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

Stimmungsrelevante Effekte der Tiefen Hirnstimulation des rechtsseitigen Nucleus accumbens (mit Schwerpunkt auf der depressiven Symptomatik)

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

vorgelegt von
Rascha Silke Freiin von Martial
aus Siegburg

promoviert am 10. Juni 2015

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Juniorprofessor Privatdozent Dr. med. J. Kuhn

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. C. B. Grefkes

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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

Köln, den 16.10.2014

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden mit meiner Mitarbeit in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln ermittelt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV

1. Einleitung 1

2. Grundlagen und Stand der Forschung 3

2.1. Depressive Störungen 3

2.1.1. Epidemiologie 3

2.1.2. Ätiopathogenetische Aspekte 5

2.1.2.1. Neuroanatomische und -physiologische Erkenntnisse 7

2.1.3. Symptomatik und Diagnosestellung 12

2.1.4. Therapie 15

2.2. Nucleus accumbens (NAc) 17

2.3. Tiefe Hirnstimulation (THS) 19

2.3.1. Einführung 19

2.3.2. Funktionsweise und operatives Vorgehen 20

2.3.3. Risiken und unerwünschte Wirkungen 24

2.3.4. THS bei psychiatrischen Erkrankungen 26

2.3.4.1. Sekundäre Veränderungen der Depressionswerte durch THS 29

2.3.4.2. THS als primäre Therapieoption bei Depressionen 31

3. Problemstellung 44

4. Material und Methoden 45

4.1. Studienablauf 45

4.2. Studienkollektiv 47

4.2.1. Einschlusskriterien der Zwangsstudie 47

4.2.2. Einschlusskriterien der Depressionsstudie 49

4.3. Implantation und Parametereinstellungen 49

4.4. Psychometrische Messinstrumente 51

4.4.1. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV für psychiatrische Erkrankungen, Achse I und II (SKID I, II) ... 51
4.4.2. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ... 52
4.4.3. Beck-Depressions-Inventar (BDI) ... 52
4.4.4. Modulares System zur Lebensqualität (MSLQ) ... 53
4.4.5. Symptom-Checkliste (SCL-90-R) ... 53
4.4.6. Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) ... 54
4.4.7. Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) ... 55
4.4.8. State-Trait-Angstinventar (STAI) ... 55
4.4.9. Continous Perfomance Test (CPT) ... 56
4.5. Auswertung der Daten ... 57

5. Ergebnisse ... 59

5.1. Patientendaten ... 59
5.2. Depressive Symptomatik ... 60
5.2.1. Postoperative Cross-over-Phase ... 61
5.2.2. Postoperative Langzeit-Beobachtung ... 65
5.3. Sekundäre Outcome-Parameter ... 71
5.3.1. Lebensqualität und Beeinträchtigung durch Krankheit ... 71
5.3.2. Zwangssymptomatik ... 73
5.3.3. Angstsymptomatik ... 75
5.3.4. Aufmerksamkeit ... 77
5.3.5. Psychiatrische Pharmakotherapie ... 78

6. Diskussion ... 80

6.1. Methodendiskussion ... 80
6.1.1. Studiendesign ... 80
6.1.2. Wahl des Stimulationsortes ... 84
6.2. Ergebnisdiskussion ... 86
6.2.1. Patientendaten ... 86

6.2.2. Depressionswerte 88
6.2.2.1. Postoperative Cross-over Phase 88
6.2.2.2. Postoperative Langzeit-Beobachtung 91
6.2.3. Sekundäre Outcome-Parameter 96
6.2.3.1. Lebensqualität und Beeinträchtigung durch die Krankheit 96
6.2.3.2. Zwangssymptome 97
6.2.3.3. Angstsymptome 99
6.2.3.4. Aufmerksamkeit 101
6.2.3.5. Psychiatrische Medikamente 103
7. Zusammenfassung 105
8. Literaturverzeichnis 108
9. Anhang 133
9.1. Abbildungsverzeichnis 133
9.2. Tabellenverzeichnis 134
10. Lebenslauf ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
APA	American Psychiatric Association
BA	Broca Areal
BDI	Beck-Depressions-Inventar
bzw.	beziehungsweise
cCT	craniale Computertomographie
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRH	*Corticotropin-releasing Hormone*
CSTC	*Cortico-Striato-Thalamo-Cortical Circuit*, kortiko-striato-thalamo-koritkales Netzwerk
DALYs	*disability adjusted life years* = Summe aus durch vorzeitigen Tod verlorene Lebensjahre und mit Beeinträchtigung gelebte Lebensjahre
d.h.	das heißt
DSM	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EKT	Elektrokonvulsivtherapie
et al.	*et altera*, und andere
FDA	Food And Drug Administration
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GAF	*Global Assessment of Function Scale*
GSI	*Global Severity Index*
HARS	*Hamilton Anxiety Rating Scale*
HDRS	*Hamilton Depression Rating Scale*, Hamilton Depressionsskala
HPA-Achse	*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*, Hypothalamus-

	Hypophysen-Nebennieren-Achse
ICD	*International Statistical Classification of Deseases and Related Health Problems*
IDSSR	*Inventory for Depressive Symptomatology-Self-Rated*
ITP	*Inferior Thalamic Peduncle,* inferiore Thalamusstiel
LHb	Laterale Habenula
M	Monat/e
MADRS	*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*
MAO	Monoaminoxidase
MDD	*Major Depressiv Disorder*, majore Depression
MRT	Magnetresonanztomographie
MVB	mediales Vorderhornbündel
NAc	Nucleus accumbens
NCa	Nucleus caudatus
NW	Nebenwirkung/en
OCD	*Obsessive Compulsive Disorder,* Zwangsstörung
OMPFC	*Orbital and Medial Prefrontal Cortex,* orbitaler und medialer präfrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	*Prefrontal Cortex*, präfrontaler Kortex
PS	Persönlichkeitsstörung
PVN	*Paraventricular Nucleus of Hypothalamus*, Nucleus paraventricularis des Hypothalamus
SCG	*Subcallosal Cingulate Gyrus,* subgenualer Gyrus cinguli
SCL-90-R	*Self-Report Symptom Inventory 90 Items – Revised*, Symptom-Checkliste
SF-36	*Scores on the Short-Form Health Survey Questionnaire*
SKID I, II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV für

	psychiatrische Erkrankungen, Achse I und II
SNRI	*Selective Noradrenalin Reuptake Inhibitor*, selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
SSRI	*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor,* selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
STN	*Subthalamic Nucleus*, Nucleus subthalamicus
STAR*D	*Sequenced Treatment Alternatives to Reliefe Depression*
s.u.	siehe unten
TEED	*total electrical energy delivered*
TH	Tyrosinhydroxylase
THS	Tiefe Hirnstimulation
TMAP	*Texas Medication Algorithm Project*
TPH1	Tryptophanhydroxylase 1
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VC/VS	*Ventral Capsule Interna/Ventral Striatum*, ventrale Capsula interna/ventrales Striatum
vgl.	vergleiche
VTA	*Ventral Tegmental Area*, ventrale Tegmentum
Y-BOCS	*Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

1. Einleitung

> *„With strict ethical guidelines, meticulous patient-screening programs, and selective, image-guided anatomic targeting based on proven neuropathophysiology, we cautiously stand on the verge of a modern era of neuropsychiatric neuromodulation." (Tye et al. - 2009)*

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) unterliegt aktuell einem regen Forschungsinteresse. Die Implantation einer oder mehrerer Elektroden in tiefe Hirnstrukturen und die darauffolgende Stimulation ist für Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson und Dystonie mittlerweile ein etabliertes chirurgisches Verfahren (Benabid et al. - 2009, Kumar et al. - 2003).

Nachdem chirurgische Interventionen bei psychiatrischen Erkrankungen der 1950er und 1960er Jahre aufgrund ihres läsionellen und irreversiblen Charakters sehr skeptisch begutachtet wurden, erfährt die funktionelle Behandlung dieser Erkrankungen in Form der THS aktuell eine Renaissance (Tye et al. - 2009). Nach Tye et al. befinden wir uns mit den momentanen Forschungs- und Therapieansätzen „*am Rand einer neuen Ära der neuropsychiatrischen Neuromodulation*" (übersetzt nach Tye et al. – 2009). So zeigen erste Fallserien zur Behandlung von Zwangserkrankungen, depressiven Störungen und dem Tourette-Syndrom vielversprechende Therapieergebnisse (Ackermans et al. - 2011, Denys et al. - 2010, Greenberg et al. - 2010a, Kuhn et al. - 2007, Lozano et al. - 2012, Porta et al. - 2009, Schlaepfer et al. - 2013).

Die depressive Störung ist eine der kostenintensivsten und häufigsten, allen voran jedoch komplexen und für den Einzelnen sehr schwerwiegenden Erkrankung (Crown et al. - 2002, Kendler et al. - 1997, Klerman et al. - 1992, Moussavi et al. - 2007). Sie gewinnt durch hohe und steigende Prävalenzraten, hohe Rezidivneigung und hohe Raten chronischer und therapieresistenter Verläufe (Hollon et al. - 2006) mit oft letalem Ausgang (Hardy - 2009) zunehmend an Bedeutung (Jacobi et al. - 2004, Moussavi et al. - 2007).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der THS bei depressiven Störungen. Im Rahmen der Studie „Tiefe Hirnstimulation bei therapieresistenten Zwangsstörungen“ werden 16 Patienten einer unilateralen THS des rechtsseitigen Nucleus accumbens (NAc) unterzogen. Von diesen 16 Patienten werden in dieser Arbeit alle Patienten (n=10) betrachtet, welche zusätzlich an einer majoren depressiven Störung leiden. Die depressive Symptomatik wird anhand des Beck-Depressions-Inventars (BDI) und der Hamilton Depressionsskala *(Hamilton Depression Rating Scale,* HDRS*)* im Zeitraum von drei Jahren erfasst.
Als sekundäre Parameter werden Zwangssymptomatik, Lebensqualität, subjektive Beeinträchtigung durch die Krankheit, frontale Exekutivfunktionen und Angstsymptomatik sowie die psychiatrische Medikation analysiert.

2. Grundlagen und Stand der Forschung

Dieses Kapitel gliedert sich in zwei Unterkapitel. Das erste liefert einen Überblick über depressive Störungen inklusive ihrer klinischen Manifestation, der Diagnostik, ätiopathogenetischen Aspekten sowie Behandlungsoptionen. Der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit der THS. Nach einer orientierenden Einleitung über die Entwicklung des Verfahrens wird die Funktionsweise der THS sowie die Anwendungsgebiete, insbesondere die des psychiatrischen Formenkreises beschrieben. Es folgt eine Darstellung der Studienlage zur THS bei depressiven Störungen.

2.1. Depressive Störungen

2.1.1. Epidemiologie

Die unipolare Depression (*Major Depressive Disorder*, MDD) ist mit einer Lebenszeitprävalenz zwischen 15% und 20% national und international die häufigste psychiatrische Erkrankung (Alonso et al. - 2007, Fu et al. - 2002). Frauen erkranken nahezu doppelt so häufig wie Männer. Obwohl die Depression jedes Lebensalter treffen und der Verlauf verschiedene Formen annehmen kann, ist vor allem die Altersgruppe der 50- bis 60-Jährigen betroffen. 50% der Betroffenen erleiden vor ihrem 31. Lebensjahr mindestens eine depressive Episode (Busch et al. - 2011).

Tabelle 1 zeigt die Daten der jeweiligen Prävalenzen in Deutschland (Jacobi et al. - 2004).

Tabelle 1: Prävalenz der unipolaren Depression in der deutschen Bevölkerung, Bundesgesundheitssurvey 1998, frei nach (Jacobi et al. - 2004)

4-Wochen- Prävalenz	1-Jahres-Prävalenz	Lebenszeitprävalenz
5,6%	10,7%	17,1% ➢ 23,3% Frauen ➢ 11,1% Männer

Unter unipolare Depression fallen hier die depressive Episode, die rezidivierende depressive Episode und die Dysthymie.

Die depressive Episode, als einzelne Episode oder im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Störung, stellt mit 8,3% die häufigste Untergruppe der depressiven Erkrankungen dar, gefolgt von Dysthymien mit 2,5% und Depressionen im Rahmen einer bipolar affektiven Störung mit 0,8% (wobei letztere nicht in die oben stehenden Daten mit einfließen) (Gelenberg - 2010). Der oft rezidivierende, lange bis lebenslange Verlauf ist für die meisten Fälle charakteristisch. Laut der an über 1500 Patienten durchgeführten STAR*D-Studie (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) entwickelten 74% der unipolar Depressiven nach der ersten Episode mindestens eine weitere (Hollon et al. - 2006). Patienten mit schwerer Depression haben ein Risiko von 15% an einem Suizid zu versterben, 50% der Suizide liegt eine Depression zu Grunde (Hardy - 2009, Klerman et al. - 1992). Wesentlich höher ist die Rate an Suizidversuchen. In Deutschland kamen in den Jahren 2002 und 2003 auf einen Suizid bei den Männern 5,7 Suizidversuche und bei Frauen 26,3 (Schmidtke et al. - 2005). Die Anzahl der Suizide war bei Männern fast dreimal so hoch wie bei Frauen (Männer: 20,3 vs. Frauen: 7,04 auf 100.000 Einwohner), wohingegen die Anzahl der Suizidversuche bei Frauen um 60% höher lag als bei Männern (Männer: 116 vs. Frauen: 185 pro 100.000 Einwohner).

Risikofaktoren für das Erleiden einer depressiven Störung sind das Fehlen einer vertrauensvollen persönlichen Beziehung, städtische Umgebung, das weibliche Geschlecht, besondere Lebensereignisse (Verlust einer nahestehenden Person etc.), niedriges Einkommen, Arbeitslosigkeit, positive Familienanamnese, vorangegangene depressive Episoden sowie das Vorhandensein einer chronischen, somatischen Erkrankung (Crown et al. - 2002, Hardy - 2009). Depressive Störungen sind signifikant häufiger mit kardio- und neurovaskulären Erkrankungen sowie deren Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie etc. assoziiert (Gelenberg - 2010, Pan et al. - 2011). Frühkindliche sowie der Erstmanifestation unmittelbar vorausgehende, oben genannte Ereignisse und Persönlichkeitsfaktoren, welche eine Neigung zu reduzierter Stressbelastbarkeit und ängstlichem Verhalten

widerspiegeln, begünstigen weiter die Entwicklung einer depressiven Störung (Kendler et al. - 1999).

Epidemiologische Studiendaten zeigen die große und steigende individuelle und gesellschaftliche Bedeutung der depressiven Störung. So sind neben den subjektiven Beschwerden und persönlichen Folgen die Auswirkungen auf die globale Krankheitslast hoch, die sozioökonomischen Konsequenzen durch hohe Primär- und Sekundärkosten erheblich (Crown et al. - 2002, Kendler et al. - 1997, Klerman et al. - 1992, Moussavi et al. - 2007). Im Jahr 2000 nahm die Depression mit 4,1% der gesamten DALYs (*disability adjusted life years* = Summe aus durch vorzeitigen Tod verlorene Lebensjahre und mit Beeinträchtigung gelebte Lebensjahre) die vierte Stelle der globalen Krankheitslast ein; bis 2020 wird ein Anstieg der Depression auf Platz zwei der DALYs nach den kardiovaskulären Erkrankungen erwartet. (Guilbert - 2003, Ustun et al. - 2004). Betrachtet man lediglich die mit Beeinträchtigung gelebten Lebensjahre (*years lived with disability*, YLD), so ist die unipolare Depression mit 8,39 Millionen Lebensjahren die dafür häufigste Ursache in den Industrienationen (Mathers et al. - 2006).

2.1.2. Ätiopathogenetische Aspekte

Bis heute liegt kein vollständig geklärtes ätiopathogenetisches Modell der depressiven Störungen vor. Man geht von einem Zusammenwirken genetischer, neurobiologischer und äußerer Faktoren aus, welche die Entstehung des komplexen, inter- und intraindividuell variablen klinischen Bildes der Depression hervorrufen. Dabei wird der Einfluss genetischer Faktoren je nach Studie auf 33 bis 75% beziffert (Fu et al. - 2002, Kendler et al. - 1997, Kendler et al. - 2006, McGuffin et al. - 1996, McGuffin et al. - 2003). McGuffin et al. berichten von einer Konkordanzrate von 44% (monozygot) bzw. 20% (dizygot) für die unipolare Depression (McGuffin et al. - 2003). Eine Vielzahl von veränderten Genen, welche vor allem Funktionen im Serotoninstoffwechsel übernehmen, wird als Vulnerabilitätsfaktor mitverantwortlich gemacht. Dabei befinden sich aktuell vor allem der Serotonintransporter (5-HTT), der

Serotoninrezeptor 2A (5-HT_{2A}), die Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1), die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sowie die Tyrosinhydroxylase (TH) im Blickfeld der Forschung (Schosser - 2006). Eine anerkannte Hypothese, welche einen für das Auftreten einer Depression förderlichen Zusammenhang zwischen einer Mutation in der Promotorregion des 5-HTT und der reduzierten grauen Substanz des subgenualen cingulären Kortex sowie der Amygdala annimmt (Caspi et al. - 2003, Pezawas et al. - 2005) (siehe 2.1.2.1), konnte in einer Metaanalyse nicht bestätigt werden (Risch et al. - 2009).

Wichtige psychologische Erklärungsansätze sind das Modell der erlernten Hilflosigkeit von Seligmann, nach dem Depressionen bedingt durch Gefühle der Hilflosigkeit auftreten (Miller et al. - 1975, Overmier et al. - 1967), die kognitive Theorie (kognitive Realitätsverzerrung) nach Beck, wonach negative kognitive Schemata oder Überzeugungen, durch negative Lebenserfahrungen ausgelöst, ursächlich für Depressionen sind (Beck - 1987), die Verstärkerverlust-Hypothese nach Lewinsohn, wonach eine zu geringe Rate an verhaltenskontingenter Verstärkung auslösend für depressives Verhalten wirkt (Lewinsohn et al. - 1973) und schließlich das klassische, tiefenpsychologisch-psychodynamische Modell. Danach prädisponieren in der Kindheit erlittene, „narzisstische Wunden“ (durch Verlust von Beziehungsobjekten/Beeinträchtigung einer fürsorglichen und stabilen Beziehung) zu depressiven Störungen, welche nach entsprechenden Auslösern in Erscheinung treten (Spitz - 1946).

