

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Jessen

Langzeitergebnisse der tiefen Hirnstimulation bei Zwangserkrankung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anna Nina Hansen
aus Viersen

promoviert am 18. Juni 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Kuhn
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Barbe

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

PD Dr. med. Daniel Huys
Dr. rer. medic. T. Schüller
Dr. Sina Kohl
Prof. Dr. med. habil. J. Kuhn

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz zu Symptomstärke, Komorbiditäten sowie allen weiteren Endpunkten und subjektiven Wahrnehmung der Patienten wurde ohne meine Mitarbeit von Herrn PD Dr. Daniel Huys und Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe Neuromodulation psychischer Erkrankungen aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln zur Verfügung gestellt.

Die Implantation der tiefen Hirnstimulation erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Uniklinik Köln unter Leitung von Frau Prof. Dr. V. Visser-Vandewalle.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 16.10.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich auf dem Weg meiner Promotion unterstützt und somit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen beiden Brüdern, die mich während des gesamten Studienverlaufs stets unterstützt und ermutigt haben. Ihr Rückhalt, ihr Verständnis und ihre beständige Zuversicht haben mir die Kraft gegeben, diese Arbeit mit Ausdauer und Engagement zu vollenden.

Ebenso danke ich meinem Großvater, dessen Anteilnahme und Vertrauen in meine Fähigkeiten eine stetige Quelle der Motivation für mich waren.

Meinen Freunden danke ich für die ständige moralische Unterstützung über viele Jahre des Studiums und darüber hinaus. Durch ihren beständigen Zuspruch und ihr Verständnis in arbeitsintensiven Phasen haben sie mir immer wieder neue Energie und Zuversicht geschenkt. Sie haben dazu beigetragen, den langen Weg dieser Arbeit mit Freude und Gelassenheit zu gehen.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn PD Dr. med. habil. Daniel Huys für seine engagierte Betreuung, seine fachliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen, die maßgeblich zur Weiterentwicklung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Jens Kuhn für seine herausragende wissenschaftliche Betreuung, seine fachliche Expertise und präzisen Rückmeldungen. Sie haben wesentlich zur Qualität dieser Arbeit beigetragen.

Allen genannten Personen gilt mein aufrichtiger Dank für die wertvolle Unterstützung, deren Rat und Vertrauen.

Ich widme diese Arbeit der fortwährenden Suche nach Erkenntnis, Verständnis und Empathie im Umgang mit psychischen Erkrankungen, in der Hoffnung, so einen Beitrag zur Anerkennung menschlicher Vielfalt zu leisten.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1. Die Zwangserkrankung	12
2.1.1. Epidemiologie und Definition	12
2.1.2. Pathogenese	13
2.1.3. Symptomatik	17
2.1.4. Diagnostik	19
2.1.5. Komorbiditäten	22
2.1.6. Therapie	23
2.2. Tiefe Hirnstimulation	25
2.2.1. Historie und Indikationen	25
2.2.2. Aufbau des technischen Systems und Implantation	26
2.2.3. Wirkmechanismus	27
2.3. Stand der Forschung, Fragestellungen und Ziel der Arbeit	29
2.3.1. Stand der Forschung	29
2.3.2. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	33
3. MATERIAL UND METHODEN	34
3.1. Patientenkollektiv	34
3.2. Studienaufbau und Studiendesign	35
3.3. Messinstrumente	36
3.3.1. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale - Y-BOCS	37
3.3.2. WHOQOL-BREF - WHO Quality of Life BREF Version	37
3.3.3. GAF - Global Assessment of Functioning Scale	38
3.3.4. BDI-II - Beck Depressions Inventar II	38
3.3.5. UPPS Scale - Urgency Premeditation Perseverance and Sensation Seeking Impulsive Behavior Scale	38
3.3.6. Selbsterstellter Erfassungsbogen	39
3.4. Datenerfassung und statistische Auswertung	40

4. ERGEBNISSE	42
4.1. Erhobene Daten und fehlende Werte	42
4.2. Stichprobe	42
4.3. Nebenwirkungen	46
4.3.1. Nebenwirkungen durch das technische System	46
4.3.2. Nebenwirkungen durch die Stimulation	46
4.4. Persönliche Einschätzung der Patienten	48
4.5. Y-BOCS	52
4.5.1. Letztes Follow-up (T2)	52
4.5.2. Vergleich der Werte im zeitlichen Verlauf	53
4.5.3. Y-BOCS Gesamtscore im zeitlichen Verlauf	54
4.5.4. Therapieresponse im zeitlichen Verlauf	55
4.5.5. Schweregrad der Erkrankung im zeitlichen Verlauf	58
4.5.6. Y-BOCS Subscore „Zwangshandlungen“ im zeitlichen Verlauf	59
4.5.7. Y-BOCS Subscore „Zwangsgedanken“ im zeitlichen Verlauf	60
4.6. BDI - Beck Depressions Inventar II	61
4.7. GAF - Global Assessment of Functioning Scale	63
4.8. UPPS – Urgency Premeditation Perseverance and Sensation Seeking Impulsive Behavior Scale	65
4.9. WHOQOL-BREF	68
4.9.1. Letztes Follow-up	68
4.9.2. Vergleich der WHOQOL-BREF Scores von Respondern und Non-respondern	69
5. DISKUSSION	70
5.1. Diskussion der Ergebnisse	70
5.1.1. Effektivität der THS	70
5.1.2. Sicherheit der Therapie	73
5.1.3. Komorbide Depression	75
5.1.4. Impulsivität	76
5.1.5. Alltägliches Funktionsniveau	78
5.1.6. Lebensqualität und Patientenzufriedenheit	79
5.2. Diskussion der Methoden/ Limitationen	82

6. LITERATURVERZEICHNIS	83
7. ANHANG	91
7.1. Abbildungsverzeichnis	91
7.2. Tabellenverzeichnis	97
8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	109

Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR	Serotonin-transporter-linked promoter region
Abb.	Abbildung
ALIC	Anterior limb of internal capsule
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Diagnostik in der Psychiatrie
ANOVA	Analysis of variance
BDI-II	Beck's Depressions Inventar II
BNST	Bed nucleus of stria terminalis
BOCS	Brief Obsessive-Compulsive Scale
Bspw.	Beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSTC	Cortico-striato-thalamo-cortical
DAT1	Dopamintransporter 1
DRD3	Dopaminrezeptor D3
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
Engl.	englisch
Et al.	et alia
GAF	Global Assessment of functioning
GPI	Globus pallidus internus
GPe	Globus pallidus externus
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
HTR2A	Hydroxytryptamin Rezeptor 2A
ICD-10	International classification of diseases
ID	Identifikationsnummer
MAO-A	Monoaminoxidase A
MFB	Medial forebrain bundle
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NAc	Nucleus accumbens
Ncl.	Nucleus
OCD	Obsessive-compulsive disorder
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SA	Standardabweichung
SCL-90	Symptom Checklist

SA	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STN	Subthalamic nucleus
Tab.	Tabelle
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPPS	Urgency Premeditation Perseverance and Sensation Seeking Impulsive Behaviour Scale
VC/VS	Ventral capsule/ventral striatum
Vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
WHOQOL – BREF	World Health Organisation Quality of Life BREF Version
WHOQOL-100	World Health Organisation Quality of Life
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

In dieser Arbeit wird aus Gründen des vereinfachten Leseflusses das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten werden dabei ausdrücklich inkludiert.

1. Zusammenfassung

Für einen Teil der Patienten mit schwer ausgeprägter Zwangserkrankung, die von konservativen Therapien nicht ausreichend profitieren, kommt die tiefe Hirnstimulation als Behandlungsoption in Frage. Die in den 1980er Jahren entstandene Therapiemethode zeigt in vielen Studien gute Ansprechraten bei geringem Nebenwirkungsprofil innerhalb der ersten Jahre der Anwendung.^{1,2} Zur Langzeittherapie liegen weiterhin nur begrenzt Daten vor, die ebenfalls von einer suffizienten Reduktion der Zwangssymptome sowie der häufigen Komorbiditäten bei vielen Patienten berichten. Um die Sicherheit und Wirksamkeit der Methode auch bei langfristiger Behandlung zu klären, sind weitere Untersuchungen notwendig.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv Daten von insgesamt 53 Patienten mit THS zur Behandlung der therapierefraktären Zwangserkrankung ausgewertet. Die Daten wurden präoperativ (T0), 12 Monate nach Implantation (T1) sowie bei einem variablen Langzeitfollow-up (T2) erhoben. Die maximale Follow-up Zeit betrug 171 Monate (14,25 Jahre). Den primären Endpunkt stellte die Reduktion der Zwangssymptome dar, sekundäre Endpunkte waren die komorbide depressive Symptomatik, die Impulsivität, die Lebensqualität, das allgemeine Funktionsniveau sowie mögliche Nebenwirkungen der Therapie. Ergänzend erfolgte eine subjektive Einschätzung durch die Patienten.

Mit einer Ansprechraten von ungefähr 30% und einer durchschnittlichen Reduktion des Y-BOCS Scores um 22,2% erwies sich die THS in der Langzeitanwendung als effektiv. Die Analyse der Messzeitpunkte zeigte einen signifikanten Unterschied der Zwangsreduktion zwischen den Follow-ups T1 und T2 im präoperativen Vergleich ($p < .001$ bzw. $p = .017$), jedoch nicht zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 ($p = .743$). Die Beobachtungen legten ein rasches Ansprechen innerhalb des ersten Anwendungsjahres der THS mit einem nachfolgenden Plateaueffekt nahe. Responder blieben in der Langzeitanwendung Responder. Patienten, die weniger stark oder gar nicht auf die Therapie ansprachen, wiesen fluktuierende Verläufe auf.

Nebenwirkungen im Rahmen der THS waren vorübergehend sowie reversibel und traten meist bei Batterieerschöpfung oder kurzzeitigem Ausschalten der Stimulation auf. Besonders häufig waren neurologische Symptome (vorübergehende Gedächtnisstörungen, Par-/Dys- oder Hyperästhesien, Wortfindungs- und Schlafstörungen) sowie teilweise eine ausgeprägte Gewichtszunahme zu beobachten.

Komorbid depressive Symptome konnten zwar nicht signifikant ($p > .05$), jedoch intraindividuell erkennbar reduziert werden. Ein Einfluss auf die Impulsivität war in der vorliegenden Studie nicht messbar.

Das allgemeine Funktionsniveau der Patienten konnte mit einer durchschnittlichen Besserung des GAF Scores um 59,3% im Langzeitverlauf deutlich angehoben werden.

Analog zur Reduktion des Y-BOCS Scores waren die Unterschiede der einzelnen Follow-ups im Vergleich zu präoperativ (T1 vs. T0 $p = .002$ und T2 vs. T0 $p = .004$) signifikant, während zwischen T1 und T2 kein signifikanter Unterschied mehr auftrat ($p = .241$), was auch hier auf einen Plateaueffekt hindeutet. Die Lebensqualität der Patienten lag zum Zeitpunkt T2 weiterhin unterhalb derer der Normalbevölkerung in Deutschland, ein Vergleich verschiedener Messzeitpunkte innerhalb unserer Kohorte war aufgrund fehlender Werte nicht möglich. Responder und Non-responder wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität auf. Dennoch wurde die Patientenzufriedenheit als sehr hoch bewertet.

Somit ist die THS auch im Langzeitverlauf als sichere und effektive Therapie der refraktären Zwangserkrankung einzustufen. Weitere Studien insbesondere bezüglich des Langzeitverlaufs sollten größere Kohorten, mögliche Einflüsse weiterer Therapien (medikamentös/psychotherapeutisch) und prognostische Faktoren untersuchen, um geeignete Patientengruppen besser auswählen und individuell gezielter beraten zu können.

2. Einleitung

2.1. Die Zwangserkrankung

2.1.1. Epidemiologie und Definition

Die Zwangserkrankung (engl. *obsessive compulsive disorder*; OCD) zählt in Deutschland zu den vier häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und verzeichnet eine Lebenszeitprävalenz von 2-3 %.^{3,4} Die Weltgesundheitsorganisation ordnete sie unter den zehn einschränkendsten Krankheiten überhaupt ein.⁵ Der Krankheitsbeginn liegt in den meisten Fällen bereits im jungen Erwachsenenalter. Bezüglich der Geschlechterverteilung wurde in einer großangelegten deutschen Studie die Ein-Jahres Prävalenz für Frauen mit etwa 4%, die für Männer mit etwa 3% angegeben.⁶ Männer erkranken typischerweise schon früher, das heißt vor der Pubertät, während der Anteil an Erkrankenden während der Pubertät bei den Frauen erhöht ist. Aufgrund von Scham- und Angstgefühlen wird die Erkrankung gegenüber Familienmitgliedern und Bezugspersonen lange verheimlicht bzw. verschwiegen.⁴ Durchschnittlich leiden die Patienten bei der Erstkonsultation eines Arztes bereits seit 7,5 Jahren an Zwangssymptomen. Bis es zum Beginn einer adäquaten Behandlung kommt, vergehen durchschnittlich 17 Jahre. Einschränkungen in Alltagsaktivitäten wie Einkaufen und Haushaltsführung bis hin zur Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsunfähigkeitsrente sind die ökonomischen Folgen. Soziale Isolation und Selbstwertprobleme stellen ebenfalls schwerwiegende Einschränkungen für die Erkrankten dar.⁷

Definitionsgemäß leiden die Patienten unter wiederkehrenden, sich aufdrängenden Zwangsgedanken (engl. *obsessions*). Die Zwangshandlungen (engl. *compulsions*) sind ritualisierte Handlungsabläufe, die die Zwangsgedanken neutralisieren sollen und die aufkommenden Gefühle von Anspannung und Unruhe kurzfristig reduzieren können. Nichtsdestotrotz ist der befriedigende Effekt nur von kurzer Dauer, da die Zwangsgedanken häufig mit pathologischen Zweifeln und einem übermäßigen Verantwortungsgefühl sowie einem Misstrauen gegenüber den eigenen Wahrnehmungen einhergehen. Somit werden Zwangshandlungen immer häufiger wiederholt, was die Progredienz der Erkrankung widerspiegelt und den Leidensdruck der Patienten immens steigert. Spontane Remissionen sind selten und in der Regel verlaufen Zwangserkrankungen unbehandelt progredient. 50% der Zwangserkrankungen chronifizieren über die Zeit.⁸

2.1.2. Pathogenese

Wie bei vielen psychiatrischen Krankheitsbildern ist die Pathogenese der Zwangserkrankung nicht vollständig geklärt. Die komplexe multifaktorielle Entstehung wird versuchsweise durch psychologische, neurobiologische und genetische Modelle abgebildet.

Lerntheoretische Modelle

In der Lerntheorie nimmt das Zwei-Faktoren-Modell von Mowrer eine führende Stellung ein. Es wurde 1950 von Dollard und Miller⁹ auf die Entstehung der Zwangserkrankung angewandt. Klassische und operante Konditionierung tragen durch negative Verstärkung während der Zwangshandlung zur Aufrechterhaltung des Zwangs bei. Tritt ein Zwangsgedanke (z.B. Angst vor Kontamination der Hände durch Bakterien) auf, so wird das negative Gefühl, das dieser Gedanke auslöst, mittels der Durchführung der Zwangshandlung (z.B. ausgiebiges, wiederholtes Händewaschen) neutralisiert und schafft so eine kurzfristige Erleichterung. Der Patient wird in Zukunft die Zwangshandlung erneut durchführen, da sie eine Lösung für die unangenehm empfundenen Zwangsgedanken darstellt. Im Laufe der Zeit reicht das ursprüngliche Ausmaß der Zwangshandlung meist nicht mehr aus, um den Zwangsgedanken zu neutralisieren, und daher werden Zwangshandlungen extensiver durchgeführt, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Hieraus entsteht ein Teufelskreis, der zum Progress der Symptomatik führen kann. Ein Einwand zu dieser Theorie ist, dass die Entstehung der Zwangsgedanken nicht bei jedem Patienten durch ein Trauma bzw. Initialereignis, wie von den Autoren angenommen, erklärt werden kann.

Kognitive Modelle

Salkovskis ging bei seinem Modell von einem kognitiv-behavioralen Ansatz aus. Er führte damit bereits vorhandene Modelle zur kognitiven Falschinterpretation von „natürlich“ auftretenden Zwangsgedanken weiter aus. Er beschrieb die Entstehung der Zwangshandlungen als Falsch- oder Überbewertung aufdringlicher Gedanken, welche bei 90% der Bevölkerung aufträten. Der Fehler liege hier darin, dass die Zwangsgestörten ihre eigene Verantwortung zur Abwendung einer drohenden Gefahr sowie die Wahrscheinlichkeit, dass es überhaupt zum Eintreten der Katastrophe kommen wird, überschätzten. Die Patienten wiesen eine pathologische Intoleranz gegenüber der Ungewissheit sowie ein starkes Kontrollstreben bis hin zu ausgeprägtem Perfektionismus auf.¹⁰ Basierend auf dieser Theorie fanden kognitive Umstrukturierung und kognitive Verhaltenstherapie Einzug in die Behandlung der Zwangserkrankung.

Genetik

Vielen Studien zufolge konnten bisher einige Gene identifiziert werden, die für die Entstehung einer Zwangserkrankung prädisponieren.

Diese Hypothese einer genetischen Komponente konnte in Zwillingsstudien belegt werden, in denen sich eine Konkordanz von 50-60% bei eineiigen Zwillingen bzw. von 10% bei zweieiigen Zwillingen herausstellte.^{11,12} Erstgradige Verwandte von Patienten mit Zwangserkrankung wiesen ein alterskorrigiertes Risiko von 35% im Vergleich zur Normalbevölkerung auf.¹³

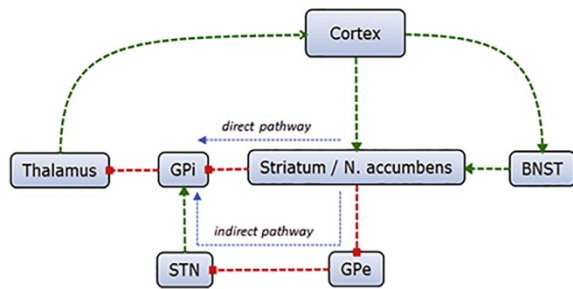
Eine polygenetische Pathogenese wird vermutet, da für einzelne Gene jeweils nur ein moderater Einfluss nachgewiesen werden konnte. Es handelt sich um Gene des Serotoninsystems (5-HTTLPR, HTR2A), welche bei Erkrankten einen Polymorphismus aufweisen. Speziell bei männlichen Probanden konnte auch ein Polymorphismus der Katecholamin-codierenden Gene COMT und MAO-A aufgedeckt werden. Nicht-signifikante Zusammenhänge waren auch für dopaminerge (DAT1, DRD3) und glutamaterge Gene (rs3087879) nachweisbar.¹⁴

Neurobiologische Modelle

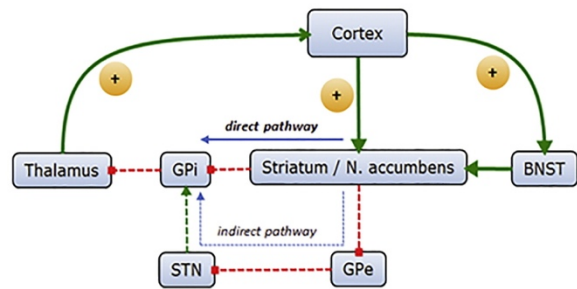
Dank großer Fortschritte in den bildgebenden Technologien (MRT, PET) Anfang der 1990er Jahre kamen neue Hypothesen zu fehlgesteuerten neuronalen Regelkreisen insbesondere zu Überaktivierung der cortico-striato-thalamo-corticalen (CSTC) „loops“ als mögliche Faktoren für die Entstehung einer Zwangserkrankung auf. Der CSTC Regelkreis ist ein System von Kerngebieten der grauen Substanz, welches durch Faserverbindungen weißer Substanz den frontalen Kortex mit dem Striatum und weiter mit dem Thalamus und von dort wiederum mit dem frontalen Kortex verbindet. Der Kreislauf teilt sich wie in Abb. 1 dargestellt in einen direkten und einen indirekten Weg auf. Durch komplexe synaptische Verschaltungen kommt es entweder zu einer Inhibition oder Exzitation des präfrontalen Kortex.

Abb. 1 Cortico-striato-thalamo-corticaler Kreislauf

a: Physiological CSTC



b: OCD-like CSTC



Aus Kohl et al (2018)

Schematische Darstellung der Interaktionen innerhalb des cortico-striato-thalamo-corticalen Kreislaufs bei Gesunden (a) und Zwangspatienten (b). Rote Linien zeigen einen inhibitorischen, grüne Linien einen exzitatorischen Einfluss an. Im physiologischen Modell wird ein Gleichgewicht zwischen direktem Kreislauf, der vom Striatum direkt in den Globus pallidus internus (GPI) projiziert, und dem indirekten Kreislauf über den Globus pallidus externus (GPe) und Nucleus subthalamicus (STN), angenommen. Bei Zwangspatienten wird der direkte Kreislauf durch eine dysfunktionell hyperaktive Verbindung zwischen Cortex und Striatum verstärkt, vermeintlich gesteuert durch den *bed nucleus of stria terminalis* (BNST). Das wiederum führt zu einem hyperaktiven Feedbackmechanismus vom Thalamus zum Cortex und einer insgesamt überaktiven positiven Feedback Schleife im direkten Kreislauf.¹⁵

Die Funktion des CSTC scheint hauptsächlich in der Regulation von motorischen und nicht motorischen Handlungsmustern unter Einbezug des limbischen Systems als emotionalen Einfluss zu bestehen.

Auch die Forschung um die Pathogenese der Zwangserkrankung erbrachte neue Kenntnisse über dieses komplexe System. So scheint dieser Regelkreis über Verschaltungen mit dem orbitofrontalen Kortex, dem anterioren zingulären Kortex, und dem Striatum auch an der Emotionsregulation und dem Belohnungssystem beteiligt zu sein. Außerdem ist dieses System eingebunden in eine regulatorische Rolle des Verhaltens. Bei Patienten mit Zwangserkrankungen konnte in Vergleichsstudien mit gesunden Probanden eine erhöhte Aktivität der übergeordneten Strukturen des CSTC nachgewiesen werden. Nach erfolgreicher Therapie war bemerkenswerterweise eine Normalisierung der Signale in der Bildgebung zu erkennen.^{16,17}

Passend zu der Bedeutsamkeit der genannten Hirnstrukturen der CSTC-Regelkreise fanden sich in MR-morphologischen Studien strukturelle Unterschiede der Hirnsubstanz von Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. So war zum Beispiel bei erkrankten Personen die graue Substanz des dorsalen anterioren zingulären Kortex signifikant vermindert¹⁸ und die graue Substanz des Striatum mit Ausnahme des

Nucleus caudatus größer als in der gesunden Kontrollgruppe.¹⁹ Auch weiße Faserbündel wiesen signifikante strukturelle Unterschiede bei Patienten mit Zwangserkrankungen auf.²⁰

Moderne neuromodulatorische Verfahren wie auch die tiefe Hirnstimulation setzen an der Beeinflussung dieser Systeme an und haben Strukturen des CSTC als Zielpunkte.

2.1.3. Symptomatik

Zentrale Eigenschaften der Zwangserkrankung sind Zwangsgedanken und Zwangshandlungen, die meist simultan auftreten.

Zwangsgedanken sind Gedanken, Ideen oder Eingebungen, die sich den Patienten unwillentlich und wiederholt aufdrängen und als aversiv erlebt werden. Dies liegt meist auch im anmaßenden, obszönen, aggressiven oder sexuellen Charakter der Gedanken begründet. Die gängigsten Zwangsgedanken sind in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit die folgenden:

- Angst vor Verschmutzung und Kontamination
- Gewalt
- Ordnung und Symmetrie
- Religion
- Gedanken über den eigenen Körper
- Sammeln und Aufbewahren (neuerlich als eigene Krankheitsentität diskutiert)
- Sexuelle oder moralisch anzügliche Gedanken^{21,22}

Hinzu kommen drei Komponenten, die häufig im Zusammenhang mit den verschiedenen Inhalten auftreten:

- Zweifel, bis hin zu pathologischem Zweifel
- Schuldgefühle oder ein übermäßiges Verantwortungsgefühl
- Magisches Denken (z.B. „Sieben ist die Zahl des Teufels“)

Die Gedanken lösen Unwohlsein und Angst aus, woraufhin von den Betroffenen eine Möglichkeit gesucht wird, sich Erleichterung von diesen negativen Emotionen zu verschaffen. Dies geschieht meist in Form von Neutralisierung. Entweder mental durch ablenkende Gedanken oder z.B. durch das Zählen bis zehn oder durch aktive Handlungen wie das Händewaschen nach einem Kontaminationsgedanken. Die kurzfristige Entspannung, die die Patienten dadurch erfahren, bewirkt eine negative Verstärkung. Beim nächsten Gedanken wird die Aktion mit großer Wahrscheinlichkeit wieder ausgeführt werden und somit bildet sich ein Zyklus, der schnell eine Zwangshandlung entstehen lässt.²³

Zwangshandlungen sind wiederholte Handlungsabfolgen, die meist auf einen Zwangsgedanken folgen. Je komplexer oder beängstigender ein Gedanke ist, desto schwieriger ist seine Neutralisierung. Daher müssen die Zwangshandlungen zum Teil sehr

häufig ausgeführt werden, bis eine Milderung für die ausführende Person zu spüren ist. Daraus entwickeln sich ritualisierte Handlungsabläufe wie z.B. Händewaschen oder strukturierte Kontrollgänge. Die Handlungen unterliegen häufig Regeln und werden mit einem starken Perfektionismus auch aufgrund der zu Grunde liegenden zweifelnden Haltung der Patienten durchgeführt. Werden Fehler bei der Durchführung gemacht, muss das Ritual von Neuem begonnen werden. Die Zwangshandlungen können sehr zeitaufwändig und einschränkend für die Patienten werden und soziale Kontakte sowie die Arbeitsfähigkeit mindern. Typische Zwangshandlungen in absteigender Häufigkeit ihres Vorkommens sind die Folgenden:

- Kontrollieren
- Dekontamination
- Wiederholung von Routinehandlungen
- Ordnen
- Zählen
- Sammeln und Aufbewahren
- Mentale Rituale (manchmal etwas irreführend als Gedankenzwänge bezeichnet)²¹

Da auch die Ausführung der Zwangshandlungen ein unangenehmes Gefühl im Patienten auslöst, wird versucht, sowohl gegen die Zwangsgedanken als auch gegen die -handlungen Widerstand zu leisten. Meist ist dieser Versuch nur kurzfristig oder überhaupt nicht erfolgreich. Nicht alle Patienten haben Einsicht in die Absurdität ihrer Handlungen und Gedanken.²⁴

2.1.4. Diagnostik

Die Diagnose wird in Deutschland auf Grundlage der ICD-10 (international classification of diseases) klassifiziert. Demgegenüber steht das DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), der American Association of Psychiatry, das besonders in der Forschung aufgrund teils präziserer Aussagen und zahlreicher Ergänzungen beliebt ist. So wird im DSM-5 die Diagnose beispielsweise durch eine Spezifizierung genauer eingegrenzt. Die Spezifizierung bezieht sich auf den Grad der Einsicht des Patienten und ob die Zwänge mit einer Tic Störung in Verbindung stehen oder unabhängig auftreten.

In der ICD-10 sind Zwangserkrankungen der Gruppe der neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen zugeordnet. Eine weitere Einteilung in Untergruppen wurde wie folgt festgelegt:

ICD F42.0: Zwangsstörung mit vorwiegend Zwangsgedanken

ICD F42.1: Zwangsstörung mit vorwiegend Zwangshandlungen und

ICD F42.2: Zwangsgedanken und - handlungen, gemischt²⁵

In der vorliegenden Dissertation wird zugunsten einer Entstigmatisierung die Formulierung der „Zwangserkrankung“ verwendet.

