

Schwerste Therapieresistenz bei Depression und Zwang – Was bringt die tiefe Hirnstimulation?

Neben der inzwischen regelhaften und sehr erfolgreichen Behandlung der motorischen Symptome von Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson mit tiefer Hirnstimulation (THS) (1) besteht ein grosses Interesse daran, diese Behandlungsmethode auf psychiatrische Krankheitsbilder auszuweiten. In diesem Artikel wird der aktuelle Forschungsstand bezüglich der THS zur Behandlung von Depressionen und Zwangserkrankungen beleuchtet.



Dora Meyer



Hannah Kilian



Eva Beiner



Thomas Schläpfer

von Dora Meyer¹, Hannah Kilian¹, Eva Beiner¹
und Thomas Schläpfer^{1,2}

Die THS beschreibt ein invasives Verfahren, bei dem durch einen neurochirurgischen Eingriff Elektroden bilateral in einer zuvor definierten Zielregion des Gehirns implantiert werden. Diese Elektroden sind über ein Verbindungskabel mit einem Generator verbunden, der subkutan in der Region des Schlüsselbeins implantiert wird. Dieser batteriebetriebene Generator sendet dauerhaft hochfrequent elektrische Impulse an die Elektroden, wodurch die Hirnregion, in der die Elektroden platziert worden sind, sowie ein Teil des umliegenden Gewebes lokal stimuliert und dadurch moduliert werden (2, 3). In *Abbildung 1* ist das Stimulationssystem schematisch abgebildet. Die THS wird in der Regel erst dann als Behandlungsmethode in Betracht gezogen, wenn medikamentöse Therapien keinen Erfolg mehr aufweisen.

THS bei Depression

Etwa 4,4 Prozent der globalen Population erfüllte im Jahr 2015 die Diagnosekriterien für eine Depression. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei etwa 20 Prozent (4). Damit gehören Depressionen neben Angststörungen zu den weltweit am häufigsten auftretenden psychiatrischen Erkrankungen (5). Die Leitsymptome umfassen eine niedergedrückte, depressive Stimmung, den Verlust von

Freude und Interesse an zuvor angenehmen Aktivitäten und die Reduktion des Antriebs (ICD F32 [6], DSM [7]). Im Regelfall lassen sich Depressionen sehr gut mit Psychotherapie, Psychopharmaka und bei schwereren Verläufen mit Elektrokonvulsionstherapie (EKT) behandeln (8). Es gibt jedoch eine Gruppe von erkrankten Personen, bei der mit Standardtherapien keine Remission erzielt werden kann. Dies betrifft etwa 30 Prozent der Patienten (9, 10), welche als therapieresistent beschrieben werden (11). Etwa seit dem Jahr 2000 wird die THS als experimentelle Behandlungsmethode für diese Patientengruppe erforscht.

Auf Grundlage intensiver bildgebender Forschung und auf Basis von Läsionsstudien wurden biologische Depressionsmodelle entwickelt, die Depressionen mit Dysfunktionen relevanter zerebraler Netzwerke assoziieren (12–14). Als erstes Zielgebiet für THS bei Depression wurde der subgenuale zinguläre Kortex (sACC, Cg 25) gewählt (15), dem im limbisch-kortikalen Modell der Depression eine zentrale Rolle zugeschrieben wird (12). Die Forschung der letzten Jahre stützt die Hypothese, dass Depressionen mit einem dysfunktionalen Belohnungssystem assoziiert sind und sich Strukturen dieses Systems entsprechend als Zielpunkte für die THS eignen könnten (Überblick bei Schläpfer et al. [16]). Auf Grundlage dieser Überlegungen wurden der Nucleus accumbens (NAcc) und insbesondere der superolaterale Strang des medialen Vorderhirnbündels (slMFB) als Zielregionen für die THS bei Depression eruiert (16). Beim medialen Vorderhirnbündel (MFB) handelt es sich um eine Faserbahn, die unter anderem die Area Tegmentalis Ventralis (VTA) mit dem anterioren Schenkel der Capsula Interna (ALIC) und dem NAcc verbindet und sich bis in den Frontallappen erstreckt. Sie weist somit anatomische und funktionelle Verknüpfungen zu bisherigen Zielregionen auf (17, 18). Bereits drei Pilotstudien

¹ Abteilung für Interventionelle Biologische Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland.

