores en ECP de Área Subgenual para DRT: Dinámica Electrofisiológica del ASG durante la ECP Crónica: Recientemente se publicó en Nature el artículo del grupo de Helen Mayberg,³⁵ donde presentan un biomarcador cerebral mediante un análisis multimodal basado en los potenciales de campo locales (LFP, por sus siglas en inglés) adquiridos a una frecuencia de muestreo de 422 Hz utilizando el sistema Medtronic Activa PC + S51 (Medtronic Activa PC + S 8180 Sensing Software) realizando un registro diferencial de los contactos de los electrodos a cada lado del contacto de estimulación. Mediante el análisis de estos registros se desarrolló un biomarcador electrofisiológico para pacientes con depresión resistente al tratamiento que reciben estimulación cerebral profunda en el área del cíngulo subcalloso. Este biomarcador distingue entre estados depresivos y periodos de angustia normal usando datos de recuperación de la depresión (Hamilton scale) y técnicas avanzadas como la electrofisiología, la monitorización a largo plazo y la inteligencia artificial. Identifica con precisión los estados depresivos y de recuperación, predice recaídas y muestra adaptaciones neuronales. Además, revela diferencias estructurales y funcionales relacionadas con la gravedad inicial de la enfermedad y el tiempo de respuesta a la ECP. Estos resultados, si bien todavía necesitan mayor número de pacientes para demostrar su validez, respaldan la gestión personalizada de la depresión y sugieren la posibilidad de contar con biomarcadores confiables que ayuden a predecir la respuesta al tratamiento e incluso predecir recaídas.

Actualmente el prototipo de generador de impulso utilizado por el grupo de Mayberg (Medtronic Activa PC + S51) no se encuentra disponible, pero sí su versión comercial el Medtronic Percept PC que es el primer sistema para ECP con la posibilidad de detectar los LFP durante la estimulación. Este dispositivo no tiene la posibilidad de censar todas las bandas de manera continua como el prototipo que lo precedió, sino que permite registrar únicamente una banda de manera continua y todas las bandas solamente durante la sesión de programación en laboratorio o mediante capturas disparadas

por el paciente ante distintos estímulos (por ej., sentimiento de angustia, sentimiento de motivación o alegría). Esto abre la oportunidad de desarrollar un nuevo sistema de análisis de datos para intentar reproducir el biomarcador ya nombrado con el nuevo dispositivo disponible en el mercado.

Desarrollo de Biomarcadores mediante Estudio de Resonancia Magnética Funcional (resting state):

Los estudios experimentales en curso sobre ECP de área subgenual para DRT muestran una línea de tiempo diferencial de efectos conductuales con cambios rápidos después de la estimulación inicial y cambios tanto tempranos como retrasados en el transcurso de la estimulación crónica.

Paralelamente, los estudios de neuroimagen más amplios han descubierto que el cerebro humano puede organizarse en redes de conectividad intrínseca o “intrinsic connectivity networks” (ICN) de gran escala y topográficamente limitadas.^{36,37} Utilizando estos modelos bien validados, los estudios de imágenes por resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) de pacientes deprimidos han informado anomalías en varios de estos ICN, en particular la red neuronal por defecto o “Default Mode Network” (DMN), la red de control ejecutivo (ECN, por sus siglas en inglés) o red frontoparietal “fronto parietal network” (FPN), la red de atención ventral o “salience network” (SN) y la red afectiva o “affective network” (AN).³⁸

A la fecha, solo unos pocos estudios han investigado los mecanismos neuronales subyacentes a la estimulación cerebral profunda en la depresión y los informes publicados anteriormente se centran en los cambios de vóxeles en lugar de los de red. En un estudio recientemente publicado por el grupo de Helen Mayberg³⁹ se examinó los cambios longitudinales en el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en estado de reposo en las redes de conectividad intrínseca con ECP de ASG para DRT en 22 pacientes durante 6 meses. Se evidenció que la ECP de ASG tuvo efectos significativos específicos del tiempo en la red de atención ventral y la red neuronal por defecto (Figura 1). El FSCr en SN y DMN disminuyó después de la cirugía, pero los respondedores y los no respondedores divergieron a partir de entonces con un aumento neto en la actividad de DMN en los respondedores con estimulación crónica (Figura 2). Este efecto bimodal en pacientes respondedores, donde primero (1 mes) se vio una disminución en la actividad de DMN con un posterior aumento de su actividad en la estimulación crónica (6 meses) podría correlacionarse con la respuesta también bimodal observada en los registros electrofisiológicos de la banda beta. Además, el FSCr en la DMN se correlacionó de manera significativa con la gravedad de la depresión medida por HDRS. Estos datos proporcionan evidencia novedosa de efectos plásticos continuos en la DMN que pueden proporcionar biomarcadores futuros para rastrear la mejora clínica con el tratamiento continuo.