2.1.2.1. Neuroanatomische und -physiologische Erkenntnisse

Da die neuroanatomischen Grundlagen ein wichtiger Ausgangspunkt für die Anwendung und Weiterentwicklung der THS sind, werden diese im Folgenden näher beschrieben. Zahlreiche funktionell und strukturell bildgebende Daten, Studien an erkrankten Patientenkollektiven sowie die Ergebnisse läsioneller Verfahren legen nahe, dass affektiven Störungen eine strukturelle und funktionelle Dysfunktion in sogenannten fronto-limbischen Schaltkreisen, inklusive ihrer Transmitter, zu Grunde liegt. Diese ziehen den orbitalen und medialen präfrontalen Kortex (*orbtial and medial prefrontal cortex*, OMPFC), limbische Strukturen, einschließlich der Amygdala, dem Gyrus cinguli (Cg25), den NAc und den Hippocampus sowie striatale und thalamische Kerngebiete mit ein (Mayberg - 2003, Nestler et al. - 2006, Ressler et al. - 2007, Savitz et al. - 2009). Abbildung 1 zeigt die beteiligten Strukturen mit deren Neurotransmittern.

Das variable klinische Bild untermauert die Hypothese, dass ein Zusammenwirken mehrerer Schaltkreise bzw. die komplexen Vernetzungen (v.a. des OMPFC) zu anderen Regelkreisen einer depressiven Störung zu Grunde liegt. So könnte das Vorkommen bzw. Wegfallen autonomer Sensationen wie etwa Tachykardie und Transpiration für Dysfunktionen in hypothalamischen oder im Hirnstamm lokalisierter, viszeraler Kontrollzentren sprechen, welche mit kortikalen Strukturen in Verbindung stehen (Drevets et al. - 2008). Durch Verbindungen, vor allem zwischen dem OMPFC und dem Striatum, können die Basalganglien psychomotorisch beeinträchtigen (Price et al. - 2010). Sensorische Assoziationszentren, welche durch den OMPFC, im Besonderen Area 12 und 13, gebildet werden, sind für das Auftreten visueller, auditorischer, somatosensorischer, gustatorischer und olfaktorischer Informationen zuständig (Ongur et al. - 2003). Der Verbindungskreis des Cg25 mit dem Hirnstamm, dem Thalamus, dem limbischen System und der Insula ist verantwortlich für die zirkadiane Regulation von Appetit, Libido, Kognition, des vegetativen Nervensystems und des Schlafs sowie die Regulation von Stressverhalten (Drevets - 2001).

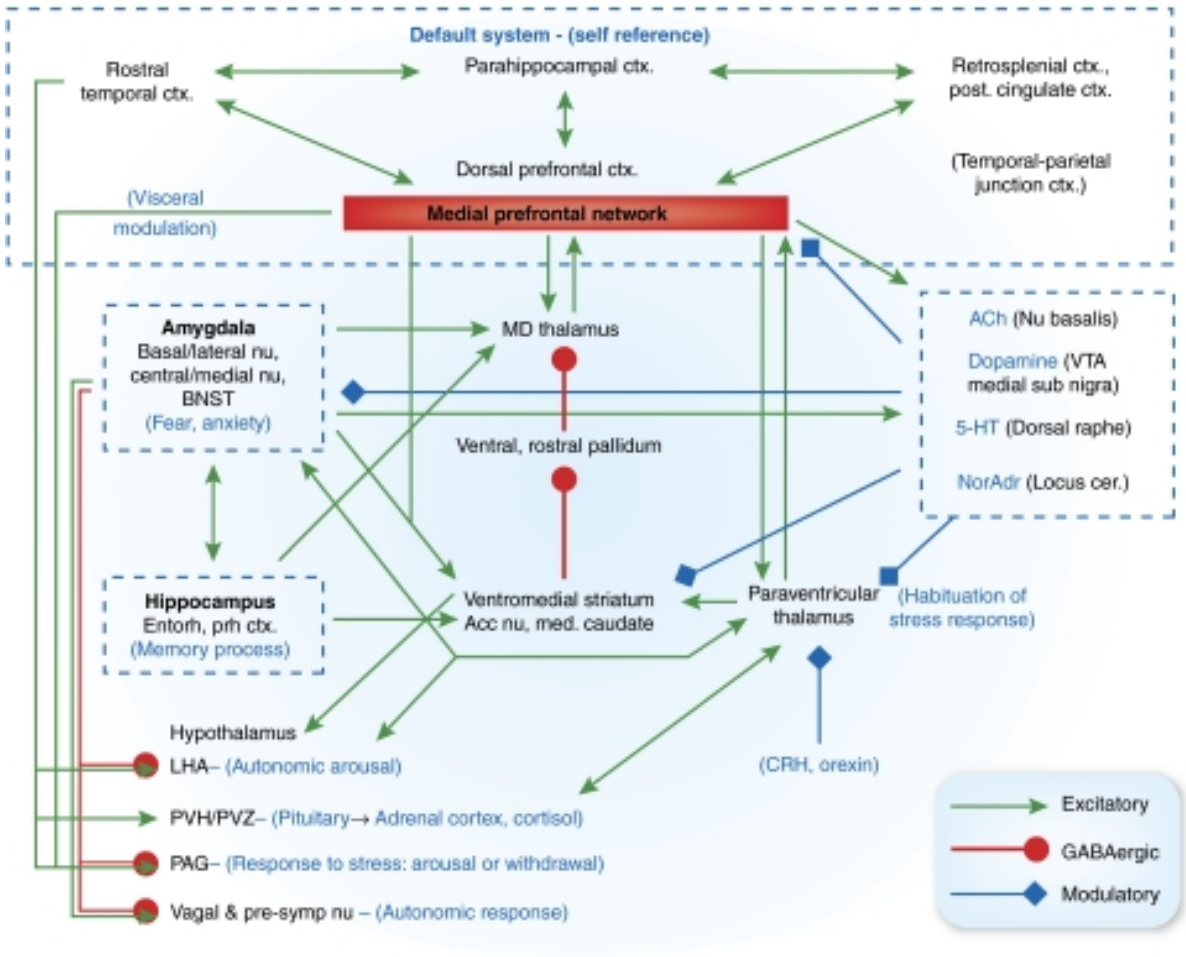

Abbildung 1. Zahlreiche zerebrale Strukturen, in komplexen Schaltkreisen organisiert, bilden die anatomische und neurophysiologische Grundlage depressiver Störungen. Das Auftreten emotionaler, autonomer, kognitiver sowie endokriner Symptome ist auf die Beteiligung der verschiedenen Strukturen zurückzuführen; Serotonin, grün; exzitatorische glutamaterge Projektionen, rot; GABAerge Projektionen, blau; entnommen aus Price et al. – 2010

Acc nu, Nucleus accumbens; ACh, Acetylcholin; BNST, Bed Nucleus of Stria Terminalis; CRH, Corticotropin Releasing Hormone; ctx, Kortex; entorh, entorhinal; LHA, Lateral Hypothalamic Area; MD, Medial Dorsal Nucleus; med, medial; NorAdr, Noradrenalin; nu, Nucleus; PAG, periaqueductal grey; post, posterior; prh, perirhinal; PVH, Paraventrikular Nucleus of Hypothamalus; PVZ, Paraventricular Zone of Hypothalamus; sub, Substantia; symp, sympathisch, 5-HA, Serotonin.

Die genannten Strukturen weisen bei depressiven Patienten bezüglich (1) Volumen, (2) Aktivität (d.h. Glukosemetabolismus, Blutfluss), (3) Transmittersystemen einschließlich des Rezeptorstatus und (4) Genexpression im Gegensatz zu gesunden Vergleichspersonen Veränderungen auf.

Ein signifikant vermindertes (1) Volumen bei Personen mit MDD konnte in einer groß angelegten Meta-Studie von Kempton et al. vor allem in folgenden Strukturen identifiziert werden (Kempton et al. - 2011): Basalganglien (Nucleus caudatus, Pu-

tamen, Globus pallidus), Thalamus, Hippocampus, orbitofrontale graue Substanz und Gyrus rectus. Viele der einbezogenen Studien lassen dabei dem subgenualen Gyrus cinguli (*subgenual cingulate gyrus*, SCG; Brodmann Area25, Cg25) aufgrund einer besonders starken Volumenreduktion eine entscheidende Bedeutung zukommen. Dies zeigte sich vor allem in frühen Krankheitsstadien der depressiven Störung und bei jung Erkrankten mit einem hohen genetischen Risiko (Boes et al. - 2008, Coryell et al. - 2005). Auch konnte gezeigt werden, dass ein geringeres Volumen des cingulären Cortex mit einem erhöhten Risiko für eine affektive Störung einhergeht (McDonald et al. - 2004).

Des Weiteren konnte identifiziert werden, dass Patienten während einer aktuellen depressiven Episode gegenüber Patienten mit einer vergangenen depressiven Episode ein verringertes hippocampales Volumen zeigten (Czeh et al. - 2007a).

Eine weitere Hypothese betrachtet die depressive Störung als Ausdruck einer Maladaption an chronischen Stress. Die langanhaltende Stimulation der HPA-Achse (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse), ausgelöst durch Stress, führt zu einer erhöhten Glukokortikoid-Ausschüttung ins Blut. Depressive Patienten zeigen, durch andauernde Stimulation durch CRH (*Corticotropin-releasing Hormone*) und ACTH (Adrenocortikotropes Hormon) eine Volumen- sowie Zellzunahme der Hypophyse und der Nebenniere, eine herabgesetzte CRH-Rezeptordichte (und damit ein vermindertes ACTH-Ansprechen im PFC (*Prefrontal Cortex*, präfrontaler Kortex) auf CRH in vivo) sowie Zellvergrößerungen in der Hypophyse postmortem (Gold et al. - 2002, Swaab et al. - 2005). Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang wird dem Hippocampus zugeschrieben. Es wird angenommen, dass dieser durch den andauernd hohen Spiegel des Stresshormons Cortisol im Blut geschädigt wird (Czeh et al. - 2007b). Der Hippocampus zeigt sowohl bei Patienten, die frühkindliche Stresserlebnisse in der Anamnese haben (Woon et al. - 2008) als auch bei Erwachsenen nach Stress ein Volumendefizit (Campbell et al. - 2004, Rao et al. - 2010). Ursache dafür kann die andauernd hohe Glucokortikoidsekretion mit daraus resultierendem Anstieg der Re-

zeptordichte sein. Eine chronische Erhöhung der Glukokortikoidkonzentration führt zu einer verminderten Proliferation von Oligodendrozytenvorläuferzellen (Banasr et al. - 2007). Das sogenannte limbische System und der präfrontale Cortex üben eine Regulationsrolle (in Form von Verstärkung der durch den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (PVN, *Paraventricular Nucleus of Hypothalamus*) durchgeführten Aktivierung und Feedbackmechanismus) in diesem System aus (Herman et al. - 2005).

(2) Ein pathophysiologisches Modell von Mayberg et al. (1999), aufbauend auf fMRT- und PET-Studien, geht von einer Korrelation der Aktivität der Amygdala sowie des SCG mit einer dysphorischer Affektlage aus. Es wurde gezeigt, dass die metabolische Aktivität der genannten Strukturen gesunder Probanden bei physiologischen Zuständen der Traurigkeit vorübergehend erhöht ist. Depressive Patienten hingegen zeigen eine chronische Überaktivität (Drevets - 2000b, Ressler et al. - 2007). Ein Therapieansprechen auf selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren, Elektrokonvulsivtherapie (EKT) etc. geht mit einem Metabolismus-Anstieg im lateralen PFC und einem Abfall des Metabolismus im SCG (Kumano et al. - 2007, Mayberg et al. - 2005) und in limbischen Regionen einher (Drevets et al. - 2002). Eine abnorme Überaktivität (Blutfluss und Glucosemetabolismus) bei depressiven Patienten zeigten der SCG und der Thalamus (Greicius et al. - 2007). Ferner wird das Vorkommen von depressiven Störungen von einem veränderten Blutfluss im PFC und der Amygdala begleitet (Drevets - 2000a). Diese Erkenntnisse werden von Hasler et al. bestätigt. Diese untersuchten das klinische Bild und PET-Aufnahmen nach medikamentöser Induktion eines Katecholaminmangelzustandes (mittels α-Methylparatyrosin) bei depressiven Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Nach Einnahme des α-Methylparatyrosin zeigten alle Patienten depressive Symptome mit einer maximalen Ausprägung nach 36 Stunden. Dieser klinische Effekt ging einher mit einem erhöhten Metabolismus im anteroventralen Striatum und einem Abfall des Metabolismus im orbitalen Gyrus. Auffallend war, dass bei

depressiven Patienten die folgenden Strukturen einen erhöhten Metabolismus zeigten: ventromedialer frontaler Kortex, SCG, temporopolarer Kortex, Thalamus und ventrales Striatum (VS) (Hasler et al. - 2008).
Eines von wenigen Tiermodellen hat gezeigt, dass die Inaktivierung von Gliazellen im medialen präfrontalen Kortex von Ratten Verhaltensweisen, die denen während einer depressiven Episode ähneln, hervorruft (Banasr et al. - 2010).

(3) Die Kommunikation der genannten Hirnregionen untereinander wird vorwiegend durch biogene Amine (Monoamine) ausgeführt (vgl. Abbildung 1). Eine wesentliche Rolle spielen dabei dopaminerge Projektionen aus der ventralen tegmentalen Area (*VTA, ventral tegmental Area*), serotonerge Projektionen vom dorsalen Raphekern und noradrenerge Projektionen vom Locus coerulaeus (Krishnan et al. - 2008, Tye et al. - 2009). Es gilt als gesichert, dass bei der Depression eine Störung des serotonergen und/oder noradrenergen Systems vorliegt (Parsey et al. - 2006), wobei nach neueren Erkenntnissen auch das dopaminerge System zunehmend in den Fokus der Forschung gerät (Dunlop et al. - 2007).
Die sogenannte Monoaminmangelhypothese wurde erstmals Ende der 1960 Jahre formuliert und beruht auf der guten klinischen Wirksamkeit von Pharmaka, welche die Aminkonzentration im synaptischen Spalt entweder durch Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin und/oder Serotonin oder durch die Blockade des Abbaus dieser erhöhen und somit eine verbesserte Stimmungslage bewirken (Berton et al. - 2006).

Nicht zuletzt die Tatsache, dass die zahlreichen erfolgreichen antidepressiven Therapieansätze unterschiedliche Mechanismen verfolgen und an verschiedenen Zielstrukturen ansetzen, macht deutlich, dass die Genese der depressiven Störung nicht auf eine oder wenige dysfunktionale Strukturen reduziert werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass depressive Störungen als Folge zentraler dysfunktionaler Schaltkreise angesehen werden können, welche induziert durch äußere Einflüsse und prädisponiert durch genetische Vorbelastung auftreten.

2.1.3. Symptomatik und Diagnosestellung

Bereits in der Antike wurde die Depression, von Hippokrates (460-377 v.Chr.) als Melancholie bezeichnet, im Rahmen seiner Lehre der vier Säfte als andauernde Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Distanziertheit, Anhedonie, Reizbarkeit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und suizidale Impulse beschrieben (Julio Licinio - 2005, Schwartz - 2009). Diese Symptome finden sich in weiten Teilen in heute gültigen Diagnosemanualen. Eine strikte Definition gestaltet sich aufgrund der Vielfältigkeit des klinischen Bildes als schwer und ist stets aktuellen Änderungen unterworfen. Die Diagnose wird nach dem heutigen Stand der Forschung anhand des klinischen Bildes und der Dauer der Erkrankung gestellt. Tabelle 2 zeigt die zur Diagnosefindung gebräuchlichen und verbindlichen Klassifikationssysteme der WHO, der internationalen Klassifikation psychischer Störungen in ihrer zehnten Fassung (ICD-10) sowie das Kriteriensystem der American Psychiatric Association (APA), der DSM-IV-Klassifikation, und liefert einen Überblick über die Symptomatik einer depressiven Episode (Association - 2003, Dilling et al. - 2010).
Laut der ICD-10 stellen die „depressive Episode“ (F32.x) und die „rezidivierende depressive Störung“ (F33.x) Untergruppen der affektiven Störungen (F3) dar. Dazu gehören neben diesen beiden Entitäten die manische Episode, die bipolare affektive Störung, die anhaltende affektive Störung sowie andere und nicht näher bezeichnete affektive Störungen. Zur Definition von weiteren Untergruppen werden die Schwere (leicht = mindestens zwei unten genannter Symptome, mittelgradig = mindestens vier Symptome , schwer = mehrere Symptome, remittierend), der Verlauf, sowie das Vorhandensein von somatischen oder psychotischen Symptomen herangezogen (Dilling et al. - 2010). Ausschlusskriterien sind eine chronische psychotische Störung. Zudem sind für die Diagnose ein klinisch signifikantes Leid für den

Patienten oder eine eindeutige Beeinträchtigung des sozialen, beruflichen oder eines anderen Bereichs des täglichen Lebens gefordert. Abschließend müssen somatische Erkrankungen wie Schilddrüsenunterfunktion, neuronale Noxen und andere Fehlfunktionen des Nervensystems ausgeschlossen werden, in denen eine depressive Symptomatik/ein depressives Syndrom ihren Ursprung finden kann.
Die Dysthymie beschreibt die Persistenz einer milden depressiven Symptomatik über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren, welche jedoch nicht die Kriterien für eine depressive Störung erfüllt (Julio Licinio - 2005).