² Departments of Psychiatry and Mental Health, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA.

mit insgesamt 28 schwer depressiven Patienten konnten erste Erfolge der tiefen Hirnstimulation des sIMFB zeigen (19–22). Über die Hälfte wies bereits innerhalb weniger Tage deutliche antidepressive Effekte auf (19, 21, 22), die sich über mindestens 4 Jahre stabil zeigten (20). Über unterschiedliche Stimulationsziele hinweg zeigte sich in einer Metaanalyse eine signifikant höhere Ansprechrate bei aktiver Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation und eine deutlichere Reduktion der depressiven Symptomatik bei Beurteilung mit der Hamilton-Depression-Rating-Scale (HDRS) und der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (23). Aufgrund der kleinen Stichproben, zum Teil fehlender Gruppenunterschiede, teilweise unzureichender Kontrollgruppen und Verblindung müssen diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden (23). Im Oktober 2018 startete daher eine neue gross angelegte (n = 47), Sham-kontrollierte Studie mit doppelblindem Design, um die Wirksamkeit und Sicherheit der tiefen Hirnstimulation des sIMFB bei Depression weiter zu untersuchen (FORESEE III: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03653858).

Die in bisherigen Studien untersuchten Zielgebiete für die Behandlung von Depressionen und Zwangserkrankungen sowie potenzielle zukünftige Zielgebiete für die Behandlung von Depressionen (16, 23–26) sind in Abbildung 2 dargestellt.

THS bei Zwangserkrankung

Anders als für die Behandlung von Depressionen ist für die Behandlung schwerer, therapieresistenter Zwangserkrankungen die THS von der US Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen der humanitären Ausnahmeregelung (HDE)* für seltene Erkrankungen zugelassen (29). Darauf basierend liegt in Europa ausserdem eine vorläufige CE-Zertifizierung vor. Als Stimulationsziel ist dabei der anteriore Schenkel der Capsula Interna (ALIC) vorgesehen (30).

Zwangserkrankungen zeichnen sich durch intrusive, sich ungewollt aufdrängende, unangenehme Zwangsgedanken und/oder -handlungen aus, gegen die zu meist erfolglos versucht wird, Widerstand zu leisten (ICD 10, F42 [6]; DSM-5 [7]). Häufige Zwangsgedanken umfassen zum Beispiel Kontaminationsängste, unangemessene aggressive oder sexuelle Inhalte und das Bedürfnis nach einer bestimmten (An-)Ordnung (31). Betroffene verwenden häufig Stunden auf die Befriedigung der Zwänge und vernachlässigen deshalb soziale Beziehungen, berufliche und/oder schulische Verpflichtungen und sind somit in ihrem alltäglichen Leben massiv beeinträchtigt (31, 32). International wird eine Sechsmonatsprävalenz von 0,7 bis 2,1 Prozent beschrieben (33). Für die Zürcher Kohortenstudie wird ebenfalls eine Einjahresprävalenz von 0,7 Prozent und darüber hinaus eine Lebenszeitprävalenz von 3,5 Prozent angegeben (34). Betroffene leiden zusätzlich häufig an komorbiden psychischen Erkrankungen, insbesondere Angststörungen und affektiven Störungen (35, 36). Rus-