Im amerikanischen DSM-V hingegen formieren die Zwangserkrankungen mit verwandten Störungsbildern eine eigene Gruppe der Zwangsspektrumsstörungen. Hierzu zählen:

- Körperdysmorphie Störungen
- Pathologisches Horten
- Trichotillomanie
- Dermatillomanie (Skin Picking Disorder, Excoriation Disorder)
- Substanz- oder medikamenteninduzierte Zwangsstörung oder Zwangsspektrumsstörung²⁶

In der folgenden Tabelle 1 sind die Diagnosekriterien beider Manuale gegenübergestellt.

Tab. 1 Diagnosekriterien der Zwangserkrankung nach ICD-10 und DSM-5

ICD-10	DSM-5
A. Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen oder beides treten an den meisten Tagen über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen auf B. Folgende Merkmale sind den Zwangsgedanken und -handlungen gemein: - Sie werden vom Patienten als eigene Gedanken angesehen und nicht als von außen eingegeben - Sie wiederholen sich ständig - Mindestens einer der Gedanken und/oder eine der Handlungen wird als unsinnig oder übertrieben angesehen - Mindestens einem Gedanken und/oder einer Handlung wird erfolgreich oder nicht Widerstand geleistet - Die Ausführung der Gedanken und/oder Handlungen wird von den Betroffenen nicht als angenehm beurteilt C. Die Patienten leiden unter ihren Zwangsgedanken und/oder -handlungen oder es liegt eine	A. Zwangsgedanken, Zwangshandlungen oder beides Zwangsgedanken wie durch (1) und (2) definiert: 1. Wiederkehrende, anhaltende Gedanken, die im Krankheitsverlauf mindestens zeitweilig als aufdringlich und ungewollt empfunden werden und die meist Unbehagen und Angst hervorrufen 2. Die Person versucht, die Gedanken zu ignorieren, sie zu unterdrücken oder sie mithilfe anderer Gedanken oder Tätigkeiten zu neutralisieren Zwangshandlungen wie durch (1) und (2) definiert: 1. Wiederholte Verhaltensweisen oder mentale Handlungen, zu denen sich die Person aufgrund von Zwangsgedanken oder strikten Regeln gezwungen fühlt. 2. Verhaltensweisen oder mentale Handlungen dienen der Verhinderung oder Reduktion von Angst und Unbehagen oder zur Vorbeugung gefürchteter Ereignisse; Verhaltensweisen oder mentale Handlungen stehen in keinem

Beeinträchtigung der Leistung vor. D. Die Zwangsstörung wird nicht besser durch eine andere psychische Störung, z.B. Depression oder Schizophrenie erklärt ²⁵	realistischen Bezug zu dem, was sie zu neutralisieren oder zu verhindern suchen oder sie sind deutlich übertrieben. Beachte: Kleine Kinder könnten noch nicht in der Lage sein, den Zweck dieser Verhaltensweisen oder mentalen Handlungen auszudrücken. B. Die Zwangsgedanken und Zwangshandlungen sind zeitintensiv (beanspruchen mehr als eine Stunde pro Tag) oder verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. C. Die Symptome der Zwangsstörung sind nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors. D. Die Symptome werden nicht besser durch das Vorliegen einer anderen psychischen Störung erklärt z.B. der generalisierten Angststörung, der körperdysmorphen Störung, der Trichotillomanie etc. Spezifizierung: 1. Spezifiziere den Grad der Einsicht: Gut, angemessen, wenig, fehlend 2. Tic bezogen : ja / nein²⁶
---	--

Als erste Instanz in der Diagnostik können laut S3-Leitlinie diese Screening Fragen erste Hinweise auf eine Zwangserkrankung geben:

- Waschen und putzen Sie sehr viel?
- Kontrollieren Sie sehr viel?
- Haben Sie quälende Gedanken, die Sie loswerden wollen, aber nicht können?
- Brauchen Sie für Alltagstätigkeiten sehr lange?
- Machen Sie sich Gedanken um Ordnung und Symmetrie?

Bei einer mit „ja“ beantworteten Frage und der Äußerung des Patienten, dass eine Beeinträchtigung vorliegt, kann das Screening als positiv erachtet werden.²⁷

Anschließend können neben allgemeinen dann u.a. die folgenden spezifischen Messinstrumente zur Diagnostik herangezogen werden:

- Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)²⁸
- Brief Obsessive-Compulsive Scale (BOCS)²⁹
- AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Diagnostik in der Psychiatrie) Modul zur Erfassung von Zwangssymptomen³⁰
- Hamburger Zwangsinventar als Selbstratinginstrument in Kurz- oder Langform³¹
- Obsessive-Compulsive Inventory Revised³²

Im Folgenden wird als Hauptinstrument der Erfassung von Zwangssymptomen die Y-BOCS und deren Reduktion als Indikator für einen Therapieerfolg angegeben. Es gilt im Allgemeinen eine Reduktion der Y-BOCS um >35% als volles Therapieansprechen und der Patient kann als „*Responder*“ angesehen werden. Im Bereich zwischen 25% und 35% Reduktion des Scores wird von einem partiellen Ansprechen oder „*Partial Response*“ gesprochen.³³

2.1.5. Komorbiditäten

Die häufigsten Komorbiditäten im Rahmen der Zwangserkrankung sind Major Depression mit ca. 28%, zwanghafte Persönlichkeitsstörung mit ca. 24%, generalisierte Angststörung mit ca. 19%, spezifische Phobien mit ca. 19% sowie soziale Phobie mit ca. 18%. Suizidalität besteht bei 6% der Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt des Erkrankungsverlaufs und Suizidversuche werden von ca. 9% angegeben.³⁴ Daher schließen Studien zu Zwangserkrankungen vor allem die Erfassung von Ängstlichkeit und Depressionen häufig mit in die Untersuchungen ein.

2.1.6. Therapie

Psychotherapeutische Verfahren

Therapie der ersten Wahl ist laut S3-Leitlinie die störungsspezifische Psychotherapie mit Exposition und Reaktionsmanagement im Rahmen der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT). Sie kann als Einzel- oder Gruppentherapie Anwendung finden, auch ein Einbezug von Angehörigen sollte stattfinden. Bei Bedarf ist eine begleitende Pharmakotherapie möglich. Die Therapiedauer soll sich nach dem Patienten richten und mindestens bis zum Erreichen einer 50%-igen Reduktion des Y-BOCS Scores fortgeführt werden.²⁷

Medikamentöse Therapie

In der Erstlinientherapie werden Präparate aus der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zur Behandlung der Zwangserkrankung verwendet. Alternativ kann das trizyklische Antidepressivum Clomipramin in Monotherapie als zweite Wahl eingesetzt werden. Zur Erzielung eines optimalen Therapieansprechens sollte die jeweilige Maximaldosis nach ca. 6 Wochen erreicht und das Medikament über mindestens 12 Wochen eingenommen worden sein. Parallel dazu ist stets, wie zuvor erläutert, eine Verhaltenstherapie anzustreben. Bei Ansprechen wird das Medikament anschließend über 1-2 Jahre als Erhaltungstherapie eingenommen und kann dann ausgeschlichen werden.²⁷

Sprechen die Patienten auf die Therapie mit einem SSRI oder Clomipramin in Maximaldosis über mindestens 12 Wochen nicht an (Y-BOCS Reduktion < 25%), so bestehen als Second-line-Therapie weitere Optionen:

Entweder kommt eine Kombination aus SSRI und Clomipramin zum Einsatz oder es erfolgt eine Augmentation der bestehenden Medikation mit Antipsychotika (Risperidon und Aripiprazol). Da es bei Kombination von SSRI und Clomipramin zum Auftreten eines serotonergen Syndroms kommen kann, sind engmaschige klinische Kontrollen unter der Therapie indiziert. Zeigt der Patient auch hierauf kein adäquates Ansprechen, so sollte die antipsychotische Medikation nach 6 Wochen abgesetzt werden.²⁷

Hinsichtlich der Pharmakotherapie bei Patienten mit Zwangserkrankung werden Responseraten (Y-BOCS Score Reduktion >35%) von 60-70% auf die First-line-Therapie mit SSRI und 90% auf die Second-line-Therapie berichtet. 10% der Patienten werden hingegen als „therapierefraktär“ eingestuft und profitieren somit nicht ausreichend von einer der o.g. Kombinationstherapien.^{33,35}

Neuromodulative Verfahren

Nach Ausschöpfen konservativer Behandlungsstrategien kommen für die therapierefraktäre Zwangserkrankung neuromodulative und läsionelle Methoden in Frage.

Bei der bis in die 90er-Jahre angewendeten Kapsulotomie, Cingulotomie, Tractotomie und Leukotomie wurden operativ und stereotaktisch geführt intrakranielle Läsionen gesetzt, wodurch Fallserien und kleineren Studien zufolge eine Besserung der Zwangssymptomatik erzielt werden konnte.^{36,37} Aufgrund der teils relevanten Nebenwirkungen und Irreversibilität rückten diese Verfahren allerdings über die Jahre zunehmend in den Hintergrund. Aktuell kommen ablativ chirurgische Methoden seltener Anwendung, werden von den meisten Fachgesellschaften nicht empfohlen, gleichwohl immer wieder diskutiert.^{38,39} Mit Etablierung der tiefen Hirnstimulation (THS) zunächst im Bereich der Bewegungsstörungen und dann Einführung der Methode für die therapierefraktäre Zwangserkrankung erhielt ein vielversprechendes neuromodulatives Verfahren Einzug in das Behandlungsspektrum der Zwangserkrankungen.

2.2. Tiefe Hirnstimulation

2.2.1. Historie und Indikationen

Die tiefe Hirnstimulation wurde erstmals in den 1980er Jahren durch den Neurochirurgen Benabid und sein Team aus Grenoble zur Behandlung von Bewegungsstörungen eingesetzt.⁴⁰ In der Behandlung von Parkinson Patienten konnten in den folgenden Jahren außergewöhnliche Erfolge hinsichtlich der Symptomlinderung durch Stimulation des Nucleus subthalamicus erzielt werden.^{41,42} Aufgrund der im Gegensatz zu läsionellen Verfahren bestehenden Reversibilität und geringen Schädigung der Hirnsubstanz etablierte sich die Methode zunehmend im Bereich der Bewegungsstörungen. Hier kam es alsbald zur regulativen Zulassung für Morbus Parkinson und zur Indikationsausdehnung.^{43,44} Guter therapeutischer Nutzen zeigte sich auch bei Tremor, Dystonien, Clusterkopfschmerz und bestimmten Epilepsieformen.⁴⁵⁻⁴⁷ Als Nebeneffekt wurden auch Veränderungen von depressiven und weiteren psychiatrischen Symptomen beobachtet, sodass bald auch psychiatrische Krankheitsbilder primär für die Therapie mittels tiefer Hirnstimulation in Erwägung gezogen wurden.⁴⁸ Mit zunehmendem Verständnis für die pathogenetischen Mechanismen und die zugrundeliegenden neurobiologischen Netzwerke rückte auch die Zwangserkrankung in den Fokus der Forschung. Auf Grundlage der Erfahrungen aus den genannten läsionellen Therapieverfahren wurden mehrere potenzielle anatomische Stimulationszielpunkte identifiziert und beforscht (vgl. Abschnitt 2.2.3.). Mittlerweile wurde die THS durch die amerikanische Food and Drug Administration für viele neurologische sowie psychiatrische Indikationen zugelassen, darunter (neben den obengenannten) essentieller Tremor, Morbus Parkinson, Dystonie, medikamentenresistente Epilepsie sowie seit 2009 die Zwangserkrankung. Für die Zwangserkrankung besteht eine Zulassung nach „Humanitarian Device Exemption“, die eine Anwendung in spezialisierten Zentren und unter strengen Auflagen vorsieht. In Europa ist das Verfahren seit 2011 auch CE-zertifiziert. Der Einsatz für weitere psychiatrische Krankheitsbilder wie das Tourette-Syndrom, schwere Depressionen sowie Suchterkrankungen und Essstörungen sind Gegenstand aktueller Forschung.⁴⁹

2.2.2. Aufbau des technischen Systems und Implantation

Wie aus anderen Schrittmachertherapien bekannt, besteht auch die tiefe Hirnstimulation aus einer bzw. üblicherweise zwei Elektroden, die intrakranial stereotaktisch implantiert wird und mittels eines Verlängerungskabels mit einem impulsgebenden Generator verbunden ist. Die Elektrode besitzt an ihrem distalen Ende vier freie Kontakte, die einzeln angesteuert werden können, sodass hier eine Feinadjustierung des stimulierten Hirnareals stattfinden kann. Neuere Modelle von Elektroden besitzen bis zu 64 Kontakte, mit denen der Sprung von einer rein longitudinalen hin zu einer axialen, direktionalen Stimulation gelang. Die Implantation von je einer Elektrode erfolgt in der Regel bilateral in Vollnarkose oder alternativ auch in Analgosedierung bzw. in Lokalanästhesie. Dies lässt die Testung von Effekten und die intraoperative Erfassung von stimulationsbedingten Nebenwirkungen zu. Anhand präoperativer Bildgebung mittels CT und MRT kann die Elektrode präzise unter Zuhilfenahme eines stereotaktischen Rahmens in den anatomischen Zielpunkt eingebracht werden. Von der Elektrode aus verläuft subkutan ein Verlängerungskabel bis in eine subkutane Tasche, die sich meistens infraklavikulär oder pectoral oder in selteneren Fällen abdominal befindet. Hier ist das Kabel mit einem stromgebenden Generator verbunden. Es werden zwei unterschiedliche Generatoren verbaut. Solche, die eine erschöpfbare Batterie besitzen und solche, deren Akku durch einen von außen aufgelegten Kontakt aufgeladen werden kann. Dieser Kontaktpol wird in der Regel während des Ladevorgangs von einem elastischen Band um Schulter und Brustkorb in Position über dem Generator gehalten und kann mit dem Haushaltsstromnetz verbunden werden. Die Patienten besitzen ein kleines Handgerät, welches verschiedene Informationen wie Akkuladung oder Einstellungsprogramme anzeigt. In ausgewählten Fällen kann zwischen mehreren durch den Arzt vorprogrammierten Einstellungssettings der Stimulation gewechselt werden. Hierdurch können die Patienten selbst beispielsweise die Amplitude oder Frequenz der elektrischen Impulse anpassen, je nach tagesabhängiger Symptomstärke. Meistens wird diese Wechsellmöglichkeit während des ersten postoperativen Einstellungsprozesses verwendet, damit Patienten eigenständig die nächsthöhere bzw. niedrigere Stufe der Stimulation ansteuern können, um so in gewohnter Umgebung die adäquate Einstellung zu finden. Manche Patienten möchten die Änderung allerdings dem Arzt überlassen oder weisen eine unzureichende Compliance für diese Option auf.⁵⁰

2.2.3. Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation wird bis heute intensiv erforscht und ist noch nicht gänzlich verstanden. Es werden verschiedene Theorien diskutiert. Zu Beginn ging man davon aus, dass die tiefe Hirnstimulation vor allem hemmend auf die neuronale Aktivität wirkt, da ihre Effekte klinisch jenen einer Läsion ähneln – etwa durch Lidocaininjektionen oder chirurgische Läsion von Hirngewebe.⁵¹ Frühere Tier- und Humanstudien zeigten bei hochfrequenter Stimulation eine reduzierte neuronale Aktivität in Zielregionen wie dem Nucleus subthalamicus oder dem Globus pallidus internus, welche beide Teil der überaktiven CSTC Kreisläufe bei OCD sind.⁵² Dies stützte die sogenannte Inhibitionshypothese, wonach THS lokale Nervenzellen durch verschiedene Mechanismen wie Depolarisationsblockade oder GABA-Freisetzung hemmt.^{53,54} Später setzte sich jedoch die Theorie der "informationellen Läsionen" durch, die erklärt, wie THS funktionell hemmend wirkt, ohne tatsächliche strukturelle Schädigung zu verursachen. So zeigten Grill et. al, dass die Stimulation hochfrequente Reize erzeugt, die pathologische neuronale Aktivität unterbrechen und somit eine funktionale Blockade von Signalketten erwirken.⁵⁵ Ergänzend dazu fanden McCracken and Grace et al., dass inhibitorische Interneurone durch antidrome (rückwärtige) Erregung von Axonen in ihrer Aktivität gesteigert werden können und somit überaktive Kreisläufe bei OCD regulieren können. Diese Effekte können bei längerer Stimulation ähnlich der Langzeitpotenzierung auch zu dauerhafter Umstrukturierung von Netzwerken führen.^{56,57} Neben diesen direkten Effekten werden außerdem positive regenerative Effekte diskutiert. So soll die THS Neuroplastizität fördern und neurogenetisch, synaptogenetisch und potenziell neuroprotektiv wirken.⁵⁸

Zur Therapie der Zwangserkrankung liegen diverse Zielpunkte für die THS vor, die sich bisher als wirkungsvoll erwiesen haben.⁵⁹ Sie befinden sich sowohl in der weißen Substanz wie das Crus anterius capsulae interna, engl. *anterior limb of capsula interna* (ALIC) und das mediale Vorderhirnbündel, engl. *medial forebrain bundle* (MFB), als auch in der grauen Substanz wie der Nucleus accumbens (NAc) oder der Nucleus subthalamicus (STN). Einige Strukturen liegen in unmittelbarer Umgebung der anderen, sodass allein die Änderung der angesteuerten Elektrodenkontakte bereits eine Veränderung bzw. Erweiterung des Zielpunktes mit sich bringt. Somit verschwimmen die Grenzen zwischen den Zielpunkten der einzelnen Studien teilweise, auch wenn die Nomenklatur eindeutig auf einen einzelnen Zielpunkt hinweist. Die meisten Studiendaten liegen zu Zielpunkten im Bereich des Striatums vor. So liegen NAc und ALIC in kraniokaudaler Richtung unmittelbar benachbart und können mit einer Elektrode, welche mit dem distalen Pol im NAc lokalisiert ist, simultan moduliert

werden. Auf diese Weise wird vermutlich der zuvor erläuterte cortico-striato-cortico-thalamische Kreislauf beeinflusst.¹⁵

Eine mittlerweile führende Annahme zum Wirkmechanismus (siehe vorne) besteht darin, dass die THS Einfluss auf die sogenannte Konnektivität nimmt. Unter Konnektivität wird allgemein die Verbindung von Hirnarealen beschrieben, die sonst nicht in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander liegen und funktionell durch Fasertrakte miteinander in Kontakt stehen. Durch das elektrische Feld, welches von der Elektrode am Zielpunkt aufgebaut wird, kommt es zu einer Exzitation des angrenzenden Neurons bzw. Axons, welches wiederum über die Fasertrakte exzitatorischen aber auch inhibitorischen Einfluss auf die verbundenen Hirnareale nehmen kann.⁶⁰ Die Zielpunkte der THS gehören dem gleichen Fasersystem an wie die Zielpunkte früherer läsioneller Verfahren (z.B. der ALIC bei der Capsulotomie). Die gleichen Fasern projizieren auch auf den dorsalen anterioren cingulären Cortex, in dem auch die Cingulotomie durchgeführt wurde. Somit ist die Wirksamkeit aller Methoden auf die Beeinflussung eines zusammenhängenden Systems zurückzuführen. Es ist weitere Forschung notwendig, um Faserbündel und sogenannte Konnektome (neuronale Verbindungssysteme) zu identifizieren und somit die optimale Platzierung der Elektroden und Prädiktoren der Effektivität zu ermöglichen.⁶¹

2.3. Stand der Forschung, Fragestellungen und Ziel der Arbeit

2.3.1. Stand der Forschung

Die THS wird mittlerweile weltweit in spezialisierten Zentren zur Therapie der refraktären Zwangserkrankung angewendet. Die Wirksamkeit wird anhand der Reduktion des Y-BOCS Scores objektiviert. Es werden verschiedene Ansprechgrade (englisch „response“) unterschieden: Eine Reduktion des Y-BOCS Scores um 25-35% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert ist als partielles Ansprechen (engl. „partial response“) definiert, eine Besserung des Scores um mehr als 35% als komplettes Ansprechen (engl. „full response“).³³ In vielen Studien konnte die Wirksamkeit nach einem Jahr bereits bewiesen werden. Für das studienmäßig am intensivsten untersuchte Zielareal (NAc und benachbarte Capsula interna) zeigten z.B. in einer Studie von Huff et al. fünf von zehn Patienten nach 12 Monaten eine Besserung des Y-BOCS Scores um mehr als 25% und galten somit als Partial Responder. Einer von zehn zeigte sogar eine Full Response mit einer Besserung des Y-BOCS Scores von mehr als 35%.⁶² Auch unsere eigene Arbeitsgruppe konnte bei 20 Patienten eine mittlere Reduktion des Y-BOCS Scores von 33% und eine Responderate von 40% nach einem Jahr Stimulation des NAc/ALIC nachweisen.⁵⁰

Zu Langzeiteffekten der tiefen Hirnstimulation liegen bisher deutlich weniger Daten vor. Die erste Studie wurde 2003 von Nuttin et al. aus den Niederlanden veröffentlicht. Hier konnte bei drei von sechs Patienten durch Stimulation des ALIC auch im Langzeit Follow-up von 21 Monaten eine Response erzielt werden.⁶³ Nach drei Jahren Stimulation der Region VC/VS konnten Greenberg et al. eine signifikante Symptombesserung um mindestens 25% bei sechs von acht Patienten beobachten. Bei vier dieser Patienten konnte sogar eine Reduktion von 35% oder mehr erreicht werden. Es konnte außerdem eine deutliche Verbesserung der allgemeinen Funktionsfähigkeit (GAF), mit Fortschritten in sozialem und beruflichem Alltag, sowie eine Reduktion depressiver und ängstlicher Symptome beobachtet werden.⁶⁴ Ooms et al. wiesen mit drei bis fünf Jahren Nachbeobachtungszeitraum ein noch längeres Follow-up auf und konnten bei insgesamt sechzehn Patienten nicht nur eine Symptomreduktion, sondern auch eine signifikante Besserung der Lebensqualität, insbesondere in den physischen und psychischen Bereichen beobachten. Die Behandlung erwies sich langfristig als gut verträglich und sicher, ohne schwerwiegende Nebenwirkungen.⁶⁵ Durch Fayad et al. wurde 2016 eine Studie zur Stimulation des VC/VS über sechs bis neun Jahre veröffentlicht. Von sechs Patienten sprachen fünf mit einer Reduktion von mindestens 25% auf die Therapie an. Diese Ergebnisse deckten sich mit vorherigen Ergebnissen aus Kurzzeit-Beobachtungen. Auch in dieser Langzeitstudie wurde über eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität berichtet. Allerdings zeigte sich keine nachhaltige Besserung depressiver

Symptome, teils wurden diese im Verlauf sogar verstärkt; die Behandlung blieb insgesamt gut verträglich.⁶⁶

Da die Depression die häufigste Komorbidität bei Zwangserkrankungen darstellt, bezogen viele Arbeitsgruppen die Untersuchung der depressiven Symptomatik unter Stimulation mit in ihre Forschung ein.⁶⁷ In den meisten Studien kam es zu einer deutlichen Besserung der depressiven Symptome, insbesondere bei Stimulation des NAc und des sogenannten Bed nucleus of stria terminalis (BNST).^{62,66} Der BNST ist funktionell eng mit dem Nucleus accumbens verbunden und bildet gemeinsam mit ihm einen Teil des erweiterten limbischen Systems, das an der Regulation von Angst, Anspannung und Belohnungsverarbeitung beteiligt ist. In der tiefen Hirnstimulation bei Zwangsstörung wird der BNST zunehmend als Zielstruktur genutzt, da er als Verlängerung des medialen NAcc betrachtet wird und seine Modulation tiefere affektive und motivationale Schaltkreise anspricht, die bei Zwangserkrankungen überaktiv sein können.⁶⁸ So z.B. auch in der Langzeit Follow-up Studie von Mar-Barrutia und Kollegen. Hier wurde ein Patientenkollektiv von 25 Patienten mit vALIC+NAc oder BNST Stimulation mit einer Gruppe von Patienten mit Zwangserkrankung ohne THS verglichen. Die Verbesserung in der Hamilton Depression Rating Scale betrug bei Therapie mit THS 39,2%, während es in der Kontrollgruppe nur zu einer Besserung um 6,2% kam.⁵⁹ Peste Martinho et al. führten eine Sekundäranalyse durch um in einer Metaanalyse die verschiedenen angewendeten Erfassungsinstrumente von Depressionen in einem Score zu vergleichen und bestätigte ebenfalls die signifikante Besserung der komorbiden Symptomatik in acht randomisiert-kontrollierten und 38 Beobachtungsstudien.⁶⁹ Die Verbesserung depressiver Symptome war deutlicher unter den Respondern, trat aber ebenso unter den Non-respondern auf.