Die unipolare Depression ist abzugrenzen von der bipolar affektiven Störung, bei welcher depressive Episoden unterbrochen sind von manischen Phasen bzw. welche ausschließlich aus manischen Phasen besteht (Brenner et al. - 2014).
Depressive Störungen gehen zu einem hohen Anteil mit psychischen und somatischen Komorbiditäten einher. 61% bis 85% der Erkrankten weisen eine psychische Komorbidität auf, wovon wiederum 24,1% mindestens drei Zusatzdiagnosen zu verzeichnen haben. Angst- und Panikstörungen sind mit etwa 50% der Fälle die häufigsten Komorbiditäten (Davidson - 2010, Honda et al. - 2004, Jacobi et al. - 2004, Tiemeier et al. - 2004).
Die Kombination von depressiven Störungen mit weiteren Erkrankungen geht mit einer höheren Symptomschwere, erhöhter Chronizität, höherer funktioneller Beeinträchtigung, schlechterem Ansprechen auf medikamentöse Therapie, einer ungünstigeren Prognose und vermehrter Suizidalität einher (Goldney et al. - 2000, McGuffin et al. - 2003, Ustun et al. - 2004).
Das international gebräuchlichste Fremdbeurteilungsverfahren ist die HDRS (Hamilton - 1960), das international gebräuchlichste Selbstbeurteilungsverfahren das BDI (Hautzinger - 1991) (vgl. hierzu Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Depressive Episoden nach ICD-10 und DSM-IV im Vergleich

Kriterien	ICD-10 (Dilling et al. - 2010)	DSM-IV (Association - 2003)
Dauer	Minimum 2 Wochen	Minimum 2 Wochen
Symptome	Gleichzeitiges Vorliegen von 1. mindestens zwei psychischen Kernsymptomen: ▪ Depressive Verstimmung ▪ Antriebs-/Aktivitätsminderung ▪ Interessensverlust 2. mindestens zwei Zusatzsymptomen: ▪ Konzentrationsminderung ▪ Beeinträchtigtes Selbstwertgefühl ▪ Schuldgefühle ▪ Selbstverletztende/suizidale Gedanken oder Handlungen ▪ Schlafstörungen ▪ Appetitlosigkeit ▪ Negatives Zukunftsdenken 3. Eventuell zusätzliches somatisches Syndrom mit möglichen typischen Symptomen: ▪ Morgentief ▪ Psychomotorische Hemmung ▪ Agitiertheit ▪ Appetitlosigkeit ▪ Früherwachen ▪ Gewichtsverlust ▪ Libidoverlust ▪ Ausgeprägte Müdigkeit ▪ Hoffnungslosigkeit ▪ Verlust der Freude	Die meiste Zeit des Tages, an fast allen Tagen, weitgehend unbeeinflusst durch äußere Umstände und 1. mindestens eines der folgenden Symptome: ▪ Depressive Verstimmung ▪ Ideenverlust ▪ Freudlosigkeit 2. mindestens fünf der folgenden Symptome: • Depressive Verstimmung • Interessenlosigkeit ▪ signifikanter Gewichtsverlust oder -zunahme ▪ vermehrter oder abnehmender Appetit ▪ Schlaflosigkeit ▪ Hypersomnie ▪ psychomotorische Agitiertheit oder Retardiertheit ▪ Müdigkeit/Energieverlust ▪ Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle ▪ Denk-/ Konzentrationshemmung ▪ Unentschlossenheit ▪ wiederkehrende Gedanken an den Tod oder Suizid
Leichte depressive Episode	≥2 typische Symptome und ≥ 2 Zusatzsymptome, keine intensive Ausprägung, milde Beeinträchtigung des Arbeits- und Soziallebens, mit/ohne somatisches Syndrom	5 oder 6 Symptome und milde Beeinträchtigung
Mittelgradige depressive Episode	≥2 typische Symptome und ≥ 3 andere Symptome, einige davon stark ausgeprägt; mittelgrad. Beeinträchtigung des Arbeits-, Sozial- und Alltagslebens, mit/ohne somatisches Syndrom	6 oder mehr Symptome und mäßige Beeinträchtigung
Schwere depressive Episode	Alle 3 typischen Symptome sind vorhanden sowie ≥ 4 andere, einige davon sehr stark ausgeprägt; starke Beeinträchtigung des Arbeits-, Sozial- und Alltagslebens, mit/ohne somatisches Syndrom	Die meisten der Symptome sind vorhanden, starke Beeinträchtigung

2.1.4. Therapie

Die Standardtherapie der Depression wird, in Anlehnung an die im November 2009 erschienene S3-Leitlinie in drei Untergruppen eingeteilt: 1. Pharmakotherapie, 2. Psychotherapie, 3. Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren (Harter et al. - 2010). Häufig kommt eine Kombination aus antidepressiv wirksamen Medikamenten und supportiver Psychotherapie zum Einsatz (Davidson - 2010).

Die wichtigsten Substanzgruppen zur medikamentösen Therapie sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRIs wie etwa Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin), Monoaminoxidase-(MAO-)Inhibitoren (Tranylcypromin, Moclobemid), trizyklische (TZA wie Amitryptilin, Desipramin, Clomipramin) und tetrazyklische Antidepressiva (Alpha2-Rezeptor-Antagonisten wie Mianserin, Mirtazapin), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SNRIs wie Reboxetin) sowie neuere Pharmazeutika wie Agomelatin, welches agonistisch an Melatonin-Rezeptoren, hingegen antagonistisch an serotonergen $5HT_{2C}$-Rezeptoren wirkt. Außerdem sind nicht näher klassifizierte Antidepressiva wie Lithiumsalze und Phytopharmaka (Johanniskraut) zu nennen (Davidson - 2010). Die Kenntnis, dass ein erhöhter Spiegel an Monoaminen im synaptischen Spalt zu einer Abnahme der depressiven Symptomatik führt (siehe 2.1.2.1), brachte die Entwicklung einiger dieser zielgerichteten Medikamente wie beispielsweise die SSRIs voran (Mann - 2005). Die TZA wirken unselektiv auf alle drei monoaminergen Systeme, indem sie die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin hemmen (Gillman - 2007).

Die Auswahl eines adäquaten Pharmazeutikums richtet sich in erster Linie nach dem klinischen Erscheinungsbild inklusive Komorbiditäten und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Substanz. Zu den bedeutendsten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Nausea und als unerwünschte Spätfolgen Gewichtszunahme, sexuelle Dysfunktion und Apathie (Kennedy - 2008).

Für die psychotherapeutische Behandlung existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Gesprächstherapien wie die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle Psychotherapie oder die psychodynamische Psychotherapie (Hecht et al. - 2008).

Als weitere Therapiemöglichkeiten stehen spezifische Ansätze wie Licht- oder Wachtherapie und die sogenannten Co-Therapien (Sport- bzw. Bewegungstherapie) zur Verfügung (Harter et al. - 2010)

Es existieren verschiedene nationale und internationale, evidenzbasierte Leitlinien und Algorithmen, welche weitgehend übereinstimmende Angaben über das Therapievorgehen liefern. Als Beispiele seien hier das Berliner Algorithmusprojekts zur Behandlung depressiver Störungen (Adli et al. - 2002), das Texas Medication Algorithm Project (TMAP) (Crismon et al. - 1999, Rush et al. - 2003), das „Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression" (STAR*D) (Sinyor et al. - 2010) sowie die S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie für die Behandlung der unipolaren Depression (Harter et al. - 2010) genannt.

Trotz einer Vielzahl möglicher Therapien kommt es bei 12% bis 15% der Patienten mit unipolarer Depression zu chronischen, weitgehend therapieresistenten Verläufen (Rush et al. - 2006). Als Therapieresistenz definiert man das vollständige Nicht-Ansprechen einer depressiven Episode auf adäquate Therapien (inklusive Augmentationsstrategien, Medikation in ausreichender Dosis und Dauer, ausreichende Patientencompliance und Psychotherapie), welche im Allgemeinen als effizient angesehen werden (Berlim et al. - 2007, O´Reardon - 2001). Klinische „Response" wird in dieser Arbeit durch die in der Literatur gebräuchliche Definition einer mindestens 50%igen Verbesserung der gängigen Depressionsskalen HDRS und BDI im Vergleich zum Baseline-Wert beschrieben; klinische „Remission" ist definiert als ein absoluter HDRS-Wert unter sieben bzw. ein absoluter BDI-Wert unter acht (Hiller et al. - 2011).

Bei therapieresistenten Verläufen stehen als aktuell etablierte Verfahren die EKT, die Vagusnervstimulation und die transkranielle Magnetstimulation zur Verfügung (George et al. - 2007, Lisanby et al. - 2003). Die EKT hat dabei trotz evidenzbasierter Effizienz die entscheidenden Nachteile einer hohen Rückfallquote sowie hohe Ablehnung durch die Patienten (Payne et al. - 2009).

2.2. Nucleus accumbens (NAc)

Der NAc wird als anteroventrale Ausdehnung des Striatums beschrieben, als Verbindungsstelle zwischen Nucleus caudatus (NCa) und Putamen, direkt ventral angrenzend an den anterioren Schenkel der Capsula interna und in seinen rostralen Anteilen begleitet von Fasern der Capsula interna (Sturm et al. - 2003). Er gliedert sich in eine Kern- und eine Schalenregion, wobei die Schale als bedeutende Schaltstelle innerhalb des mesolimbischen Systems fungiert und der Kern mit den Basalganglien assoziiert ist (Ito et al. - 2011, Sturm et al. - 2003).
Projektionen zum NAc entspringen unter anderem dem medialen präfrontalen Kortex. Afferenzen aus der Cg25, welche in Studien zur THS bei MDD als Schlüsselregion angesehen werden, enden in der Schale des NAc (Price et al. - 2010).
Als sogenanntes mesolimbisches System bezeichnet man eine Struktur innerhalb des limbischen Systems, dessen Ursprung in der VTA liegt. Der NAc erhält im Rahmen des mesolimbischen Systems dopaminerge Efferenzen aus der VTA und der Substantia nigra (Haber - 2003). Über den OMPFC bestehen Verbindungen und damit „emotionale" Beeinflussungsmechanismen zu viszeralen Zentren. Man geht davon aus, dass das mesolimbische System ein Teil des Belohnungssystems darstellt. Dies lässt ihm durch Beeinflussung emotionaler Lernprozesse eine entscheidende Rolle in der Suchtentwicklung und der Entstehung weiterer psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie und Depression zukommen (Price et al. - 2012).
Versuche an Affen ließen die Vermutung entstehen, dass der NAc als Schaltstelle zwischen einem Stimulus, welcher mit einer Belohnung verbunden konditioniert ist, und der entsprechenden Reaktion darauf, fungiert. So wird er für das zielgerichtete Ansprechverhalten verantwortlich gemacht, welches dem Erlangen der maximalen Belohnung bzw. der Vermeidung negativer Konsequenzen förderlich ist (Nicola - 2007). Dies wird über eine Anpassung des Dopaminspiegels erreicht. Eine erhöhte neuronale Aktivität des NAc mit erhöhter Dopaminausschüttung geht dabei mit positiven Erwartungen und „Belohnungsverhalten" einher, was durch bildgebende Daten untermauert wird (Adinoff - 2004, Nicola - 2007). Nach positiven

Erlebnissen bzw. Einflüssen wie zum Beispiel Musik, finanziellem Anreiz oder Medikamenten (z.B. Dextroamphetamine) wird eine erhöhte Aktivität des VS dokumentiert (Blood et al. - 2001, Cohen et al. - 2005, Drevets et al. - 2001).
Zielgerichtete Läsionen des orbitalen PFC, ein Schaltpunkt innerhalb des "Belohnungssystems", führen zu Defiziten im Belohnungsverhalten (Rudebeck et al. - 2008). Operantes Konditionieren wie es Pawlow beschrieb (Pawlow - 1923) kann auf diesen Mechanismus zurückgeführt werden. So befähigt dieses System zur „Speicherung" guter Erfahrungen und zur Vorfreude, welches wiederum das Planen von Aktivitäten fördert.
In zwei fMRI-Studien zeigte sich der regionale Blutfluss während Aufgaben mit negativem Feedback im VS abgeschwächt (Knutson et al. - 2008, Taylor Tavares et al. - 2008). Juckel et al. beschreiben eine Überaktivität des NAc bei Personen, welche durch gezielte Verhaltensweisen eine Belohnung anstrebten, und eine erniedrigte Aktivität bei psychischen Erkrankungen wie der Schizophrenie (Juckel et al. - 2006).
In der Pathogenese der Depression wird einem dysfunktionalen NAc eine entscheidende Rolle zugesprochen. Man geht davon aus, dass der NAc, im physiologischen Zustand das Zentrum von Belohnung und Belohnungsverhalten, für das Zustandekommen von Anhedonie und Inaktivität verantwortlich gemacht werden kann. Diese stellen zwei Kernsymptome der Depression dar (Nestler et al. - 2006).
Der NAc greift über Efferenzen, vor allem aus dem Kern stammend (über das mediale Vorderhornbündel) modulierend in das limbische System und den Hypothalamus ein. Er wird als „*motivation gateway*" beschrieben, als entscheidende Schnittstelle zwischen Emotionen-kontrollierenden Strukturen (limbisches System) und motorischen Kontrollregionen (Juckel et al. - 2006).
Innerhalb des NAc befinden sich D_2-Dopaminrezeptoren. Bei einer depressiven Störung ist der Dopaminspiegel nachgewiesen erniedrigt und kann durch medikamentöse Modulation der Dopaminrezeptoren beeinflusst werden (Nicola et al. - 2005).
Als euphorisierend geltende Substanzen wirken Amphetamine, Alkohol, Nikotin und Opioide durch direkte oder indirekte Erhöhung des Dopaminspiegels inner-

halb des mesolimbischen Systems (Nicola - 2007, Thomas et al. - 2000). In Versuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass in den NAc injizierte Dopaminrezeptorantagonisten entsprechende Verhaltensmuster auf positive Reize verhindern; die Inaktivierung des VTA zeigt vergleichbare Ergebnisse und stellt damit eine potentiell den NAc modulierende Struktur dar (Nicola et al. - 2005).
Schließlich ist festzuhalten, dass der NAc bzw. das VS Verbindungen zu einer Vielzahl wichtiger Strukturen wie der Amygdala, dem OMPFC, Basalganglien und dem Hippocampus besitzt und somit modulierend auf neuronale Systeme für Motorik, Emotionsregulation und Gedächtnisbildung wirken kann (Durieux et al. - 2011).

2.3. Tiefe Hirnstimulation (THS)

2.3.1. Einführung

Die THS stellt eine Therapieoption dar, bei der Betroffenen stereotaktisch eine elektrische Stimulationssonde in ausgewählte, tiefliegende Hirnregionen implantiert wird. Dysbalancierte neuronale Regelkreise sollen durch die Abgabe hochfrequenter kurzer elektrischer Impulse moduliert werden (Kuhn et al. - 2010). Die stereotaktische Technik wurde durch Spiegel und Wycis im Jahre 1947 (Spiegel et al. - 1947, Spiegel et al. - 1951) erstbeschrieben. Die erste Implantation einer Silberelektrode erfolgte während einer offenen Kraniotomie in den NCa einer Patientin mit schweren Depressionen durch J.L.Pool im Jahr 1948 (Pool - 1954). Delgado et al. setzten intrakraniell eingebrachte Elektroden als Therapieoption psychotischer Patienten ein (Delgado et al. - 1952). Weitere Vorläufer der heutigen Technik bilden die läsionellen Verfahren der funktionellen Neurochirurgie der 1950er und 1960er Jahre (Spiegel et al. - 1952, Spiegel et al. - 1950, Wycis et al. - 1966). Diese führten zu einer vollständigen und irreversiblen Ausschaltung der betroffenen Strukturen. Bei der THS hingegen handelt es sich um ein reversibles und wenig invasives Verfahren (Luigjes et al. - 2012).

Die THS in einer zur heutigen Technik ähnlichen Weise kam erstmals Ende der 80er Jahre zur Anwendung, als die Arbeitsgruppe um den Neurochirurgen Benabib sie zur Behandlung von Bewegungsstörungen einsetzte (Benabid et al. - 1991, Benabid et al. - 1987). Benabib et al. nutzten die spontanen Reaktionen ihrer Patienten während einer intraoperativen und zeitlich begrenzten Teststimulationen durch die Läsionselektroden zur Auffindung der optimalen Zielstruktur. Die Ergebnisse der Teststimulationen nutzten sie zur Kartierung der zentralen Nervenstrukturen inklusive ihrer charakteristischen Reizantworten nach Stimulation. Dabei fiel auf, dass die Effekte der hochfrequenten Stimulation ähnlich denen der gesetzten Läsion waren (Benabid et al. - 1991).
Heute ist die THS eine etablierte Therapieoption für den Morbus Parkinson sowie den essentiellen Tremor. Zahlreiche Studien zeigen eine signifikante Besserung der motorischen Symptome bei stimulierten Patienten (Benabid et al. - 2009, Kumar et al. - 2003). Außerdem liegen zum jetzigen Stand der Forschung Fallserien zur erfolgreichen THS bei therapierefraktären Epilepsien (Schulze-Bonhage - 2009, Theodore et al. - 2007), Dystonien (Kiss et al. - 2007, Loher et al. - 2008), neuropathischen Schmerzsyndromen (Nguyen et al. - 2011), Tremor bei Multipler Sklerose (Hosseini et al. - 2012) und Clusterkopfschmerz (Schoenen et al. - 2005, Starr et al. - 2007) vor.

Laut Angaben der Firma Medtronic zu Folge wurden in den letzten 24 Jahren (Stand 2011) weltweit etwa 85.000 Patienten mit Hilfe der THS therapiert.[1]

2.3.2. Funktionsweise und operatives Vorgehen

Das Vorgehen zur Implantation von THS-Sonden variiert in Einzelheiten zwischen den verschiedenen Zentren und wird hier kurz und allgemein beschrieben.
Die Indikationsstellung sowie die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (nötiger Schweregrad, Chronizität, Therapieresistenz etc.) erfolgt im Regelfall durch

[1] Angaben entstammen aus direktem Dialog mit der Firma Medtronic, 28.11.2011

ein interdisziplinäres Team. Diese wird nach strengen Vorgaben gesichert und der Patient muss schriftlich sein Einverständnis geben. Die anvisierte Zielstruktur ergibt sich aus der Symptomatik und der Kenntnis über die zu Grunde liegenden, pathologisch veränderten zerebralen Strukturen, d.h. den vorliegenden Daten zur Neuroanatomie und -physiologie.