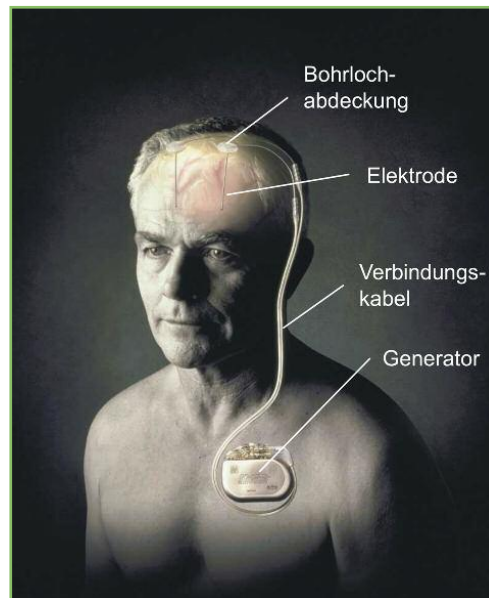


Abbildung 1: Tiefe Hirnstimulation
Bild: Medtronic, entnommen aus Bilderpool BVmed, Beschriftung ergänzt

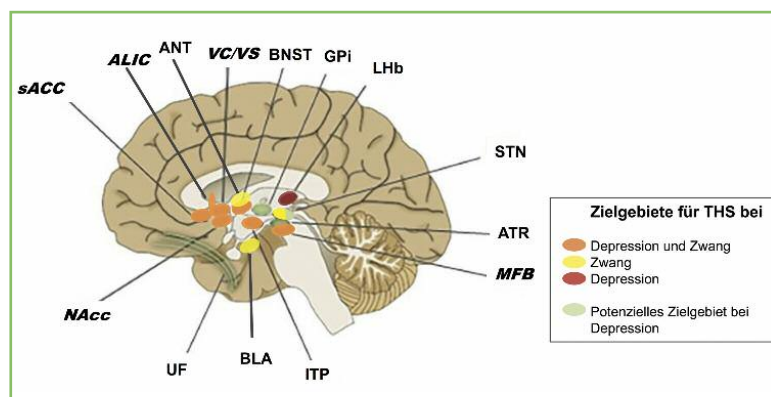


Abbildung 2: Bisherige Zielgebiete der THS bei Depression und Zwangserkrankung sowie mögliche weitere Zielgebiete zur Depressionsbehandlung. Häufiger stimulierte Gebiete sind hervorgehoben.

sACC – subgenualer anteriorer cingulärer Kortex; ALIC – anteriorer Schenkel der Capsula interna; MD/VANT – medialer dorsaler und ventraler anteriorer Nucleus des Thalamus; VC/VS – ventrale Kapsel/ventrales Striatum; BNST – Nuclei striae terminalis (bed nucleus of the stria terminalis); GPi – Globus pallidus pars interna; LHb – laterale Habenula; STN – subthalamischer Nucleus; ATR – anteriore Radatio thalami; MFB – mediales Vorderhirnbündel; IPT – inferiorer Thalamusstiel; BLA – basolaterale Amygdala; UF – Fasciculus unicatus; NAcc – Nucleus accumbens, Abbildung entnommen aus Drobisz und Damborská (24) und modifiziert (Creative Commons user license: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Zielgebiete gemäss (16, 23–26).

cio et al. (35) berichten bei 40,7 Prozent der Betroffenen eine Major Depression und bei 63,3 Prozent das Vorliegen irgendeiner affektiven Störung. Trotz guter Belege für die Wirksamkeit verschiedener Formen von Psychotherapie sowie Medikamenten (SSRI und Clomipramin) wird bei der Behandlung von Zwangserkrankungen selten eine Remission erwirkt (36), und der Anteil an Betroffenen, die nicht ausreichend auf eine Behandlung ansprechen und daher als therapierefraktär eingeschätzt werden, liegt bei 40 bis 60 Prozent (37). Für diese Personen könnte eine Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation indiziert sein. Klassi-

* Die Zulassung durch die FDA im Rahmen der HDE erfolgte nicht auf Basis umfassender Evidenz für die Wirksamkeit der Behandlung, sondern unter der Annahme, dass weniger als 8000 Personen pro Jahr in den USA die Indikation für eine solche Behandlung erfüllen (27), und steht stark in der Kritik (28).