Eventos Adversos: Se informaron un total de 481 eventos adversos (EA) en estudios dirigidos al SCC. Los EAG más comunes asociados con la cirugía fueron infección transitoria,

convulsiones y dolor postoperatorio. Los eventos adversos relacionados con el dispositivo más comunes incluyen dolor o malestar alrededor del generador de impulsos interno (IPG) o los cables de extensión, rotura o desprendimiento de la extensión/electrodo. Los eventos adversos relacionados con la estimulación informados con mayor frecuencia fueron aumento de la depresión o ansiedad, o alteraciones del sueño. Los EAG relacionados con la estimulación fueron en su mayoría transitorios o pudieron resolverse mediante el ajuste de parámetros. Después de la ECP de SCC ha habido 12 intentos de suicidio y 6 suicidios.

Al día de la fecha, el giro cingulado subgenual (GCS) o área subgenual (Cg25) ha sido el target más común utilizado para la DRT con una N total acumulada de 216 pacientes, con tasas de respuesta (TRta) en promedio del 51% y tasas de remisión (TRem) del 31.5%, aunque las últimas series utilizando abordajes de planeamiento guiada por tractografía llegaron a tener TRta: 81.9%, TRem: 54.5% a los 12 meses (Riva Posse 2018). Un mayor desarrollo de este tratamiento implicará confirmar su eficacia e identificar formas de optimizar su uso. En este estudio pretendemos probar la seguridad y eficacia de la ECP crónica del GCS como tratamiento para la DRT utilizando los más novedosos protocolos presentados en la literatura.

Discusión

Interpretación de Resultados

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que la estimulación cerebral profunda del área subgenual es una intervención prometedora para la depresión resistente al tratamiento. La tasa de respuesta general del 56% y la tasa de remisión del 35% indican una eficacia considerable, especialmente en una población de pacientes que han agotado otras opciones de tratamiento. Es importante destacar que los estudios revisados varían en diseño, tamaño de muestra y parámetros de estimulación, lo que puede contribuir a la variabilidad en los resultados observados.

Factores Predictivos de Éxito

El uso de tractografía para guiar la colocación de electrodos ha demostrado mejorar significativamente las tasas de respuesta y remisión. Estudios recientes han indicado que la máxima eficacia clínica de la ECP del SCC está directamente correlacionada con los tractos específicos de sustancia blanca afectados. Este enfoque de orientación basado en conectomas ha mejorado las tasas de respuesta de manera considerable, como se observó en los estudios de Riva-Posse et al. (2018).

Rol de los Haces de Sustancia Blanca

El uso de tractografía para delinear las vías de los tractos de sustancia blanca asociados con la respuesta terapéutica ha ganado un reconocimiento sustancial. Estudios recientes sugieren que la máxima eficacia clínica de la ECP de área subgenual para DRT está directamente correlacionada con los tractos específicos de sustancia blanca afectados en lugar de

la ubicación puramente anatómica de la estimulación como lo definen los puntos de referencia tradicionales de la sustancia gris-blanca.¹⁸

Para definir la combinación y ubicación de tractos de sustancia blanca específicos que median la respuesta clínica óptima en la ECP de área subgenual para DRT, Riva Posse y colegas realizaron un análisis retrospectivo en su primera cohorte previamente implantada.⁴⁰ Utilizando volúmenes de activación individuales y tractografía probabilística, revelaron que la respuesta clínica a la ECP de área subgenual estaba mediada por un impacto directo en una combinación de cuatro haces de fibras que pasaban a través de dicha región. Los respondedores compartieron un mapa común de fibras estimuladas que incluían el fórceps menor y el fascículo uncinado (que se proyecta al mPFC), el haz del cíngulo (que se proyecta hacia la corteza cingulada dorsal y rostral) y fibras frontoestriatales subcorticales (que se proyectan hacia el cuerpo estriado ventral, el putamen, el hipotálamo y la región anterior del tálamo). En base a estos resultados retrospectivos, Riva Posse et al. buscaron probar la utilidad de utilizar un mapa de tractografía individualizado basado en el "prototipo de conectoma" grupal de respondedores anteriores para identificar prospectivamente el objetivo quirúrgico de ECP de área subgenual en una nueva cohorte (cohorte n°2) (N=11).¹⁸ En este estudio abierto, los contactos para estimulación crónica se seleccionaron haciendo coincidir un mapa de tractografía determinista preoperatoria con un mapa de tractografía probabilística posoperatoria para cada sujeto. Cuando a todos los pacientes se les activaron contactos bilaterales que coincidían con el "prototipo de conectoma" de cuatro haces de fibras, se observaron tasas de respuesta y remisión significativas a los 6 meses (RS: 72,7%, RM: 54,5%) y a los 12 meses (RS: 81,9%, RM: 54,5%). El método de orientación basado en conectomas mejoró la tasa de respuesta del 41,2% (Cohorte 1: orientación basada en la anatomía) al 81,9% (Cohorte 2: orientación basada en los tractos de sustancia blanca). Por último, los resultados reportados de la Cohorte n°3 de este mismo grupo presentaron un 90% de respuesta y un 70% de remisión.³⁵ En esta última cohorte se utilizó una nueva herramienta de software (StimVision) que permite fusionar las RMNs con DTI preoperatorias con la Tomografía Computarizada (TC) realizada con el marco estereotáctico, permitiendo de esta manera modelar las trayectorias de los electrodos minimizando así los errores causados por la mala colocación de los cables y los ángulos amplios (es decir, ángulo de anillo y arco) de la trayectoria del cable. Por lo tanto, la eficacia clínica de la ECP de SCC aumentó alrededor del 40% con el método de focalización basado en conectomas.