Anhand einer Bildgebung wird die Operation geplant. Neben der möglichen cCT (craniale Computertomographie) wird heute standardmäßig die sogenannte Planungs-MRT (siehe Abbildung 2) durchgeführt. Währenddessen trägt der Patient einen fixierten Stereotaxierahmen am Kopf. Dadurch kann zu den aufgenommenen Bildern ein Referenzsystem in Form eines Koordinatensystems gebildet werden, um den Zielpunkt zu errechnen und intraoperativ exakt zu lokalisieren (Hemm et al. - 2010).

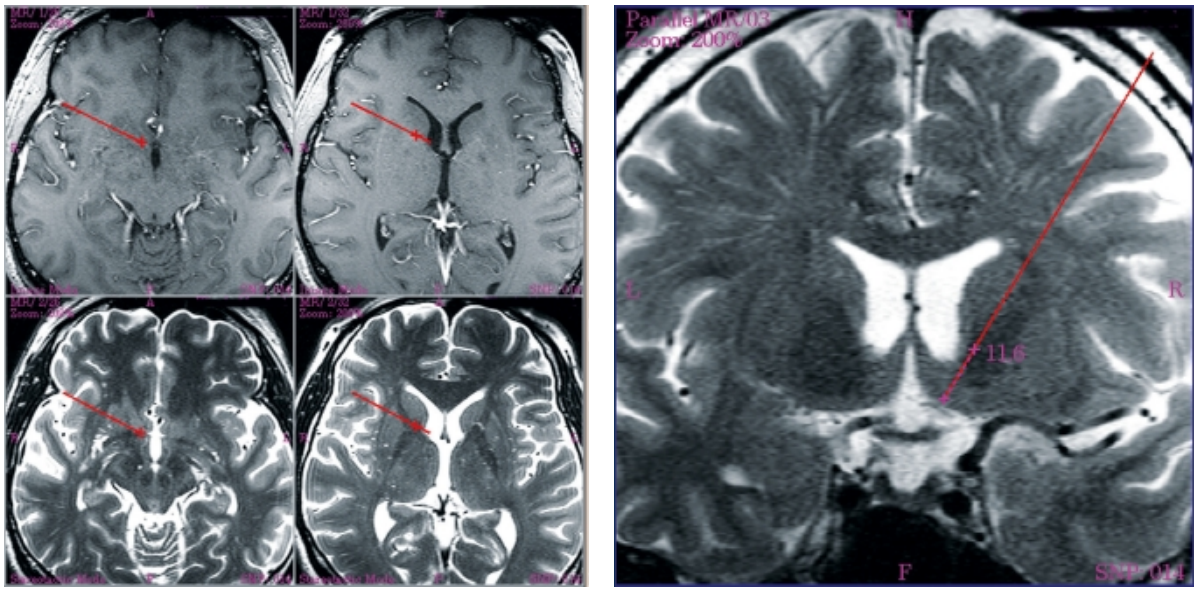

Abbildung 2: Planungs-MRT, Ziel ist der rechte NAc (Kuhn et al. - 2010)

Der operative Eingriff wird zentrumsabhängig in lokaler oder totaler Anästhesie durchgeführt. Die Lokalanästhesie bringt den Vorteil, dass Reaktionen des Patienten, wie zum Beispiel reduzierter Tremor bei Parkinsonpatienten oder akute Stimmungsschwankungen einen Hinweis auf die richtige Lage der Elektroden geben können (Tye et al. - 2009).

Das Stimulationssystem besteht, wie in Abbildung 3 dargestellt, aus internen, d.h. implantierbaren Elementen (Stimulationselektroden, Extensionskabel und Impuls-

generator, welcher meist unter der Clavicula auf der Fascia pectoralis implantiert ist, selten subkutan abdominell) und dem externen Programmiergerät (siehe Abbildung 4).

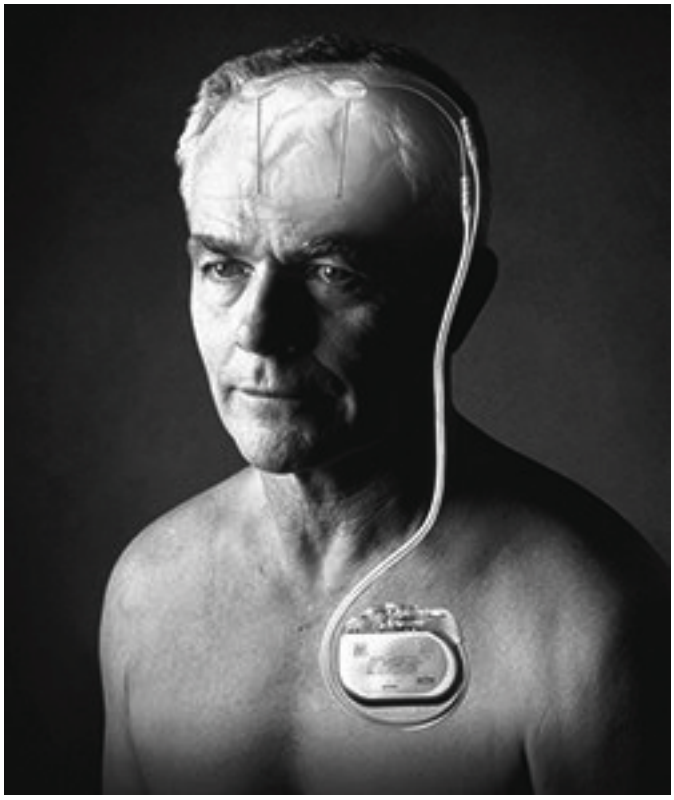

Abbildung 3: Stimulationssystem (Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)

Abbildung 4: Programmiergerät (Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)

Die eingesetzten Elektroden werden zumeist von der Firma Medtronic (Minneapolis, MN, USA) hergestellt. Bis zum Jahr 2010 sind diese Elektroden allein für die Therapie des Morbus Parkinson von der Food And Drug Administration (FDA) zugelassen (Hemm et al. - 2010). Es gibt quadripolare (Länge: 10,5 mm, Durchmesser: 1,27 mm) und monopolare Elektroden (Länge: 4,5 mm, Durchmesser: 1,27 mm). Die quadripolaren Elektroden (Modell 3389 und 3387) werden bevorzugt, da postoperativ durch die Wahl der aktiv stimulierten Pole eine genauere Nachjustierung des Stimulationsortes erfolgen kann (Vesper et al. - 2004). Einstellungsmöglichkeiten sind die Stimulationsamplitude (in Volt), die Impulsbreite (in μS) und die Frequenz (in Hz). Die heute üblichen Standardparameter (Stimulationsamplitude 1-5 V, Pulsdauer 60-120 μS, Stimulationsfrequenz 120-180 Hz) haben sich aufgrund empirischer Erfahrungen etabliert (Kuhn et al. - 2010). In Abhängigkeit von der Kli-

nik werden die Einstellungen individuell adaptiert. Das Ziel ist die Symptomfreiheit bzw. weitgehende Reduktion der pathologischen Symptome und gleichzeitig das möglichst geringe Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 2.3.3) (Hemm et al. - 2010).

Die Stimulationselektroden induzieren ein dreidimensionales elektrisches Feld mit einer Reichweite von 2-3mm (vgl. Abbildung 5) (Kern et al. - 2007). Je nach Entfernung zur Elektrode und der Frequenz erfahren die Neuronen eine Depolarisation und damit Aktivierung (niederfrequente Bereiche, 1-5 Hz, eher weiter entfernte Neurone) oder eine Hyperpolarisation und damit Inaktivierung (hochfrequente Bereiche >100 Hz, eher lokal). Die Inaktivierung stellt mit der Blockierung der neuronalen Schaltkreise den läsionsimitierenden Effekt dar (Vitek - 2002).

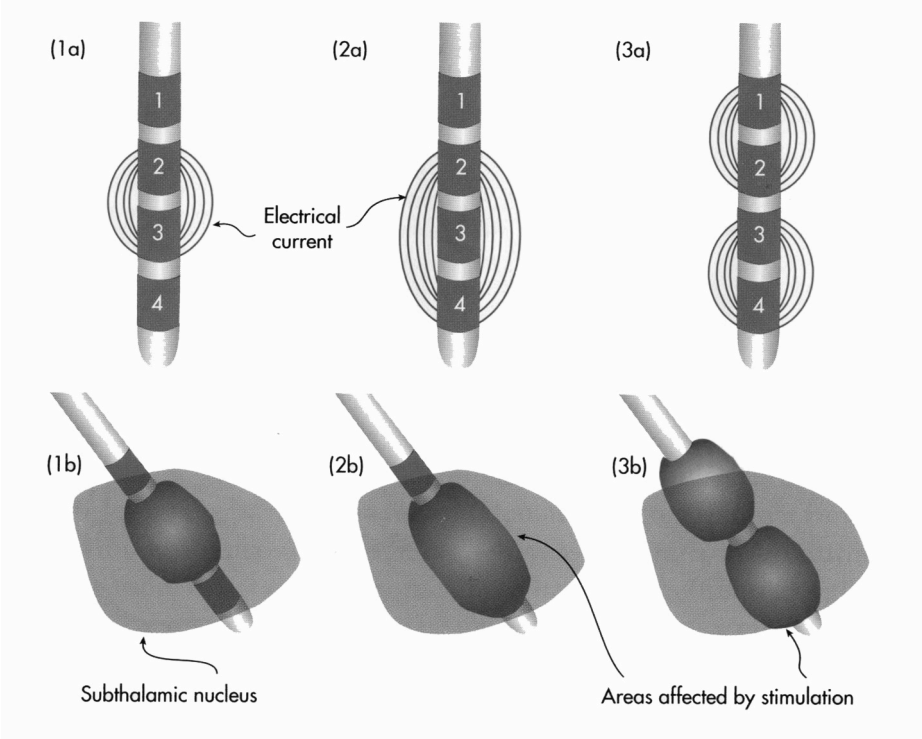

Abbildung 5: Stimuliertes Hirngewebe durch quadripolare Sonden (Higgins et al. - 2009)

Der genaue Funktionsmechanismus der THS bleibt bis heute ungeklärt.
Es existieren vier Hypothesen, wobei ein Zusammenspiel mehrerer Komponenten am wahrscheinlichsten ist (Kern et al. - 2007, Vitek - 2002). Man geht davon aus, dass sich eine veränderte Symptomatik aufgrund dynamischer Veränderungen in weitreichenden Neuronenverbänden einstellt, welche durch die THS induziert wurden (Anderson et al. - 2003, McIntyre et al. - 2004).

(1) Depolarisationsblock in der Umgebung der Stimulationselektrode: Durch Hochfrequenzstimulation wird eine Blockade an Nervenzellmembranen induziert und somit die Signalfortleitung der Synapsen nahe der Stimulationselektrode inhibiert (Beurrier et al. - 2001).
(2) Synaptisch vermittelte GABAerge Hemmung: Die Hochfrequenzstimulation hemmt durch die Aktivierung inhibitorischer GABAerger Zellen die betroffenen Kerngebiete (Dostrovsky et al. - 2000).
(3) Synaptische Depression: Es kommt durch eine Erschöpfung des Neurotransmitterpools zu einer Unterbrechung der synaptischen Übertragung (Urbano et al. - 2002).
(4) Frequenzabhängige Unterbrechung von pathologisch veränderter Zell-Netzwerk-Aktivität (Montgomery et al. - 2000).

2.3.3. Risiken und unerwünschte Wirkungen

Bei Bewegungsstörungen gilt die THS als sicheres und effizientes Verfahren, deren Erfolgsraten auf 80% beziffert werden (Krack et al. - 2003, Schuurman et al. - 2008). Als wesentliche intraoperative Risiken der THS sind Blutungen oder Ischämien zu nennen, welche operateur- und zentrumsabhängig mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-3% auftreten (Hariz - 2002, Kern et al. - 2007). Wird eine Blutung unmittelbar versorgt, stellt sie sich meist als folgenlos dar. In 4-5% der Fälle kommt es zu Infektionen des implantierten Systems, in deren Rahmen möglicherweise das gesamte Stimulationssystem entfernt werden muss. Es besteht ein Risiko von 2-25% für

Wundheilungsstörungen oder Hauterosionen nach dem operativen Eingriff. Diese betreffen fast ausschließlich die Haut und können ebenfalls zu Infektionen führen. Auch wurden Parästhesien, Dysarthrien und Dyskinesien beschrieben, welche oft im Verlauf oder durch Anpassung der Stimulationsparameter rückläufig sind (Wichmann et al. - 2006).
Nach den bisherigen Erfahrungen sind bei Parkinsonpatienten jedoch vor allem neuropsychologische Störungen häufig, wobei nicht immer geklärt ist, ob diese streng stimulationsabhängig sind. Symptome wie Apathie, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Depressionen bis hin zu suizidalen Gedanken und Taten wurden beschrieben. Auch diese Komplikationen können oft durch Abschalten der Elektroden bzw. Positionskorrektur behoben werden (Kalteis et al. - 2006, Skuban et al. - 2011).
Allgemeine operations- und anästhesiebedingte Risiken wie Thrombosen, Lungenembolie, kardiale und respiratorische Probleme, allergische Reaktionen auf verabreichte Medikamente, Lagerungs- und Intubationsschäden können auftreten.
Es kann zu hardwarebezogenen Nebenwirkungen wie Fehlfunktionen, Brüchen der Stimulationselektroden (nach Sturz, in bis zu 15% der Fälle), Kabelbruch, Elektrodendislokation (in bis zu 19% der Fälle), Druckgefühl und leichten Schmerzen im Kabelverlauf (in bis zu 13,9% der Fälle) kommen. Durch Positionskorrektur kann das Auftreten dieser Art von Komplikationen meist behoben werden und durch den anhaltenden technischen Fortschritt generell reduziert werden (Bronstein et al. - 2011, Voges et al. - 2006).
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die THS als operatives Verfahren relativ risikoarm ist und unerwünschte Wirkungen sich in den meisten Fällen durch Modulation der Stimulationsparameter bzw. Positionskorrektur der Elektroden beheben lassen.

Weitere Nachteile der THS sind die sowohl technisch hochmodernen und teuren Ressourcen als auch das hochspezialisierte Team, welche für den operativen Eingriff und die präoperative Planung benötigt werden.

Obgleich bis zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige schwerwiegende unerwünschte Wirkungen der THS zu verzeichnen sind – viele ließen sich durch Anpassung der Parametereinstellung beheben – (Kuhn et al. – 2010), sind die Langzeitfolgen der andauernden Stimulation zerebraler Strukturen nicht bekannt.
Da die Lebensdauer der Batterien des Implantationssystems begrenzt ist, zieht die THS operative Folgeeingriffe nach sich. Die Haltbarkeit der Batterien variiert und lag bei unterschiedlichen Studien (vor allem an Parkinsonpatienten) bei 45 (Bin-Mahfoodh et al. - 2003), 37,4 ± 17,3 (Ondo et al. - 2007) und 83 ± 14 Monaten (Anheim et al. - 2007)
Dabei korreliert die Lebensdauer der Batterien mit der sogenannten TEED (*total electrical energy delivered*) (Anheim et al. - 2007). Dies entspricht nach der Formel TEED = Stimulationsamplitude^2 x Impulsbreite x Frequenz/Impedanz der vollständig verbrauchten Energie (Moro et al. - 2002).

2.3.4. THS bei psychiatrischen Erkrankungen

Chirurgische Interventionen zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen wurden lange, vor allem unter Berücksichtigung von Operationen der 50er und 60er Jahre, sehr skeptisch betrachtet (Tye et al. - 2009). Dies geht auf die inkonsequente Patientenselektion, die mangelnde Hygiene, die groben Operationstechniken und -instrumente, eine unzureichende Anästhesie mit fehlendem perioperativen Monitoring sowie schweren Komplikationen wie intrazerebralen Hämorrhagien zurück (Heller et al. - 2008, Sakas et al. - 2007). Präfrontale läsionelle Verfahren wie die Lobotomie (die vollständige Trennung der weißen Substanz zwischen Frontalhirn und Thalamus) konnten bei einigen Patienten die psychische Symptomatik zwar lindern, zum Teil kam es jedoch zu verheerenden, unerwünschten Folgen wie Persönlichkeitsveränderungen oder Rückgang der kognitiven Fähigkeiten, welche nicht reversibel waren (Tye et al. - 2009). Dies führte dazu, dass diese Art der Intervention in vielen Ländern der Welt rechtlich untersagt wurde (Kopell et al. - 2004). Heute stehen noch vier neurochirurgische Operationen zur Verfügung, welche zur

Behandlung von therapieresistenten Zwangsstörungen (*Obsessive Compulsive Disorder*, OCD), aber auch von depressiven Störungen herangezogen werden können: die Cingulotomie (Jung et al. - 2006, Shah et al. - 2008), die anteriore Kapsulotomie, die subcaudale Traktotomie und die limbische Leukotomie (Shah et al. - 2008). Dabei ist das Ziel, die Aktivität der entsprechenden Kreisläufe zu modulieren bzw. zu hemmen. Obwohl diese Optionen präziser als die vorangegangenen präfrontalen Eingriffe sind, handelt es sich immer noch um irreversible Läsionen (Kopell et al. - 2004). Demgegenüber steht die THS als Therapieoption mit Reversibilität, Modulierbarkeit und bislang ohne bekannte schwerwiegende Langzeitfolgen.
Trotz des durch J. L. Pool schon in den fünfziger Jahren gezeigten Therapieerfolgs der THS bei psychiatrischen Erkrankungen – er setzte als erster eine Silberelektrode während einer offenen Kraniotomie in den NCa einer Patienten mit schweren Depressionen und verband diese mit einem Generator, was zu einer Verbesserung der Stimmungslage und des Appetites der Patientin nach acht Wochen führte (Pool - 1954) – blieb die THS, wie sie heute nach dem aktuellen Stand der Forschung und Technik durchgeführt wird, lange den Bewegungsstörungen vorbehalten (Kuhn et al. - 2010). Überlegungen zur Erweiterung des Indikationsspektrums auf psychiatrische Erkrankungen, können auf drei verschiedene Aspekte zurückgeführt werden (Kuhn et al. - 2010):

1. Parkinson- und Tremorpatienten zeigen nach THS als sekundäre Effekte eine verbesserte bzw. veränderte Stimmungslage (Bejjani et al. - 1999, Mallet et al. - 2002). Dies führt zu der Annahme, dass die THS als primäre Therapieoption bei psychiatrischen Erkrankungen Wirkung zeigen könnte.
2. Obgleich die den psychiatrischen Erkrankungen zu Grunde liegende Pathophysiologie noch in weiten Teilen unbekannt ist, unterliegt dieses Gebiet einem regen Fortschritt. Anhand moderner funktioneller Bildgebungen konnten beteiligte Strukturen teilweise abgegrenzt und so als mögliches Zielgebiet der THS identifiziert werden (siehe 2.1.2.1).