scherweise wird bei der Betrachtung der Pathophysiologie der Zwangserkrankung auf das Modell der kortikostriato-thalamo-kortikalen Schleifen zurückgegriffen (26, 38, 39). Insbesondere neuronale Schleifen, die den orbitofrontalen Kortex (OFC), den anterioren zingulären Kortex (ACC) und das Striatum umfassen, sind bei Zwangserkrankungen anatomisch auffällig. Funktionelle Auffälligkeiten zeigen sich ebenfalls im OFC, ACC und darüber hinaus im Nucleus Caudatus und im anterioren Thalamus (39). Ein detaillierter Überblick ist bei Ahmari und Dougherty (39) und bei Karas et al. (26) zu finden. Ausgehend von diesen komplexen Verschaltungen überrascht es nicht, dass unterschiedliche Zielregionen für eine THS bei Zwangserkrankungen infrage kommen und zurzeit erforscht werden. Dabei lässt sich eine starke Überlappung mit den Zielregionen, die zur Behandlung von Depressionen untersucht werden, feststellen (*Abbildung 2*). Dies lässt sich zum Teil anhand von Läsionsstudien erklären, in denen eine Läsion des gleichen Hirnareals mit einer deutlichen Verbesserung von depressiven Symptomen wie auch von Zwangssymptomen assoziiert werden konnte (Überblick bei Shah et al. [40]). Zusammen mit der häufigen Komorbidität mit depressiven Erkrankungen (35, 36) und dem Ansprechen auf Antidepressiva (36) lässt dies den Schluss zu, dass die bei Depression und Zwangsstörung beteiligten zerebralen Netzwerke einander überschneiden.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit tragen Borders et al. (25) die Ergebnisse bisheriger Studien zur THS bei Zwangserkrankung zusammen und vergleichen die Ergebnisse hinsichtlich einer Veränderung des Gesamtscores in der Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS, [41]), die zur Einschätzung der Krankheitsschwere genutzt wird, unter tiefer Hirnstimulation im Vergleich zum Ausgangswert. In die Übersichtsarbeit gingen dabei Daten von Studien mit insgesamt neun unterschiedlichen Zielregionen ein. Bemerkenswert ist, dass sich über die unterschiedlichen Zielgebiete hinweg ein Rückgang der Zwangssymptomatik zeigt, die eine Bandbreite von 7,9 bis 97,0 Prozent des Y-BOCS-Gesamtscores umfasst.

Wie bereits im Abschnitt zu Depression beschrieben, verknüpft das sIMFB zentrale Strukturen des Belohnungsnetzwerkes. Dabei verbindet es auch Strukturen, die bereits bei der Behandlung von Zwangserkrankungen von Relevanz sind, und bietet sich daher als Zielgebiet für die THS besonders an (42).

Coenen et al. (42) beschreiben 2 Fälle, die von der Stimulation des sIMFB bei Zwangserkrankung profitiert haben. Darüber hinaus wurden im Rahmen einer Fallserie in unserer Abteilung 5 weitere Personen mit THS des sIMFB bei Zwangserkrankungen behandelt und zeigten bereits nach 1 Monat eine Reduktion der Zwangssymptomatik um im Mittel 50 Prozent (erhoben mittels Y-BOCS), wobei nur 1 Person nicht auf die Behandlung ansprach (43).

Aufgrund der bis jetzt relativ geringen Fallzahlen pro Zielregion ist die Berechnung von Metaanalysen für einzelne Zielregionen wenig sinnvoll. In einer Metaanalyse über mehrere Zielgebiete hinweg, die allerdings nicht alle in *Abbildung 2* enthaltenen Zielgebiete umfasst, ergibt sich eine Ansprechrates von 60 Prozent bei einer Gesamtstichprobe von $n = 116$ und einer durchschnittlichen Reduktion des YBOC-Gesamtscores um 45,1 Pro-

zent (44). In Anbetracht der Krankheitsschwere und Therapieresistenz der behandelten Personen ist dieses Ergebnis durchaus beachtlich.