Estos resultados respaldan la utilidad de un modelo de tractografía probabilística grupal para la tractografía determinista, individualizada y específica del paciente, con el potencial de mejorar sustancialmente los resultados.

Seguridad

En términos de seguridad, los eventos adversos reportados

fueron generalmente transitorios o manejables mediante ajustes en los parámetros de estimulación. Sin embargo, se informaron 12 intentos de suicidio y 6 suicidios, lo que destaca la necesidad de un monitoreo cercano y continuo de los pacientes que reciben ECP. La alta tasa de eventos adversos relacionados con el dispositivo, como infecciones y malestar alrededor del generador de impulsos, sugiere que hay espacio para mejorar los aspectos técnicos del procedimiento.

Limitaciones

Las principales limitaciones de esta revisión incluyen la variabilidad en el diseño de los estudios y los parámetros de estimulación utilizados, lo que dificulta la comparación directa de los resultados. Además, la mayoría de los estudios incluidos fueron abiertos, lo que puede introducir sesgos de observación. Aunque algunos ensayos controlados aleatorios proporcionan evidencia de alta calidad, se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos en estudios con mayor rigor metodológico.

Implicaciones para la Práctica Clínica y la Investigación Futura

La ECP del SCC podría convertirse en una opción de tratamiento viable para pacientes con DRT que no responden a otros tratamientos. La identificación de biomarcadores predictivos de respuesta, como los potenciales de campo local y los cambios en la conectividad de redes neuronales, podría mejorar la selección de pacientes y la personalización del tratamiento. La investigación futura debería centrarse en la optimización de los parámetros de estimulación y la validación de estos biomarcadores en estudios de mayor tamaño y longitud.

Conclusiones

La ECP del área subgenual representa una intervención eficaz y segura para la DRT, especialmente cuando se emplean técnicas avanzadas de orientación basadas en conectomas. Aunque se necesitan estudios adicionales para optimizar los parámetros de estimulación y validar biomarcadores predictivos de respuesta, los resultados actuales son prometedores y sugieren que la ECP puede ofrecer una opción terapéutica valiosa para los pacientes con depresión resistente al tratamiento.

Agradecimientos

Facundo Villamil es el autor de las disecciones cadavéricas presentes en la Figura 3 y en conjunto con Melanie Catena Baudo de la creación de la ilustración médica mostrada en la Figura 2. Su trabajo fue fundamental para el desarrollo de las ilustraciones anatómicas detalladas presentadas en este estudio.

Bibliografía

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–1858.
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:334–41.
3. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *AJP*. 2014;171:453–62.
4. Geneva: World Health Organization. *Mental Health Atlas 2017*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514019>
5. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *AJP*. 2000;157:1925–32
6. Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety*. 2018;35:468–80.
7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *AJP*. 2006;163:1905–17.
8. 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.
9. Wu Y, Mo J, Sui L, Zhang J, Hu W, Zhang C, et al. Deep brain stimulation in treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis on efficacy and safety. *Front Neurosci*. 2021;15:655412.
10. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):461–7.
11. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):502–10.
12. Puigdemont D, Perez-Egea R, Portella MJ, Molet J, de Diego Adelino J, Gironell A, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(1):121–33.
13. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(2):150–8.

14. Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH, Taylor SF, Whitworth LA, McClintock S, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(11):839–49.
15. Aibar-Duran JA, Rodriguez Rodriguez R, de Diego Adelino FJ, Portella MJ, Alvarez-Holzappel MJ, Martin Blanco A, et al. Long-term results of deep brain stimulation for treatment-resistant depression: outcome analysis and correlation with lead position and electrical parameters. *Neurosurgery*. 2022;90(1):72–80.
16. Puigdemont D, Portella M, Perez-Egea R, Molet J, Gironell A, de Diego-Adelino J, 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(4):224–31.
17. Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, Kolivakis TT, Debonnel G, Sadikot AF, Lam RW, Howard AK, Ilcewicz-Klimek M, Honey CR, Mayberg HS. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg*. 2012 Feb;116(2):315–22.
18. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, Crowell AL, Garlow SJ, Rajendra JK, et al. A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):843–9.
19. Eitan R, Fontaine D, Benoit M, Giordana C, Darmon N, Israel Z, et al. One year double blind study of high vs low frequency subcallosal cingulate stimulation for depression. *J Psychiatr Res*. 2018;96:124–34.
20. Ramasubbu R, Anderson S, Hafenden A, Chavda S, Kiss ZH. Double-blind optimization of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(5):325–32.
21. Ramasubbu R, Clark DL, Golding S, Dobson KS, Mackie A, Hafenden A, et al. Long versus short pulse width subcallosal cingulate stimulation for treatment-resistant depression: a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):29–40.
22. Susan K, Conroy SM, Mary E. Kelley, Megan M. Filkowski, Ryan M. Trimble, Megan E. Pirtle, Ashley Maher, Sarah DreyerOren, Wilder Doucette, Robert M. Roth, Joshua P. Aronson, David W. Roberts, Ki Sueng Choi, Helen S. Mayberg, Paul E. Holtzheimer. Left versus right subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Personalized Med Psychiatry*. 2021;25–26
23. Aaronson ST, Carpenter LL, Hutton TM, Kraus S, Mina M, Pages K, et al. Comparison of clinical outcomes with left unilateral and sequential bilateral transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of major depressive disorder in a large patient registry. *Brain Stimul*. 2022.
24. Guinjoan SM, Mayberg HS, Costanzo EY, Fahrer RD, Tenca E, Antico J, et al. Asymmetrical contribution of brain structures to treatment-resistant depression as illustrated by effects of right subgenual cingulum stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(3):265–77.
25. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress. Anxiety* 30, 515–527. doi: 10.1002/da.22063
26. Biringe E, Mykletun A, Sundet K, Kroken R, Stordal KI, and Lund A. (2007). A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 29, 879–891. doi:10.1080/13803390601147686.
27. Baune BT, Miller R, McAfoose J, et al. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res*. 2010;176: 183–189.
28. Godard J, Baruch P, Grondin S, and Lafleur M F. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study. *Psychiatry Res*. 2012;196,145–153. doi:10.1016/j.psychres.2011.09.013
29. Runia N, Mol GJJ, Hillenius T, Hassanzadeh Z, Denys DAJP, Bergfeld IO. Effects of deep brain stimulation on cognitive functioning in treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. Published online September 20, 2023. doi:10.1038/s41380-023-02262-1
30. Grubert C, Hurlemann R, Bewernick BH, Kayser S, Hadrysiewicz B, Axmacher N, et al. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:516–27.
31. Kubu CS, Brelje T, Butters MA, Deckersbach T, Malloy P, Moberg P, et al. Cognitive outcome after ventral capsule/ventral striatum stimulation for treatment-resistant major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88:262.
32. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, and Kennedy S H. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2008; 196, 405–410. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181710927
33. Merkl A, Schneider GH, Schönecker T, Aust S, Kühl KP, Kupsch A, et al. Antidepressant effects after short-term and chronic stimulation of the subgenual cingulate gyrus in treatment-resistant depression. *Exp. Neurol*. 2013;249, 160–168. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017
34. Moreines JL, McClintock SM, Kelley ME, Holtzheimer PE, and Mayberg HS. Neuropsychological function before and after subcallosal cingulate deep brain stimulation in patients with treatment-resistant

- depression. *Depress. Anxiety*. 2014 31, 690–698. doi: 10.1002/da.22263
35. Alagapan S, Choi KS, Heisig S, et al. Cingulate dynamics track depression recovery with deep brain stimulation. *Nature*.2023;622(7981):130-138. doi:10.1038/s41586023-06541-3
36. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106:1125–65.
37. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:13040–5.
38. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:603–11
39. Cha J, Rajendra JJ, McGrath C, et al. Whole Brain Network effects of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Preprint. *Res Sq*. 2023;rs.3.rs-3025802. Published 2023 Jun 14. doi:10.21203/rs.3.rs-3025802/v1
40. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre CC, Gross RE, Chaturvedi A, Crowell AL, Garlow SJ, Rajendra JK, Mayberg HS. Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*.2014;76(12):963-9. doi:10.1016/j.biopsych.2014.03.029.