Eine weitere wichtige Forschungsfrage beinhaltet die Sicherheit der Therapie. Auch wenn die akuten Nebenwirkungen der THS überschaubar scheinen, bedarf es unbedingt mehr Kenntnisstand zu den nachteiligen Langzeiteffekten.⁷⁰⁻⁷²

Um des Weiteren die Relevanz der Therapie quantifizieren zu können ist es wichtig, die Lebensqualität sowie Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag näher zu beleuchten. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist bei der Zwangserkrankung im Vergleich zu anderen psychischen Erkrankungen besonderes stark ausgeprägt. In einer spanischen Studie wurde die Lebensqualität von Patienten mit Zwangserkrankung auf einem Level mit Schizophrenie-Erkrankten eingeordnet, Patienten mit Heroinabusus oder Depression hatten eine bessere Lebensqualität als Patienten mit Zwangserkrankung.⁷³ Zur Evaluation der Lebensqualität unter THS wurden in den Studien verschiedene Messinstrumente herangezogen: Gängige Fragebögen waren der Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF-36), der

WHO Quality of Life BREF (WHO QoL BREF) und der Modular System of Quality of Life (MSQoL). Insgesamt liegen nur sehr wenige Ergebnisse zur Lebensqualität unter THS vor. In der randomisierten Studie von Goodman und Kollegen konnte bei sechs Patienten eine signifikante Besserung der Lebensqualität nach einem Jahr Stimulation der VC/VS Region gezeigt werden. Die Verbesserung zeigte sich allerdings speziell in der Subkategorie „Vitality“. ⁷⁴ Auch in einer Studie von Huff und Kollegen wurde durch die Stimulation des NAc nach einem Jahr bei neun Patienten eine deutlich höhere Lebensqualität im MSQoL festgestellt. Außerdem wurde in dieser Studie ein erhöhtes allgemeines Funktionsniveau im Global Assessment of Functioning (GAF) abgebildet. Bezüglich der Langzeitanwendung scheinen sich diese Ergebnisse weiterhin durchzusetzen. In den letzten Jahren erschienen einige Studien, die auch die Lebensqualität der Patienten unter THS nach mehreren Jahren untersuchten. Es wurden signifikant höhere Gesamtscores mit Zunahmen von bis zu 90% im WHO QoL BREF gemessen. ⁶⁵ In fast allen Studien wurden auch signifikant höhere Werte in den Subscores „physische Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ beobachtet. Uneinheitliche Aussagen bestehen zu den Subscores „Umwelt“ und „Sozial“, in denen teils keine signifikante Steigerung gezeigt werden konnte. ^{65,75} Die Steigerung der Lebensqualität war dabei erstaunlicherweise nicht nur abhängig vom Ansprechen auf die Therapie und der Reduktion der Zwangssymptome. ⁶⁵

Die Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag wurde im Gegensatz zur Lebensqualität konsequenter untersucht. Hier konnte sowohl nach einem Jahr als auch in der Langzeitanwendung eine deutliche Zunahme des Funktionsniveaus der Patienten im Alltag verzeichnet werden. In den meisten Studien wurde die Global Assessment of Functioning Scale verwendet. Luyten und Kollegen konnten während der doppelt-verblindeten randomisierten Phase ihrer Studie deutliche Verbesserungen des GAF Scores in der On-Phase verzeichnen. ⁷⁶ Auch in der Langzeitanwendung persistierten diese Ergebnisse. In der Kohorte von Mallet und Kollegen wurde der Score bei einer maximalen Punktzahl von 100 um durchschnittlich 30 Punkte angehoben. Sie gaben einen Follow-up Zeitraum von 46 Monaten bei 14 Patienten an. Greenberg und Kollegen konnten bei 26 Patienten nach 36 Monaten einen Anstieg des mittleren GAF Scores von 35 auf 59 Punkte beobachten. 59 Punkte entsprechen dabei nur noch einer milden Einschränkung durch die Erkrankung im Alltag, wohingegen bei 35 Punkten eine schwere Einschränkung mit Arbeitsunfähigkeit und Vernachlässigen von Beziehungen oder Unfähigkeit zu sozialen Kontakten vorlag. Von zehn Patienten konnte vor Implantation keiner einer beruflichen Tätigkeit nachgehen oder einen Haushalt eigenständig führen, nach drei Jahren der Stimulation waren sechs von ihnen in fester Anstellung und lebten selbstversorgend. ⁶⁴

Da eine zwischenzeitliche breite Zulassung für die Anwendung bei dieser Indikation bereits bestand, wurden und werden nicht mehr alle Implantationen im Rahmen kontrollierter randomisierter Studien erfasst, obwohl noch viele Fragen wie zum Beispiel zum idealen Zielpunkt, zum genauen Wirkmechanismus sowie zu Outcome (insbesondere zur Lebensqualität) und insbesondere zu Erfolgsprädiktoren offen sind. Problematisch ist außerdem die Vergleichbarkeit von Daten, da in jedem Zentrum ein abweichendes Protokoll vorliegt. Auch ist die Aussagekraft durch kleine Stichprobengrößen eingeschränkt.¹⁵

2.3.2. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Um weitere Erkenntnisse zur Langzeitwirkung der THS bei Zwangserkrankung zu erlangen, war das Ziel unserer Studie, die Langzeitergebnisse der Kölner Kohorte zu analysieren. Mit einer Stichprobengröße von N=53 Patienten stellt sie eine der größten Populationen weltweit mit THS bei dieser Indikation dar. Übergeordnetes Ziel war es, Wissenszuwachs bezüglich der dauerhaften Anwendung und dem Langzeitnutzen für Patienten mit dieser Behandlung zu generieren. Im Fokus der Analysen standen folgende Hypothesen:

- Symptomverlauf der Zwangserkrankung:
Hinsichtlich der Reduktion der Zwangssymptomatik konnte in der Kurzzeitanwendung in verschiedenen Studien bereits eine deutliche Reduktion der Y-BOCS Scores verzeichnet werden. Es wird angenommen, dass die Ausprägung der Symptome im Langzeitverlauf signifikant reduziert bleibt oder sogar noch gesenkt werden kann.
- Effekte auf komorbide depressive Symptome und Impulsivität:
Aufgrund der bekannten positiven Effekte der THS auf depressive Begleitsymptomatik und Impulsivität wird erwartet, dass diese Komorbiditäten auch langfristig gebessert werden.
- Lebensqualität unter THS:
Basierend auf bisherigen Studien zur Lebensqualität bei Zwangserkrankung und deren Verbesserung unter THS wird angenommen, dass die Lebensqualität der Patienten durch eine langfristige Stimulation weiter gesteigert oder zumindest stabil auf einem verbesserten Niveau gehalten werden kann.
- Alltagsfähigkeit und die Funktionstüchtigkeit der Patienten:
Es wird hypothesiert, dass die Alltagsfähigkeit und die allgemeine Funktionstüchtigkeit der Patienten durch die THS langfristig deutlich verbessert werden.
- Sicherheit der Therapie in Langzeitanwendung:
Bisherige Daten deuten auf eine hohe Sicherheit, geringgradige und meist reversible Nebenwirkungen hin und lassen erwarten, dass auch in der Langzeitanwendung keine schwerwiegenden Einschränkungen auftreten.
- Zufriedenheit der Patienten:
Es wird erwartet, dass Patienten wie auch schon in der Kurzzeitanwendung nach mehreren Jahren der Therapie die technische Handhabbarkeit und den Aufwand der THS als akzeptabel einstufen, obwohl einzelne Einschränkungen bestehen könnten.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Durch die interdisziplinäre Kooperation zwischen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Uniklinik Köln wurden zwischen 2001 und 2017 53 Patienten mit therapierefraktärer Zwangserkrankung mittels tiefer Hirnstimulation behandelt.

Voraussetzung für die Indikationsstellung war eine schwere Zwangserkrankung (Y-BOCS Score über 24) nach DSM-IV diagnostiziert, welche seit mindestens fünf Jahren bestand. Außerdem existierten folgende weitere Einschlusskriterien: eine vorausgegangene Verhaltenstherapie mit Expositions- und Reaktionstraining bestehend aus mindestens 45 Einheiten (dabei bestmöglicher Ausschluss einer Pseudo-Therapieresistenz z.B. durch nicht konform durchgeführte Psychotherapie). Medikamentöse Therapieversuche mit mindestens zwei verschiedenen Medikamenten aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in höchster Dosierung über mindestens 10 Wochen, mit Clomipramin in höchster Dosierung über mindestens 10 Wochen und ein Augmentationsversuch mit einem Antipsychotikum. Das allgemeine Funktionsniveau der Patienten ermittelt durch den „Global Assessment of Functioning“ (GAF) Score musste deutlich eingeschränkt sein, das bedeutet, der Gesamtscore musste einen Wert unter 40 betragen. Exklusionskriterien der Behandlung bestanden aus einer aktuell bestehenden Psychose, Substanzmissbrauch oder Sucht während der letzten sechs Monate, organischer traumatischer Gehirnverletzung in der Anamnese, schweren internistischen oder neurologischen Beschwerden, Schwangerschaft, Stillzeit oder mentaler Retardierung.⁵⁰

3.2. Studienaufbau und Studiendesign

Die Studie wurde insgesamt als retrospektive offene „Single-Center-Studie“ unter Verwendung von bereits in routinemäßigen Nachkontrollen erhobenen Daten durchgeführt. Die Datenerhebung war entweder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, einer ambulanten Verlaufskontrolle in der Klinik oder durch ein telefonisches Gespräch erfolgt. Die meisten der Patienten waren bereits in Studien zur Untersuchung von Kurzzeitergebnissen eingeschlossen.⁵⁰ Aus einer dieser Studie lagen Daten aus präoperativen Erhebungen sowie 6 bzw. 12 Monate nach dem Eingriff vor. Es wurden die Y-BOCS Scale, die GAF Scale und der BDI verwendet, so dass hier Daten verglichen werden konnten. Zur Erhebung der Lebensqualität sowie der Impulsivität wurden teilweise differente Fragebögen (WHOQOL-BREF und UPPS Scale bzw. Symptom Checklist, SCL-90; Inventar Klinischer Persönlichkeitsakzentuierung) verwendet, sodass sich die Daten hier statistisch nicht direkt vergleichen ließen. Zur Erfassung weiterer Fragestellungen im Langzeit-Outcome wurde zusätzlich ein Erhebungsbogen erstellt, der Parameter zur Stimulation, Nebenwirkungen und Patientenzufriedenheit sowie dem subjektiven Umgang mit der Stimulation beinhaltete und anhand der Patientenakte ausgefüllt wurde. So wurden insgesamt die im folgenden Abschnitt erläuterten sechs Messinstrumente verwendet. Es ergaben sich drei Messzeitpunkte zum Vergleich im Langzeitverlauf:

- T0: präoperativ erhobene Daten
- T1: Daten aus dem 1-Jahres Follow-up
- T2: Daten aus dem zuletzt erhobenen Follow-up mit einem variablen Zeitintervall

3.3. Messinstrumente

Die folgenden Messinstrumente wurden für die Langzeit-Verlaufskontrolle eingesetzt:

- „Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale“ (Y-BOCS) zur Erfassung der Symptomstärke und Einschätzung des Schweregrades der Zwangserkrankung
- „WHO Quality of Life BREF Version“ (WHOQOL-BREF) zur Evaluation der Lebensqualität
- „Global Assessment of Functioning“ (GAF), zeigt das allgemeine Funktionsniveau des Patienten im Alltag an
- „Beck's Depressions Inventar II“ (BDI-II) für mögliche komorbide depressive Symptome
- „Urgency Premeditation Perseverance and Sensation Seeking Impulsive Behavior Scale“ (UPPS) erfragt impulsives Verhalten
- Klinikinterner neu erstellter Erhebungsbogen, beinhaltet technische Parameter der Stimulation, Nebenwirkungen, positive und negative Veränderungen für den Patienten und subjektives Erfolgsempfinden bezüglich Besserung der Symptome

Die fünf erstgenannten Fragebögen sind anerkannte und häufig verwendete Methoden zur Erfassung der jeweiligen Problematik und validiert für den Fachbereich Psychiatrie.⁷⁷⁻⁸¹ Im Folgenden werden die einzelnen Fragebögen näher dargestellt.

3.3.1. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale - Y-BOCS

Der Schweregrad der Zwangserkrankung wird anhand der von den US-amerikanischen Universitäten Yale und Brown entwickelten „Yale-Brown Obsessive Compulsive Disorder Scale“ (Y-BOCS) eingeteilt. In der aktuellen Studie kam die deutsche Version des Fragebogens zum Einsatz.⁸² Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, der während eines halbstrukturierten Interviews durch den Untersucher erhoben wird und aus 10 Items besteht. Jedes Item kann mit einer Punktzahl von 0 (keine Symptomatik) bis 4 (schwere Symptomatik) eingestuft werden. Ergebnis ist eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 40, wobei 40 Punkte die stärkste Ausprägung der Krankheit beschreiben. Außerdem können zwei Untergruppen zwischen dem Ausprägungsgrad der Zwangsgedanken und der Zwangshandlungen unterscheiden. Der Fragebogen weist sehr gute psychometrische Merkmale auf und wird standardmäßig für die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung verwendet.^{28,81} Es werden folgende Wertegruppen eingeteilt:

0-15 Punkte: keine Zwangserkrankung

16-29 Punkte: milde Zwangserkrankung

30-40 Punkte: schwere Zwangserkrankung⁸³

Vergleicht man die Werte eines Patienten zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, wird eine Verbesserung, das heißt eine Reduktion um 25%, als Teilansprechen („partial response“/ „partial responder“) und eine Verbesserung um mindestens 35% als Vollansprechen („full response“/ „full responder“) auf die jeweilige Therapie gewertet.³³

3.3.2. WHOQOL-BREF - WHO Quality of Life BREF Version

Zur validierten Erfassung der subjektiv empfundenen Lebensqualität wurde der „WHOQOL-BREF“ in deutscher Version als Fragebogen genutzt.⁸⁰ Es ist die Kurzversion des ursprünglichen aus 100 Items bestehenden „WHOQOL-100“ Fragebogens und besteht aus insgesamt 26 Items. Erfragt wird die subjektive Einschätzung der Lebensqualität des Patienten unter Einbezug der individuellen Ziele, Erwartungen, Normen und Sorgen, sowie des individuellen kulturellen Hintergrundes. Der Fragebogen umfasst zwei Fragen zum allgemeinen Niveau der Lebensqualität und der Gesundheit sowie die vier Hauptfelder „körperliches“ beziehungsweise „seelisches Wohlbefinden“, „soziale Beziehungen“ und „Umwelt“. Die Beantwortung der Fragen erfolgt in Form der Likert Skala mit den fünf Antwortkategorien „trifft zu“, „trifft eher zu“, „unentschieden“, „trifft eher nicht zu“ und „trifft nicht zu“.⁸⁰

3.3.3. GAF - Global Assessment of Functioning Scale

Die Global Assessment of Functioning Scale ist ein Instrument, welches die allgemeine Einschränkung des Patienten im Alltag durch eine mentale Erkrankung abbilden soll. Es sollen ausdrücklich wie in den Anweisungen erwähnt, keine physischen und umgebungsbedingten Einschränkungen mit in Betracht gezogen werden. Anhand des fremderhobenen Gesamtscores zwischen 1 und 100 kann das allgemeine Funktionsniveau, die Notwendigkeit einer Therapie sowie im Vergleich mit Vorwerten eine Besserung oder Verschlechterung abgeleitet werden. Ein hoher Wert bedeutet hierbei auch ein hohes Funktionsniveau und somit eine geringe Einschränkung des Patienten durch seine Erkrankung. Die Punktzahl wird in Abstufungen von jeweils zehn Punkten dargestellt. In diesen Gruppen können dann jeweils noch einmal genauere Beurteilungen anhand der Symptome und Alltagsprobleme der Patienten erfolgen. Richtungsweisend ist in jeder Gruppe, ob nur Zwangssymptome oder Alltagsprobleme in verschiedener Ausprägung oder eine Kombination beider vorliegen.⁸⁴

3.3.4. BDI-II - Beck Depressions Inventar II

Der BDI II ist die revidierte Version des BDI I von 1996 und ist ein selbstbeurteilter Fragebogen mit 21 Items zur Diagnostik depressiver Symptome. Die Beantwortung erfolgt anhand einer vierstufigen Skala mit aufsteigendem Schweregrad. Der Beurteilungszeitraum beläuft sich auf die letzten zwei Wochen.⁷⁷

Es kann anhand des Punktwertes der Schweregrad der Erkrankung eingeteilt werden in „schwere Depression“ (>29 Punkte), „mittelschwere Depression“ (20-28 Punkte), „milde Depression“ (14-19 Punkte) und „keine/minimale Depression“ (≤13 Punkte).⁸⁵

3.3.5. UPPS Scale - Urgency Premeditation Perseverance and Sensation Seeking Impulsive Behavior Scale

Die UPPS Impulsivitätsskala ist ein selbsterhobener Fragebogen mit 45 Items, die je vier Antwortmöglichkeiten aufweisen (von „ich lehne vollkommen ab“ zu „ich stimme vollkommen zu“). Der Fragebogen beinhaltet vier Dimensionen von Impulsivität: „urgency“, „lack of premeditation“, „lack of perseverance“ und „sensation seeking“. Dadurch soll Impulsivität in ihren einzelnen Facetten weiter hinterfragt werden und einzelne Aspekte affektiver, kognitiver und behavioraler Natur unterschieden werden. „Urgency“ (deutsch: Dringlichkeit) bedeutet die Neigung, starke Impulse vor allem in Verbindung mit negativen Affekten zu

spüren. Hohe Punktzahlen in dieser Dimension bedeuten ein impulsives Handeln mit Hinnahme der negativen Konsequenzen. „Lack of premeditation“ (deutsch: Mangel an Überlegtheit) wird die Neigung genannt, den potenziellen Folgen einer Handlung nicht viel oder gar keine Beachtung bzw. Überlegung zu schenken, bevor die Handlung ausgeführt wird. Wer in diesem Bereich eine hohe Punktzahl erzielt, handelt oft schnell, ohne nachzudenken, wohingegen eine niedrigere Punktzahl für ein sehr bedachtes Handeln spricht. „Lack of perseverance“ (deutsch: Mangel an Ausdauer) ist die Unfähigkeit zur Fortführung langweiliger oder schwieriger Handlungen. Probanden mit hoher Punktzahl in diesem Bereich geben dem Einfluss von Ablenkung schnell nach oder brechen Handlungen unvollendet ab. Zuletzt versteht man unter „sensation seeking“ (deutsch: Sensationslust) die Bereitschaft, ein Risiko zugunsten eines starken Erregungsgefühls einzugehen. Personen mit hohen Scores in dieser Dimension suchen aufregende Situationen und die Herausforderung.⁸⁶

3.3.6. Selbsterstellter Erfassungsbogen

Um spezifische behandlungsbezogene Daten zu dem technischen System, den Nebenwirkungen und der Patientenzufriedenheit zu erheben, wurde ein klinikinterner Erfassungsbogen verwendet. Dieser umfasst 13 Items, welche sich in drei thematische Blöcke einteilen lassen. Diese Blöcke beinhalten Aspekte zu folgenden Fragestellungen:

- dem technischen System der tiefen Hirnstimulation
- den aufgetretenen Nebenwirkungen
- der persönlichen Bewertung hinsichtlich der Wirkung, Effektivität und Zufriedenheit

Im Abschnitt zur Technologie wurden Informationen zum Generatortyp gesammelt, darunter die Unterscheidung zwischen wiederaufladbaren und nicht wiederaufladbaren Generatoren. Zusätzlich wurden relevante Aspekte wie die Anzahl der Generatorenwechsel, die maximale Haltbarkeit der Batterie, das Implantationsjahr des wiederaufladbaren Generators und die Frequenz der Batterieaufladung beleuchtet. Aufgrund individueller Präferenzen und abhängig von der Compliance konnten die Einstellungsparameter der Stimulation einiger Patienten individuell an die tagesaktuelle Symptomatik selbstständig angepasst werden. Daher wurde auch ermittelt, wer für die Einstellungen verantwortlich ist - Arzt oder Patient. Abschließend wurden potenzielle Nebenwirkungen in Verbindung mit dem technischen System erfasst, beispielsweise Elektrodenbrüche.

Die weiteren Nebenwirkungen psychischer und physischer Natur wurden im zweiten Block berücksichtigt. Hier wurden ebenso mögliche Auslöser und Reversibilität der Nebenwirkungen erfasst.

Der letzte Block konzentrierte sich auf die persönlichen Auswirkungen auf den Patienten. Hier wurde auf die vor der Behandlung vorhandenen Erwartungen eingegangen und deren Erfüllung überprüft. Des Weiteren wurden Aspekte eruiert, die aus Sicht der Patienten als besonders positiv oder negativ wahrgenommen wurden. Eine zusätzliche Fragestellung befasste sich mit der Einschätzung, ob die Patienten an eine weitere Verbesserung des Gesundheitszustandes glauben und ob sie sich in Zukunft erneut für diese Therapie entscheiden würden.

3.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenverwaltung erfolgte in der Klinik für Psychiatrie der Uniklinik Köln im Verwaltungssystem ORBIS. Die Zusammenführung aller relevanten Daten erfolgte mittels Microsoft Word Version 16.41 und Microsoft Excel Version 16.42.

Zur statistischen Datenauswertung wurden Microsoft Excel Version 16.42 sowie IBM SPSS Statistics V27 und V28 verwendet.

Mit der statistischen Analyse der Daten aus den vorliegenden Messinstrumenten sollte festgestellt werden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Messzeitpunkte vorlag. Hierzu wendeten wir einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA Tests) an. Wir wählten diese, da mehrere Messwiederholungen zu den unterschiedlichen Follow-up Zeiten vorlagen und die Stichproben abhängig waren. Als Voraussetzung für die Anwendung der Analyse musste überprüft werden, ob die Bedingung einer Normalverteilung vorlag. Dies wurde mittels Shapiro-Wilk Test sichergestellt.

Im Anschluss konnten die Signifikanzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (z.B. Y-BOCS Werte zu drei verschiedenen Zeitpunkten) durch die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA Test) errechnet werden. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% angelegt. Für Messwerte mit nur zwei Messwiederholungen wurden T-Tests durchgeführt.

T-Tests fanden außerdem Anwendung für die Analyse der Ergebnisse aus dem Fragebogen zur Lebensqualität (WHO QoL BREF), da hier keine Vergleichswerte zu anderen Messzeitpunkten vorlagen. Stattdessen wurde getestet, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Responder und Non-responder bestanden.

Unterschiede im Therapieansprechen zwischen Männern und Frauen konnten ebenfalls mittels T-Test eruiert werden.

Die Spearman Korrelation wurde zwischen den präoperativen BDI-Werten und der prozentualen Verbesserung der Y-BOCS Scores errechnet, um deren Zusammenhang zu untersuchen.

4. Ergebnisse

4.1. Erhobene Daten und fehlende Werte

Von den insgesamt 53 mit einer THS aufgrund einer Zwangserkrankung behandelten Patienten konnten 33 Patienten kontaktiert werden. Alle anderen Patienten waren nicht mehr in regelmäßige Nachkontrollen eingebunden, da sie die Behandlung in einer anderen Klinik fortführen oder nur bei Beschwerden vorstellig werden. Hier lagen fehlerhafte oder veraltete Kontaktdaten vor, welche eine Kontaktaufnahme verhinderten.

Fehlende Werte schon während der Datenerhebung ergaben sich z.B. durch starke Einschränkungen der Konzentrationsfähigkeit aufgrund ausgeprägter Belastung durch die Zwangssymptomatik. Außerdem wurden für die Erfassung der depressiven Symptome im präoperativen und Ein-Jahres-Follow-up andere Fragebögen verwendet (HAM-A) als im letzten Follow-up (BDI). Auch die Lebensqualität wurde im letzten Follow-up mittels eines abweichenden Fragebogens (WHOQOL-BREF) erfasst, so dass Vergleichswerte fehlen.

4.2. Stichprobe

Tabelle 2 enthält eine Übersicht zu den biometrischen und klinischen Merkmalen der Stichprobe.

Tab. 2 Stichprobeneigenschaften

Merkmal	Anzahl (n)
Geschlechterverteilung	
Weiblich	25 (47,2%)
Männlich	28 (52,8%)
Alter zum Zeitpunkt der Implantation in Jahren	
Mittelwert ($\pm$ SA)	41,36 ($\pm$ 12,14)
Minimum	22
Maximum	67
Alter zum Zeitpunkt T2 in Jahren	
Mittelwert ($\pm$ SA)	48 ($\pm$ 11,53)
Minimum	28
Maximum	67
Follow-up Zeitraum in Monaten	
Mittelwert ($\pm$ SA)	87,15 ($\pm$ 51,32)
Minimum	13
Maximum	171
Anatomischer Zielpunkt der Stimulation*	
Ncl. accumbens	47
- unilateral	- 17
- bilateral	- 30
Thalamus	2
Amygdala	2
Stimulationsmodus der THS zum Zeitpunkt T2	
On	45
Off	8
Generatortyp (n)	
aufladbar	27 (56,3%)
nicht aufladbar	21 (43,8%)
Handling der Stimulationseinstellung (n)	
Einstellungen durch Patienten	14 (38%)
Einstellung nur durch Arzt	23 (62%)

SA, Standardabweichung; T2, letztes Follow-up

* einzelne Patienten wurden an mehreren Zielpunkten stimuliert

Anatomischer Zielpunkt der Stimulation

47 von 50 Patienten erhielten eine Stimulation des Nucleus accumbens, der Hauptteil davon bilateral. Daten von drei Patienten fehlten. Zwei Patienten erhielten eine Stimulation des Thalamus oder der Amygdala. Ein weiterer Patient erhielt zunächst im Nucleus accumbens beidseitig Elektroden, fünf Jahre später wurden aufgrund einer ausbleibenden Wirkung bilateral zwei weitere Elektroden in den dorsomedialen Thalamus implantiert. Ein ähnliches Vorgehen wurde für einen weiteren Patienten gewählt, hier wurden zusätzliche Elektroden nach erfolgloser Stimulation des NAc in die Amygdala implantiert.

Stimulationsmodus der THS zum Zeitpunkt T2

Um einen Überblick über den aktuellen Stand der Therapie zu erlangen war zunächst von Interesse, ob die Stimulation bei den Patienten noch aktiv war.

Bei drei von 53 Patienten war das Stimulationssystem zwischenzeitlich explantiert worden, bei weiteren vier Patienten war die Stimulation im Verlauf abgeschaltet worden. Eine Patientin befand sich zum Zeitpunkt der Befragung in stationärer Behandlung, um die Stimulation kontrolliert schrittweise mit dem Ziel der Abschaltung auszuschleichen. Gründe für die Explantation bzw. Beendigung der Stimulation waren bei fünf Patienten eine ausbleibende Wirkung nach wiederholten Einstellungsversuchen und bei einem Patienten technische Defekte (Kabel- oder Elektrodenbruch), bei drei Patienten blieben die Gründe unbekannt. Bei einem Patienten konnte nicht eruiert werden, ob die Stimulation zum Zeitpunkt T2 aktiv oder inaktiv war.

Generatortyp

Zu Beginn der Entwicklung der tiefen Hirnstimulation waren Generatoren im Einsatz, die batteriebetrieben waren und dementsprechend nach Erschöpfung der Batterieleistung im Rahmen einer Operation in Lokalanästhesie gewechselt werden mussten. Seit 2009 befinden sich neue Systeme mit Akku auf dem Markt, welche eine deutlich längere Haltbarkeit durch die Möglichkeit einer transkutanen Aufladung von außen aufweisen. Unter den hier untersuchten Patienten war bei 27 (56,3%) ein wiederaufladbarer Akkugenerator und bei 21 Patienten (43,8%) ein nicht-wiederaufladbarer Generator implantiert worden. Daten von fünf Patienten fehlten.

Patienten, die angaben, einen aufladbaren Generator zu besitzen, hatten vor der Implantation des Akkugeräts zwischen 0 und 11, im Durchschnitt 1,46 (SA 2,47) nicht-aufladbare Generatoren erhalten. 14 Patienten erhielten direkt zu Beginn der THS einen aufladbaren Generator. Die meisten Patienten (56%) luden das Gerät täglich unabhängig vom Akkuladezustand auf. 20% der Patienten luden nur einmal die Woche, 16% alle zwei

Tage ihr Gerät auf. Nur 8% der Patienten luden den Generator erst bei niedrigem Ladezustand auf.

Bei den 21 Patienten, die keinen Akkugenerator besaßen, wurde der Generator bis zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 0 und 11 Mal gewechselt (Mittelwert 3,19, SA 2,78). Die Haltbarkeit des Generators belief sich im Mittel auf 2,1 Jahre (Minimum 1, Maximum 5, SA 1,365).

Handling der Stimulationseinstellung

14 von 37 Patienten konnten die Einstellungsparameter der Stimulation mit Hilfe eines Handgerätes verändern. 23 Patienten besaßen diese Möglichkeit nicht. Gründe können entweder der Patientenwunsch sein, dem Arzt diese Verantwortung zu überlassen, oder eine mangelnde Compliance. Sofern Zwangssymptome mit der Stimulation assoziiert sein könnten (bspw. Kontrollzwänge hinsichtlich der Einstellungen) stellte dies eine Kontraindikation für die selbstständige Veränderung der Stimulationsparameter durch die Patienten dar.

4.3. Nebenwirkungen

4.3.1. Nebenwirkungen durch das technische System

11 Patienten (ca. 30% der Patienten) hatten Nebenwirkungen durch die „Hardware“. Bei 26 Patienten traten keine unerwünschten Ereignisse auf. Von 16 Patienten fehlen Daten. Die Nebenwirkungen sind in absteigender Häufigkeit in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3 Nebenwirkungen durch das technische System N=37

Nebenwirkung	Total
Kabeldefekt	4
- Kabelbruch	- 1
- Isolierung defekt	- 2
- Iatrogen während Generatorwechsel	- 1
Aufladegerät defekt	4
Kabel zu kurz gewählt, Spannungsgefühl subkutan (mit Notwendigkeit einer Revisions-OP)	1
Elektroden defekt (mit Notwendigkeit des Austauschs)	1
Generator infiziert (mit Notwendigkeit einer chirurgischen Wundlavage)	1

N, Anzahl der Patienten

4.3.2. Nebenwirkungen durch die Stimulation

Ungefähr 67% der Patienten (24 von insgesamt 36 Patienten zu denen Daten vorlagen, 17 Patientendatensätze fehlen) erfuhren stimulationsassoziierte Nebenwirkungen. 64% der Nebenwirkungen traten im Rahmen einer Batterieerschöpfung oder eines anderweitigen (kurzzeitigen) Ausschaltens der Stimulation auf z.B. im Rahmen eines EKG. Eine Batterieerschöpfung konnte z.B. aufgrund des Versäumnisses von Kontrollterminen bei Incompliance des Patienten auftreten. Diese Nebenwirkungen waren mit dem (Wieder-) Einschalten der Stimulation bzw. dem Austausch des Generators reversibel. Tabelle 4 gibt einen detaillierten Überblick über die Nebenwirkungen, welche zur besseren Übersicht in Gruppen eingeteilt wurden, und zugehörige Häufigkeiten.