Behandlungssicherheit

Hinsichtlich potenzieller Risiken und Nebenwirkungen der THS kann in der Regel zwischen operationsbezogenen Risiken und stimulationsbezogenen Nebenwirkungen unterschieden werden.

Die häufigste ernst zu nehmende Nebenwirkung im Kontext der Operation besteht in einer Infektion, selten treten Blutungen auf. Neben selteneren Nebenwirkungen treten häufig Schmerzen um die Schnittstelle herum und in Folge der Anästhesie Übelkeit und Heiserkeit auf. Gelegentliche stimulationsbezogene Nebenwirkungen umfassen unter anderem hypomane Symptome, Enthemmung, Veränderung der Libido, erhöhte Ängstlichkeit und Schlafstörungen (23, 44), die in den allermeisten Fällen jedoch vorübergehend sind (23). Kopf-/Nackenschmerzen sowie Hör- und Sehstörungen bleiben in wenigen Fällen längerfristig bestehen. Darüber hinaus werden in einigen Fällen Missempfindungen in Bezug auf das Stimulationssystem, insbesondere das Verbindungskabel, berichtet (23). Obwohl in einzelnen Fällen Wortfindungsstörungen berichtet werden (44), sind im Rahmen neuropsychologischer Testverfahren bisher keine anhaltenden kognitiven Einbußen festgestellt worden (45–48). Eine systematische Untersuchung von Persönlichkeitsdimensionen anhand des Fünf-Faktoren-Modells fand keine Persönlichkeitsveränderungen im Laufe der Depressionsbehandlung mit THS des sIMFB. Es zeigte sich jedoch ein negativer Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Dimension Extraversion (49).

Ausblick

Angesichts der Therapieresistenz und der Schwere der Erkrankung in den Fällen, in denen eine THS durchgeführt wurde, sind die bisherigen Ergebnisse in den Bereichen Depression und Zwangserkrankung durchaus vielversprechend. Allerdings kann bis anhin keine Aussage darüber getroffen werden, welche Zielregion am besten zur Behandlung geeignet ist. Karas et al. (26) schlagen daher bei Zwangserkrankungen ein zentrenübergreifendes Register vor, um demografische Angaben, komorbide Erkrankungen, die genaue Elektrodenpositionierung, Parametersetting sowie Outcome-Masse bündeln und systematisch vergleichen zu können. Dies erscheint auch für den Bereich Depression sinnvoll. Zudem sind weitere kontrollierte, verblindete Studien mit grösseren Fallzahlen notwendig, um eine fundierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieser Behandlung vornehmen zu können. Um zu möglichst aussagekräftigen Ergebnissen und einer breiten Evidenzlage zu gelangen, ist ein standardisiertes Vorgehen bezüglich Studiendesign, Patientenauswahl und Auswahl des Zielgebiets über die durchführenden Zentren hinweg notwendig. Aufgrund des bis anhin beschränkten Wissens bezüglich THS bei psychiatrischen Erkrankungen sollte die Behandlung in spezialisierten Zentren stattfinden. Entsprechende Handlungsleitlinien finden sich bei Nuttin et al. (50). Darüber hinaus ist ein besseres Verständnis der beteiligten pathophysiologischen Prozesse erstre-

benswert, um eine möglichst zielgerichtete Behandlung zu gewährleisten.

Korrespondenzadresse:

Prof. Thomas Schläpfer

Universitätsklinikum Freiburg

Abteilung für Interventionelle Biologische Psychiatrie

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Hauptstrasse 5

D-79104 Freiburg

E-Mail: thomas.schlaepfer@uniklinik-freiburg.de

Literatur:

- Coenen VA, Amtege F, Volkman J & Schläpfer TE: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015, 112(31–32), 519.
- Benabid AL: Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current opinion in neurobiology* 2003, 13(6), 696–706.
- Coenen VA, Sajonz B, Reisert M, Bostroem J, Bewernick B, Urbach H & Mädlar B: Tractography-assisted deep brain stimulation of the superolateral branch of the medial forebrain bundle (slMFB DBS) in major depression. *Neuroimage Clin* 2018; 20, 580–593.
- World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Retrieved from Geneva: World Health Organization.
- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F & Abera SF: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017, 390(10100), 1211–1259.
- Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. (2016). (H. Dilling, W. Mombour, M.H. Schmidt, & E. Schulte-Markwort Eds. 6 ed.). Bern: World Health Organisation, Hogrefe Verlag.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. DSM-5. (2013). (A. P. Association Ed. 5 ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- DGPPN, BÄK, KBV, & AWMF (Eds.). (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung (2. Auflage, Version 5 ed.). Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D & Lebowitz BD: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry* 2006, 163(11), 1905–1917.
- Sinyor M, Schaffer A & Levitt A: The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2010, 55(3), 126–135.
- Fava M: Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2003, 53(8), 649–659.
- Mayberg HS: Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, 9(3), 471–481.
- Russo SJ & Nestler EJ: The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2013, 14(9), 609–625.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ & Monteggia LM: Neurobiology of depression. *Neuron* 2002, 34(1), 13–25.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely H, Seminowicz D, Hamani C & Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005, 45(5), 651–660.
- 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(6), 1303–1314.
- Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, Urbach H & Mädlar B: Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2012, 24(2), 223–236.
- Coenen VA, Schlaepfer TE, Mädlar B & Panksepp J: Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle – implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2011, 35(9), 1971–1981.
- Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädlar B & Coenen VA: Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biological Psychiatry* 2013, 73(12), 1204–1212.
- Bewernick BH, Kayser S, Gippert SM, Switala C, Coenen VA & Schlaepfer TE: Deep brain stimulation to the medial forebrain bundle for depression—long-term outcomes and a novel data analysis strategy. *Brain Stimulation* 2017, 10(3), 664–671.
- Fenoy AJ, Schulz P, Selvar S, Burrows C, Spiker D, Cao B & Soares J: (Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: distinctive responses in resistant depression. *Journal of affective disorders* 2016, 203, 143–151.
- Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, Kilian H, Boström J, Greschus S & Schlaepfer TE: Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. *Neuropsychopharmacology* 2019;44(5):835–836.
- Kisely S, Li A, Warren N & Siskind D: A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depression and anxiety* 2018, 35(5), 468–480.
- Drobisz D & Damborská A: Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behavioural brain research* 2018, 359, 266–273.
- Borders C, Hsu F, Sweidan AJ, Matei ES & Bota RG: Deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: A review of results by anatomical target. *Mental illness* 2018, 10(2).
- Karas P, Lee S, Sheth SA, Jimenez-Shahed J, Goodman W & Viswanathan A: Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder: Evolution of Surgical Stimulation Target Parallels Changing Model of Dysfunctional Brain Circuits. *Frontiers in neuroscience* 2018, 12, 998.
- Humanitarian Device Exemption. (2018). Retrieved from <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/HumanitarianDeviceExemption/default.htm>
- Fins JJ, Mayberg HS, Nuttin B, Kubu CS, Galert T, Sturm V & Schlaepfer TE: Misuse of the FDA's humanitarian device exemption in deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Health Affairs* 2011, 30(2), 302–311.
- Humanitarian Device Exemption (HDE). (2019). Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cdrcs/cfde/hde.cfm?id=H050003>
- Medtronic. (2015). Reclaim DBS Therapy for OCD Indication-specific information for implantable neurostimulators - Information for prescribers addendum. Retrieved from http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/neuro/CONTRIB_250121.pdf
- Markarian Y, Larson MJ, Aldea MA, Baldwin SA, Good D, Berkelson A & McKay D: Multiple pathways to functional impairment in obsessive-compulsive disorder. *Clinical psychology review* 2010, 30(1), 78–88.
- Baxter A, Vos T, Scott K, Ferrari A & Whiteford H: The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychological medicine* 2014, 44(11), 2363–2374.
- Bebbington PE: Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *The British journal of psychiatry* 1998, 173(S35), 2–6.
- Angst J, Gamma A, Endrass J, Goodwin R, Ajdacic V, Eich D, & Rössler W. (2004). Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 254(3), 156–164.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chi WT & Kessler RC: The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry* 2010, 15(1), 53–63.
- Hohagen F, Wahl-Kordon A, Lotz-Rambaldi W & Mücke-Borowski C. (2014). S3-Leitlinie Zwangsstörungen: Springer-Verlag. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038_017l_S3_Zwangsst%C3%B6rungen_2013-abgelaufen.pdf