3. Die Ergebnisse läsioneller Verfahren zeigen deutliche Verbesserung der Symptomatik.

Im Vergleich zu den Bewegungsstörungen setzen operative Behandlungen bei psychiatrischen Erkrankungen eine weitaus differenziertere Betrachtung voraus. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass viele Bewegungsstörungen auf eine bekannte dysfunktionale Struktur zurückgeführt werden können. Hingegen sind bei psychischen Störungen meist mehrere Kerngebiete mit komplexer Interaktion untereinander betroffen (siehe Abschnitt 2.1.2). Bei psychiatrischen Erkrankungen ist im Gegensatz beispielsweise zum Morbus Parkinson eine Wirkung oft erst nach Wochen festzustellen. Die Auswahl eines adäquaten Zielgebietes ist erschwert. Eine intraoperative Teststimulation kann durch das sofortige Auftreten von aufkommenden Emotionen, Wahrnehmungen oder veränderter Stimmungslage lediglich als ein Hinweis auf die richtige Elektrodenposition liefern.
Nuttin et al. berichteten erstmals von elektrischer Stimulation der anterioren Capsula interna bei Zwangspatienten (Nuttin et al. - 1999). Eine Etablierung der THS als Therapie bei schweren Zwangsstörungen und Tourette-Syndrom ist Gegenstand aktueller Forschung (Tye et al. - 2009).
Die ablativen und läsionellen Vorgehensweisen der „Psychochirurgie“ haben somit einen Fortschritt zur heutigen sogenannten funktionellen „Neurochirurgie“ als modulierendes und reversibles Verfahren vollzogen (Shah et al. - 2008).

Die beiden folgenden Abschnitte zeigen die aktuelle Studienlage zur Therapie durch THS bei Depressionen. Der erste stellt sekundäre Veränderungen der Depressionswerte nach THS mit primär anderer Operationsindikation dar. Der zweite Teil beschäftigt sich mit der THS bei primär depressiven Patienten.

2.3.4.1. Sekundäre Veränderungen der Depressionswerte durch THS

Hinweise, dass die THS ein mögliches Verfahren zur Behandlung von depressiven Störungen sein könnte, resultieren unter anderem aus der Beobachtung, dass Patienten nach einer THS auf Grund einer anderen Erkrankung eine veränderte Stimmungslage zeigten. An dieser Stelle soll an Hand einiger Beispiele von Parkinson-, Zwangs-, Tourette- und Dyskinesie-Patienten die aktuelle Studienlage repräsentiert werden.

Bei Parkinson-Patienten konnten nach Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN, *subthalamic nucleus*) in zahlreichen Studien Verbesserungen der depressiven Symptomatik festgestellt werden (Altug et al. - 2011, Capecci et al. - 2005, Castelli et al. - 2006, Schneider et al. - 2003, Wang et al. - 2009). Woods et al. führen dies hypothetisch auf die Beeinflussung präfrontal-subkortikaler Schaltkreise durch die hochfrequente Stimulation zurück (Woods et al. - 2002). In einem Fallbericht wurde ein Parkinson-Patient beschrieben, welcher seit über acht Jahren mit großem Erfolg beidseits im Nucleus subthalamicus stimuliert wurde. Der Patient erlitt vier Jahre nach Implantation erstmals eine leichte depressive Episode, welche medikamentös sehr gut beherrscht wurde. Nach Reduktion der Stimulationsparameter ereignete sich eine akute depressive Episode, die zu einem Suizidversuch mit Medikamentenintoxikation führte (Mahgoub et al. - 2009).

Greenberg et al. stimulierten 26 therapieresistente Zwangspatienten im VC (ventrale Capsula interna, *Ventral Capsule Interna*)/VS. Mit Ausnahme eines Patienten wiesen vor Beginn der Stimulation alle eine Depression auf (definiert durch einen HDRS > 11). Neben einer Verbesserung der Zwangssymptomatik, gemessen anhand des Y-BOCS, verbesserte sich der HDRS im Mittel um 43,2% nach 36 Monaten. Bei der letzten Follow-Up-Untersuchung hatten 14 Patienten einen HDRS unter 7. Auffallend war, dass nach einer Unterbrechung der Stimulation die meisten Patienten vorrangig von einer akuten Verschlechterung der Stimmung berichteten (Greenberg et al. - 2010a).

Aouizerate et al. zeigten in einem Case Report, dass eine THS des ventralen NCa (wobei die zwei unteren Elektroden im NAc positioniert waren) einen positiven Effekt sowohl auf die Zwangserkrankung als auch auf die komorbid vorliegende MDD und Angsttörung hatte. Nach sechs Monaten war eine Besserung bis zur Remission der depressiven und ängstlichen Symptome erreicht (Aouizerate et al. - 2004). In einer weiteren Studie konnte bei allen sechs beteiligten Zwangspatienten nach zwölf Monaten eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden. Auch hier resultierte bei zwei Patienten nach Abschalten der Elektroden eine spontane, aber reversible depressive Symptomatik. Die Elektroden wurden bilateral in die VC/VS implantiert (Goodman et al. - 2010).
Tsai et al. wählten bei vier Patienten mit OCD als Stimulationsziel die/das VC/VS. Nach 15 Monaten zeigte sich eine Verringerung der HDRS-Werte um 32,5% nach einem anfänglichen Wert von durchschnittlich 36,3±6,3 (Tsai et al. - 2012).
Die 16 OCD-Patienten von Denys et al. ließen nach 21 Monaten einen HDRS-Wert von 10,6±6 beobachten, im Vergleich zum Baseline-Wert von 19,5±6,7. Die Elektroden stimulierten bilateral den NAc (Denys et al. - 2010).
Roh et al. wählten bei vier Patienten mit schwerer OCD folgende Stimulationslokalisation: die am weitesten distal gelegenen Kontakte der Elektroden (0) befanden sich bilateral jeweils im NAc, die proximalen Kontakte (2, 3) kamen im NCa und dem anterioren Schenkel der Capsula interna zum Liegen. Präoperativ lag der mittlere HDRS-Wert bei 21±4,8, sank nach drei Monaten auf 9,3±3,9 und nach 24 Monaten auf 7,0±1,4 (Roh et al. - 2012). Elf Patienten mit Tourette-Syndrom wurden einer bilateralen Sondenimplantation des GPi unterzogen. Der HDRS-Wert sank nach durchschnittlich 14 Monaten von 16,45±7.6 auf 4,3 (74%) (Cannon et al. - 2012).
In einem weiteren Fallbericht wird von einer 62-jährigen Dame mit schwerer therapieresistenter MDD berichtet. Sie entwickelte unter antidepressiver Medikation Spätdyskinesien. Dies stellte die primäre Indikation zur Stimulation des Globus pallidus internus beidseits dar. Nach 18 Monaten zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Dyskinesien und eine signifikante Besserung der initial depressiven

Stimmungslage. Der HDRS-Wert sank von präoperativ 26 auf 13 nach 15 Monaten. Dies entspricht einer 50%igen Reduktion und somit einer klinischen Response. Der BDI-Wert sank von 22, gemessen einen Monat vor Beginn der Stimulation, auf 16 nach 15 Monaten und auf 17 nach 18 Monaten (Kosel et al. - 2007).

2.3.4.2. THS als primäre Therapieoption bei Depressionen

Zur primären THS bei Depressionen liegen aktuell einige Studien mit relativ kleinen Fallzahlen sowie Kasuistiken vor. Dabei werden verschiedene Zielgebiete stimuliert (siehe Abbildung 6):

- der NAc (Bewernick et al. - 2010, Schlaepfer et al. - 2008)
- das subgenuale Cingulum (SCG) (Lozano et al. - 2008, Mayberg et al. - 2005)
- die/das VC/VS (Malone et al. - 2009)
- das mediale Vorderhornbündel (MVB) (Schlaepfer et al. - 2013)
- der inferiore thalamische Pedunkel (ITP) (Jimenez et al. - 2005)
- die laterale Habenula (LHb) (Sartorius et al. - 2007)

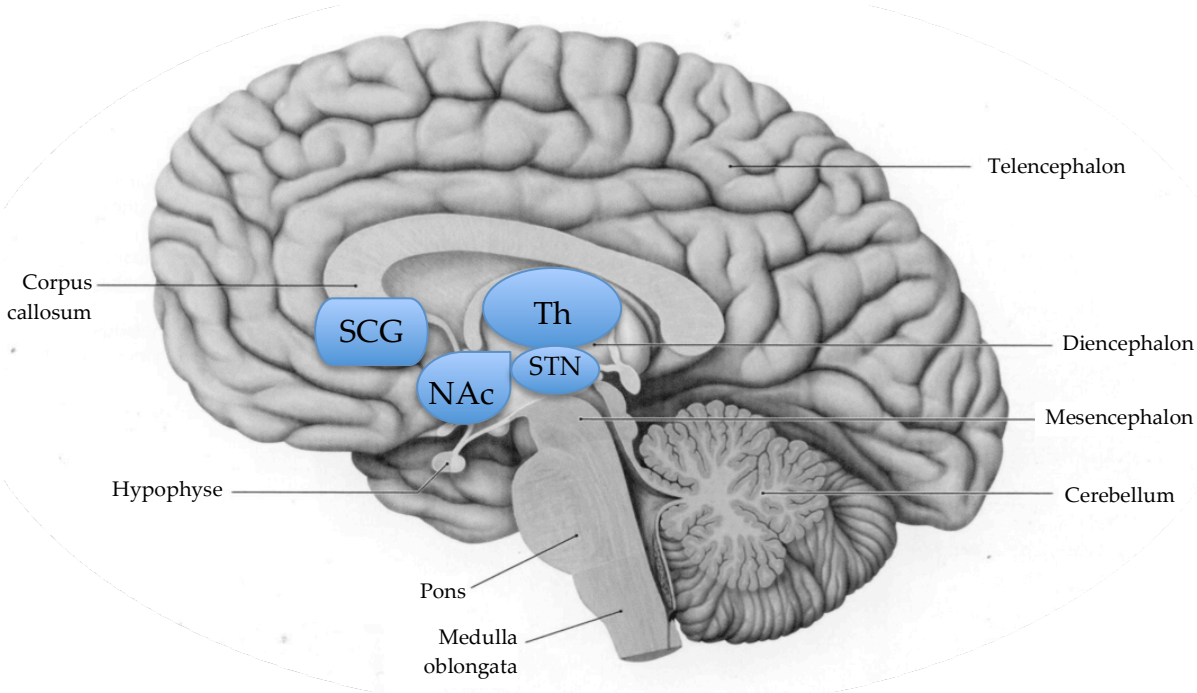

Abbildung 6: Einige Zielstrukturen der THS bei psychiatrischen Erkrankungen (modifiziert nach: Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie, 1. Auflage, 2006, S. 185), nach Kuhn et al. (2010)
SCG, subgenualer Gyrus cinguli; NAc, Nucleus accumbens; STN, subthalamic nucleus, Nucleus subthalamicus; Th, Thalamus.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die in der Metadatenbank PubMed zu findenden Studien und Fallberichte, welche bis Juli 2014 zur THS bei MDD veröffentlicht wurden.

Tabelle 3: Veröffentlichten Studien zur THS bei Patienten mit depressiver Störung (gefunden in PubMed, Stand Juli 2014)

Kerngebiet Autor, Jahr	Dauer	n	Outcome	Besonderheiten
SCG				
Mayberg et al., 2005	6 M	6	Response 66,6%, Remission 33,3% (gemessen am $HDRS_{17}$)	
Puigdemont et al., 2011	12 M	8	12 M: 62,5% Response, 50% Remission ($HDRS_{17}$)	nach 1 Wo 50% Remission, dann Verschlechterung und wieder kontinuierliche Besserung
Holtzheimer et al., 2012	14 - 67 M	10*	14-67 M: 92% Response, 58% Remission ($HDRS_{17}$)	
Neimat et al. 2008	30 M	1	$HDRS_{17}$ präop: 19 12 M postop: 7 30 M postop: 7	vorangegangene Cingulotomie
Lozano et al., 2008; Kennedy et al. 2011	im Mittel 42,1 M	20*	12M: 55% Response/ 20% Remission; 24 M: 45% / 20%; 36 M: 60% / 40% ($HDRS_{17}$, intention-to-treat-Analyse)	2 Suizide
NAc				
Schlaepfer et al., 2008	6 -23 Wo	3	6 – 23 Wo: 33,3% Response Nach einer Woche Reduktion um 42% des $HDRS_{24}$	keine NW, intraoperative Besserung bei Stimulation, Verschlechterung nach Ausschalten
Bewernick et al. 2010, 2012	bi, 12 – 48 M	11**	12 M: 45,5 Response 24 M: 45,5% ($HDRS_{28}$)	signifikante Besserung der HARS, SCL-90
MVB				
Schlaepfer et al., 2013	12 – 33 Wo	7	1 Wo: 57% Response 6 Wo: 71% Response letztes Follow-up: 86% Response, 57%	nach 2d deutliche, im Verlauf nahezu konstante Verbesserung

			Remission (MADRS)	
VC/VS				
Malone et al., 2010	bi, 14 – 67 M	17	3 M: 53% Response/ 35% Remission 12 M: 53%/41% letztes Follow-Up: 71%/25% (MADRS)	keine NW
ITP				
Jimenez et al., 2005	bi, 24 M	1	93% Reduktion des HDRS nach 2 Jahren	Absetzen der antidepressiven Medikation; komorbide Borderline-Persönlichkeit, Bulimie
LHb				
Sartorius et al., 2010	12 M	1	Vollständige Remission; Reduktion des $HDRS_{21}$ von 45 auf 0 nach 1 Jahr	depressive Episode in akzidenteller off-Phase

Response, 50%ige Reduktion; Remission, unter 7 des HDRS; *, einige der untersuchten Patienten wurden bereits bei Mayberg 2005 bzw. Holzheimer 2010 eingeschlossen; **, die Studie schließt die Patienten von Schlaepfer 2008 ein.

BA, Broca areal; HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; ITP, Inferiorer Thalamusstiel; LHb, Laterale Habenula; MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale; M, Monate; NAc, Nucleus accumbens; NCa, Nucleus caudatus; NW, Nebenwirkung; PET, Positronen-Emissions-Tomographie; VC/VS, ventrale Capsula interna/ventrales Striatum; SCG, Subgenualer Gyrus cinguli; Th, Thalamus; Wo, Wochen.

Bei Mayberg et al. (2005) wurde sechs Patienten bei schwerer, therapieresistenter Depression eine THS-Sonde bilateral in die zum subgenualen Gyrus cinguli führende weiße Substanz implantiert und die Folgen auf die depressive Symptomatik innerhalb von sechs Monaten unter doppelblindem Design mit Hilfe verschiedener Messskalen (BDI, $HDRS_{17}$, $HDRS_{24}$, MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*), CGI (*Clinical Global Impressions Scale*, Rating für Symptomschwere), PANAS (*Positive and Negative Affective Scale*, Selbstbeurteilungsverfahren zur Affektlage)) beobachtet. Die MADRS ist ein Fremdbeurteilungsverfahren mit zehn Items zur quantitativen Einschätzung der depressiven Symptomatik (Montgomery et al. - 1979). In vorangegangenen Studien fand die Forschungsgruppe um Mayberg heraus, dass das Brodmann Areal 25 (SCG, subgenualer Gyrus cinguli) bei akuter

Traurigkeit betroffen ist, bei therapieresistenten Depressionen metabolische Überaktivität zeigt und eine klinische Verbesserung der Symptomatik mit einem Anstieg der metabolischen Aktivität in eben diesem Areal einhergeht (Mayberg et al. - 1999, Seminowicz et al. - 2004). Bereits intraoperativ, während der ersten Einstellung der Elektroden (monopolare Stimulation, 60μs Pulsstärke, 130Hz, die Voltzahl wurde alle 30s schrittweise um je 1V bis höchstens 9V erhöht) berichteten alle Patienten spontan von unterschiedlichen akuten Effekten, anhand derer die richtige Position der Elektroden ertastet wurde. So wurde von „*sudden calmness or lightness*“, „*disappearance of the void*“, Empfinden höheren Bewusstseins, gesteigertem Interesse, „*connectedness*“ sowie plötzlichem Erleuchten des Raumes berichtet. Im Verlauf der sechs Monate zeigten vier von sechs Patienten (66%) eine anhaltende Response in Bezug auf die depressive Symptomatik. Die erste Änderung eines definierten Symptoms war die Normalisierung frühmorgendlicher Schlafprobleme in der ersten Woche bei vier von sechs Patienten. In den darauffolgenden Wochen berichteten die Patienten von einer Antriebs- und Interessensteigerung an familiären und sozialen Aktivitäten, reduzierter Anhedonie und Apathie sowie von verbessertem Planungs- und Durchführungsvermögen. Diese Effekte traten jeweils ein bis zwei Tage nach Justierung der Stimulationsparameter auf. Die zwei Patienten, die auf lange Sicht nicht von der THS profitieren konnten, litten weiterhin unter Schlafproblemen. Bei einem dieser Patienten wurden die Elektroden aufgrund des Ausbleibens eines positiven Effektes wieder entfernt. Anhand von Untersuchungen mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde der zerebrale Blutfluss in Abhängigkeit der THS aufgezeichnet und mit fünf gesunden, nicht depressiven Freiwilligen gleichen Geschlechts und Alters verglichen. Dabei zeigten die depressiven Probanden präoperativ allesamt, Responder und Nonresponder, einen erhöhten Blutfluss des SCG sowie einen erniedrigten Blutfluss in präfrontalen (BA9/46), prämotorischen (BA6), dorsal anterior cingulären (BA24) und anterior insulären Arealen. Zusammenfassend kam die Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass die Stimulation des SCG bei therapieresistenten Depressionen sowohl schnell eintretende

Verbesserung der kognitiven Aspekte der Depression als auch langanhaltende Anhebung der Stimmung bewirken kann.