Tab. 4 Nebenwirkungen durch die Stimulation (N=36)

Nebenwirkung		Anzahl der Nennungen (n)
Gewicht	Total	10 (28%)
	Gewichtszunahme bis zu 55 kg	8 (22%)
	Gewichtsabnahme	2 (5%)
Neurologische Beschwerden	Total	21 (58%)
	Gedächtnisstörung	5 (14%)
	Par-/Dys-/Hyperästhesie an verschiedenen Körperregionen	4 (11%)
	Wortfindungsstörung	3 (8%)
	Schlafstörung	3
	Konzentrationsschwierigkeiten	1 (3%)
	Tagesmüdigkeit	1
	Kopfschmerzen	1
	Dystonie des Rumpfes	1
	Dystonie des Armes ipsilateral der	1
	Generatorimplantation	
	Migräne	1
Psychische Beschwerden	Total	17 (47%)
	Stimmungsverschlechterung	8 (22%)
	Nervosität	5 (14%)
	Gesteigerte Aggressivität	1 (3%)
	Gesteigerte Impulsivität	1
	Manie	1
	Vermehrtes Rauchen	1

4.4. Persönliche Einschätzung der Patienten

In diesem Abschnitt des selbsterstellten Fragebogens wurden die Patienten gefragt, ob sie therapieassoziierte Veränderungen an sich selbst wahrgenommen hätten und ob sie diese Veränderungen subjektiv positiv oder negativ bewerteten. Außerdem wurden sie nach ihren Erwartungen an die Therapie gefragt. In Tabelle 5 sind die Antworten der Patienten auf diese Fragen quantitativ aufgestellt.

Tab. 5 Fragen zur persönlichen Einschätzung der Patienten (N=33)

Frage an die Patienten	Anzahl der Antworten (n)			
	„Ja“	„Nein“	„Trifft nicht auf mich zu“	Keine Antwort
Hat Sie der Hirnschrittmacher verändert?	7 (21,2%)	26 (78,8%)	0	0
Sind Ihre Erwartungen erfüllt worden?	15 (45,5%)	16 (48,5%)	2 (6%)	0
Glauben Sie, dass sich Ihr Zustand (noch) weiter verbessert?	13 (39,4%)	19 (57,6%)	0	1

Bezüglich der Frage „Was hat sich am stärksten negativ bzw. positiv verändert?“ fielen die Antworten wie in den folgenden zwei Abbildungen 2 und 3 dargestellt aus.



Abb. 2 Positive Veränderungen durch die THS

Besonders positiv bewerteten die Patienten die Besserung der Zwangssymptomatik (n=19) sowie die gesteigerte Lebensqualität (n=6). Aber auch psychiatrische Komorbiditäten hätten sich durch die Behandlung gebessert (n=11).

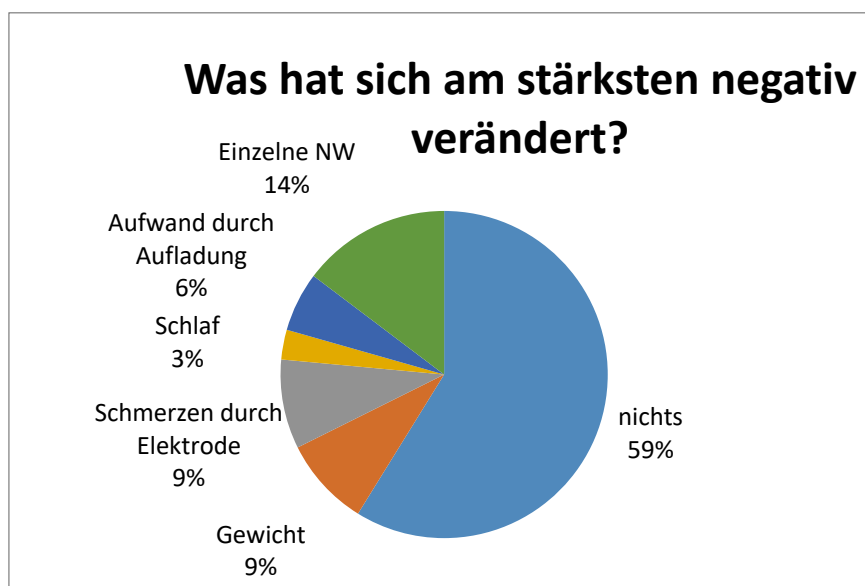


Abb. 3 Negative Veränderungen durch die THS

Negative Veränderungen gaben nur wenige Patienten an. Unter den Genannten kamen die Gewichtsveränderungen am häufigsten zur Erwähnung (n=3), gefolgt von Schmerzen und Fremdkörpergefühl durch die Elektrode (n=2) bzw. den Generator (n=2) und den Aufwand durch den Aufladeprozess (n=2).

Mehrfachnennungen waren möglich und lediglich 13 von 33 Patienten stellten überhaupt negative Veränderungen fest, während fünf von 33 Patienten keine positive Veränderung angaben. Die letzteren Patienten werden in Tabelle 6 genauer analysiert.

Tab. 6 Patienten ohne positive Veränderung durch die THS

ID Pat.	Stimulations- modus	Bemerkung	„Was hat sich am stärksten negativ verändert?“	„Würden Sie die THS nochmal machen?“	Y-BOCS Gesamt Score zu T2 (Prozentuale Besserung)*
16	explantiert	Explantation nach 10 Jahren Stimulation aufgrund ausbleibender Wirkung	„Nichts“	„Nein“	37**
34	explantiert	Explantation nach 4 Jahren Stimulation aufgrund ausbleibender Wirkung	„Nichts“	„Nein“	9**
40	inaktiv	THS ist aus unbekanntem Grund defekt, Patient wünscht keine weitere Diagnostik und Therapie	„Nichts“	„Nein“	19 (21%)
46	aktiv	Keine subjektive Besserung der Zwangssymptomatik trotz Ausreizung der Stimulationsparameter	Gewichts- zunahme, Zeitaufwand durch die Aufladung	„Nein“	31 (12,9%)
49	aktiv	Fehlende Wirkung auf Zwangssymptome, Patientin möchte weiter versuchen, die ideale Einstellung zu finden	„Nichts“	„Ja“	26 (42%)

T2, letztes Follow-up

* Verbesserung im Vergleich zu präoperativ

** Keine Vergleichswerte zu präoperativ vorliegend

Patient Nr. 16 bemerkte nach 10 Jahren Stimulation weder positive noch negative Veränderungen, sodass die THS trotz stark ausgeprägter Zwangssymptomatik (Y-BOCS Score von 37 beim letzten Follow-up, aufgrund fehlender Daten kein Vergleich zur Baseline möglich) explantiert wurde.

Patient Nr. 34 gab ebenfalls bei der Befragung an, keine Veränderung zum Positiven oder Negativen bemerkt zu haben. Auch hier wurde nach langer Stimulation (4 Jahre) die THS explantiert. Der Patient wies beim letzten Follow-up einen (relativ niedrigen) Y-BOCS Score von 9 auf, ein präoperativer Vergleichswert lag nicht vor.

Patient Nr. 40 hatte beim letzten Follow-up aus unbekannten Gründen eine inaktive Stimulation. Ob ein technischer Grund vorlag oder ob die Batterie erschöpft war, konnte nicht eruiert werden, da der Patient eine weitere Diagnostik ablehnte. Bei diesem Patienten bestand eine Verbesserung des Y-BOCS Scores um 21%, definitionsgemäß fiel er damit trotzdem in die Kategorie der Non-responder.³³ In der weiteren Befragung gab er an, keine negativen Veränderungen verspürt zu haben.

Patient Nr. 46 wies ebenfalls eine leichte Verbesserung der Zwangssymptomatik durch die Stimulation auf (12,9%; ebenfalls als Non-responder klassifiziert). Negativ berichtete der Patient den Aufwand durch die Aufladung sowie eine Gewichtszunahme. Die Stimulation wurde trotzdem fortgeführt.

Patientin Nr. 49 wurde als Einziger der oben Genannten den Respondern zugeordnet, da er eine Verbesserung des Y-BOCS Wertes um 42% unter der Therapie aufwies. Auch hier wurde aber subjektiv keine positive Veränderung angegeben, der Patient habe jedoch noch Hoffnung auf eine Besserung und würde auch die THS noch einmal durchführen lassen.

4.5. Y-BOCS

Die Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale steht als Messinstrument der Symptomstärke zur Evaluation des Therapieerfolges an erster Stelle. Die Messwerte wurden zu multiplen Zeitpunkten erhoben. Zugunsten einer möglichst großen Stichprobe wurden in die Auswertung die Werte der Zeitpunkte T0: präoperativ, T1: nach 12 Monaten und T2: beim letzten Follow-up einbezogen. Im Folgenden werden die Messwerte des aktuellen Follow-ups dargestellt (Tab. 7) und mit den vorangegangenen Messzeitpunkten verglichen (Tab. 8). Außerdem werden die Therapieresponse sowie die Langzeittendenz der Response evaluiert.

4.5.1. Letztes Follow-up (T2)

Tab.7 Y-BOCS Scores der Gesamtpopulation im letzten Follow-up (T2) (N= 33)

	Gesamtscore	Zwangshandlungen	Zwangsgedanken
MW (± SA)	23,21 (± 8,848)	11,56 (± 5,533)	11,83 (± 4,260)

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Der mittlere Y-BOCS Score betrug im letzten Follow-up 23,21 (SA=8,8). Dies entspricht im Durchschnitt nur einer milden Symptomlast.⁸³ Für den Subscore Zwangshandlungen betrug der Mittelwert 11,56 Punkte (SA=5,5) und für den Subscore Zwangsgedanken 11,83 Punkte (SA=4,2).

Im T-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied der aktuellen Y-BOCS Werte zwischen Männern und Frauen ($p=.321$). Somit besteht zwischen den Geschlechtern kein messbarer Unterschied im Therapieansprechen.

4.5.2. Vergleich der Werte im zeitlichen Verlauf

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte des Y-BOCS Gesamtscores sowie der Subscores für die drei Messzeitpunkte T0 bis T2 dargestellt. Zusätzlich ist die prozentuale Verbesserung der Werte zu den beiden Follow-up Zeitpunkten im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert angegeben.

Tab. 8 Y-BOCS Scores im zeitlichen Verlauf

	T0	T1		T2	
	MW±SA	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T1 MW (%)	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T2 MW (%)
Gesamtscore (N=19)	29,84 ± 5,871	20,95 ± 8,038	29,8	23,21 ± 8,848	22,2
Handlungen (N=18)	13,50 ± 4,681	10,17 ± 5,371	24,7	11,56 ± 5,533	14,4
Gedanken (N=18)	15,94 ± 2,817	10,44 ± 3,792	34,5	11,83 ± 4,260	25,8

T0, Präoperativer Ausgangswert; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Bemerkenswert ist hier im zeitlichen Verlauf der einzelnen Subkategorien die verhältnismäßig ausgeprägte Besserung der Zwangsgedanken um 34,5% (im Kurzzeitverlauf) bzw. 25,8% (im Langzeitverlauf) im Vergleich zu den Zwangshandlungen (24,7% im Kurzzeitverlauf bzw. 14,4% im Langzeitverlauf).

4.5.3. Y-BOCS Gesamtscore im zeitlichen Verlauf

In Abbildung 4 sind die Y-BOCS Gesamtscores der 19 Patienten zu den drei Messzeitpunkten veranschaulicht.

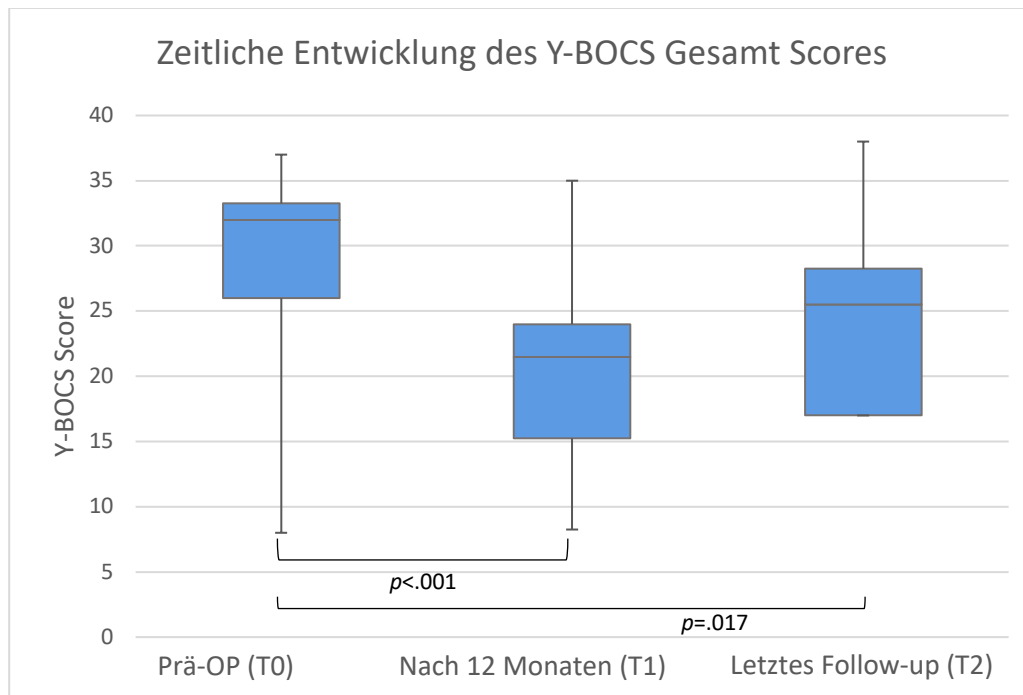


Abb. 4 Zeitliche Entwicklung des Y-BOCS

Insgesamt war innerhalb der Stichprobe eine Besserung des Y-BOCS Wertes im Langzeitverlauf zu beobachten, sowohl nach 12 Monaten als auch im Langzeit Follow-up. Es kam zwischen T1 und T2 allerdings zu einem leichten Anstieg des Y-BOCS Gesamtscores. Die Streuung der Werte nahm im Vergleich von T1 zu T2 ab, der Median liegt bei T1 niedriger.

Die Scores wurden anschließend mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Anova) analysiert. Die ANOVA zeigte, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten besteht ($F_{2,36} = 11,962$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .399$). Für den Y-BOCS Gesamtscore ergab sich eine signifikante Besserung zwischen den Messzeitpunkten präoperativ und T1 ($p < .001$) und präoperativ und T2 ($p = .017$), allerdings nicht zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 ($p = .743$).

4.5.4. Therapieresponse im zeitlichen Verlauf

Die Response bezieht sich auf die prozentuale Verbesserung des Y-BOCS Wertes im Vergleich von zwei Messzeitpunkten. Wie in Abschnitt 3.3.1 bereits erläutert, ist die Verbesserung des Y-BOCS Wertes um 25-35% als partielle Response und eine Reduktion um mehr als 35% als komplette Response einzustufen. Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf die Therapie (<25% Reduktion des Y-BOCS Wertes) werden als Non-responder bezeichnet.³³ In Tabelle 9 wurden auch diejenigen Patienten angegeben, bei denen eine Verschlechterung der Zwangssymptomatik im Sinne einer Zunahme des Y-BOCS Scores beobachtet wurde.

Tab. 9 Anzahl der Patienten in den Responsekategorien zu den einzelnen Messzeitpunkten

	T1 (N=25)	T2 (N=20)
Full Responder (n)	9 (36 %)	6 (30 %)
Partial Responder (n)	6 (24 %)	2 (10 %)
Non-responder (n)	6 (24 %)	8 (40 %)
Verschlechterung (n)	3 (12 %)	4 (20 %)

N, Anzahl der Patienten; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

Full Responder, Reduktion des Y-BOCS Scores >35%;

Partial Responder, Reduktion des Y-BOCS Scores um 25-35%;

Non-responder, Reduktion des Y-BOCS Scores <25% ³³

Verschlechterung, Ansteigen des Y-BOCS Scores

Interessant ist die Aufschlüsselung, wie sich das Ansprechen auf die Therapie im Langzeitverlauf noch veränderte, ob z.B. Responder auch in der Langzeittherapie auf die Therapie ansprechen oder ob es im zeitlichen Verlauf zu einer Veränderung kommt und ob alle Responsegruppen ähnliche Entwicklungen zeigen. In Tabelle 10 ist dargestellt, welcher Responsekategorie die einzelnen Patienten zu T1 und T2 zugeteilt wurden und welche Tendenz sie in der Langzeitanwendung der Therapie aufwiesen.

Tab. 10 Response und Langzeittendenz

Patienten-ID	Responsestatus zu T1*	Responsestatus zu T2**	Langzeittendenz***
51	Full Responder	Full Responder	Gleich
53	Full Responder	Full Responder	Gleich
41	Full Responder	Full Responder	Gleich
43	Full Responder	Full Responder	Gleich
33	Full Responder	Full Responder	Gleich
39	Full Responder	Non-responder	Sinkend
42	Full Responder	Verschlechterung	Sinkend
48	Full Responder	Daten fehlen	-
50	Full Responder	Daten fehlen	-
52	Partial Responder	Full Responder	Steigend
38	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
40	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
45	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
46	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
47	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
35	Non-responder	Partial Responder	Steigend
49	Non-responder	Partial Responder	Steigend
7	Non-responder	Verschlechterung	Sinkend
31	Non-responder	Verschlechterung	Sinkend
32	Non-responder	Verschlechterung	Sinkend
44	Non-responder	Non-responder	Gleich
23	Non-responder	Daten fehlen	-
30	Verschlechterung	Non-responder	Steigend
29	Verschlechterung	Daten fehlen	-
36	Verschlechterung	Daten fehlen	-

T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

*Responsestatus zu T1, Responsestatus des Patienten zum Zeitpunkt T1

** Responsestatus zu T2, Responsestatus des Patienten zum Zeitpunkt T2

***Langzeittendenz, Vergleich der Response zum Zeitpunkt T1 zu T2; Steigend, weniger Zwangssymptome; Sinkend, mehr Zwangssymptome

Full Responder:

Von neun Full Respondern blieben fünf (55,56%) in der Langzeittherapie in dieser Kategorie. Bei einem Patienten (Patienten ID 39) verschlechterte sich jedoch nach initialem Ansprechen zum Zeitpunkt T1 im Langzeit Follow-up die Zwangssymptomatik, so dass er in die Kategorie der Non-responder fiel. Ein weiterer Patient (Patienten ID 42) berichtete sogar eine Zunahme des Y-BOCS Wertes über den präoperativen Ausgangswert hinaus im Sinne einer Verschlechterung. Die Daten von zwei Respondern zum Zeitpunkt T2 fehlten.

Partial Responder:

In der Gruppe der partiellen Responder konnte nur bei einem von sechs Fällen (Patienten ID 52) eine volle Response im Langzeit Follow-up erreicht werden. Bei den übrigen fünf Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Zwangssymptome, so sie beim letzten Follow-up in die Gruppe der Non-responder fielen.

Non-responder:

Unter den Non-respondern zeigte sich kein Muster im Ansprechen. Bei zwei von sieben Patienten konnte im Langzeitverlauf doch noch ein partielles Ansprechen auf die Therapie erzielt werden, ein Patient verblieb Non-responder und drei Patienten zeigten zu T2 sogar einen schlechteren Y-BOCS Score als präoperativ. Daten des letzten Patienten fehlten.

4.5.5. Schweregrad der Erkrankung im zeitlichen Verlauf

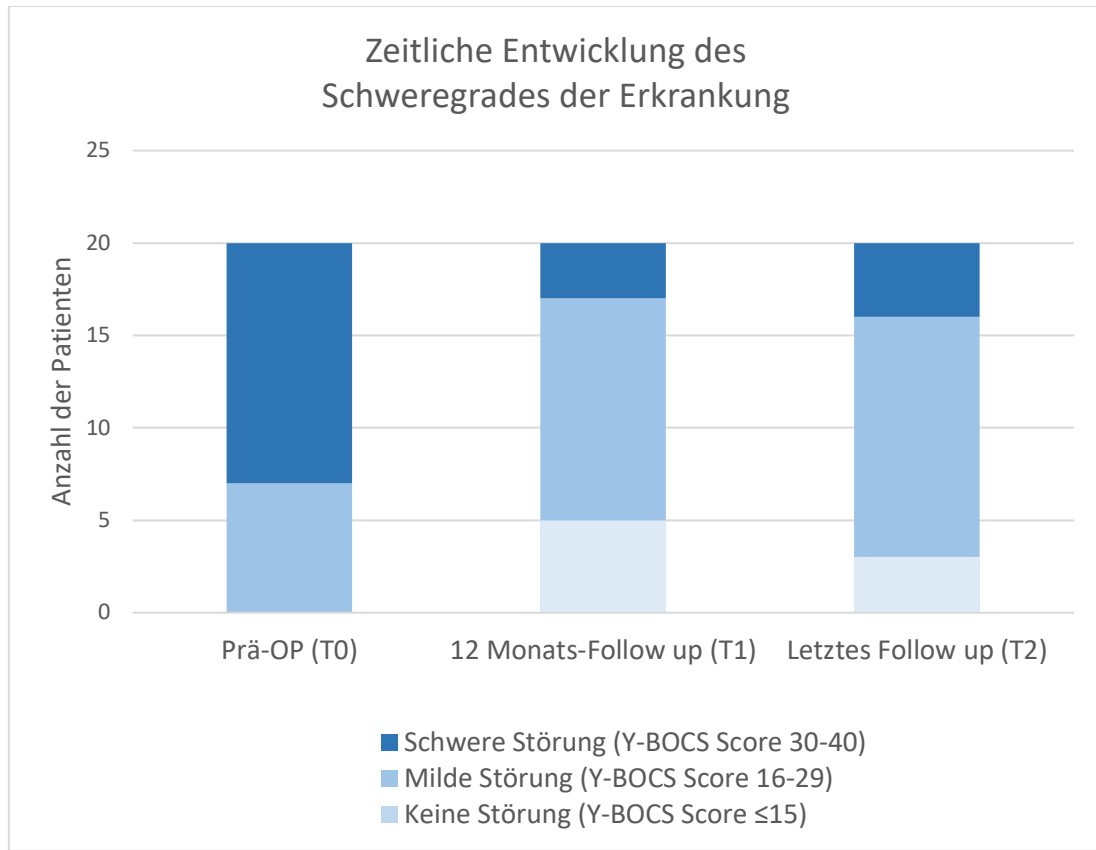


Abb. 5 Zeitliche Entwicklung des Schweregrades der Erkrankung

Auch die Einteilung nach Schweregrad anhand des Y-BOCS Scores ⁸³ wie in Abb. 5 zeigte deutlich, dass die Erkrankung mit THS milder verläuft, der Effekt aber nach 12 Monaten abzunehmen scheint und die Erkrankung beim letzten Follow-up bei mehr Patienten als schwergradig eingestuft wurde als noch beim 12-Monats-Follow-up.

4.5.6. Y-BOCS Subscore „Zwangshandlungen“ im zeitlichen Verlauf

Für den Subscore bezüglich der Zwangshandlungen wurden ebenfalls die Punktwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen.

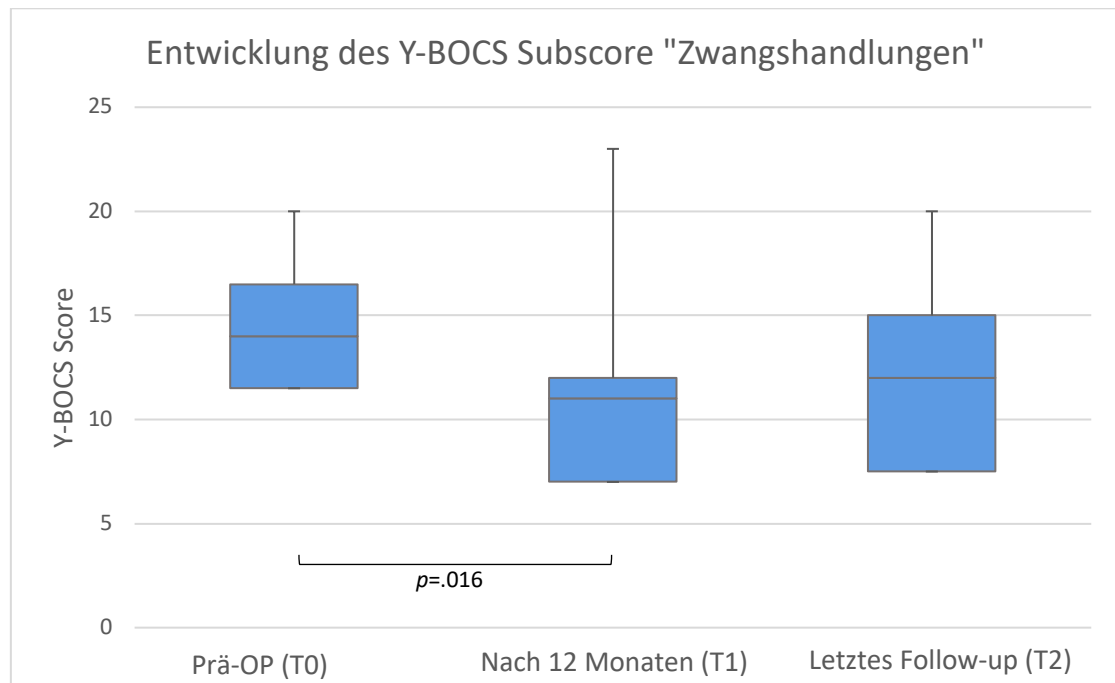


Abb. 6 Entwicklung des Y-BOCS Scores „Zwangshandlungen“

Im zeitlichen Verlauf war anhand der Boxplots in Abbildung 6 eine deutliche Reduktion des Subscores für Zwangshandlungen nach 12 Monaten und ein wiederum leichter Anstieg sowohl des Medians als auch des dritten Quartils beim letzten Follow-up zu beobachten. Auch die Streuung der Werte zwischen T1 und T2 nahm zu.

Die ANOVA Analyse zeigte, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten besteht ($F_{2,34} = 3,251$, $p = .051$, $\eta_p^2 = .161$). In den paarweisen Vergleichen im post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur zeigte sich allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen und den T1-Werten ($p = .016$). Zwischen den Messungen zu T1 und T2 sowie zu T0 und T2 findet sich kein signifikanter Unterschied ($p = .663$ und $p = .921$).

4.5.7. Y-BOCS Subscore „Zwangsgedanken“ im zeitlichen Verlauf

Für den Subscore bezüglich der Zwangsgedanken wurden ebenfalls die Punktwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen.