Merkpunkte:

- Die THS wird derzeit zur Behandlung therapieresistenter psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere Depression und Zwangserkrankung, erforscht.
- Die Behandlung mit THS bei Depression beschränkt sich momentan auf Studien, eine Zulassung durch die Krankenkassen liegt nicht vor.
- Zur Behandlung von Zwangserkrankungen ist die THS zwar zugelassen, die therapeutische Wirksamkeit ist jedoch noch nicht ausreichend empirisch abgesichert, sodass auch hier weitere Studien notwendig sind.
- Sowohl zur Behandlung von Depression als auch von Zwangserkrankungen werden mit der THS bis heute einige unterschiedliche Hirnregionen stimuliert.
- Aufgrund des derzeit begrenzten Wissensstandes sollte die psychiatrische Behandlung mit THS in spezialisierten Zentren erfolgen.
- Beim Design zukünftiger Studien muss standardisiert vorgegangen werden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können und aussagekräftige Metaanalysen zu ermöglichen.

37. Pallanti S & Quercioli L: Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006, 30(3), 400–412.
38. Alexander GE, DeLong MR & Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience* 1986, 9(1), 357–381.
39. Ahmari, S. E., & Dougherty, D. D. (2015). Dissecting OCD circuits: from animal models to targeted treatments. *Depression and anxiety*, 32(8), 550–562.
40. Shah DB, Pesiridou A, Baltuch GH, Malone DA & O'Reardon JP: Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician. *Psychiatry (Edgmont)* 2008, 5(9), 24–33.
41. Goodman W, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C & Charney D: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry* 1989, 46(11), 1006–1011.
42. Coenen VA, Schlaepfer TE, Goll P, Reinacher PC, Voderholzer U, Tebartz van Elst L & Freyer I: The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums* 2017, 22(3), 282–289.
43. Meyer D, Kilian H, Spanier S, Bewernick B, Coenen VA, Domschke K & Schlaepfer TE: ACNP 57th Annual Meeting: Poster Session III, W160, Deep Brain Stimulation of the Medial Forebrain Bundle in OCD: Rapid Improvement of OCD Symptoms and Antidepressant Response. *Neuropsychopharmacology* 2018. doi:10.1038/s41386-018-0268-5
44. Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD & Menchon JM: Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS one* 2015, 10(7):e0133591. doi:10.1371/journal.pone.0133591
45. Grubert C, Hurlmann R, Bewernick BH, Kayser S, Hadrysiewicz B, Axmacher N & Schlaepfer TE: Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: Effects of 12-month stimulation. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011, 12(7), 516–527.
46. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM & Kennedy SH: Neuropsychological Impact of Cg25 Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Preliminary Results Over 12 Months. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2008, 196(5), 405–410.
47. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H & Gybels J: Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003, 107(4), 275–282.
48. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A & Bioulac B: Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive – compulsive disorder and major depression: Case report. *Journal of neurosurgery* 2004, 101(4), 682–686.
49. Bewernick BH, Kilian HM, Schmidt K, Reinfeldt RE, Kayser S, Coenen VA & Schlaepfer TE: Deep brain stimulation of the supero-lateral branch of the medial forebrain bundle does not lead to changes in personality in patients suffering from severe depression. *Psychological medicine* 2018, 48(16), 2684–2692.
50. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriëls L, Galert T & Matthews K: Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, 85(9), 1003–1008.