In der multizentralen Studie von Lozano et al. (2008) wurden 20 therapieresistente, depressive Patienten im subgenualen Gyrus cinguli beidseits stimuliert. Kennedy et al. (2011) beschrieben die Langzeitergebnisse dieses Patientenkollektiv nach bis zu sechs Jahren. Es sei darauf hingewiesen, dass die oben separat beschriebenen sechs Patienten aus der zitierten Mayberg-2005-Studie zu diesem Patientenkollektiv zählen. Die Patienten wurden innerhalb einer Untergruppe nach der Intention-to-treat-Methode und in einer weiteren Untergruppe nach der As-treated-Analyse ausgewertet. Nach einem Jahr zeigten 55% der Patienten der Intention-to-Treat-Analyse eine Response, gemessen anhand des $HDRS_{17}$, und 20% eine Remission (Lozano et al. - 2008). Nach zwei Jahren gab es 45% Responder und 20% Patienten befanden sich in Remission, nach drei Jahren waren es 60% bzw. 40% und bei der letzten Follow-Up-Untersuchung (nach drei bis sechs Jahren, im Mittel nach 42,1 Monaten) waren es 55% Responder und 35% in Remission. Die Gruppe der As-treated-Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse mit einer Response-Rate von 62,5% und einer Remissions-Rate von 18,8% nach einem Jahr, 46,2% bzw. 15,4% nach zwei Jahren, 75% bzw. 50% nach drei Jahren und 64,3% bzw. 42,9% bei der letzten Follow-up-Untersuchung. Bei der letzten Follow-Up-Untersuchung war der mittlere $HDRS_{17}$-Wert signifikant ($p<0,001$) gesunken im Gegensatz zum Baseline-Wert. Kein signifikanter Unterschied konnte im Gegensatz zu den ein-, zwei- und drei-Jahres-Werten festgestellt werden. Ein signifikanter Effekt der THS konnte auch bezüglich der sozialen Funktionalität und der mentalen und physischen Gesundheit (ermittelt anhand des SF-36 *(Scores on the Short-Form Health Survey Questionnaire))* festgestellt werden. 50% der Patienten befanden sich ein Jahr nach Beginn der THS in einem Arbeitsverhältnis, präoperativ hingegen waren es nur 10 %. Bezüglich der Stimulationsparameter und der Platzierung der Elektroden zeigten Responder und Non-Responder keinen signifikanten Unterschied. Zwei Patienten begangen während

einer depressiven Episode Suizid. Bei drei weiteren Patienten wurden die Stimulationssysteme nach einem bzw. zwei Jahren entfernt, da keine zufriedenstellende Wirkung durch die THS erzielt werden konnte. Des Weiteren gab es keine auffälligen Nebenwirkungen (Kennedy et al. - 2011).

Einer Studie von Schlaepfer et al. (2008) kommt in dieser Arbeit besondere Bedeutung zu, da diese den Verlauf depressiver Symptome nach Stimulation des NAc beschreibt. Die Studie schließt drei Patienten mit schwerer, therapieresistenter Depression ein (Schlaepfer et al. - 2008). Der mittlere $HDRS_{24}$-Wert vor der Stimulation betrug 33,7±3,8, der mittlere MADRS-Wert 35,7±2,9. Alle Patienten wurden einer bilateralen Sondenimplantation des NAc und einer nachfolgenden, doppelblind durchgeführten Evaluation sowie Messung des zerebralen Metabolismus mit Hilfe von PET-Untersuchungen eine Woche prä- und eine Woche postoperativ unterzogen. Die vier Pole der Sonden wurden wie folgt plaziert: (1) Schalenregion des NAc, (2) Kernregion des NAc, (3) ventrale und (4) mediale Capsula interna. Jeder der drei Patienten profitierte von der THS im Sinne

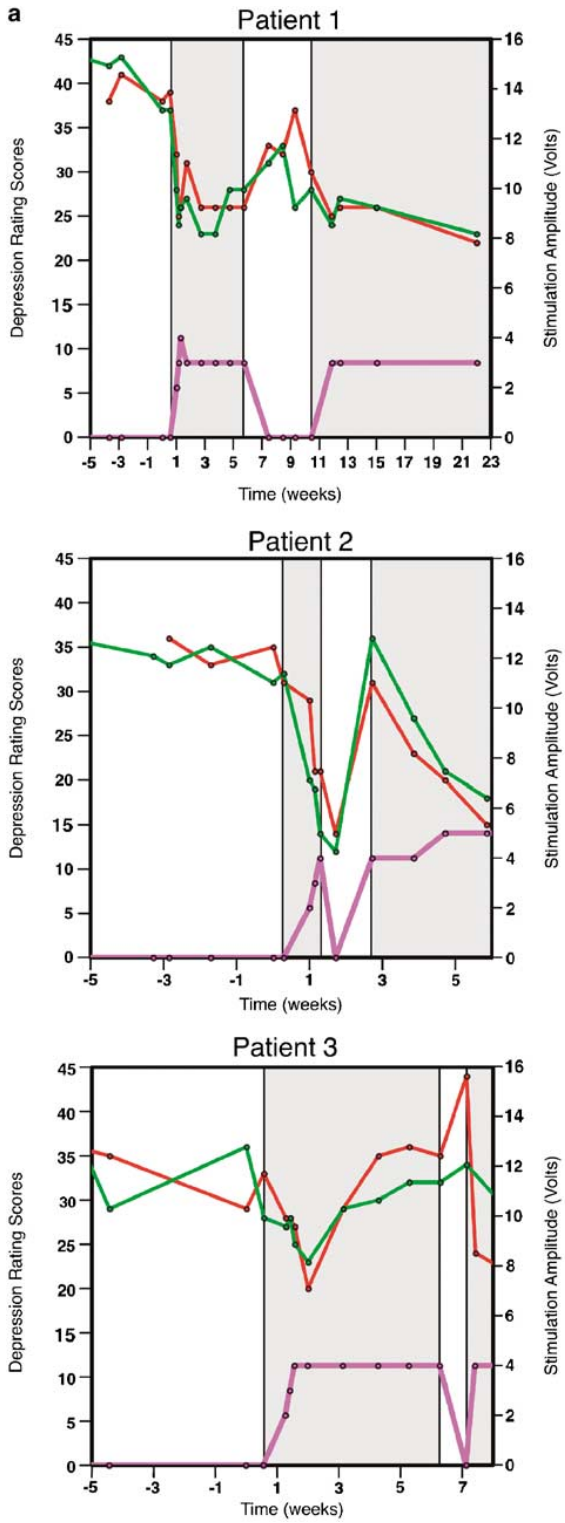

Abbildung 7. Verlauf dreier therapieresistener, depressiver Patienten, MADRS in rot, HDRS in grün und Stimulationsamplitude in rosa, entnommen aus Schlaepfer et al. (2008).

einer Verbesserung der depressiven Symptomatik. Diese setzte prompt ein, sobald die Stimulation angeschaltet war und verschlechterte sich wieder, sobald die Stimulation ausgeschaltet wurde (s. Abbildung 7). Die Effekte der THS waren unmittelbar zu beobachten. So wird von zwei Patienten berichtet, welche noch intraoperativ (etwa 60 Sekunden nach Stimulationsbeginn) spontan von angenehmen Aktivitäten erzählten, welche sie nun gerne durchführen würden. Eine Woche nach Beginn der Stimulation sanken die $HDRS_{24}$- und MADRS-Werte signifikant auf 19,7±6,7 und 24,7±6,7, nach einer Woche des doppelt-blinden Design sanken die Werte auf 24,7±3 und 26±3. Nach der ersten Woche ohne Stimulation (doppelblind) stiegen die Werte erneut auf 29,3±5,5 und 33,3±9,71. Die Verschlechterung der depressiven Symptomatik nahm während der doppel-blinden Off-Phase ein solches Ausmaß an, dass bei zwei der drei Patienten die vierwöchige Off-Phase vorzeitig abgebrochen wurde. Dieser Zusammenhang legt die Überlegung nahe, dass die verbesserte Symptomatik nicht auf einen Placebo-Effekt zurückgeführt werden kann. Nebenwirkungen der THS konnten nicht beobachtet werden. Bezüglich der PET-Scans konnte eine Woche postoperativ ein signifikanter ($p<0,05$) Anstieg des zerebralen Metabolismus im VS bilateral, einschließlich des NAc, im dorsomedialen PFC, cingulären Kortex und in der Amygdala bilateral festgestellt werden. Eine Verringerung des Metabolismus zeigte sich im ventromedialen und ventrolateralen PFC, dem dorsalen NCa sowie dem Thalamus.

In einer weiteren Studie von Schlaepfer et al. (2013) wurden sieben therapieresistent depressive Patienten erstmals im Bereich des MVB (oder Tractus telencephalicus medialis) beidseits stimuliert, wobei einer dieser Patienten an einer bipolaren Störung mit der letzten manischen Episode vor 23 Jahren litt. Dieser Stimulationsort wurde hypothetisch gewählt, da in der Pathogenese der Depression eine bedeutende Aufgabe dem Belohnungssystem zugesprochen wird. Das MVB verbindet entscheidende Strukturen, das heißt den NAc, die VTA, die Amygdala sowie den ventromedialen und lateralen Hypothalamuskern, innerhalb dieses Systems. Pri-

mär wurde die depressive Symptomatik anhand des MADRS analysiert. Als sekundäre Messskalen kamen die $HDRS_{28}$, die HARS, die *Global Assessment of Function Scale* (GAF) und die SF-36 zum Einsatz. Bereits nach zwei Tagen zeigte sich bei sechs der sieben Patienten eine deutliche Reduktion der depressiven Symptomatik. Bei Baseline wies das Kollektiv einen mittleren MADRS-Wert von 29,9±8,0 und einen mittleren $HDRS_{28}$-Wert von 23,0±1,5 auf. Nach einer Woche erfüllten vier Patienten die Kriterien für Respone (50%ige Reduktion des MADRS), nach sechs Wochen waren fünf Patienten Responder, von denen mit Ausnahme eines Patienten im Beobachtungszeitraum weiterhin konstant die Kriterien für Response erfüllten. Bei der letzten Follow-up-Untersuchung nach zwölf bis 33 Wochen respondierten sechs der sieben Patienten, wovon vier wiederum einen MADRS-Wert kleiner zehn aufwiesen und sich damit definitionsgemäß in Remission befanden. Auch der mittlere $HDRS_{28}$-Wert sank auf 12,4±9,9 nach einer Woche und auf 14,7±8,2 nach 12 Wochen. Diese Veränderungen gingen einher mit deutlich reduzierter Angssymptomatik gemäß der HARS, einer Verbesserung der mentalen Gesundheit bei stabiler physischer Gesundheit, gemessen anhand des SF-36 und einem Anstieg des GAF von „ernsthafte Beeinträchtigung“ zu „leichter Beeinträchtigung“ nach zwölf Wochen.

Bewernick et al. implantierten elf schwer therapieresistent depressiven Patienten Stimulationselektroden beidseits in den NAc (Bewernick et al. - 2010, Bewernick et al. - 2012). Dabei nehmen die vier Pole die gleiche Stellung wie bei Schlaepfer et al. (2008) ein. Die drei von Schlaepfer et al. beschriebenen Patienten sind in dieser Analyse mit einbegriffen. Die Follow-Up-Untersuchungen werden bis einschließlich 48 Monate postoperativ durchgeführt, wobei zu diesem letzten Zeitpunkt nur noch fünf Patienten untersucht wurden. In diesem Rahmen wurden Werte primär an Hand der $HDRS_{28}$, sekundär an Hand der MADRS, des *Inventory for Depressive Symptomatology-Self-Rated* (IDSSR), der HARS sowie der SCL-90 erhoben. Das IDSSR beurteilt ebenfalls die depressive Symptomatik. Ursprünglich mit insgesamt 60 Items aufgeteilt in einen Selbstbeurteilungs- und einen Fremdbeurteilungsteil,

wird es heute vor allem als Selbstbeurteilungsverfahren eingesetzt (Rush et al. - 1996). Praeoperationem zeigten die Probanden einen $HDRS_{28}$ von im Durchschnitt 32,5±5,5. Nach zwölf Monaten erreichten fünf Patienten eine Response. Der mittlere $HDRS_{28}$ betrug nach zwölf Monaten 20,2±7,5. Bei allen Beobachtungszeitpunkten fiel der mittlere Wert für den $HDRS_{28}$ verglichen mit dem präoperativen Baselinewert signifikant geringer aus und blieb nach der Besserung relativ konstant mit 21±8,9 nach einem Monat, 19,5±9,0 nach 18 Monaten und 22,1±13,4 nach 24 Monaten. Auch die MADRS (Baseline: 32,3±3,7; nach zwölf Monaten: 20,2±7,3; nach 24 Monaten: 19,1±8,5; letztes Follow-Up: 21,6±10,7) und der IDSSR zeigten eine signifikante Reduktion. Ebenso konnte postoperativ bezüglich der Angstsymptomatik eine signifikante Besserung erzielt werden. Dies konnte durch einen Abfall der HARS-Werte von 23,3±5,7 bei Baseline auf 14,3±5,8 nach einem Jahr und 13,9±4,9 nach zwei Jahren objektiviert werden. Die allgemeine Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome, gemessen anhand der Symptom-Check-Liste (SCL-90), sank von 125,9 bei Baseline auf 98,6 nach einem Monat, auf 103,6 nach sechs Monaten und auf 98,1 nach zwölf Monaten Stimulationsdauer. Neben den Langzeiteffekten konnten kurzfristige Reaktionen nach Einstellung bzw. Änderung der Parametereinstellungen beobachtet werden. Die Patienten berichteten von angehobenem Affekt, einer Verbesserung der Angstsymptomatik und verminderter Anhedonie. Diese akuten Effekte hielten bis zu zwei Wochen an. Sie korrelierten nicht mit den Ergebnissen der Langzeitbeobachtungen. Ergänzende PET-Untersuchungen zeigten signifikant geringere Metabolismusraten nach sechs Monaten in folgenden Strukturen: orbitofrontaler Kortex, SCG, posteriores Cingulum, Thalamus, NCa. Im Gyrus praecentralis zeigte sich isoliert ein erhöhter Metabolismus. Unerwünschte stimulationsbedingte Effekte wie Erythem, Schwitzen, subjektive Angst- und Spannungszustände konnten durch eine Veränderung der Stimulationsparameter behoben werden. Auch waren die operationsbedingten Nebenwirkungen wie beispielsweise Schmerzen lediglich vorübergehend zu beobachten. Während der ersten zwölf Monate beging ein Patient Suizid, ein weiterer unter-

nahm einen Suizidversuch. Beide Patienten gehörten der Gruppe der Non-Responder nach einem Jahr an und unternahmen vor Beginn der Studie bereits Suizidversuche. Diese Ereignisse konnten in keinen zeitlichen Zusammenhang zu Parametereinstellungen bzw. -änderungen, jedoch zu persönlichen Krisensituation gesetzt werden.

Die Arbeitsgruppe um Malone (Malone - 2010, Malone et al. - 2009) unterzog insgesamt 17 Patienten an drei kooperierenden Kliniken mit schweren therapieresistenten Depressionen einer THS bilateral in der Region um das VS und die VC. Die Veränderungen der Symptomatik wurden anhand der HDRS, der MADRS und der *Global Assessment of Function* (GAF)-Skala evaluiert. Die GAF-Skala dient als diagnostische Screening-Methode des psychosozialen Funktionsniveaus (Hall - 1995). Die Wahl des Stimulationsortes basierte auf folgender Überlegung: Studien an Patienten mit OCD zeigten nach THS des VC/VS neben einer signifikant verbesserten Zwangssymptomatik einen positiven Einfluss auf die depressive Symptomatik (Greenberg et al. - 2010a, Greenberg et al. - 2006). Bereits während intraoperativer Stimulation wurden Reaktionen wie akute Stimmungsaufhellung, spontanes Lachen, reduzierte Angst, erhöhte Energie und Aufmerksamkeit beobachtet. Die Stimulationsparameter wurden postoperativ individuell angepasst mit dem Ziel der optimalen Symptomreduktion bei gleichzeitigem Ausbleiben von unerwünschten Wirkungen. Diese Einstellung fand zum Teil unter einfachblinden Bedingungen statt. Der Beobachtungszeitraum belief sich im Mittel auf 37,4 Monate mit einer Spannweite zwischen 14 und 67 Monaten. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik. So sank der HDRS-Mittelwert von anfangs 33,1±5,5 auf 17,5±8,2 nach sechs Monaten und 14,3±9,3 bei der Follow-Up-Untersuchung nach 23,5 Monaten. Die MADRS-Werte sanken von 34,8±7,3 auf 17,9±7,9 bzw. 15,7±11,0, die GAF-Werte zeigten einen Anstieg von 43,4±2,8 auf 55,5±11,2 bzw. 61,8±13,1. Die mittlere Reduktion der HDRS-Werte beträgt damit

14,4±2,0 (41,9%) und die mittlere Reduktion der MADRS-Werte 16,6±2,2 (46,6%) nach 23,5 Monaten.