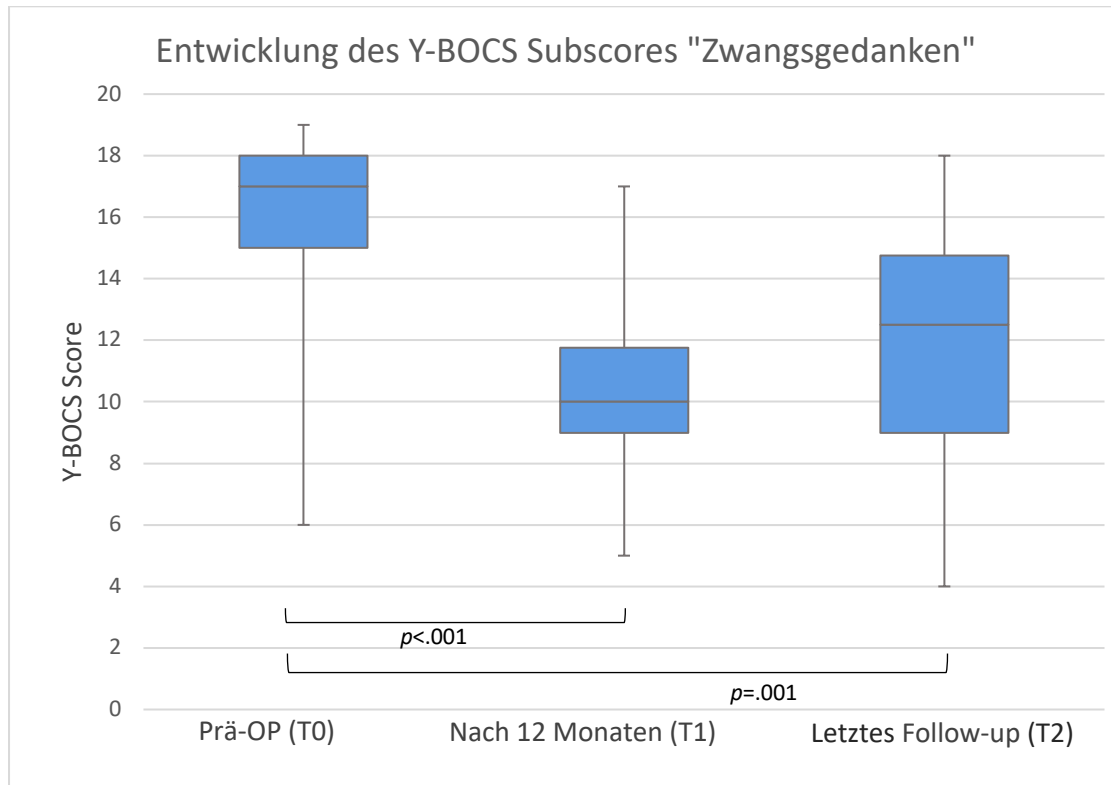


Abb. 7 Entwicklung des Y-BOCS Subscores „Zwangsgedanken“

Zu beiden postoperativen Zeitpunkten lagen die Scores zu den Zwangsgedanken niedriger als präoperativ. Der Median in Abbildung 7 und die Streuung der Werte lagen allerdings im Langzeitverlauf (letztes Follow-up) höher als nach 12 Monaten. Wie bei den Zwangshandlungen nahm die Streuung der Werte im Langzeitverlauf zu.

Die ANOVA Analyse zeigte, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten besteht ($F_{2,34} = 20,558$ $p < .001$, $\eta_p^2 = .547$). Auch in den paarweisen Vergleichen im post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen und den T1-Werten ($p < .001$) sowie zwischen den präoperativen und den T2-Werten ($p = .001$). Zwischen den Messungen zu T1 und T2 fand sich kein signifikanter Unterschied ($p = .293$).

4.6. BDI - Beck Depressions Inventar II

Das Beck Depressions Inventar II ist ein Fremdrating-Instrument zur Erfassung komorbider depressiver Symptome und wurde äquivalent zur Y-BOCS zu den drei Messzeitpunkten erhoben. Durchschnittlich zeigte unsere Kohorte präoperativ einen Mittelwert von 21,31 Punkten (SA=15,82) im BDI Score, entsprechend einer mittelschweren depressiven Symptomatik.⁸⁵ Die Werte für die Follow-ups sind in Tabelle 11 abgebildet.

Tab. 11 BDI Scores im zeitlichen Verlauf (N=13)

	T0	T1		T2		
	MW±SA	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T1 MW (%)	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T2 MW (%)	Prozentuale Verbesserung T1 – T2 MW (%)
BDI	21.31 ±	20,62 ±	3,2	15,69 ±	26,4	23,9
Score	15,82	15,10		10,83		

T0, Präoperativer Ausgangswert; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

12 Monate postoperativ war eine Reduktion des durchschnittlichen BDI Scores von 21,31 (SA=15,82) auf 20,62 (SA=15,01) zu verzeichnen, was einer prozentualen Verbesserung um 3,2% entspricht. Im Langzeitverlauf zeigte sich eine deutlich stärkere Reduktion des mittleren BDI Scores auf einen Mittelwert von 15,69 (SA=10,83) bei einer durchschnittlichen Besserungsrate von 26,4%. Dies entspricht zum Zeitpunkt T2 im Durchschnitt einer milden depressiven Symptomatik, während der Mittelwert präoperativ und zum Zeitpunkt T1 im Bereich der mittelschweren Depression eingeordnet wurde.⁸⁵

Die ANOVA zeigte, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten besteht ($F_{2,24} = 2,886$, $p = .075$, $\eta_p^2 = .194$). Nach den paarweisen Vergleichen im post-hoc-Test bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten ($p > .05$).

Nach dem Spearman Korrelationskoeffizienten besteht zwischen dem präoperativen BDI und dem Therapieansprechen im Sinne der prozentualen Verbesserung des Y-BOCS Scores eine sehr geringe, nicht signifikante Korrelation ($r_s = 0,221$, $p = .394$).⁸⁷

Abbildung 8 dient der Veranschaulichung der Werte.

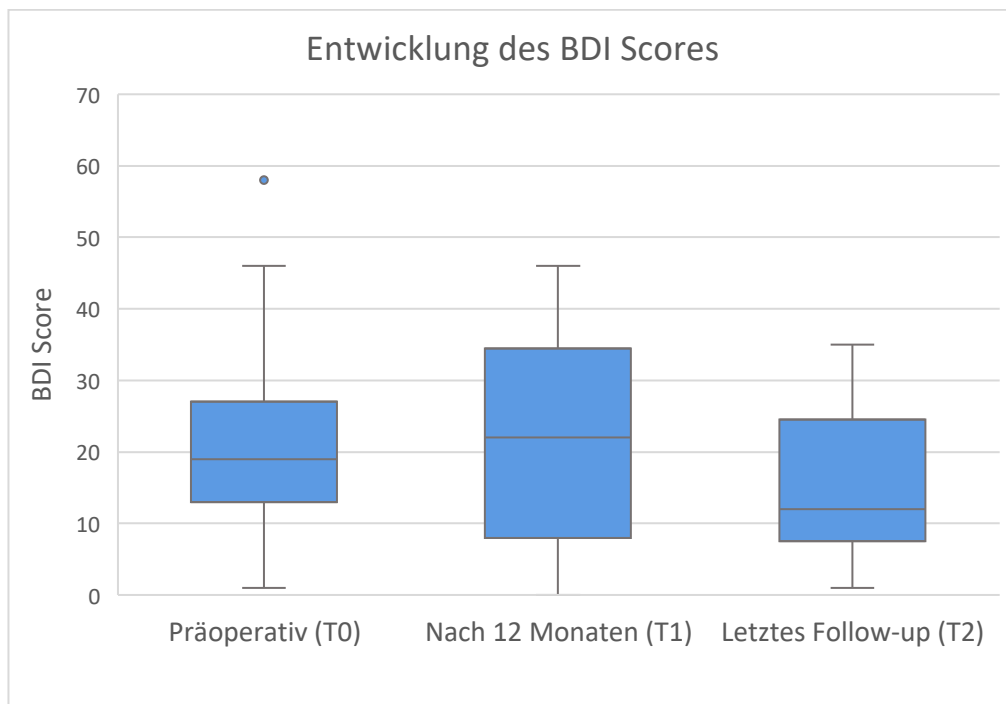


Abb. 8 Entwicklung des BDI Scores

Im Boxplot ist präoperativ ein Median von 19 und eine schmale Streuung der BDI-Werte zu erkennen. Das Maximum lag präoperativ bei 58. Nach 12 Monaten stieg der Median leicht an, das Maximum sank auf 46 Punkte, die Streuung der Werte nahm deutlich zu. Im letzten Follow-up lag der Median mit 12 auf dem niedrigsten Niveau, auch das Maximum sank weiter auf 35 und die Streuung war ebenfalls geringer.

4.7. GAF - Global Assessment of Functioning Scale

Der Global Assessment of Functioning Score beschreibt das alltägliche Funktionsniveau der Patienten im Rahmen einer psychischen Erkrankung. Auf einer Skala von 0-100 wird dargestellt, wie stark durch die Erkrankung alltägliche Aufgaben und soziale Interaktion beeinflusst werden. Eine höhere Punktzahl zeigt ein höheres Funktionsniveau des jeweiligen Patienten an. Der Score wurde zu allen drei Zeitpunkten erhoben und ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tab. 12 GAF Scores im zeitlichen Verlauf (N=13)

	T0	T1		T2		
	MW±SA	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T1 MW (%)	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T2 MW (%)	Prozentuale Verbesserung T1 – T2 MW (%)
GAF Score	39,54 ± 5,7	55,81 ± 9,6	45	61,38 ± 16,5	59,3	9,2

T0, Präoperativer Ausgangswert; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, Letztes Follow-up

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Präoperativ lag der Durchschnittswert in der GAF Scale bei 39,54 (SA=5,7). Auf diesem Funktionsniveau erfährt ein Patient auf mehreren Ebenen (Arbeit, familiäre Beziehungen, Urteilsvermögen, Denken, Stimmung) Einschränkungen, ist also z.B. sozial isoliert, arbeitsunfähig und leidet unter stark ausgeprägten Zwangssymptomen. Unter Behandlung mittels THS waren sowohl nach 12 Monaten als auch im letzten Follow-up eine deutliche Zunahme des durchschnittlichen GAF Scores und damit des Funktionsniveaus der Patienten zu beobachten. Die prozentuale Zunahme des Wertes war in den ersten zwölf Monaten mit 45% sehr stark, zwischen T1 und T2 mit 9,2% etwas weniger stark ausgeprägt. Zwischen T0 und T2 war jedoch mit 59,3% insgesamt eine sehr deutliche Besserung des Funktionsniveaus eingetreten. Zum Zeitpunkt T2 lag der Mittelwert der Patienten bei 61,38 (SA = 16,5). Patienten hatten somit nach Langzeitanwendung der THS entweder nur mäßig ausgeprägte Symptome oder mäßig ausgeprägte Schwierigkeiten bezüglich einer der Kategorien soziale Kontakte, berufliche oder schulische Leistungsfähigkeit.⁸⁸

Eine grafische Darstellung der Werteentwicklung der einzelnen Patienten findet sich im folgenden Diagramm.

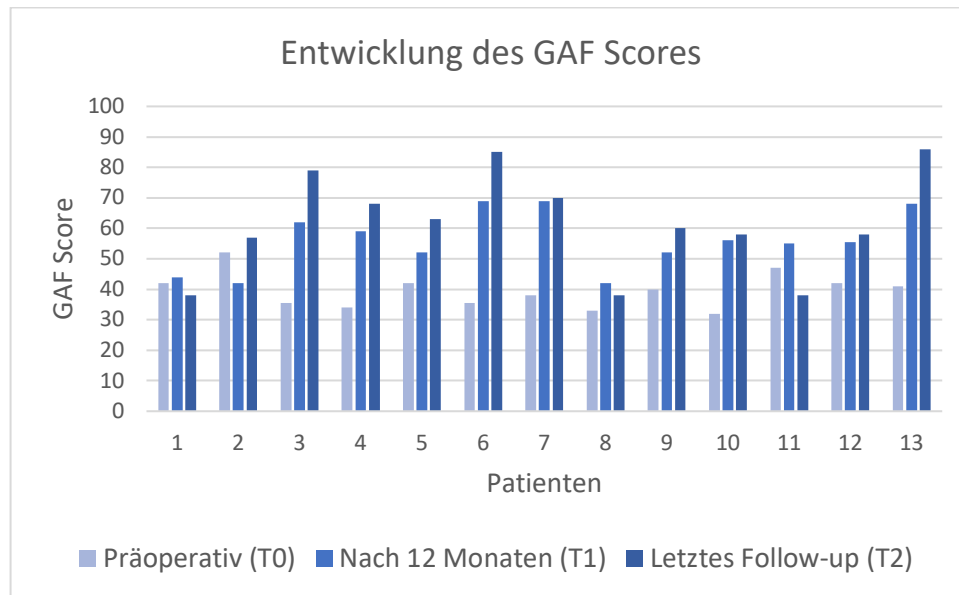


Abb. 9 Entwicklung des GAF Scores

Auch in Abbildung 9 ist die Zunahme des Funktionsniveaus der einzelnen Patienten über die Zeit erkennbar. Bei fast allen Patienten konnte die Funktionsfähigkeit im Alltag gebessert werden. Insgesamt war die Stichprobengröße bezüglich des GAF mit $N=13$ geringer als bei den anderen Messungen, da viele Daten unvollständig und nicht für alle drei Messzeitpunkte verfügbar waren.

Die ANOVA Interpretation erfolgte unter Einbezug der Greenhouse-Geisser Korrektur, da keine Sphärizität vorlag. Insgesamt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten dargestellt werden ($F_{2,24} = 15,782$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .568$). Auch zwischen den Messzeitpunkten T0 und T1 ($p = .002$) sowie T0 und T2 ($p = .004$) bestand im Post-Hoc Test mit Bonferroni Korrektur ein signifikanter Zusammenhang. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen T1 und T2 nachgewiesen werden ($p = .241$).

4.8. UPPS – Urgency Premeditation Perseverance and Sensation Seeking Impulsive Behavior Scale

Erhöhte Impulsivität spielt bei vielen Patienten mit Zwangserkrankung eine Rolle und wird auch im Rahmen der Aufrechterhaltung der Zwänge als möglicher pathogenetischer Faktor diskutiert.⁸⁹ Daher untersuchten wir mit Hilfe der UPPS Scale, ob unter THS eine Reduktion der Impulsivität zu beobachten war. Die Werte wurden ebenfalls zu allen drei Messzeitpunkten erhoben und sind in Tabelle 13 ausgeführt.

Tab. 13 UPPS Scores im zeitlichen Verlauf (N=11)

	T0		T1		T2	
	MW±SA		MW±SA	Prozentuale Veränderung T0 – T1 MW (%)	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T2 MW (%)
Dringlichkeit	27,18 ± 4,3		29,36 ± 7,69	8%	28,09 ± 6,4	3%
Sensations- lust	26,09 ± 5,82		25,55 ± 6,11	-2%	26,27 ± 6,74	1%
Überlegtheit	18,91 ± 5,61		19,82 ± 4,14	5%	20,63 ± 6,71	9%
Ausdauer	20,64 ± 3,07		21,55 ± 5,01	4%	18,82 ± 4,26	-9%
						Prozentuale Verbesserung T1 – T2 MW (%)
						-4%
						3%
						4%
						-13%

T0: Präoperativ; T1: Follow-up nach 12 Monaten; T2: Letztes Follow-up

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Hohe Werte in den Dimensionen „Dringlichkeit“ und „Sensationslust“ zeigen ein stärker impulsives Verhalten an.⁹⁰

Bei der „Dringlichkeit“ war dies zunächst postoperativ der Fall, es kam zu einem Anstieg um 8% nach zwölf Monaten, im Langzeit-Follow-up sank der Mittelwert um 4% zwischen T1 und T2). Die ANOVA zeigte, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten besteht ($F_{2,1} = 1,051$, $p = .370$, $\eta_p^2 = .105$). Auch in den paarweisen Vergleichen im post-hoc-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten nachgewiesen werden ($p > .05$).

Die Sensationslust fiel zunächst nach der THS (-2%), stieg nach zwölf Monaten allerdings wieder an (+3%). Beide Dimensionen wiesen beim letzten Follow-up Werte oberhalb des präoperativen Wertes auf, also liegt insgesamt eine leicht (3% im Bereich „Dringlichkeit“ und 1% im Bereich „Sensationslust“) höhere Impulsivität im Langzeitverlauf vor.

In der ANOVA Analyse war kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten nachzuweisen ($F_{2,2} = 814$, $p = .459$, $\eta_p^2 = .083$). Auch in den paarweisen Vergleichen im post-hoc-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten ($p > .05$).

Die Dimensionen „Überlegtheit“ und „Ausdauer“ verhalten sich in der Auswertung genau entgegengesetzt zu den anderen Dimensionen. Hier weist ein niedriger Punktwert auf eine hohe Impulsivität hin.⁸⁶

Bei unseren Patienten war ein kontinuierlicher Anstieg der Werte in der Dimension „Überlegtheit“ zu verzeichnen (5%), der auch im Langzeitverlauf anhielt (9%) und damit auf eine Zunahme der Überlegtheit im Rahmen der Therapie hindeutet.

Hier war ebenfalls wie in den anderen Dimensionen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten ($F_{2,2} = 2,886$, $p = .574$, $\eta_p^2 = .060$) in der ANOVA oder den paarweisen Vergleichen im post-hoc-Test ($p = 1$) zu erkennen.

In der Dimension „Ausdauer“ kam es zunächst ebenfalls zu einer Zunahme der Werte (4%) und damit zu einer Abnahme der Impulsivität, allerdings nach zwölf Monaten zu einer Reduktion der Werte (-9%) und damit insgesamt im Langzeitverlauf zu einer deutlichen Zunahme (13%) der Impulsivität.

Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten ($F_{2,2} = 1,068$, $p = .365$, $\eta_p^2 = .106$). Auch in den paarweisen Vergleichen im post-hoc-Test konnten erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten nachgewiesen werden ($p > .05$).

Im Balkendiagramm in Abbildung 10 sind die Ergebnisse grafisch verdeutlicht.

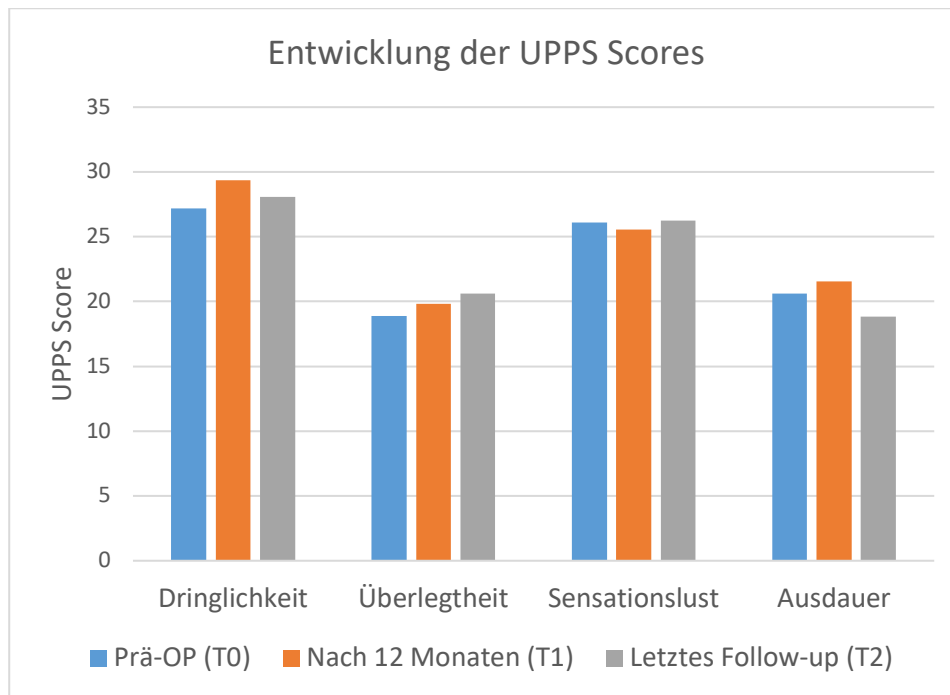


Abb. 10 Entwicklung der UPPS Scores

Die „Überlegtheit“ sticht hier als einzige Dimension mit einem kontinuierlichen Zuwachs des Durchschnittswertes heraus, was für eine Abnahme dieses Impulsivitätsmerkmals spricht. Dafür zeigt sich die Ausdauer im letzten Follow-up erniedrigt und auch die Dimensionen „Dringlichkeit“ und „Sensationslust“ zeigen höhere Werte und damit eine leicht höhere Impulsivität als präoperativ an.

4.9. WHOQOL-BREF

4.9.1. Letztes Follow-up

In Tabelle 14 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen des Fragebogens WHO Quality of Life BREF des letzten Follow-ups sowie Durchschnittswerte der deutschen Bevölkerung dargestellt. Die Lebensqualität wurde im letzten Follow-up erstmalig erhoben, daher liegen hierzu keine Vergleichsdaten vor.

Tab. 14 WHOQOL-BREF Scores und Subscores im letzten Follow-up (N=32)

	Studienkohorte	Normalpopulation
	MW±SA	Deutschland⁹¹ MW±SA
Gesamtscore Lebensqualität	3 ± 0,91	
Gesamtscore Gesundheit	2,66 ± 0,97	
Subscore Physische Gesundheit	12,45 ± 3,12	16,8 ± 2,6
Subscore Psychische Gesundheit	11,77 ± 3,45	15,7 ± 2,4
Subscore Sozial	12,04 ± 3,88	14,4 ± 2,9
Subscore Umwelt	14,91 ± 2,37	13 ± 2,3

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Im Vergleich zur gesunden Population lagen die Werte deutlich niedriger, was auf eine niedrigere Lebensqualität unter den Patienten hindeutet. Eine Ausnahme bildete die Domäne „Umwelt“, in der unsere Patienten höhere Durchschnittswerte als die Normalpopulation in Deutschland aufwiesen.

4.9.2. Vergleich der WHOQOL-BREF Scores von Respondern und Non-respondern

Im Vergleich zwischen den Gruppen der Responder und der Non-responder zeigten sich keine auffälligen Divergenzen, außer im „Subscore psychische Gesundheit“. Die Mittelwerte der beiden Gruppen lassen sich Tabelle 15 entnehmen.

Tab. 15 WHOQOL-BREF Scores und Subscores von Respondern und Non-respondern

	Responder (N=6)	Non-responder (N=13)
	MW±SA	MW±SA
Gesamtscore Lebensqualität	3,5 ± 0,84	2,62 ± 0,96
Gesamtscore Gesundheit	2,33 ± 0,82	2,46 ± 0,88
Subscore Physische Gesundheit	10,76 ± 3,75	12,48 ± 2,71
Subscore Psychische Gesundheit	23,56 ± 2,72	10,72 ± 2,81
Subscore Sozial	12,89 ± 3,44	11,38 ± 3,87
Subscore Umwelt	14,83 ± 1,97	14,19 ± 2,47

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Zwar zeigten sich größtenteils höhere Scores der Lebensqualität in der Gruppe der Responder, die Ergebnisse waren allerdings im T-Test nicht signifikant ($p=.23$). Selbst in der Domäne der psychischen Gesundheit, in der eine deutlich höhere Lebensqualität unter den Respondern angegeben wurde, fand sich kein signifikanter Effekt der Therapieresponse auf die Lebensqualität ($t(17)=1.339$, $p=.198$).

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse

5.1.1. Effektivität der THS

In unserer Studie wurde die Langzeitanwendung der THS bei therapierefraktärer Zwangserkrankung untersucht. Primärer Endpunkt war die Reduktion des Y-BOCS Scores als Messinstrument für die Symptomstärke.

Die Effektivität der THS in der Kurzzeitanwendung über ein Jahr wurde an unserem Patientenkollektiv bereits in einer früheren Studie belegt und veröffentlicht.⁵⁰ Nach dem ersten Jahr konnte durch Huys und Kollegen eine durchschnittliche Reduktion des Y-BOCS Scores um 33% verzeichnet werden, 40% der Patienten wurden als Responder eingestuft. Ähnliche Ansprechraten wurden auch in anderen Studien für Follow-up Zeiträume von bis zu 24 Monaten beobachtet.^{1,92-94} In einer der größten untersuchten Kohorten (N=70) von Denys und Kollegen war nach zwölf Monaten THS im Bereich des vALIC eine Reduktion des Y-BOCS Scores um durchschnittlich 40% bei einem Responder-Anteil von 52% erreicht worden.¹ Auch für andere Stimulationszielpunkte wurden signifikante Ansprechraten von 50% (NAc)⁶² und 67% (VC/VS)⁷⁴ berichtet. Insgesamt konnte also bereits in mehreren Studien eine verlässliche Effektivität der Therapie über die ersten zwei Jahre belegt werden.

Die maximale Follow-up Zeit in der aktuellen Studie zur Langzeitanwendung betrug 171 Monate (14,25 Jahre) und ist somit eine der längsten bisher veröffentlichten Nachverfolgungsperioden.^{72,75,95} Insgesamt konnte für den Langzeitverlauf eine signifikante Besserung der Zwangssymptome beobachtet werden. Es kam zu einer durchschnittlichen Reduktion des Y-BOCS Scores um 22,2% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Die Reduktion des Y-BOCS Wertes nach einem Jahr lag in der aktuellen Berechnung bei durchschnittlich 29,8%. Hier ist zu berücksichtigen, dass nur Patientendaten in diese Berechnung eingeschlossen wurden, für die Messwerte zu allen drei Zeitpunkten vorlagen. Daher weichen diese und weitere Werte von den bereits veröffentlichten Ergebnissen aus dem Ein-Jahres-Follow-up unserer Arbeitsgruppe ab.

Mit 22,2% durchschnittlicher Reduktion der Zwangssymptome im Langzeit-Verlauf liegen die Ergebnisse unserer Studie unterhalb der bisher veröffentlichten Langzeit-Daten (durchschnittlich ca. 47,2% Reduktion des Y-BOCS Gesamt-Scores).⁹⁶

Insgesamt liegen aktuell zwölf Studien zur Anwendung der THS über mehr als drei Jahre vor. Die Stichprobengrößen sind teils sehr klein und liegen im ein- bis unteren zweistelligen

Bereich. Die größte Stichprobe untersuchten Graat und Kollegen, die bei 50 Patienten eine durchschnittliche Besserung des Y-BOCS Scores um 41,6% nachwiesen.⁷⁵

Der Anteil an Respondern in unserer Kohorte lag mit 30% im Langzeit Follow-up deutlich unter dem allgemeinen Durchschnitt von 70% in der Metaanalyse von Mar-Barrutia.⁹⁶

Eine Erklärung hierfür ist die Verzerrung des Durchschnittswertes in der Metaanalyse durch Einschluss dreier Studien, in denen nur maximal 5 Patienten mit einer 100%igen Responserate eingeschlossen wurden.⁹⁷⁻⁹⁹ Veröffentlichungen mit größeren Kohorten (N=24-50) berichteten Responseraten zwischen 50% und 67%. Zielpunkte der Stimulation waren der ALIC/BST bei Luyten et al., der ALIC bei Graat et al. und die VC/VS bei Greenberg et al.^{70,75,76} Lediglich die Kohorte von Holland et. al, bei der ebenfalls der VC/VS als Zielpunkt stimuliert wurde, zeigte eine ähnlich niedrige Responserate von 22%.⁷²

Die ANOVA Analyse in unserer Studie zeigte, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten besteht ($p < ,001$). Für den Y-BOCS Gesamtscore ergab sich eine signifikante Besserung zwischen den Messzeitpunkten präoperativ und T1 ($p < ,001$) bzw. präoperativ und T2 ($p = ,017$), allerdings nicht zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 ($p = ,743$). Möglicherweise stellt sich der Therapieerfolg also innerhalb des ersten Jahres nach Implantation ein und lässt somit eine Prognoseabschätzung anhand des Ansprechens innerhalb der ersten 12 Monate zu. Diese Theorie wird unterstützt durch unsere Beobachtung, dass Patienten, die im Ein-Jahres-Follow-up als Responder eingestuft wurden, auch im Verlauf ein konstantes Ansprechen auf die Therapie zeigten. Die Ergebnisse in den übrigen beiden Gruppen scheinen keine zuverlässige Prognose zuzulassen, da sowohl unter den Partial Respondern als auch unter den Non-respondern die Entwicklung im Langzeitverlauf keine eindeutige Tendenz zeigte.