Jimenez et al. (2005) publizierten einen Fallbericht einer bilateralen Stimulation des ITP einer schwer therapieresistenten, depressiven Patientin. Als wichtige Verbindungsstruktur zwischen thalamischen Kerngebieten und dem orbitofrontalen Kortex sehen Jimenez et al. den ITP als Schlüsselstruktur in der Pathogenese affektiver Störungen. Die Patientin erhielt eine andauernde Stimulation über einen Zeitraum von acht Monaten. Daraufhin wurde sie in eine doppelblinde Off-Phase überführt und nach 20 Monaten wurden die Elektroden wieder angeschaltet. Über den gesamten Zeitraum wurde sie regelmäßig alle zwei Monate einer psychologischen Testung unterzogen. Mit präoperativen HDRS-Werten zwischen 33 und 42 hat die Patienten nach acht wie auch nach 20 Monaten Werte zwischen zwei und acht ohne zusätzliche antidepressive Medikation. Ebenso zeigt der GAF-Wert eine signifikante Besserung. Während der lang andauernden doppelblinden Off-Phase sind Fluktuationen der depressiven Symptomatik zu verzeichnen. Die Patienten blieb beispielsweise die ersten zwei Monate nach Abschalten der Elektroden in klinischer Remission. Danach konnten Anstiege der HDRS-Werte bis auf 20 sowie ein Abfall des GAF-Wertes auf 60 (dies entspricht einer mäßig ausgeprägten depressiven Störung) nach zehn Monaten beobachtet werden. In der erneuten On-Phase nach 20 Monaten nahm die Patienten wieder den verbesserten Zustand mit konstanter klinischer Remission an. Der GAF-Wert nahm Werte zwischen 80 und 90 an (gute Leistungsfähigkeit auf allen Gebieten).(Sartorius et al. - 2010)) stimulierten eine Patientin in der LHb , stützend auf der Annahme, dass die LHb über serotonerge, noradrenerge und dopaminderge afferente Projektionen in das „Belohnungssystem" mit eingebunden ist. Die Patientin erfuhr während der gut einjährigen Stimulationsphase drei Rückfälle, wovon einer auf eine zu geringe Voltzahl und damit insuffiziente Stimulation zu Beginn (5V) zurückgeführt wurde und einer auf eine akzidentelle Abschaltung des Stimulationssystems nach Fahrradunfall. Nach jedem

Rückfall konnte durch Anpassung der Parameter bzw. nach dem ersten Vorfall mit EKT erneut eine Remission erreicht werden. Nach 12 Monaten erreichte die Patientin einen $HDRS_{21}$ von 0.

Bei Puigdemont et al. (2011) erhielten acht Patienten eine bilaterale Stimulation des SCG. Es zeigte sich eine rasche Verbesserung mit einer Remissionsrate von 50% nach einer Woche. Daraufhin folgte eine erneute Verschlechterung der depressiven Symptomatik mit 37,5% Remission nach einem Monat. Danach setzte ein kontinuierlicher Abfall der HDRS-Werte ein, sodass nach erst sechs Monaten wieder eine Remissionsrate von 37,5% zu verzeichnen war und eine Response-Rate von 87,5%. Nach einem Jahr der andauernden Stimulation zeigten 50% eine Remission.

Holtzheimer et al. (2012) berichteten von insgesamt 17 Patienten, von denen zehn an einer MDD und sieben an einer bipolaren Störung litten. Sie erhielten eine bilaterale Stimulation des SCG und wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet. Positive Effekte konnten gleichermaßen bei den depressiven wie auch den bipolar depressiven Patienten erzielt werden. So zeigten nach einem Jahr 36% eine Remission, 36% eine Response und nach zwei Jahren 58% eine Remission und 92% eine Response an Hand des $HDRS_{17}$. Das Studiendesign beinhaltete zwei einfach verblindete Phasen über jeweils vier Wochen, erstmals beginnend eine Woche postoperationem. Die Patienten wurden in dem Glauben gelassen, dass ein Teil der Gruppe stimuliert und die andere nicht stimuliert wurde, jedoch erhielt niemand eine Stimulation. Diese Phase wurde nach 24 Wochen erneut begonnen, auf Grund von unerwünschten Effekten wie Suizidgedanken bei drei Patienten wieder abgebrochen.

(Neimat et al. - 2008) publizierten einen Fallbericht einer 55-jährigen, therapieresistent depressiven Patientin. Als chirurgisches Therapieverfahren erhielt sie zunächst eine bilaterale Cingulotomie. Daraufhin stellte sich über einen Zeitraum von sechs

Monaten eine anhaltende Besserung mit einem $HDRS_{17}$-Wert von acht einen Monat nach der Operation ein (Baseline-Wert: 22). Da sich erneut eine depressive Episode entwickelte mit einem $HDRS_{17}$-Wert von 19 zwei Monate postoperationem und dieser Zustand anhielt, unterzog sie sich ein Jahr nach der Cingulotomie einer bilateralen Sondenimplantation des SCG. Ihr $HDRS_{17}$ sank auf elf nach drei Monaten, auf acht nach sechs Monaten, auf sieben nach einem Jahr und nach 30 Monaten

3. Problemstellung

Die THS steht als vielversprechendes Verfahren am Anfang der Etablierung zur Therapieoption bei psychiatrischen Erkrankungen.
In der Literatur finden sich einige Studien zur THS und depressiver Symptomatik als primärer und sekundärer Outcomeparameter mit guten Ergebnissen (s. 2.3.4).
In dieser Arbeit werden stimmungsrelevante Effekte der THS des rechtsseitigen NAc mit Schwerpunkt auf der depressiven Symptomatik untersucht. Es werden zehn Patienten mit depressiver Störung aus einem Kollektiv von OCD-Patienten mit THS des NAc untersucht. Dies ist die erste Arbeit, in der der Fokus auf der depressiven Störung sowie weitere stimmungsrelevanten Veränderungen liegt und ein doppelblindes Cross-over-Design zur Datenerhebung herangezogen wird. Darüberhinaus weist diese Arbeit einen langen Beobachtungszeitraum, eine relativ hohe Fallzahl und mehrere sekundäre Outcome-Parameter auf.

Folgende Fragestellungen werden in dieser Arbeit behandelt:

(1) Welchen Verlauf nehmen die Depressionswerte (HDRS, BDI) innerhalb des Cross-over-Designs und im langfristigen Beobachtungszeitraum nach Implantation der THS-Sonde? Wie verändert sich die Schwere einer vorbestehenden depressiven Symptomatik nach der Sondenimplantation?
(2) Hat die THS positive Effekte auf die Lebensqualität, die Zwangssymptomatik, die Angstsymptomatik, die subjektive Beeinträchtigung durch die Krankheit, die exekutiven Frontalhirnfunktionen sowie die medikamentöse Therapie?
(3) Lässt sich ein Zusammenhang zwischen den Symptomveränderungen der OCD mit denen der Depression feststellen?

4. Material und Methoden

4.1. Studienablauf

Im Rahmen der Studie aus den Fachbereichen Stereotaxie/funktionelle Neurochirurgie und Psychiatrie zur Evaluation der THS bei schweren therapieresistenten Zwangspatienten sind an der Universität zu Köln 16 Patienten (siehe 4.2.1) operiert worden. Aus diesen Patienten werden alle Patienten, bei denen eine MDD diagnostiziert ist und mehrere antidepressive Therapieansätze in der Anamnese vorzufinden sind, in die vorliegende Studie aufgenommen. Dies entspricht einem Patientenkollektiv von zehn eingeschlossenen Patienten.

Nach der Rekrutierung der potenziellen Studienteilnehmer wird, zumeist in einem kurzen stationären Aufenthalt, die medikamentöse und verhaltenstherapeutische Therapierefraktärität überprüft und bei Bedarf eine psychiatrische Behandlung eingeleitet. Die Patienten werden einer ausgiebigen psychometrischen Evaluierung unterzogen und mögliche organische Ursachen für ihre Diagnose soweit möglich ausgeschlossen. Erst nachdem eine interdisziplinäre Expertenkonferenz und der Ethikrat nach der Deklaration von Helsinki einer Sondenimplantation zugestimmt haben, wird der Patient, zusammen mit nahen Vertrauenspersonen sowohl über den Operationsablauf mit seinen Risiken als auch über das daraufhin folgende Studienprocedere (wiederkehrende Untersuchungen innerhalb von drei Jahren, doppelblindes Studiendesign, Evaluierung und Auswertung der Daten etc.) in schriftlicher als auch in mündlicher Form aufgeklärt. Er muss in der Lage sein, die Erklärungen zu verstehen und sein schriftliches Einverständnis zu geben.
Der operative Eingriff findet schließlich in der Klinik für Stereotaxie im Rahmen eines etwa einwöchigen stationären Aufenthalts statt.

Im Beobachtungszeitraum von drei Jahren wird in regelmäßigen Abständen der Verlauf der depressiven Symptomatik, der Zwangssymptomatik, der Angstsymptomatik, der Lebensqualität und kognitiver Funktionen bestimmt.

Sowohl präoperativ als auch in regelmäßigen Folgeuntersuchungen zu folgenden Zeitpunkten werden die Studienteilnehmer einer Verlaufsbeobachtungen unterzogen.

T0: Baseline (präoperativ)
T1: 3 Monate postoperativ
T2: 6 Monate postoperativ
T3: 12 Monate postoperativ
T4: 18 Monate postoperativ
T5: 24 Monate postoperativ
T6: 36 Monate postoperativ

Die Studie unterliegt in den ersten sechs Monaten einem Doppelblind-Cross-over-Design. Nach der Operation werden bei einem Teil des Patientenkollektivs die Elektroden drei Monate zunächst angeschaltet und bei den anderen ausgeschaltet und nach drei Monaten der Status gewechselt, ohne dass Patienten oder die Untersucher Kenntnis von der jeweiligen Einstellung haben. Nach Ablauf dieser sechsmonatigen Doppelblindphase werden die Sonden bei allen Patienten mit festen Parametern eingestellt.
Zu allen Zeitpunkten werden dieselben psychometrischen Messskalen angewandt (siehe unten, Messskala jeweils in Klammern angefügt). Dabei ist das primäre Ziel dieser Arbeit die Evaluation der depressiven Symptomatik anhand der HDRS und dem BDI.
In dieser Studie werden die in der Literatur gängigen Definitionen von „Response“ und „Remission“ für depressive Probanden gebraucht. Response ist definiert als

eine mindestens 50%ige Verbesserung des HDRS- bzw. BDI-Wertes im Vergleich zum Baseline-Wert. Remission bezeichnet einen absoluten HDRS-Wert unter 7 bzw. BDI-Wert unter 8 (Hiller et al. - 2011). Sekundär dienen die Messungen der Lebensqualität (MSLQ), der subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome (SCL-90), der Zwangs- (Y-BOCS) und Angstsymptomatik (STAI) sowie von kognitiven Funktionen (CPT) als Verlaufsparameter (vgl. Abschnitt 4.4). Die Untersuchungen nehmen jeweils etwa vier Stunden in Anspruch und werden in Form eines Interviews mit Testung durchgeführt. Die individuelle psychische Belastbarkeit des Patienten wird im Hinblick auf möglichst gleich bleibende Qualität zwischen den Untersuchungsinstrumenten beachtet, sodass in einigen Fällen die Erhebung an aufeinander folgenden Tagen durchgeführt wird.

4.2. Studienkollektiv

Die 16 innerhalb der Zwangsstudie eingeschlossenen Patienten werden nach definierten Voraussetzungen mit folgenden Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Aus diesen wiederum werden zehn Patienten ausgewählt, welche zusätzlich zur OCD die DSM-IV Kriterien für eine schwere depressive Episode erfüllen. Diese zehn Patienten bilden schließlich das Studienkollektiv für die vorliegende Arbeit.

4.2.1. Einschlusskriterien der Zwangsstudie

Folgende Voraussetzungen sind zu erfüllen:

- Der Patient muss die Operation und die folgenden Untersuchungen verstehen und die Tragweite einschätzen können, er muss nach eingehender Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben und schließlich die neurochirurgischen und anästhesiologischen Voraussetzungen erfüllen.

Folgende Einschlusskriterien sind zu erfüllen:

- Als psychiatrische Diagnose liegt eine nach DSM-IV diagnostizierte, chronisch verlaufende, seit mindestens fünf Jahren bestehende OCD mit

Zwangshandlungen und Zwangsgedanken vor, die Schwere der Symptomatik wird anhand der Y-BOCS ermittelt (Symptomausprägung > 25).

- Es liegt seit mindestens drei Jahren eine unverändert schwere Krankheitsausprägung mit subjektivem Leidensdruck und Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus vor.
- Eine konstatierte Therapieresistenz der Zwangssymptomatik, definiert als nicht ausreichenden Erfolg bringend, entspricht weniger als 35% Symptomreduktion in der Y-BOCS nach mindestens vier verschiedenen Therapieregimen:
    - eine vollständig durchgeführte, erfolglose kognitive und verhaltenstherapeutische Behandlung (mindestens 20 Stunden Gesamtdauer)
    - eine erfolglose Therapie in ausreichend hoher Dosierung mit SSRI (Minimaldosis für Citalopram/Fluoxetin/Paroxetin 60mg/d, Fluvoxamin 300mg/d, Sertralin 200mg/d) über zehn Wochen
    - eine erfolglose Therapie mit einem anderen SSRI oder Clomipramin (Minimaldosis 300mg/d) über zehn Wochen
    - eine erfolglos durchgeführte medikamentöse Augmentation über zehn Wochen mit mindestens einem der folgenden Medikamente: Lithium, Buspiron oder einem Neuroleptikum
- Alter des Patienten zwischen 21 und 65 Jahre.

Folgende Ausschlusskriterien liegen vor:

- akute Suizidalität oder suizidale Tendenzen innerhalb der letzten sechs Monate
- aktuelle oder vorbestehende Schizophrenie nach DSM IV-Kriterien
- Missbrauch oder Abhängigkeit von Medikamenten, Drogen oder Alkohol in den letzten sechs Monaten
- Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese
- klinisch relevante neurologische und internistische Erkrankungen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn dieser Studie
- Intelligenzminderung.

4.2.2. Einschlusskriterien der Depressionsstudie

Alle eingeschlossenen Patienten haben eine schwere depressive Störung und durchliefen mehrere (aufgrund der primären Selektion nach obengenannten Kriterien der Zwangspatienten, existiert diesbezüglich keine maximale Anzahl) erfolglose Therapieregimes in der Vergangenheit.

4.3. Implantation und Parametereinstellungen

Die Universität zu Köln gehört neben der Universität Grenoble, dem Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris und Universität Toronto mit ihrer, für die Operation und die Planung erforderlichen technischen und personellen Ausstattung zu einem der größten Zentren für die THS weltweit. An der Operationsplanung und -durchführung sind Psychiater, Neurologen, Neurochirurgen und spezialisierte Physiker beteiligt. Die oben beschriebenen Patienten unterziehen sich im Zeitraum zwischen Juli 2003 und April 2006 der Operation. Diese findet in Lokalanästhesie und nur in Ausnahmefällen (d.h. auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten) in Intubationsnarkose statt.

Eine quadripolare Sonde mit 0,8 mm Durchmesser (Modell 3387 DBS Lead; Medtronic; Minneapolis, MN, USA) wird unilateral in den vorderen Schenkel der rechten Capsula interna bis zum NAc, ventromedial der Capsula interna implantiert. Dabei werden die beiden distalen Pole 0 und 1 (dienen als Anode) in den rechten NAc implantiert und die proximalen Pole 2 und 3 (dienen als Kathode) in den ventralen Anteil des anterioren Schenkels der Capsula interna platziert. Die Sonden haben einen Durchmesser von 1,27 mm und mit einer Gesamtlänge von 10,5 mm einen jeweiligen Kontaktbereich der Pole von 1,5 mm und einen Abstand zwischen

den Polen von ebenfalls 1,5 mm (s. Abbildung 5). Als Leitstrukturen dienen der vertikale Schenkel der Stria diagonalis (diagonales Band von Broca) und der inferiore Anteil des anterioren Schenkels der Capsula interna. Abhängig von der individuellen Lage dieser Strukturen variieren die Koordinaten der Sondenposition. Der Zugang erfolgt über eine rechts fronto-laterale Trepanationslücke. Dies geschieht nach Berechnung und Planung der Operation unter MR-tomographischer Navigation sowie stereotaktischer zerebraler Computertomographie (cCT) zur Identifizierung der stimulierten Hirnareale. Postoperativ werden die Sonden bildgebend auf richtige Position überprüft.

Der Impulsgenerator (Modell 7426 Soletra, Medtronic), welcher über eine Batterie verfügt, wird infraklavikulär subkutan implantiert, worüber sich die Stimulationsparameter, aber auch die verschiedenen Einstellungen der vier Elektroden programmieren lassen.

Intraoperativ werden die Sonden viermal für jeweils sieben Minuten ein- und ausgeschaltet, um eine mögliche Sofortwirkung der subkortikalen Stimulation auf kortikale Areale zu erkennen. Dafür muss der Patient wach sein. Er wird dazu aufgefordert, für ihn erkennbare Veränderungen bezüglich körperlichen Befindens, Stimmungslage, Angst und Aufmerksamkeit zu berichten.

Die Parametereinstellungen betragen initial 145Hz, 90µs und 4,5V. Im Falle vorausgegangener intraoperativer unerwünschte Reaktionen auf diese Parameter wird die Amplitude zunächst reduziert und auf 3,5V eingestellt, wohingegen die anderen beiden Parameter konstant bleiben.

Die Kombinationen der Parametereinstellungen haben Auswirkungen auf therapeutische, aber auch auf unerwünschte Effekte und müssen so im Laufe der Studie kontrolliert und gegebenenfalls angepasst werden, um eine optimale, patientenspezifische, möglichst nebenwirkungsarme Kombination zu erreichen.

Eine Kontrolle erfolgt laut Studienprotokoll spätestens alle drei Monate, wobei Änderungen, sofern sie durchgeführt werden müssen, nach folgenden Grundsätzen vorgenommen werden: Zunächst wird die Amplitude in 0,5 – 1,0V – Schritten bis

zum einem Maximum von 6,5V erhöht. Als nächstes kann die Aktivierung auf die beiden proximalen Kontakte vorgenommen werden. Die dritte Option besteht in einer stufenweise Anhebung der Impulsstärke auf maximal 140 μs. Die Erhöhung aller Parameter wird nur durchgeführt, solange die Patienten keine unerwünschten Effekte wie Angst, Nervosität etc. zeigen.

4.4. Psychometrische Messinstrumente

Neben den Patientenakten, die Auskunft über Geschlecht, Alter sowie Medikation der Patienten geben, werden zur Eruierung der primären (Depression) und sekundären Outcomeparameter (Lebensqualität und Beeinträchtigung durch die Krankheit, Zwang, Angst und Aufmerksamkeit) zu den oben genannten Zeitpunkten jeweils die Daten von den in den folgenden Abschnitten dargestellten psychiatrischen Skalen erhoben.