Auch in anderen Studien wiesen die Patienten Fluktuationen der Symptomstärke auf.^{66,75} Fayad et al. gehen davon aus, dass niedrige Y-BOCS Werte im letzten Follow-up keine richtungsweisende Tendenz abbilden, sondern im Rahmen der Fluktuationen als Momentaufnahme nicht definitiv zu werten sind.⁶⁶

Eine große Metaanalyse von Mar-Barrutia und Kollegen konnte allerdings bestätigen, dass die Effekte der THS sich bereits im ersten Jahr nach Implantation einstellen und, dass das Gesamtoutcome der Patienten sich an der Entwicklung innerhalb des ersten Jahres orientiert. Es konnte wie in unserer Kohorte ein konsistentes Ansprechen der Responder in der Langzeitanwendung beobachtet werden, während die Gruppe der Non-responder und die Gruppe der Partial Responder unterschiedliche Langzeittendenzen zeigten.⁹⁶ Auch Graat und Kollegen zeigten an einer größeren Kohorte von 50 Patienten, dass die Responder innerhalb des ersten Jahres auf die Therapie ansprachen, während der Verlauf des Ansprechens in den anderen beiden Gruppen variierte.⁷⁵

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße und fehlender Daten besitzt diese Hypothese jedoch nur geringe Aussagekraft und sollte anhand größerer Stichproben validiert werden. Die Beobachtungen relativieren auch den Fakt, dass zum Zeitpunkt T2 bei mehr Patienten ein höherer Schweregrad der Erkrankung festgestellt wurde als noch zum Zeitpunkt T1. Es sind weitere Follow-ups notwendig, um Erkenntnisse über die Entwicklung in noch längeren Zeitintervallen zu gewinnen und endgültige Aussagen treffen zu können.

Neben dem Therapieeffekt innerhalb des ersten Jahres konnten bisher keine weiteren Prädiktoren des Ansprechens identifiziert werden. Raymaekers und Kollegen untersuchten in der Langzeitanwendung von THS im Bereich der Capsula interna/BNST bei 24 Patienten verschiedene mögliche Prädiktoren. Der einzige Zusammenhang konnte zwischen dem präoperativen BDI Score und der Effektivität der Therapie gezogen werden. Ein höherer Ausgangs-BDI (also eine stärker ausgeprägte präoperative depressive Symptomatik) war mit einem schlechteren Outcome bzw. einem weniger starken Therapieansprechen korreliert. Andere Faktoren wie das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Erkrankungsdauer, das Geschlecht oder der Ausprägungsgrad einer komorbiden Angststörung hatten keinen Einfluss auf den Therapieerfolg.⁹⁵ Alonso und Kollegen wiederum fanden in einer Metaanalyse eine positive Korrelation zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn und der prozentualen Reduktion der Y-BOCS Scores. Patienten, bei denen die Erkrankung später eingesetzt hatte, zeigten ein besseres Ansprechen auf die Therapie. Außerdem sprachen Patienten mit sexuellen oder religiösen Zwängen signifikant besser auf die THS an als Patienten mit anderen Zwangsinhalten.¹⁰⁰ Derartige Zusammenhänge wurden bisher nur in einzelnen Studien differenziert und sollten zur Verifizierung in weiteren Studien untersucht werden.

In unserer Kohorte zeigte sich zwischen dem Geschlecht und dem letzten Y-BOCS Wert kein signifikanter Unterschied ($p=.321$). Auch zwischen dem präoperativen BDI Wert sowie dem Therapie-Outcome im Sinne der prozentualen Verbesserung des Y-BOCS Scores konnte lediglich eine sehr schwache und nicht signifikante Korrelation gemessen werden ($r_s=0,221$, $p=.394$).

In Bezug auf die Subscores der Y-BOCS waren für die Zwangsgedanken ähnliche Ergebnisse zu beobachten wie für den Gesamtscore. Es zeigten sich dementsprechend im Vergleich zu den präoperativen Ausgangsscores signifikante Besserungen der Werte in beiden Follow-ups. Zwischen T1 und T2 war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Im Kontrast dazu war bei den Zwangshandlungen zwar innerhalb des ersten Jahres eine signifikante Besserung zu beobachten, im Langzeitverlauf war die Reduktion dieses Subscores allerdings weder zwischen T0 und T2 noch zwischen T1 und T2 signifikant.

Eine mögliche Schlussfolgerung könnte sein, dass die THS sich besonders günstig auf die Zwangsgedanken auswirkt, während der Effekt auf die Zwangshandlungen geringer ausfällt. In anderen Studien wurden jeweils nur die Gesamtscores der Y-BOCS berichtet. Ob auch ein unterschiedliches Ansprechen der Subscores auffällt, könnte eine zukünftige Fragestellung darstellen.

5.1.2. Sicherheit der Therapie

Nebenwirkungen im Rahmen der THS waren vorübergehend und reversibel und traten meist durch Batterieerschöpfung oder kurzzeitiges Ausschalten der Stimulation auf. Wie bereits in vorangegangenen Studien wurden die Nebenwirkungen kategorisch unterteilt in Nebenwirkungen durch das technische System und stimulationsassoziierte Nebenwirkungen.

21 Patienten berichteten über Nebenwirkungen durch die Hardware. Hier kam es am häufigsten zu Kabeldefekten (n=4) und Dysfunktionen am Aufladegerät (n=4). In einer größer angelegten Studie mit 106 Patienten, welche mit THS bei Bewegungsstörungen behandelt wurden, wurde eine 3,2% Rate von Hardware-assoziierten Nebenwirkungen verzeichnet, wovon die meisten Wundinfektionen darstellten.¹⁰¹ In unserer Studie trat lediglich ein Wundinfekt mit chirurgischem Revisionsbedarf auf. Weitere unerwünschte Ereignisse betrafen Reoperationen zur Korrektur der Elektrodenposition und ein Spannungsgefühl im Bereich der Kabel.^{71,59} Selten kam es in der Literatur auch zu schweren unerwünschten Ereignissen wie intrazerebralen Blutungen, Suizidversuchen und epileptischen Anfällen.⁷⁶ Derartige Ereignisse traten in unserer Kohorte nicht auf.

Unter den stimulationsassoziierten Nebenwirkungen beobachteten wir vor allem neurologische Beschwerden (n=21). Es handelte sich um vorübergehende, subjektiv berichtete Gedächtnisstörungen (n=5), Par-/Dys- oder Hyperästhesien verschiedener Körperregionen (n=4) sowie Wortfindungs- (n=3) und Schlafstörungen (n=3). Psychiatrische Nebenwirkungen betrafen primär die Affektlage im Sinne einer subdepressiven Dysthymie-ähnlichen Symptomatik bis hin zu einer manifesten Depression und gesteigerter Nervosität.

Als besonders relevante Nebenwirkung ist eine teils ausgeprägte Gewichtszunahme hervorzuheben. Insgesamt 8 Patienten (22%) berichteten von einer Zunahme des Körpergewichtes um bis zu 55 kg unter THS. Baldermann und Kollegen untersuchten den Effekt der Gewichtszunahme auch bei einem Teil der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten in Korrelation mit dem Stimulationspunkt. Es wurde eine Assoziation zwischen Stimulation des BNST und hypothalamischen Regionen vermutet. Neben einer veränderten

hormonellen Sekretion des Hypothalamus werden vor allem eine veränderte Regulation von Hungergefühl und Alterationen im Belohnungsverhalten und der Impulskontrolle als mögliche Erklärungen angeführt.¹⁰² Kohl und Baldermann wiesen in ihrem Review auf die Wichtigkeit der Erfassung dieser klinisch sehr relevanten Nebenwirkungen hin, welche häufig aufzutreten scheint aber selten Erwähnung finde.¹⁵ Insbesondere stellt die Gewichtszunahme eine permanente Nebenwirkung im Vergleich zu den vorher genannten reversiblen oder vorübergehenden Nebenwirkungen dar und trägt somit besondere Bedeutung für die Patienten.

In weiteren Studien wurden ähnliche Nebenwirkungen wie in unserer Kohorte beobachtet.^{63,70,103}

In einer prospektiven multizentrischen Studie von Menchón und Kollegen erwiesen sich die meisten unerwünschten Ereignisse als mild oder moderat ausgeprägt und der Klasse der stimulationsassoziierten Nebenwirkungen zugeordnet.² Demensprechend waren die allermeisten dieser Ereignisse entweder spontan oder durch die Änderung von Stimulationseinstellungen reversibel. Hierzu zählten auch in weiteren Studien Stimmungsveränderungen (Hypomanie), Schlafstörungen, Gewichtsveränderungen (insbesondere Gewichtszunahme, wobei hier wie oben erwähnt der transiente Aspekt nur partiell gegeben ist) sowie eine Zunahme von Angst- und Gedächtnisstörungen.^{71,72,104} Greenberg et al. und Alonso et al. berichteten von Angststörungen in bis zu 22% der Fälle, assoziiert mit einem Ausschalten der Stimulation oder einer Änderung der Stimulationsparameter.^{70,100}

Interessanterweise war die Hypomanie unabhängig vom anatomischen Zielpunkt die häufigste stimulationsassoziierte Nebenwirkung und trat gleich häufig bei Respondern und Non-respondern auf. Es wurde auch von Implantations-assoziierten Manien berichtet.¹⁰⁵ In unserer Kohorte trat ein Fall von Manie und keine Hypomanie auf. Eine randomisiert-kontrollierte Studie von Tyagi und Kollegen verglich die Wirksamkeit der Stimulation des STN mit der Stimulation des VC/VS. Die Patienten wurden abwechselnd an beiden Zielpunkten stimuliert und zeigten gleich häufig Phasen von Hypomanie als häufigste stimulationsassoziierte Nebenwirkung.¹⁰⁶ Auch Mallet und Kollegen beobachteten bei Stimulation des STN häufig auftretende Hypomanien als transiente und meist spontan regrediente Nebenwirkung.¹⁰⁷ Eine Erklärung scheint der Zusammenhang der verschiedenen Areale über Fasertrakte und Assoziationsbahnen untereinander zu sein. Es wurde vermutet, dass insbesondere die Stimulation des ALIC/NAc aufgrund der physiologischen Aufgaben innerhalb des Belohnungssystems und nachgewiesener pathologischer Funktion bei manischen Patienten in diese neurobiologischen Prozesse involviert sind.^{108,109} Der ALIC war auch Zielpunkt in der Studie von Denys und Kollegen, welche die Hypomanie sogar als

prädiktiven Faktor für ein Therapieansprechen sahen.¹ De Koning aus der gleichen Arbeitsgruppe berichtete über einen möglichen Zusammenhang der Stimmungsveränderung kurz nach Aktivierung der THS mit hypothalamisch regulierten Hormonen. Sie konnten einen fast signifikanten Anstieg des Thyreotropins (TSH) ($p=.06$) und einen signifikanten Anstieg des Prolaktinspiegels ($p=.001$) bei Probanden messen, deren THS nach einwöchiger Pause wieder reaktiviert wurde. Auch die Affektlage der Patienten besserte sich nach Reaktivierung deutlich.¹¹⁰

Goodman und Kollegen diskutierten ebenfalls die besondere Rolle der Hypomanie als Nebeneffekt der Stimulation. Sie wandten in bisher unveröffentlichten Untersuchungen Tests auf Heiterkeit während der Implantation am wachen Patienten als Indikator für die korrekte Elektrodenplatzierung an. Bisher wurden sechs von sieben Patienten, die mit dieser Methode operiert wurden, als Responder eingestuft.¹¹¹ Somit ist die Einordnung der Hypomanie als unerwünschte Nebenwirkung kritisch zu diskutieren. Vielmehr sollte die Rolle dieser Beobachtungen in weiteren Studien untersucht und der Zusammenhang mit dem stimulierten Zielpunkt und der möglichen Anwendung als Prädiktor weiter erforscht werden.

5.1.3. Komorbide Depression

Hinsichtlich depressiver Symptome konnte eine Besserung im Verlauf der Therapie mittels THS bei den Patienten der vorliegenden Stichprobe beobachtet werden. Während nach zwölf Monaten Stimulation eine geringe Reduktion des durchschnittlichen BDI Scores von 21,31 (SA=15,82) auf 20,62 (SA=15,01) gemessen wurde, lag der Mittelwert beim letzten Follow-up mit 15,69 Punkten (SA=10,83) deutlich niedriger. Die depressive Symptomatik wurde somit im Langzeitverlauf und im statistischen Mittel nur noch einer „milden Depression“ zugeordnet.¹¹²

Die ANOVA Analyse zeigte allerdings, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten bestand und auch in den paarweisen Vergleichen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten nachweisen ($p > .05$).

Zunächst ist die Annahme naheliegend, dass die Besserung der depressiven Symptomatik mit dem Rückgang der Zwangssymptome zu erklären ist. Dieser Zusammenhang scheint allerdings nicht plausibel, da die Zwangssymptomatik bereits innerhalb des ersten Jahres nach Implantation der THS deutlich regredient war, während die Affektlage der Patienten sich in diesem Zeitraum kaum veränderte. Die prozentuale Besserung des BDI Wertes lag im ersten Jahr bei lediglich 3,2%. Daher ist anzunehmen, dass weitere Faktoren eine Rolle spielen, die langsamer Einfluss auf die Affektlage nehmen, wie z.B. die Wiedereingliederung in die Gesellschaft oder vermehrte soziale Kontakte und wiedergewonnene Arbeitsfähigkeit.

Diese äußeren Umstände können sich erst nach Besserung der Zwangserkrankung etablieren und bedürfen zudem längeren Zeitintervallen, sodass hier ein Zusammenhang mit der erst im Langzeitverlauf gebesserten depressiven Symptomatik bestehen könnte.

In vielen Studien zur Kurz- und Langzeitanwendung der THS bei Zwangserkrankung konnten ebenfalls positive Effekte der THS auf komorbide depressive Symptome der Patienten dokumentiert werden. Daher wurde diese Einflussnahme in den letzten fünfzehn Jahren intensiver beforscht und auch in allen Studien zur THS bei Zwangserkrankung in die Diagnostik einbezogen. So beschrieben Holland und Kollegen eine Besserung der komorbiden Depression bei vier von sechs Patienten auch in der Langzeitanwendung über durchschnittlich 54,8 Monate. Die Patienten erhielten eine Stimulation der VC/VS Region, welche bereits aus anderen Studien vielversprechende Ergebnisse in der Reduktion der Symptomatik liefern konnte.^{74,113} Auch bei der Stimulation des vALIC konnten Graat et al. eine deutliche Besserung der depressiven Symptome um 50% im Durchschnitt feststellen.⁷⁵ Hieraus entwickelte sich parallel zu den Studien zur THS bei Zwangserkrankung die Erforschung einer möglichen Anwendung bei therapierefraktärer Depression. Malone und Kollegen konnten 2009 erstmals erfolgreich Patienten mit der Hauptdiagnose Depression mittels THS der VC/VS Region behandeln und erzielten eine Besserung von 43 - 45% in der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MARDS) bzw. der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).¹¹⁴ Seitdem wurden weitere effektive Zielpunkte identifiziert, hierunter vor allem das *subcallosal cingulate* (SCC) und das *medial forebrain bundle* (MFB), die ähnlich vielversprechende Ergebnisse zeigen konnten und simultan an verschiedenen Zentren eingesetzt werden.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Dennoch ließ sich bis heute kein idealer Zielpunkt identifizieren und die THS stellt bei Depression weiterhin einen experimentellen Therapieansatz dar.

5.1.4. Impulsivität

Der Begriff bzw. das Konstrukt der Impulsivität ist bis heute noch nicht abschließend definiert. Im Allgemeinen bezieht sich die Impulsivität auf mehrere Komponenten des Verhaltens, der Kognition und der Emotionsregulation. So ziehen impulsive Menschen eine schnelle, aber geringe Belohnung einer langfristigen, größeren Belohnung vor, handeln unbedachter und suchen nach immer neuen und aufregenden Erfahrungen. Wie in Abschnitt 2.1.2 (Pathogenese der Zwangserkrankung) beschrieben, gehen Forscher davon aus, dass die Zwangserkrankung durch operante und klassische Konditionierung zur Vermeidung einer negativen Emotion, hervorgerufen durch die Zwangsgedanken, aufrecht erhalten wird.¹¹⁸ Mehrere Arbeitsgruppen diskutierten alternative Modelle zur Pathogenese und untersuchten, ob eine erhöhte Impulsivität eine Rolle spielen könnte und ob Ähnlichkeiten zu den

Pathomechanismen der Suchterkrankung mit impulsivem Verhalten und Favorisieren schneller Belohnungen bestünden.^{119,120} Untersucht wurde die Impulsivität in den meisten Veröffentlichungen anhand der Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). Da sich unter anderem in einer Studie von Grassi et al. lediglich in einer von drei Dimensionen der BIS-11 signifikante Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten und dies auch in weiteren Studien repliziert werden konnte, wurde die Theorie einer generell erhöhten Impulsivität bei Patienten mit Zwangserkrankung sowie eine Assoziation mit suchtähnlichem Verhalten weitgehend verworfen.^{121,122} Die betreffende Dimension des Fragebogens bezog sich auf die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit der Patienten, die bei Patienten mit Zwangserkrankung eingeschränkt war.

Koenn et al. aus unserer Arbeitsgruppe berichteten in ihrer Studie zur Impulsivität bei Zwangs- und Tourette-Patienten ebenfalls von einer reduzierten Aufmerksamkeit. Weitere Merkmale von erhöhter Impulsivität wurden nicht beobachtet. Außerdem bestand eine Diskrepanz zwischen der von den Patienten selbst berichteten Impulsivität im BIS-11 und der getesteten Impulsivität im Immediate und Delayed Memory Task (IMT/DMT). In den durchgeführten Tests war zwischen Patienten mit Zwangserkrankung und der gesunden Kontrollgruppe kein Unterschied in der Impulsivität messbar, insbesondere auch nicht bezüglich der Aufmerksamkeit. Es wurde die Verwertbarkeit des Ergebnisses angezweifelt, da die betreffenden Items des Fragebogens einige Formulierungen beinhalten, die auch auf das Vorliegen von Zwangserkrankungen hindeuten könnten. So könnten einige Patienten sich aufdrängende Zwangsgedanken als Konzentrationsschwierigkeit fehldeuten, obwohl eine solche nicht unbedingt vorliegt. Letztendlich ist also nicht sicher, ob tatsächlich eine erhöhte Impulsivität zumindest in der Dimension Aufmerksamkeit bei OCD Patienten vorliegt.¹²³

Schüller et al. aus unserer Arbeitsgruppe untersuchten den Einfluss der THS auf die Impulsivität und berichteten über eine signifikante Zunahme der Impulsivität im Cambridge Gambling Task während aktiver Stimulation des Nucleus accumbens und der ALIC Region bei 15 Patienten. Da es sich um kurze On und Off Testungen experimentellen Charakters handelte, in denen die THS jeweils nur einige Stunden zwecks Testung ausgeschaltet und im Anschluss nach maximal 12 Stunden wieder eingeschaltet wurde, war eine Verallgemeinerung der erhobenen Ergebnisse nur mutmaßend möglich.¹²⁴

Hier setzten die Untersuchungen der vorliegenden Studie an. Wir schlossen die UPPS Scale in die Follow-up Erhebungen mit ein, um auch die klinisch messbare, tatsächliche Impulsivität unter dauerhafter THS abzubilden.

In unserer Kohorte ließ sich in keiner der vier Kategorien des Fragebogens (Dringlichkeit, Sensationslust, Mangel an Ausdauer und Mangel an Überlegtheit) eine signifikante

Veränderung der Impulsivität durch die THS nachweisen. Damit ist der von Schüller et al. beobachtete Einfluss der THS im klinischen Setting und nach Langzeitanwendung der THS nicht replizierbar. Einschränkend ist die Verwendung unterschiedlicher Fragebögen und Testmethoden zu nennen, die sich in unserer sowie den Studien von Koenn und Schüller jeweils unterschieden. Wie schon Koenn et al. anmerkten, ist die Messung von Impulsivität aufgrund ihrer Multidimensionalität und der Diskrepanz zwischen objektivierten Tests und selbstberichteter Impulsivität erschwert. Daher sind weitere Studien nötig, um die Ergebnisse zu validieren.

5.1.5. Alltägliches Funktionsniveau

Dem Global Assessment of Functioning Score kommt eine große Bedeutung zu, da hier der klinische Effekt der THS auf die alltägliche Funktionsfähigkeit der Patienten gemessen werden kann. Das allgemeine Funktionsniveau konnte in unserer Studie durch die THS deutlich gesteigert werden. Der präoperative Ausgangswert von durchschnittlich 39,54 Punkten (SA=5,7) konnte nach zwölf Monaten auf 55,81 (SA=9,6) und beim letzten Follow-up auf 61,38 (SA=16,5) angehoben werden. Dies entspricht insgesamt einer Besserung um 59,3% im Langzeitverlauf. Die Ergebnisse waren sowohl in der Varianzanalyse ($p < ,001$), als auch in den paarweisen Vergleichen zwischen T0 und T1 ($p = .002$) sowie T0 und T2 ($p = .004$) jeweils signifikant. Es scheinen sich also bereits nach dem ersten Jahr maßgebliche Veränderungen im Funktionsniveau einzustellen, die in der Langzeitanwendung der THS noch eine leicht steigende, nicht signifikante Tendenz ($p = .241$ zwischen T1 und T2) aufweisen. Patienten hatten zum Zeitpunkt T2 entweder nur mäßig ausgeprägte Symptome oder mäßig ausgeprägte Schwierigkeiten bezüglich einer der Kategorien soziale Kontakte, berufliche oder schulische Leistungsfähigkeit.⁸⁸

Die Ergebnisse stehen in Einklang mit denen anderer Studien. Durchschnittliche Ausgangswerte für den GAF Scores lagen in den Studien von Graat und Greenberg ähnlich wie in unserem Kollektiv bei 44 (SA=5,3) bzw. 36,6 (SA=1,5) Punkten.^{64,71} Graat und Kollegen beobachteten bei 50 Patienten unter Langzeitstimulation der vALIC eine signifikante Steigerung des GAF auf zuletzt 57 Punkte (SA=12,0, $p < 0.001$).⁷¹ Greenberg berichteten von einem GAF Score von 53,8 Punkten (SA=2,5, $p < 0.001$) nach drei Jahren THS der VC/VS Region.⁶⁴

Einschränkend ist hier die kleine Stichprobengröße der aktuellen Studie aufgrund vieler fehlender Werte zu nennen.

Somit schlussfolgern wir, dass die Therapie nicht nur eine wissenschaftlich belegbare, signifikante ($p < ,001$) Besserung der Symptomatik erzielen kann, sondern auch einen relevanten, positiven Einfluss auf die Lebensführung und die Funktionsfähigkeit im Alltag hat.

5.1.6. Lebensqualität und Patientenzufriedenheit

Die Lebensqualität unserer Patientenkohorte lag zum Zeitpunkt T2 in drei von vier Unterkategorien unterhalb des Durchschnitts der Normalpopulation in Deutschland. Große Unterschiede zeigten sich vor allem in den beiden Kategorien „physische Gesundheit“ (4,5 Punkte) und „psychische Gesundheit“ (4 Punkte), während die Patienten mit Zwangserkrankung in der Kategorie „Umwelt“ höhere Werte als die Normalpopulation erzielten. Trotz höherer Werte in vier von sechs Kategorien bei den Respondern waren die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Respondern und Non-respondern nicht signifikant. Insgesamt schätzten die Patienten beim letzten Follow-up ihre psychische Gesundheit als besonders hoch ein, während die physische Gesundheit die schlechtesten Werte erzielte. Hier lagen die Responder sogar unterhalb der Non-responder. Eine Limitierung der Ergebnisse liegt hier im Fehlen von Vergleichsdaten. Wir konnten lediglich den Status quo beim letzten Follow-up erheben, in den vorangegangenen Follow-ups wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Die Studienlage zur Lebensqualität bei Patienten mit Zwangserkrankung ist insgesamt sehr spärlich. Es lagen zur Kurzzeitanwendung der THS lediglich drei Studien vor, in denen die Lebensqualität der Patienten systematisch erfasst wurde. In der randomisierten Studie von Goodman und Kollegen konnte bei sechs Patienten eine signifikante Besserung der Lebensqualität nach einem Jahr Stimulation der VC/VS Region gezeigt werden. Die Verbesserung zeigte sich allerdings speziell in der Subkategorie „Vitality“.⁷⁴ Auch in einer Studie von Huff und Kollegen wurde durch die Stimulation des NAc nach einem Jahr bei neun Patienten eine signifikant höhere Lebensqualität im MSQoL festgestellt.⁶²

Zur Langzeitanwendung lagen sechs Studien vor. Die genauesten Untersuchungen führten Ooms und Kollegen bei 16 Patienten durch, die eine Stimulation des Nucleus accumbens erhielten. Sie untersuchten die Lebensqualität nach drei bis fünf Jahren Anwendung der THS ebenfalls anhand des WHO QoL BREF Fragebogens. Die Patienten wiesen sowohl prä- als auch postoperativ zu allen Zeitpunkten eine niedrigere Lebensqualität als die niederländische Normalbevölkerung auf. Es konnte allerdings eine signifikante Besserung in allen Kategorien des Fragebogens außer der Kategorie „Sozial“ nachgewiesen werden. Die Domänen der physischen und psychischen Gesundheit wiesen eine starke Verbesserung (39,5%) auf, die umweltbezogene Lebensqualität steigerte sich um 16%. Im Vergleich von Respondern und Non-respondern war wie in unserer Kohorte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Auch die Non-responder gaben eine höhere Lebensqualität als präoperativ an.⁶⁵ Auch wenn für unsere Patienten keine präoperativen

Vergleichsdaten vorliegen, so decken sich die Ergebnisse beim letzten Follow-up annähernd mit denen der niederländischen Kollegen.

Auch in den Kohorten von Fayad und Kollegen (N=4), Winter (N=4) und Graat (N= 50) konnte die Lebensqualität signifikant unter Langzeittherapie mit THS gebessert werden.^{66,75,125} Winter und Kollegen gaben an, dass die Lebensqualität unter den Respondern höher war, als unter den Non-respondern.¹²⁵ Ooms et al. konnten diese Ergebnisse nicht unterstützen.⁶⁵ In der Studie von Graat et al. stiegen ebenfalls, wie schon bei Ooms et. al, alle Scores außer dem „Sozial“-Subscore signifikant an.^{65,75}

Steigerungen der psychischen Subscores sind durch die Besserung der Zwangssymptomatik einfach zu erklären. Auch die Zunahme der physischen Gesundheit kann hierdurch begründet werden. Wo vorher Zwangsrituale teils mehrere Stunden pro Tag in Anspruch genommen haben, können die Patienten nun durch den Zeitzugewinn aufgrund verkürzter oder gar fehlender Zwangsrituale wieder die Wohnung verlassen und an den Aktivitäten des täglichen Lebens teilnehmen. Mehr körperliche Bewegung und Kontakt zur Außenwelt und Natur sowie ggf. Teilnahme an sportlichen Aktivitäten führen zu einem besseren körperlichen Wohlbefinden. Ooms und Kollegen sahen die verbesserte Lebensqualität in diesen Bereich als einen möglichen direkten Effekt der THS. Durch Stimulation im Bereich des Nucleus accumbens würden normale Abläufe im Belohnungssystem und Motivationszentrum etabliert und könnten so eine direkte Steigerung der Lebensqualität unabhängig von der Besserung der Zwangssymptomatik erklären.⁶⁵

In Anbetracht der vorher genannten höheren Funktionsfähigkeit sind auch die gesteigerten Werte im Subscore „Umwelt“ bei vielen Studien keine Überraschung. Die Patienten nehmen wieder am öffentlichen Leben teil, haben teils wieder eine feste Anstellung und eigenes Einkommen. Dass hierdurch keine Besserung im Subscore „Sozial“ erzielt werden kann, kann laut Graat et al. an einem langsameren Anstieg der sozialen Kontakte und der Zufriedenheit der Patienten mit ihrem Sozialleben liegen. Außerdem waren in anderen Fragebögen zur sozialen, beruflichen und familiären Funktionsfähigkeit wie der Sheehan Disability Scale (SDS) in mehreren Studien deutlich niedrigere Einschränkungen der Patienten gemessen worden.^{65,75}

Ooms et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der Besserung von depressiven und Angstsymptomen und einer höheren Lebensqualität im Bereich „physische Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ feststellen.⁶⁵

Eine erfolgreiche medikamentöse Therapie hatte in einer Studie auch einen großen Einfluss auf das physische Wohlbefinden der Patienten. Außerdem bestimmt das Vorliegen depressiver Symptomatik maßgeblich die Lebensqualität.¹²⁶ Daher ist diese bei Patienten mit Zwangserkrankung sehr häufige Komorbidität zwingend für die optimale Therapie zu

berücksichtigen und sollte in Studien zur THS bei Zwangserkrankungen immer miteingeschlossen werden.

Auch wenn schon deutlich mehr Studien zur Lebensqualität unter THS bei Zwangserkrankung vorliegen, so sollte diese in zukünftigen Studien noch konsequenter untersucht werden, da sie einen guten Indikator für die Relevanz der Therapie und den persönlichen Therapieerfolg der Patienten darstellt.

Qualitative Daten aus unserem selbsterstellten Fragebogen konnten zeigen, dass Patienten insgesamt sehr zufrieden mit der Therapie waren und diese in den meisten Fällen erneut durchführen lassen würden. Besonders positiv wurden von den Patienten die Besserung der Zwangssymptomatik sowie die gesteigerte Lebensqualität wahrgenommen. Negativ benannt wurden Gewichtsveränderungen, insbesondere -zunahmen, der Aufwand durch das Aufladen sowie das Fremdkörpergefühl des Generators unter der Haut. Gründe für eine Explantation waren in unserer Kohorte das subjektive Ausbleiben einer Symptombesserung unter der Therapie, obwohl es in 3 von 5 Fällen statistisch zu einer Besserung gekommen war. Nur ein Patient, der sich für eine Explantation entschied, hatte auch objektiv nicht von der Therapie profitiert. Der fünfte Patient hatte bei fehlenden präoperativen Daten eine geringe Ausprägung der Zwangssymptomatik, entschied sich allerdings trotzdem für eine Explantation.

Auch Fayad et al. gaben an, dass Patienten grundsätzlich zufrieden mit der Therapie seien. Belastungen bestünden in langen Zeiträumen, bis die optimalen Stimulationsparameter gefunden wurden oder mangelhafter Expertise der behandelnden Ärzte.⁶⁶ Hieraus wird nochmals deutlich, dass die Therapie spezialisierten Zentren vorbehalten sein sollte und das Personal nicht nur aufgrund der Seltenheit der Therapie, sondern auch aufgrund des psychisch fragilen Patientenspektrums auf allen Ebenen geschult sein sollte. Wie in unserem Kollektiv wurden die wiederaufladbaren Batterien trotz täglich dreißigminütigem Aufladeaufwand als vorteilhaft gegenüber den nicht aufladbaren Generatoren wahrgenommen.⁶⁶ Die wiederaufladbaren Generatoren werden mittlerweile daher für die Mehrheit der Patienten verwendet und haben keinen negativen Effekt auf die Stimulation gezeigt.⁷⁵ Fayad und Kollegen gaben außerdem an, dass Responder die Implantation jederzeit wieder wählen würden. In den Gruppen der Partial Responder und Non-responder waren die Antworten weniger vorhersehbar. Einige Patienten gaben sowohl im Kollektiv von Fayad als auch in unserer Kohorte an, ein besseres Ergebnis trotz objektiv deutlicher Besserung der Zwangssymptome (in Form einer Partial Response) erwartet zu haben und daher nicht erneut der Therapie zuzustimmen, wenn sie die Wahl hätten.⁶⁶

Trotz einiger Einschränkungen und kurzzeitiger Nebenwirkungen scheint die Therapie doch insgesamt mit überwiegend positiven Aspekten für die Patienten verbunden zu sein, da sich die meisten unserer Patienten (79%) erneut für eine Operation entscheiden würden.

5.2. Diskussion der Methoden/ Limitationen

Folgende Einschränkungen müssen bei der Bewertung unserer Ergebnisse berücksichtigt werden: Das Studiendesign ist ein Open-label Design und hinsichtlich der Aussagekraft einem randomisierten, doppelt verblindeten Studienaufbau unterlegen. Auch der retrospektive Charakter birgt die Gefahr von Ungenauigkeiten in den Aussagen der Patienten. Der sehr lange Nachbeobachtungszeitraum lässt gewisse Schlüsse über die Entwicklung der Symptome und Komorbiditäten sowie Nebenwirkungen zu, weitere Veränderungen in der Zukunft können allerdings nicht ausgeschlossen werden und bedürfen weiterer Beobachtungen. Auch besteht eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der jeweiligen Daten, da die Follow-up Perioden für die einzelnen Patienten teils stark variierten.

Es sind mögliche Effekte durch begleitende Pharmako- und Psychotherapie und zwischenzeitliche Adjustierung der Stimulationsparameter sowie Ereignisse im persönlichen Patientenumfeld zu bedenken, die das Outcome und die Ergebnisse beeinflusst haben. Diese möglichen Confounder sollten zukünftig miterfasst werden, um deren Einfluss besser berücksichtigen zu können. Die Besserung der Y-BOCS Scores sowie der übrigen Parameter kann daher letztlich nicht allein auf die THS zurückgeführt werden.

Es handelt sich bei unserer Stichprobe um die größte Kohorte einer einzelnen Klinik, die bisher in eine Langzeitevaluation eingeschlossen wurde. Da für viele der Patienten unvollständige Datensätze für die drei Messzeitpunkte T0-T2 vorlagen, konnten leider nicht alle Daten in die Varianzanalysen einbezogen werden. Dies mindert die Aussagekraft der Ergebnisse. Die Unvollständigkeit ist teils auf die starke Symptombelastung der Patienten zurückzuführen, alle weiteren organisatorischen und systematischen Fehler können durch interne Maßnahmen der durchführenden Zentren eliminiert werden. Für noch aussagekräftigere Ergebnisse sind daher Multicenter Studien mit größeren Stichproben angezeigt, denen eine sorgfältige Absprache und Planungsphase vorangehen sollte, um alle Aspekte der Erkrankung und Therapie zu erfassen. Möglicherweise könnten internationale Register wie sie beispielweise für die THS bei Tourette Syndrom angewendet werden, die Datengewinnung vereinfachen.¹²⁷

6. Literaturverzeichnis

1. Denys D, Graat I, Mocking R, et al. Efficacy of deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for refractory obsessive-compulsive disorder: a clinical cohort of 70 patients. *American Journal of Psychiatry* 2020; **177**(3): 265-71.
2. Menchón JM, Real E, Alonso P, et al. A prospective international multi-center study on safety and efficacy of deep brain stimulation for resistant obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry* 2021; **26**(4): 1234-47.
3. Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; (35): 2-6.
4. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Der Nervenarzt* 2014; **85**(1): 77-87.
5. Organization WH. The “newly defined” burden of mental problems. *Fact Sheets* 1999; **217**.
6. Jacobi F, Höfler M, Siegert J, et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *International journal of methods in psychiatric research* 2014; **23**(3): 304-19.
7. Hollander E, Greenwald S, Neville D, Johnson J, Hornig CD, Weissman MM. Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. *Depress Anxiety* 1996; **4**(3): 111-9.
8. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 1999; **56**(2): 121-7.
9. Dollard J, Miller NE. Personality and psychotherapy; an analysis in terms of learning, thinking, and culture. 1950.
10. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive—compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy* 1999; **37**: S29-S52.
11. Pauls DL, Mundo E, Kennedy JL. The pathophysiology and genetics of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress* 2002: 1609-21.
12. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 1986.
13. Eapen V, Robertson MM, Alsobrook JP, Pauls DL. Obsessive compulsive symptoms in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *American journal of medical genetics* 1997; **74**(4): 432-8.
14. Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry* 2013; **18**(7): 799-805.
15. Kohl S, Baldermann JC. Progress and challenges in deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Pharmacology & Therapeutics* 2018; **186**: 168-75.
16. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry* 1998; **173**(S35): 26-37.
17. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**(3): 563-86.
18. Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S, Mataix-Cols D. Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Archives of general psychiatry* 2010; **67**(7): 701-11.

19. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 2004; **61**(7): 720-30.
20. Cannistraro PA, Makris N, Howard JD, et al. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. *Depression and anxiety* 2007; **24**(6): 440-6.
21. Külz A-K, Förstner U, Voderholzer U. Störungsspezifische Behandlung der Zwangsstörungen: ein Therapiemanual: Kohlhammer Verlag; 2011.
22. Abramowitz JS, Wheaton MG, Storch EA. The status of hoarding as a symptom of obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2008; **46**(9): 1026-33.
23. Pittenger C. Obsessive-Compulsive Disorder: Phenomenology, Pathophysiology, and Treatment: Oxford University Press; 2017.
24. Foa EB, Kozak MJ. DSM-IV field trial: Obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 1995; **152**(1): 90.
25. Dilling H, Mombour M, Schmidt M, Schulte-Markwort E. WHO: ICD-10 Kapitel V (F) Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. 6. Auflage Göttingen: Hogrefe Google Scholar 2016.
26. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
27. Berberich G, Favreau M, Freyer T, et al. S3-Leitlinie Zwangsstörungen–Langversion.
28. Goodman W, Price L, Rasmussen S, et al. Yale-brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS). *Arch gen psychiatry* 1989; **46**: 1006-11.
29. Bejerot S, Edman G, Anckarsäter H, et al. The Brief Obsessive–Compulsive Scale (BOCS): A self-report scale for OCD and obsessive–compulsive related disorders. *Nordic journal of psychiatry* 2014; **68**(8): 549-59.
30. Grabe H, Parschau A, Thiel A, et al. Das AMDP-Modul zur Erfassung von Zwangssymptomen: 2. Version. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie* 2002; **70**(05): 227-33.
31. Zaworka W, Hand I, Jauernig G, Lünenschloß K. Hamburger Zwangsinventar (HZI). 10 Fragebögen und Ratingskalen zur Zwangsstörung 2003; **328**.
32. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychological assessment* 2002; **14**(4): 485.
33. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; **5**(2): 181-91.
34. Brakoulias V, Starcevic V, Belloch A, et al. Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): An international collaboration. *Compr Psychiatry* 2017; **76**: 79-86.
35. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *The Psychiatric clinics of North America* 2006; **29**(2): 553.
36. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014; **85**(9): 1003-8.
37. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**(1): 317-36.
38. Hohagen F, Wahl-Kordon A, Lotz-Rambaldi W, Muche-Borowski C. S3-Leitlinie Zwangsstörungen: Springer-Verlag; 2015.
39. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-

- compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; **9**(4): 248-312.
40. Benabid A-L, Pollak P, Louveau A, Henry S, De Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Stereotactic and functional neurosurgery* 1987; **50**(1-6): 344-6.
 41. Pollak P, Benabid A, Gross C, et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Revue neurologique* 1993; **149**(3): 175-6.
 42. Brice J, McLellan L. Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation. *Lancet* 1980; **1**: 1221-2.
 43. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *New England Journal of Medicine* 2000; **342**(7): 461-8.
 44. Pollak P, Fraix V, Krack P, et al. Treatment results: Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2002; **17**(S3): S75-S83.
 45. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2002; **17**(S3): S112-S5.
 46. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; **128**(4): 940-7.
 47. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; **43**(6): 603-8.
 48. Fins JJ. From psychosurgery to neuromodulation and palliation: history's lessons for the ethical conduct and regulation of neuropsychiatric research. *Neurosurgery Clinics of North America* 2003; **14**(2): 303-19.
 49. Pfister R. Die Tiefe Hirnstimulation - Geschichte, Anwendungsgebiete und Methodik. *Das Neuropsychologie-Labor* 2018; **40**(3): 141-60.
 50. Huys D, Kohl S, Baldermann JC, et al. Open-label trial of anterior limb of internal capsule-nucleus accumbens deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: insights gained. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**(7): 805-12.
 51. Lowet E, Kondabolu K, Zhou S, et al. Deep brain stimulation creates informational lesion through membrane depolarization in mouse hippocampus. *Nature Communications* 2022; **13**(1): 7709.
 52. Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Frontiers in integrative neuroscience* 2012; **6**: 29.
 53. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of neurophysiology* 2001; **85**(4): 1351-6.
 54. Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO. High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. *Experimental brain research* 2010; **205**: 251-61.
 55. Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport* 2004; **15**(7): 1137-40.
 56. McCracken CB, Grace AA. Nucleus accumbens deep brain stimulation produces region-specific alterations in local field potential oscillations and evoked responses in vivo. *Journal of Neuroscience* 2009; **29**(16): 5354-63.

57. McCracken CB, Grace AA. High-frequency deep brain stimulation of the nucleus accumbens region suppresses neuronal activity and selectively modulates afferent drive in rat orbitofrontal cortex in vivo. *Journal of Neuroscience* 2007; **27**(46): 12601-10.
58. McKinnon C, Gros P, Lee D, Hamani C, Lozano A, Kalia L. Deep brain stimulation: potential for neuroprotection. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; **6**: 174-85.
59. Mar-Barrutia L, Ibarrondo O, Mar J, et al. Long-term comparative effectiveness of deep brain stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul* 2022; **15**(5): 1128-38.
60. Kohl S, Baldermann JC. Progress and challenges in deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Pharmacol Ther* 2018; **186**: 168-75.
61. Baldermann JC, Schüller T, Kohl S, et al. Connectomic Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry* 2021; **90**(10): 678-88.
62. Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clinical neurology and neurosurgery* 2010; **112**(2): 137-43.
63. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003; **52**(6): 1263-72; discussion 72-4.
64. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2006; **31**(11): 2384-93.
65. Ooms P, Mantione M, Figee M, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorders: long-term analysis of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**(2): 153-8.
66. Fayad SM, Guzick AG, Reid AM, et al. Six-Nine Year Follow-Up of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *PLoS One* 2016; **11**(12): e0167875.
67. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 2010; **15**(1): 53-63.
68. Kammen A, Cavaleri J, Lam J, et al. Neuromodulation of OCD: A review of invasive and non-invasive methods. *Front Neurol* 2022; **13**: 909264.
69. Martinho FP, Duarte GS, do Couto FS. Efficacy, effect on mood symptoms, and safety of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2020; **81**(3): 4067.
70. Greenberg B, Gabriels L, Malone Jr D, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular psychiatry* 2010; **15**(1): 64.
71. Graat I, Mocking R, Figee M, et al. Long-term Outcome of Deep Brain Stimulation of the Ventral Part of the Anterior Limb of the Internal Capsule in a Cohort of 50 Patients With Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry* 2020.
72. Holland MT, Trapp NT, McCormick LM, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a long term naturalistic follow up study in a single institution. *Frontiers in psychiatry* 2020; **11**: 55.
73. Bobes J, Gonzalez MP, Bascaran MT, Arango C, Saiz PA, Bousono M. Quality of life and disability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2001; **16**(4): 239-45.
74. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological psychiatry* 2010; **67**(6): 535-42.

75. Graat I, Mocking R, Figee M, et al. Long term outcome of vALIC deep brain stimulation in a cohort of 50 patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 2020.
76. Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2016; **21**(9): 1272-80.
77. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt* 2007; **78**(6): 651-6.
78. Pedersen G, Karterud S. The symptom and function dimensions of the Global Assessment of Functioning (GAF) scale. *Compr Psychiatry* 2012; **53**(3): 292-8.
79. Kämpfe N, Mitte K. A German validation of the UPPS impulsive behavior scale: Further evidence for a four-dimensional model of impulsivity. *European Journal of Psychological Assessment* 2009; **25**(4): 252-9.
80. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Quality of life Research* 2004; **13**(2): 299-310.
81. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The yale-brown obsessive compulsive scale: II. Validity. *Archives of general psychiatry* 1989; **46**(11): 1012-6.
82. Hand I, Büttner-Westphal H. Die Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS): Ein halbstrukturiertes Interview zur Beurteilung des Schweregrades von Denk- und Handlungszwängen. *Verhaltenstherapie* 1991; **1**(3): 223-5.
83. Deacon BJ, Abramowitz JS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: factor analysis, construct validity, and suggestions for refinement. *Journal of anxiety disorders* 2005; **19**(5): 573-85.
84. Spitzer RL, Gibbon M, Williams J, Endicott J. Global assessment of functioning (GAF) scale. *Outcome assessment in clinical practice* 1996: 76-8.
85. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical psychology review* 1988; **8**(1): 77-100.
86. Whiteside SP, Lynam DR, Miller JD, Reynolds SK. Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: a four-factor model of impulsivity. *European Journal of Personality* 2005; **19**(7): 559-74.
87. Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J. Statistik: eine verständliche Einführung: Springer-Verlag; 2013.
88. Hall RC. Global assessment of functioning: a modified scale. *Psychosomatics* 1995; **36**(3): 267-75.
89. Grassi G, Figee M, Ooms P, et al. Impulsivity and decision-making in obsessive-compulsive disorder after effective deep brain stimulation or treatment as usual. *CNS Spectr* 2018; **23**(5): 333-9.
90. Whiteside SP, Lynam DR. pubmed
. *Personality and individual differences* 2001; **30**(4): 669-89.
91. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004; **13**(2): 299-310.
92. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry* 2005; **57**(5): 510-6.
93. Barcia JA, Avecillas-Chasín JM, Nombela C, et al. Personalized striatal targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain stimulation* 2019; **12**(3): 724-34.

94. Roh D, Chang WS, Chang JW, Kim C-H. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research* 2012; **200**(2-3): 1067-70.
95. Raymaekers S, Vansteelandt K, Luyten L, et al. Long-term electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry* 2017; **22**(6): 931-4.
96. Mar-Barrutia L, Real E, Segalás C, Bertolín S, Menchón JM, Alonso P. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years. *World J Psychiatry* 2021; **11**(9): 659-80.
97. Choudhury TK, Davidson JE, Viswanathan A, Strutt AM. Deep brain stimulation of the anterior limb of the internal capsule for treatment of therapy-refractory obsessive compulsive disorder (OCD): a case study highlighting neurocognitive and psychiatric changes. *Neurocase* 2017; **23**(2): 138-45.
98. Gupta A, Khanna S, Jain R. Deep brain stimulation of ventral internal capsule for refractory obsessive-compulsive disorder. *Indian Journal of Psychiatry* 2019; **61**(5): 532.
99. Lee DJ, Dallapiazza RF, De Vloo P, et al. Inferior thalamic peduncle deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a phase 1 pilot trial. *Brain Stimulation* 2019; **12**(2): 344-52.
100. Alonso P, Cuadras 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**(7): e0133591.
101. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta neurochirurgica* 2010; **152**(12): 2053-62.
102. Baldermann JC, Hahn L, Dembek TA, et al. Weight Change after Striatal/Capsule Deep Brain Stimulation Relates to Connectivity to the Bed Nucleus of the Stria Terminalis and Hypothalamus. *Brain Sci* 2019; **9**(10).
103. Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; **112**(2): 137-43.
104. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Jr., et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2010; **15**(1): 64-79.
105. Haq IU, Foote KD, Goodman WK, et al. A case of mania following deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; **88**(5): 322-8.
106. Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, et al. A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects. *Biological Psychiatry* 2019; **85**(9): 726-34.
107. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008; **359**(20): 2121-34.
108. Deadwyler SA, Hayashizaki S, Cheer J, Hampson RE. Reward, memory and substance abuse: functional neuronal circuits in the nucleus accumbens. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2004; **27**(8): 703-11.
109. Bermpohl F, Kahnt T, Dalanay U, et al. Altered representation of expected value in the orbitofrontal cortex in mania. *Human brain mapping* 2010; **31**(7): 958-69.

110. de Koning PP, Figeo M, Endert E, et al. Rapid effects of deep brain stimulation reactivation on symptoms and neuroendocrine parameters in obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry* 2016; **6**(1): e722-e.
111. Goodman WK, Storch EA, Cohn JF, Sheth SA. Deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder: progress and opportunities. *Am Psychiatric Assoc*; 2020. p. 200-3.
112. Köllner V, Schauenburg H. Psychotherapie im Dialog-Diagnostik und Evaluation. :: Georg Thieme; 2012: 38.
113. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**(2): 368-77.
114. Malone Jr DA, Dougherty DD, Rezai AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry* 2009; **65**(4): 267-75.
115. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; **45**(5): 651-60.
116. Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, et al. Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. *Neuropsychopharmacology* 2019; **44**(7): 1224-32.
117. 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): 1303-14.
118. Abramovitch A, Cooperman A. The cognitive neuropsychology of obsessive–compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive–Compulsive and Related Disorders* 2015; **5**: 24-36.
119. Grassi G, Pallanti S, Righi L, et al. Think twice: Impulsivity and decision making in obsessive–compulsive disorder. *Journal of Behavioral Addictions* 2015; **4**(4): 263-72.
120. Cavedini P, Zorzi C, Piccinni M, Cavallini MC, Bellodi L. Executive Dysfunctions in Obsessive-Compulsive Patients and Unaffected Relatives: Searching for a New Intermediate Phenotype. *Biological Psychiatry* 2010; **67**(12): 1178-84.
121. Summerfeldt LJ, Hood K, Antony MM, Richter MA, Swinson RP. Impulsivity in obsessive–compulsive disorder: Comparisons with other anxiety disorders and within tic-related subgroups. *Personality and Individual Differences* 2004; **36**: 539-53.
122. Stein DJ, Hollander E, Simeon D, Cohen L. Impulsivity scores in patients with obsessive–compulsive disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1994; **182**: 240-1.
123. Koenn LG, Kohl S, Schleyken S, Kuhn J. Impulsivity and Attention in Obsessive Compulsive and Tic Disorders: Mismatch in Self-Report and Behavioural Data. *Journal of Clinical Medicine* 2023; **12**(6): 2277.
124. Schüller T, Kohl S, Dembek T, et al. Internal Capsule/Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Increases Impulsive Decision Making in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2023; **8**(3): 281-9.
125. Winter L, Saryyeva A, Schwabe K, et al. Long-Term Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: Outcome and Quality of Life at Four to Eight Years Follow-Up. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 2021; **24**(2): 324-30.
126. Moritz S, Rufer M, Fricke S, et al. Quality of life in obsessive-compulsive disorder before and after treatment. *Compr Psychiatry* 2005; **46**(6): 453-9.

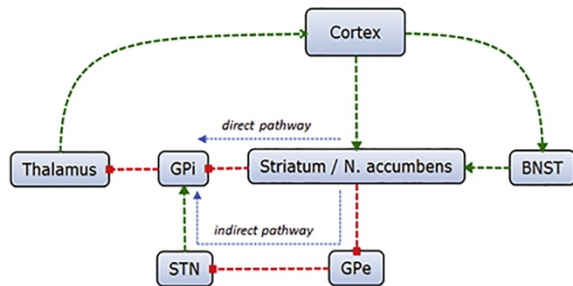
127. Abuzzahab FE, Sr., Anderson FO. Gilles de la Tourette's syndrome; international registry. *Minn Med* 1973; **56**(6): 492-6.

7. Anhang

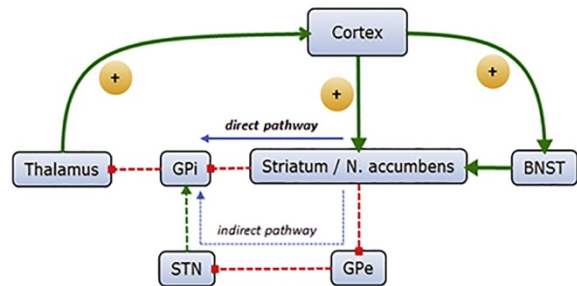
7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Cortico-striato-thalamo-corticaler Kreislauf

a: Physiological CSTC



b: OCD-like CSTC



Aus Kohl et al (2018)

Schematische Darstellung der Interaktionen innerhalb des cortico-striato-thalamo-corticalen Kreislaufs bei Gesunden (a) und Zwangspatienten (b). Rote Linien zeigen einen inhibitorischen, grüne Linien einen exzitatorischen Einfluss an. Im physiologischen Modell wird ein Gleichgewicht zwischen direktem Kreislauf, der vom Striatum direkt in den Globus pallidus internus (GPi) projiziert, und dem indirekten Kreislauf über den Globus pallidus externus (GPe) und Nucleus subthalamicus (STN), angenommen. Bei Zwangspatienten wird der direkte Kreislauf durch eine dysfunktionell hyperaktive Verbindung zwischen Cortex und Striatum verstärkt, vermeintlich gesteuert durch den *bed nucleus of stria terminalis* (BNST). Das wiederum führt zu einem hyperaktiven Feedbackmechanismus vom Thalamus zum Cortex und einer insgesamt überaktiven positiven Feedback Schleife im direkten Kreislauf.¹⁵



Abb. 2 Positive Veränderungen durch die THS



Abb. 3 Negative Veränderungen durch die THS

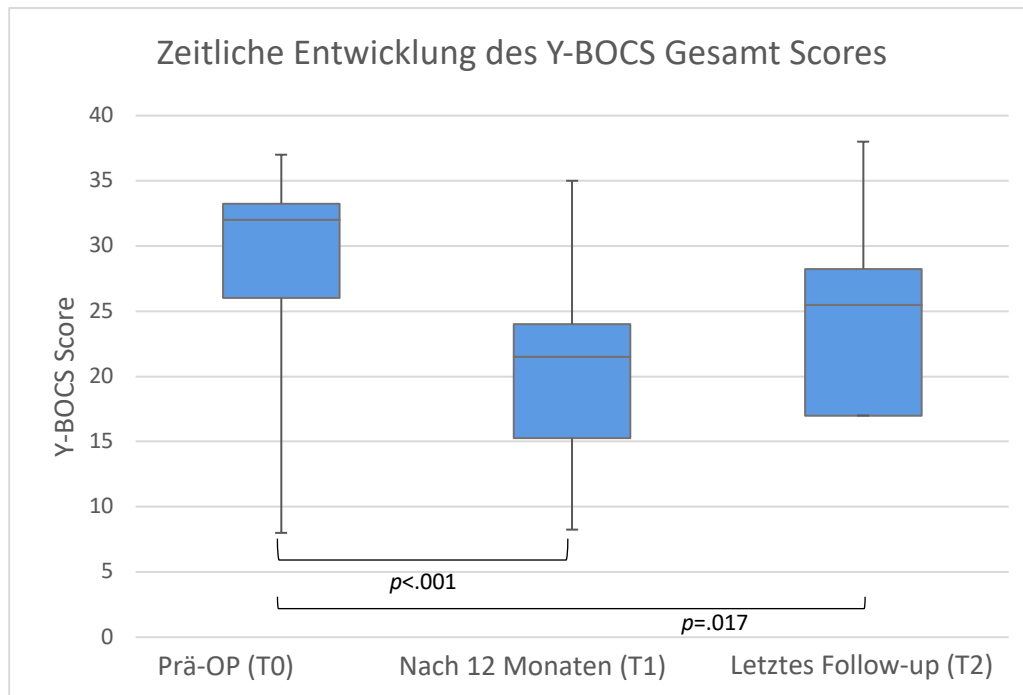


Abb. 4 Zeitliche Entwicklung des Y-BOCS

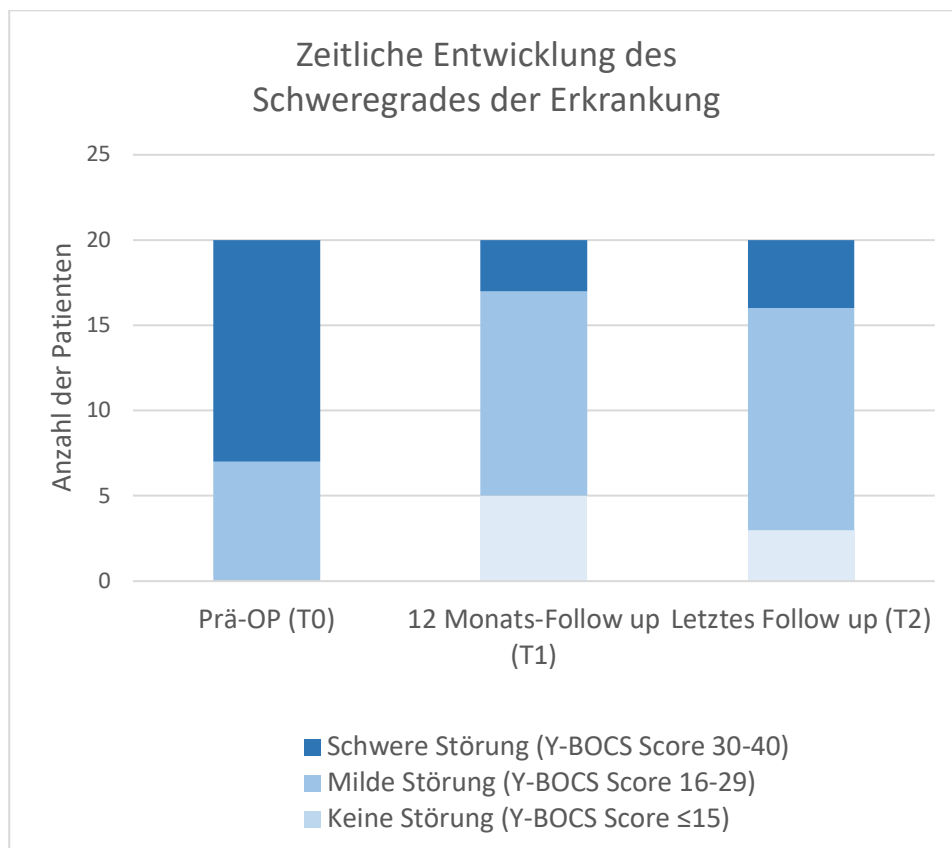


Abb. 5 Zeitliche Entwicklung des Schweregrades der Erkrankung

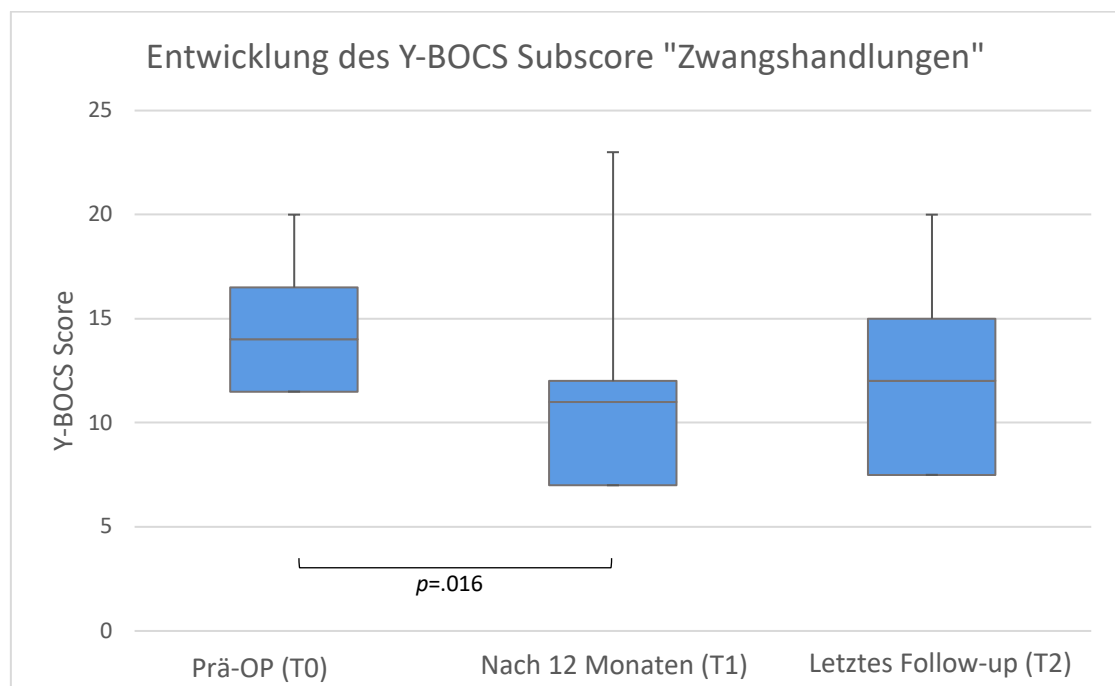


Abb. 6 Entwicklung des Y-BOCS Scores „Zwangshandlungen“

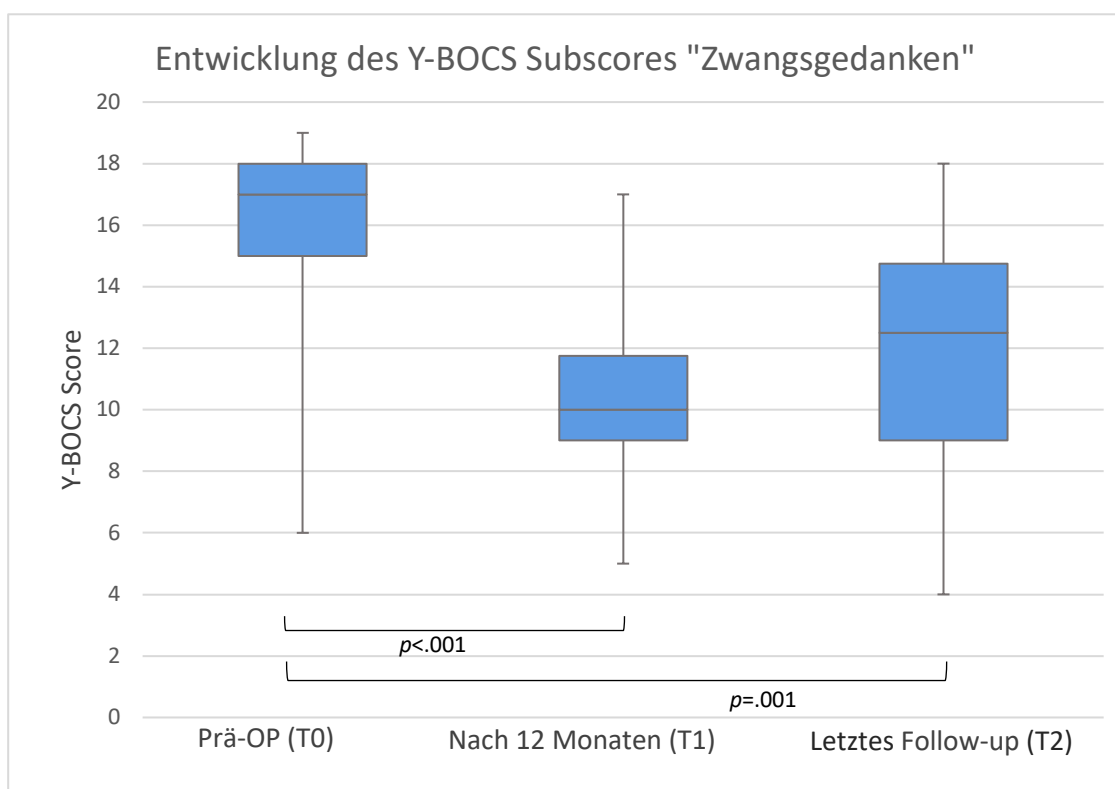


Abb. 7 Entwicklung des Y-BOCS Subscores „Zwangsgedanken“

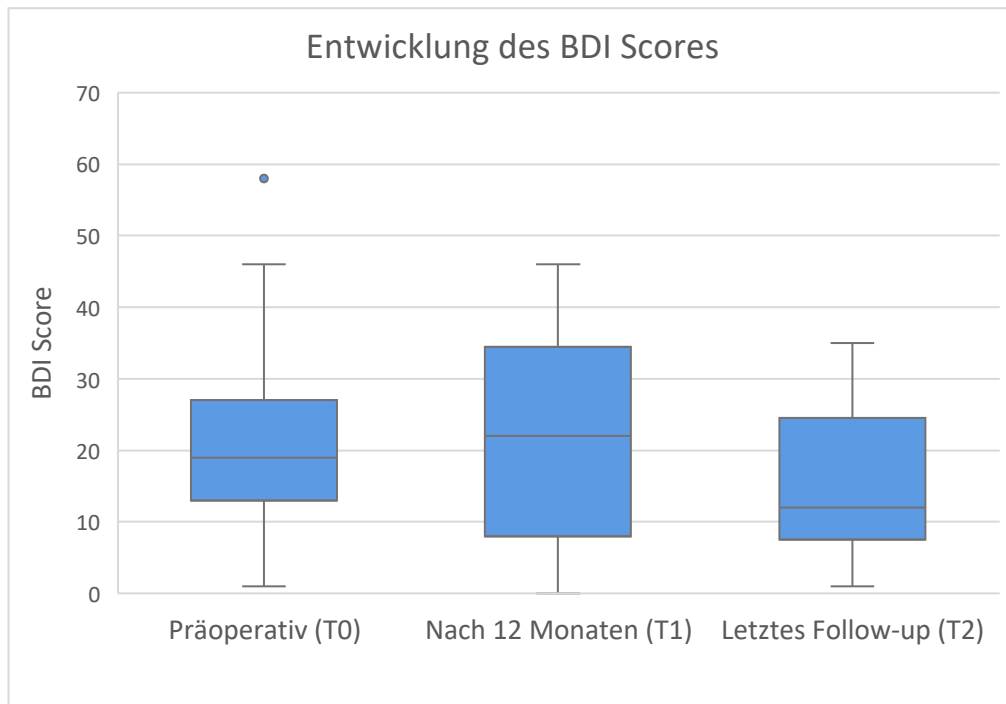


Abb. 8 Entwicklung des BDI Scores

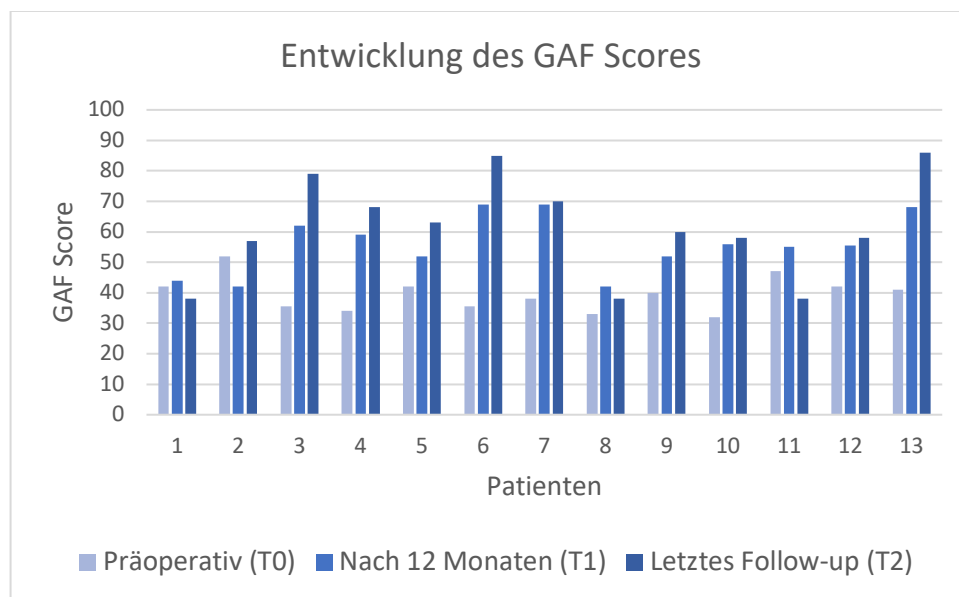


Abb. 9 Entwicklung des GAF Scores

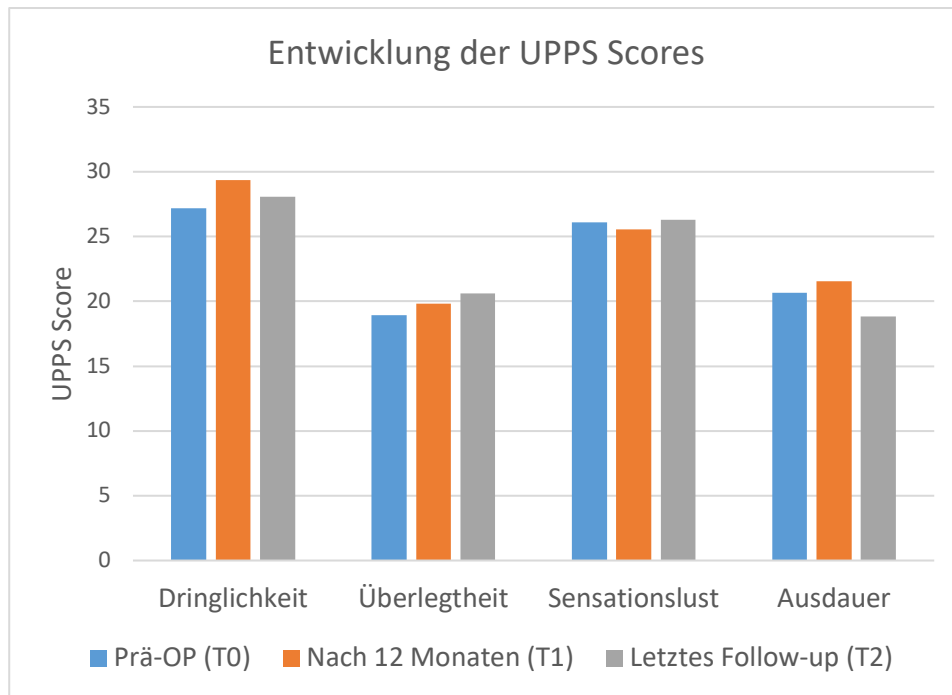


Abb. 10 Entwicklung der UPPS Scores

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Diagnosekriterien der Zwangserkrankung nach ICD-10 und DSM-5

ICD-10	DSM-5
A. Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen oder beides treten an den meisten Tagen über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen auf B. Folgende Merkmale sind den Zwangsgedanken und -handlungen gemein: - Sie werden vom Patienten als eigene Gedanken angesehen und nicht als von außen eingegeben - Sie wiederholen sich ständig - Mindestens einer der Gedanken und/oder eine der Handlungen wird als unsinnig oder übertrieben angesehen - Mindestens einem Gedanken und/oder einer Handlung wird erfolgreich oder nicht Widerstand geleistet - Die Ausführung der Gedanken und/oder Handlungen wird von den Betroffenen nicht als angenehm beurteilt C. Die Patienten leiden unter ihren Zwangsgedanken und/oder -handlungen oder es liegt eine	A. Zwangsgedanken, Zwangshandlungen oder beides Zwangsgedanken wie durch (1) und (2) definiert: 1. Wiederkehrende, anhaltende Gedanken, die im Krankheitsverlauf mindestens zeitweilig als aufdringlich und ungewollt empfunden werden und die meist Unbehagen und Angst hervorrufen 2. Die Person versucht, die Gedanken zu ignorieren, sie zu unterdrücken oder sie mithilfe anderer Gedanken oder Tätigkeiten zu neutralisieren Zwangshandlungen wie durch (1) und (2) definiert: 1. Wiederholte Verhaltensweisen oder mentale Handlungen, zu denen sich die Person aufgrund von Zwangsgedanken oder strikten Regeln gezwungen fühlt. 2. Verhaltensweisen oder mentale Handlungen dienen der Verhinderung oder Reduktion von Angst und Unbehagen oder zur Vorbeugung gefürchteter Ereignisse; Verhaltensweisen oder mentale Handlungen stehen in keinem

Beeinträchtigung der Leistung vor. D. Die Zwangsstörung wird nicht besser durch eine andere psychische Störung, z.B. Depression oder Schizophrenie erklärt ²⁵	realistischen Bezug zu dem, was sie zu neutralisieren oder zu verhindern suchen oder sie sind deutlich übertrieben. Beachte: Kleine Kinder könnten noch nicht in der Lage sein, den Zweck dieser Verhaltensweisen oder mentalen Handlungen auszudrücken. B. Die Zwangsgedanken und Zwangshandlungen sind zeitintensiv (beanspruchen mehr als eine Stunde pro Tag) oder verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. C. Die Symptome der Zwangsstörung sind nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors. D. Die Symptome werden nicht besser durch das Vorliegen einer anderen psychischen Störung erklärt z.B. der generalisierten Angststörung, der körperdysmorphen Störung, der Trichotillomanie etc. Spezifizierung: 1. Spezifiziere den Grad der Einsicht: Gut, angemessen, wenig, fehlend 2. Tic bezogen : ja / nein²⁶
---	--

Tab. 2 Stichprobeneigenschaften

Merkmal	Anzahl (n)
Geschlechterverteilung	
Weiblich	25 (47,2%)
Männlich	28 (52,8%)
Alter zum Zeitpunkt der Implantation in Jahren	
Mittelwert ($\pm$ SA)	41,36 ($\pm$ 12,14)
Minimum	22
Maximum	67
Alter zum Zeitpunkt T2 in Jahren	
Mittelwert ($\pm$ SA)	48 ($\pm$ 11,53)
Minimum	28
Maximum	67
Follow-up Zeitraum in Monaten	
Mittelwert ($\pm$ SA)	87,15 ($\pm$ 51,32)
Minimum	13
Maximum	171
Anatomischer Zielpunkt der Stimulation*	
Ncl. accumbens	47
- unilateral	- 17
- bilateral	- 30
Thalamus	2
Amygdala	2
Stimulationsmodus der THS zum Zeitpunkt T2	
On	45
Off	8
Generatortyp (n)	
aufladbar	27 (56,3%)
nicht aufladbar	21 (43,8%)
Handling der Stimulationseinstellung (n)	
Einstellungen durch Patienten	14 (38%)
Einstellung nur durch Arzt	23 (62%)

SA, Standardabweichung; T2, letztes Follow-up

* einzelne Patienten wurden an mehreren Zielpunkten stimuliert

Tab. 3 Nebenwirkungen durch das technische System (N=37)

Nebenwirkung	Total
Kabeldefekt	4
- Kabelbruch	- 1
- Isolierung defekt	- 2
- Iatrogen während Generatorwechsel	- 1
Aufladegerät defekt	4
Kabel zu kurz gewählt, Spannungsgefühl subkutan (mit Notwendigkeit einer Revisions-OP)	1
Elektroden defekt (mit Notwendigkeit des Austauschs)	1
Generator infiziert (mit Notwendigkeit einer chirurgischen Wunddusche)	1

N, Anzahl der Patienten

Tab. 4 Nebenwirkungen durch die Stimulation (N=36)

Nebenwirkung		Anzahl der Nennungen (n)
Gewicht	Total	10 (28%)
	Gewichtszunahme bis zu 55 kg	8 (22%)
	Gewichtsabnahme	2 (5%)
Neurologische Beschwerden	Total	21 (58%)
	Gedächtnisstörung	5 (14%)
	Par-/Dys-/Hyperästhesie an verschiedenen Körperregionen	4 (11%)
	Wortfindungsstörung	3 (8%)
	Schlafstörung	3
	Konzentrationsschwierigkeiten	1 (3%)
	Tagesmüdigkeit	1
	Kopfschmerzen	1
	Dystonie des Rumpfes	1
	Dystonie des Armes ipsilateral der	1
	Generatorimplantation	
	Migräne	1
Psychische Beschwerden	Total	17 (47%)
	Stimmungsverschlechterung	8 (22%)
	Nervosität	5 (14%)
	Gesteigerte Aggressivität	1 (3%)
	Gesteigerte Impulsivität	1
	Manie	1
	Vermehrtes Rauchen	1

Tab. 5 Fragen zur persönlichen Einschätzung des Patienten (N=33)

Frage an den Patienten	Anzahl der Antworten (n)			
	„Ja“	„Nein“	„Trifft nicht auf mich zu“	Keine Antwort
Hat Sie der Hirnschrittmacher verändert?	7 (21,2%)	26 (78,8%)	0	0
Sind Ihre Erwartungen erfüllt worden?	15 (45,5%)	16 (48,5%)	2 (6%)	0
Glauben Sie, dass sich Ihr Zustand (noch) weiter verbessert?	13 (39,4%)	19 (57,6%)	0	1

Tab. 6 Patienten ohne positive Veränderung durch die THS

ID Pat.	Stimulations- modus	Bemerkung	„Was hat sich am stärksten negativ verändert?“	„Würden Sie die THS nochmal machen?“	Y-BOCS Gesamt Score zu T2 (Prozentuale Besserung)*
16	explantiert	Explantation nach 10 Jahren Stimulation aufgrund ausbleibender Wirkung	„Nichts“	„Nein“	37**
34	explantiert	Explantation nach 4 Jahren Stimulation aufgrund ausbleibender Wirkung	„Nichts“	„Nein“	9**
40	inaktiv	THS ist aus unbekanntem Grund defekt, Patient wünscht keine weitere Diagnostik und Therapie	„Nichts“	„Nein“	19 (21%)
46	aktiv	Keine subjektive Besserung der Zwangssymptomatik trotz Ausreizung der Stimulationsparameter	Gewichts- zunahme, Zeitaufwand durch die Aufladung	„Nein“	31 (12,9%)
49	aktiv	Fehlende Wirkung auf Zwangssymptome, Patientin möchte weiter versuchen, die ideale Einstellung zu finden	„Nichts“	„Ja“	26 (42%)

T2, letztes Follow-up

*Verbesserung im Vergleich zu präoperativ **Keine Vergleichswerte zu präoperativ vorliegend

Tab.7 Y-BOCS Scores der Gesamtpopulation im letzten Follow-up (T2) (N= 33)

	Gesamtscore	Zwangshandlungen	Zwangsgedanken
MW ($\pm$ SA)	23,21 ($\pm$ 8,848)	11,56 ($\pm$ 5,533)	11,83 ($\pm$ 4,260)

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Tab. 8 Y-BOCS Scores im zeitlichen Verlauf

	T0	T1		T2	
	MW $\pm$ SA	MW $\pm$ SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T1 MW (%)	MW $\pm$ SA	Prozentuale Verbesserung prä-OP – T2 MW (%)
Gesamtscore (N=19)	29,84 $\pm$ 5,871	20,95 $\pm$ 8,038	29,8	23,21 $\pm$ 8,848	22,2
Handlungen (N=18)	13,50 $\pm$ 4,681	10,17 $\pm$ 5,371	24,7	11,56 $\pm$ 5,533	14,4
Gedanken (N=18)	15,94 $\pm$ 2,817	10,44 $\pm$ 3,792	34,5	11,83 $\pm$ 4,260	25,8

T0, Präoperativer Ausgangswert; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Tab. 9 Anzahl der Patienten in den Responsekategorien zu den einzelnen Messzeitpunkten

	T1 (N=25)	T2 (N=20)
Full Responder (n)	9 (36 %)	6 (30 %)
Partial Responder (n)	6 (24 %)	2 (10 %)
Non-responder (n)	6 (24 %)	8 (40 %)
Verschlechterung (n)	3 (12 %)	4 (20 %)

N, Anzahl der Patienten; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

Full Responder, Reduktion des Y-BOCS Scores > 35%;

Partial Responder, Reduktion des Y-BOCS Scores um 25-35%;

Non-responder, Reduktion des Y-BOCS Scores <25% ³³

Verschlechterung, Ansteigen des Y-BOCS Scores

Tab. 10 Response und Langzeittendenz

Patienten-ID	Responsestatus zu T1*	Responsestatus zu T2**	Langzeittendenz***
51	Full Responder	Full Responder	Gleich
53	Full Responder	Full Responder	Gleich
41	Full Responder	Full Responder	Gleich
43	Full Responder	Full Responder	Gleich
33	Full Responder	Full Responder	Gleich
39	Full Responder	Non-responder	Sinkend
42	Full Responder	Verschlechterung	Sinkend
48	Full Responder	Daten fehlen	-
50	Full Responder	Daten fehlen	-
52	Partial Responder	Full Responder	Steigend
38	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
40	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
45	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
46	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
47	Partial Responder	Non-responder	Sinkend
35	Non-responder	Partial Responder	Steigend
49	Non-responder	Partial Responder	Steigend
7	Non-responder	Verschlechterung	Sinkend
31	Non-responder	Verschlechterung	Sinkend
32	Non-responder	Verschlechterung	Sinkend
44	Non-responder	Non-responder	Gleich
23	Non-responder	Daten fehlen	-
30	Verschlechterung	Non-responder	Steigend
29	Verschlechterung	Daten fehlen	-
36	Verschlechterung	Daten fehlen	-

T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

*Responsestatus zu T1, Responsestatus des Patienten zum Zeitpunkt T1

** Responsestatus zu T2, Responsestatus des Patienten zum Zeitpunkt T2

***Langzeittendenz, Vergleich der Response zum Zeitpunkt T1 zu T2; Steigend, weniger Zwangssymptome; Sinkend, mehr Zwangssymptome

Tab. 11 BDI Scores im zeitlichen Verlauf (N=13)

T0		T1		T2	
	MW±SA	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T1 MW (%)	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T2 MW (%)
					Prozentuale Verbesserung T1 – T2 MW (%)
BDI	21.31 ±	20,62 ±	3,2	15,69 ±	26,4
Score	15,82	15,10		10,83	23,9

T0, Präoperativer Ausgangswert; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, letztes Follow-up

Tab. 12 GAF Scores im zeitlichen Verlauf (N=13)

T0		T1		T2	
	MW±SA	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T1 MW (%)	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T2 MW (%)
					Prozentuale Verbesserung T1 – T2 MW (%)
GAF	39,54 ± 5,7	55,81 ±	45	61,38 ±	59,3
Score		9,6		16,5	9,2

T0, Präoperativer Ausgangswert; T1, Follow-up nach 12 Monaten; T2, Letztes Follow-up

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Tab. 13 UPPS Scores im zeitlichen Verlauf (N=11)

	T0	T1		T2		
	MW±SA	MW±SA	Prozentuale Veränderung T0 – T1 MW (%)	MW±SA	Prozentuale Verbesserung T0 – T2 MW (%)	Prozentuale Verbesserung T1 – T2 MW (%)
Dringlichkeit	27,18 ± 4,3	29,36 ± 7,69	8%	28,09 ± 6,4	3%	-4%
Sensations- lust	26,09 ± 5,82	25,55 ± 6,11	-2%	26,27 ± 6,74	1%	3%
Überlegtheit	18,91 ± 5,61	19,82 ± 4,14	5%	20,63 ± 6,71	9%	4%
Ausdauer	20,64 ± 3,07	21,55 ± 5,01	4%	18,82 ± 4,26	-9%	-13%

T0: Präoperativ; T1: Follow-up nach 12 Monaten; T2: Letztes Follow-up

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Tab. 14 WHOQOL-BREF Scores und Subscores im letzten Follow-up (N=32)

	Studienkohorte	Normalpopulation Deutschland⁹¹
	MW±SA	MW±SA
Gesamtscore Lebensqualität	3 ± 0,91	
Gesamtscore Gesundheit	2,66 ± 0,97	
Subscore Physische Gesundheit	12,45 ± 3,12	16,8 ± 2,6
Subscore Psychische Gesundheit	11,77 ± 3,45	15,7 ± 2,4
Subscore Sozial	12,04 ± 3,88	14,4 ± 2,9
Subscore Umwelt	14,91 ± 2,37	13 ± 2,3

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

Tab. 15 WHOQOL-BREF Scores und Subscores von Respondern und Non-respondern

	Responder (N=6)	Non-responder (N=13)
	MW±SA	MW±SA
Gesamtscore Lebensqualität	3,5 ± 0,84	2,62 ± 0,96
Gesamtscore Gesundheit	2,33 ± 0,82	2,46 ± 0,88
Subscore Physische Gesundheit	10,76 ± 3,75	12,48 ± 2,71
Subscore Psychische Gesundheit	23,56 ± 2,72	10,72 ± 2,81
Subscore Sozial	12,89 ± 3,44	11,38 ± 3,87
Subscore Umwelt	14,83 ± 1,97	14,19 ± 2,47

N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Es fand keine Vorabveröffentlichung von Ergebnissen statt.