4.4.1. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV für psychiatrische Erkrankungen, Achse I und II (SKID I, II)

Dieses, seit 1997 sowohl in der ambulanten und stationären Anwendung eingesetzte strukturierte klinische Interview für DSM IV dient der operationalisierten Diagnostik psychopathologischer Merkmale nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen in seiner vierten Version. Dabei erfasst und diagnostiziert Achse I („klinisches Syndrom“) ausgewählte psychische Störungen (affektive Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Anpassungsstörungen, Essstörungen, somatoforme Störungen, Angststörungen). Achse II kann zwölf Persönlichkeitsstörungen (die zehn auf Achse II und zusätzlich die zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten) erfassen (Wittchen - 1997). Weiter können Achse III (körperliche Störungen) und Achse IV (Psychosoziales Funktionsniveau) evaluiert werden.

Der Interviewer stellt die auf bestimmte Symptome abzielende Fragen und codiert die Antworten (z.B. „Symptom vorhanden“) (Wittchen - 1997).

In dieser Arbeit wurden anhand von SKID I und II die psychiatrischen Komorbiditäten der Probanden erfasst.

4.4.2. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Ermittlung der Schwere einer depressiven Störung. Der meistgenutzte Auswertungsbogen und damit der Goldstandard besteht aus 17 Items (beispielsweise Schuldgefühle, Schlafstörungen, Hypochondrie, Suizidgedanken, Angstgefühle oder Gewichtsverlust). Den Items wird jeweils ein Punktewert zwischen 0 und 2 oder zwischen 0 und 4 zugeordnet, je nach Ausprägung eines bestimmten, für depressive Störungen typischen Symptoms (Hamilton - 1960, Zitman et al. - 1990).
Als Ergebnis erhält man für die 17-Item-Version einen Zahlenwert zwischen 0 und 54, wobei als Konvention in der Literatur gilt, dass zwischen null und sechs keine Depression vorliegt, zwischen sieben und 17 eine leichte Depression, zwischen 18 und 24 eine mittlere Depression und, dass ein Wert über 24 eine schwere Depression anzeigt (Hamilton - 1960, Zitman et al. - 1990).
Das Ansprechen auf eine Therapie („Response“) wird definiert als die Reduktion des Ausgangswertes um ≥ 50%, ein Wert ≤ 7 spricht für eine Vollremission (Hiller et al. - 2011).
Die Retest-Reliabilität der HDRS liegt nach einer groß angelegten Review von 70 Studien zwischen 0,81 und 0,98, die interne Reliabilität schwankt zwischen 0,46 und 0,97. Die Interrater-Reliabilität bewegt sich zwischen 0,46 und 0,99 (Bagby et al. - 2004) und liegt zum Beispiel bei Morriss bei 0,95 (Morriss et al. - 2008).

4.4.3. Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI), korrekt BDI-II als revidierte Version des BDI-I (in der Praxis zumeist vereinfacht als BDI bezeichnet), ist ein Selbstratingverfahren zur Beurteilung der Schwere der depressiven Störungen, unabhängig von Lebensalter, Geschlecht und nosologisch-diagnostischer Eingruppierung des Patien-

ten. Die Skala umfasst 21 Symptom-Items, dessen Stufen je nach Schweregrad mit einem Wert zwischen 0 und 3 gekennzeichnet sind, sodass sich ein Summenwert zwischen 0 und 63 Punkten ergibt. Ein Summenwert ab 18 deutet auf eine behandlungswürdige depressive Symptomatik hin, wobei Werte zwischen 14 und 19 eine milde, zwischen 20 und 28 eine mittelschwere und zwischen 29 und 63 eine schwere Depression anzeigen.

Nach der Revision der Fassung und Anpassung an DSM-IV Kriterien weist der BDI eine interne Konsistenz von $\alpha \geq 0{,}84$ und eine Retest-Reliabilität von $r \geq 0{,}75$ auf, Korrelationen mit anderen Selbstratingverfahren bei depressiver Symptomatik liegen bei $r=0{,}76$ (Beck et al. - 1961, Hautzinger - 1991, Kuhner et al. - 2007) .

Das BDI ist das weltweit am häufigsten verwendete Selbstbeurteilungsverfahren depressiver Symptomatik.

4.4.4. Modulares System zur Lebensqualität (MSLQ)

Das Modulare System zur Lebensqualität (MSLQ) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der Lebensqualität. Der Test besteht aus insgesamt 47 Fragen zu „Leben allgemein“, zu sechs weiteren spezifischen Dimensionen (physische Gesundheit, Vitalität, psychosoziale Beziehungen, materielle Ressourcen, Affektion und Freizeit) und zu vier spezifischen Zusatzmodulen (Demographie, Familie, Partnerschaft, Beruf).

Aus einer Stichprobe gesunder Probanden ergibt sich eine interne Konsistenz von 0,69 bis 0,87 je nach Skala und eine Retest-Reliabilität von 0,39 bis 0,81 (im Durchschnitt 0,72), wobei diese Werte auf depressive Probanden übertragbar sind (Pukrop et al. - 2000).

4.4.5. Symptom-Checkliste (SCL-90-R)

Die sogenannte Symptom-Checkliste (SCL-90-R, *Self-Report Symptom Inventory 90 Items – Revised*) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome innerhalb der letz-

ten sieben Tage. Diese besteht aus 90 Items, in denen jeweils Aussagen zu den Bereichen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität bzw. Feindseligkeit, phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizismus erfragt werden. Der Patient ordnet jedem Item eine von fünf Ausprägungsstufen zu (von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr stark“). Es resultieren aus den genannten Bereichen neun Skalenwerte und drei Summenwerte, wobei letzterer sogenannter GSI-Wert (*Global Severity Index*; im folgenden als SCL-90-Wert bezeichnet) eine Art psychosomatische „Gesamtbelastung“ darstellt. Die SCL-90 ist geeignet für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene. Die durchschnittliche Testdauer beträgt zehn bis 15 Minuten. Die Retest-Reliabilität bei einem Zeitraum von einer Woche liegt für Studierende zwischen r=0,69 und r=0,92.
Der SCL-90-Wert lag bei einer Studie an gesunden Probanden aus unterschiedlichen Bildungsschichten (n=1006) bei 0,24 - 0,40. Je niedriger der SCL-90-Wert, desto geringer ist die subjektive Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome (Franke - 1995).

4.4.6. Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)

Die Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) ist das Standardfremdratingverfahren zur Quantifizierung und Spezifizierung einer OCD.
Y-BOCS wird als halbstrukturiertes Interview durchgeführt und besteht aus insgesamt 21, für Zwangshandlungen und Zwangsgedanken getrennt aufgeführten Items. Je nach Ausprägungsgrad des jeweiligen Items wird ein Zahlenwert zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (extrem ausgeprägt) zugeordnet. So ergibt sich ein, unabhängig von Art und Anzahl der Zwangssymptome ermittelter Gesamtscore zwischen 0 und 40, wobei der Cut-off-Wert für eine klinisch ausgeprägte Symptomatik bei 10 für das ausschließliche Vorliegen von Denk- oder Handlungszwänge bzw. bei 16 für gleichzeitiges Vorhandensein beider Symptomqualitäten liegt. Es ergibt sich sowohl für die ersten 10 Items als auch den Gesamtscore eine Interrater-Reliabilität von r>0,85 sowie hohe Korrelationen bezüglich der konvergenten Vali-

dität mit zwei anderen Messinstrumenten: Global OC Severity Scale, r=0,74; National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Severity Scale, r=0,67 (Goodman et al. - 1989a, Goodman et al. - 1989b, Woody et al. - 1995).

4.4.7. Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)

Die *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Angst als Zustand. Der Fragebogen erfasst anhand 14 Items sowohl psychische (z.B Schlaflosigkeit, Konzentration) als auch somatische Auswirkungen (z.B. muskuläre, autonome Symptome) der Angst, deren Ausprägung jeweils einer Intensitätsstufe von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr stark) zugeordnet wird. Die HARS ist weniger zur Diagnose als zur Verlaufsbeobachtungen der ängstlichen Symptomatik geeignet. Die Durchführung nimmt etwa 15 bis 20 Minuten in Anspruch. Bei einem Summenwert zwischen 14 und 17 spricht man von einer milden Angststörung, 18 bis 24 deutet auf eine moderate Angststörung hin und Werte über 25 zeigen eine schwere Angststörung an (Hamilton - 1959).
Die Interrater-Reliabilität beträgt zwischen 0,79 und 0,86 (Gjerris et al. - 1983).

4.4.8. State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State-Trait Angstinventar (STAI) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Angst als Zustand (emotionales Erleben, STAI X1) und Angst als Eigenschaft des Individuums (zeit- und situationsunabhängig, STAI X2). Diese zwei Komponenten der Angst werden mit Hilfe von jeweils 20 Items mit je 1 (überhaupt nicht vorhanden) bis 4 Punkten (sehr ausgeprägt) erfasst. So resultiert pro Skala ein Summenwert von mindestens 20 und maximal 80 Punkten. Das Verfahren weist eine interne Konsistenz für beide Skalen von α=0,90, eine Retest-Reliabilität nach 63 Tagen bei der Trait-Skala von r=0,77 bis r=0,90 und bei der State-Skala von r=0,22 bis r=0,53 sowie Korrelationswerte bezüglich der konvergenten Validität zwischen r=0,52 (State, Männer) und 0,90 (Trait, Männer) mit der manifesten Angstskala.

Werte von über 50 Punkten weisen auf eine relevante Angstgröße hin (Laux - 1981, Spielberger - 1970).
Die STAI X1- und X2-Werte dienen zusammen mit den HARS-Werten der Analyse und Verlaufsbeobachtung der Angstsymptomatik**.**

4.4.9. Continous Perfomance Test (CPT)

Der Continous Performance Test (CPT) dient der Erfassung von unterschiedlichen Aspekten der Aufmerksamkeit.
Dabei müssen die Patienten computergestützt innerhalb einer Serie rasch und zufällig dargebotener Zahlen (CPT 4FN)- und Symbolkombinationen (CPT SFN) vorher festgelegte Folgen von Zahlen bzw. Symbolen erfassen und dies mit dem Druck auf die Leertaste kundtun. Die Zeit der Darbietung liegt bei 50ms, die freie Intervallzeit beträgt 950ms.
Die Trefferquote gilt bei vorgegebener Zeit als Maß der Dauer- und der selektiven Aufmerksamkeit, aber auch für die Impulsivität von Kindern mit dem Verdacht auf beispielsweise ADHS. Insbesondere der sogenannte Kommissionsfehler (das Reagieren auf falsche Symbole) gibt Rückschlüsse auf Aufmerksamkeitsdefizite (Cornblatt et al. - 1989, Cornblatt et al. - 1988).
Zwei Testdurchläufe haben einschließlich einer passiven Pause von zwei Minuten eine Dauer von 15 Minuten. Die Auswertung erfolgt nach Alter und dem Geschlecht getrennt (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Referenzwerte Continuous Performance Test (Pukrop et al. - 2007, Pukrop et al. - 2006)

CPT 4FN						
AG	**G**	**Weit UD**	**UD**	**D**	**ÜD**	**Weit ÜD**
< 30 J	m	≤ 1,27	1,28-1,67	1,68-2,12	2,13-2,61	≥ 2,62
	w	≤ 1,05	1,06-1,48	1,49-1,83	1,84-2,33	≥ 2,34
> 30 J	m	≤ 0,98	0,99-1,49	1,50-1,83	1,84-2,22	≥ 2,23
	w	≤ 0,61	0,62-1,11	1,12-1,49	1,50-2,12	≥ 2,22
CPT SFN						
AG	**G**	**Weit UD**	**UD**	**D**	**ÜD**	**Weit ÜD**
< 30 J	m	≤ 1,64	1,65-2,12	2,13-2,56	2,57-2,95	≥ 2,96
	w	≤ 1,27	1,28-1,69	1,70-2,08	2,09-2,56	≥ 2,56
> 30 J	m	≤ 1,05	1,06-1,81	1,82-2,12	2,13-2,39	≥ 2,40
	w	≤ 0,86	0,87-1,15	1,16-1,68	1,69-2,17	≥ 2,18

AG, Altersgruppe; G, Geschlecht; UD, unterdurchschnittlich; D, durchschnittlich; ÜD, überdurchschnittlich; J, Jahre; m, männlich; w, weiblich.

4.5. Auswertung der Daten

Das Programm PASW® Statistics 18.0 sowie Microsoft® Excel:Mac 2011 dienen als statistische Auswertungsmanuale. Die Ergebnisse werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Hierbei wird neben dem Mittelwert der Absolut-Werte der erhobenen psychometrischen Messskalen der Mittelwert der relativen Abweichung vom jeweiligen Baseline-Wert angegeben.

Die Normalverteilung der Absolut-Werte aller Variablen wird mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Signifikante Unterschiede der Mittelwerte werden bei normalverteilten Reihen mittels T-Tests für gepaarte bzw. unverbundene Stichproben festgestellt. Bei gepaarten Stichpropen, die nicht-normalverteilt sind, erfolgt die Signifikanztestung mit Hilfe des Vorzeichenrangtestes nach Wilcoxon und bei unabhängigen nicht-normalverteilten Stichproben mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Hierbei werden insbesondere die Unterschiede im Bezug zur Baseline analysiert. Das Signifikanzniveau wird dabei auf $p<0,05$ festgelegt. Ein tendenzieller Zusammenhang wird bei $p<0,1$ angenommen.

Die Analyse der Depressionsskalen (BDI und HDRS) erfolgt sowohl im Cross-over-Design als auch im Langzeitverlauf. Darüber hinaus wird der Schweregrad der Depression bei Baseline und am zuletzt erhobenen Wert mit Hilfe der Depressionsskalen ermittelt. Des Weiteren werden Unterschiede der Mittelwerte im Beobachtungsverlauf von sekundären Merkmalen (MSLQ, SCL-90 ,Y-BOCS, STAI-X1, STAI-X2, CPT 4FN, CPT SFN und psychiatrische Medikation) untersucht. Um potenzielle lineare Korrelationen zwischen den Y-BOCS-Werten und den Depressionswerten zu untersuchen werden der Pearson-Korrelationskoeffizient und eine lineare Regressionsanalyse angewendet.

5. Ergebnisse

5.1. Patientendaten

Die Studie schließt zehn Patienten mit einer schweren depressiven Störung ein. Alle zehn Patienten haben mehrere antidepressive Therapieregimes, einschließlich Eskalationstherapie und weiteren Ansätzen (Verhaltenstherapie, EKT etc.) in der Anamnese. Ferner ist bei allen Patienten eine schwere, therapieresistente OCD diagnostiziert.

Es sind sechs weibliche und vier männliche Patienten. Das Alter zum Zeitpunkt der Elektrodenimplantation zwischen Juli 2003 und April 2006 liegt zwischen 30 und 44 Jahren, im Durchschnitt bei 38,1±5,3 Jahren. Fünf Patienten sind zu diesem Zeitpunkt ledig, drei verheiratet und zwei geschieden (vgl. Tabelle 5). Für alle Patienten existieren Verlaufsuntersuchungen, wobei einige sich seltener bzw. im Umfang eingeschränkt Kontrolluntersuchungen unterziehen, sodass einige Daten in der Auswertung fehlen. Mit Ausnahme der postoperativen doppelblinden Cross-over-Phase in den ersten sechs Monaten (vgl. 5.2.1) erhalten alle Patienten eine anhaltende Stimulation des rechtsseitigen NAc. Die Parametereinstellungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten werden individuell angepasst.

Es sind bei acht Patienten zusätzliche psychiatrische Komorbiditäten diagnostiziert, welche anhand des SKID I und II erhoben wurden (siehe Tabelle 5). Vier der Patienten haben die Diagnose einer Dysthymie, welche zusätzlich zur MDD auftreten kann. Patient 3 hat eine zwanghafte Persönlichkeitsstörung (PS), wohingegen Patient 4 und Patient 6 eine depressive PS haben und Patient 6 zusätzlich eine histrionische PS aufweist. Die Patienten 7 und 10 weisen einen Substanzmissbrauch auf.

Tabelle 5: Patientencharakteristika bei Baseline

Patient	Geschlecht	Alter	Familienstand	Schulabschluss	Komorbidität
1	w	30	ledig	Realschule	Dysthymie
2	m	43	verheiratet	Hochschule	Dysthymie
3	m	44	verheiratet	Hochschule	Zwanghafte PS
4	m	44	geschieden	Hauptschule	Dysthymie, depressive PS
5	w	36	verheiratet	Realschule	-
6	w	35	geschieden	Realschule	Depressive, histrionische PS
7	w	41	ledig	Realschule	Substanzmissbrauch
8	m	39	ledig	Hochschule	-
9	w	39	ledig	Realschule	Substanzmissbrauch
10	w	30	ledig	Realschule	Panikstörung

PS, Persönlichkeitsstörung.

5.2. Depressive Symptomatik

Folgendes Kapitel gliedert sich in zwei Abschnitte, die postoperative Doppelblind-Cross-over-Phase sowie die postoperative Langzeitbeobachtung inklusive einem Vergleich zwischen Selbst (BDI)- und Fremdratingverfahren (HDRS). In den ersten sechs Monaten postoperationem unterliegt die Studie einem Doppelblind-Cross-over-Design. Zunächst wird in einem Zeitraum von drei Monaten ein Teil des Patientenkollektivs (3-M-on) stimuliert. Danach wird die Konfiguration getauscht, sodass die vorher nicht stimulierten Patienten (3-M-off) von nun an für drei Monate stimuliert werden (6-M-on) und umgekehrt (6-M-off). Der Verlauf der depressiven Symptomatik wird stets mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventar (BDI) sowie der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) – im Folgenden zusammen als Depressionswerte bezeichnet – erhoben. Nach Ablauf von sechs Monaten postoperationem werden alle Patienten anhaltend stimuliert. Die Depressionswerte bis zu 36 Monaten postoperativ werden ermittelt und im Verlauf dargestellt. Abschließend werden BDI und HDRS-Werte verglichen.

5.2.1. Postoperative Cross-over-Phase

Zunächst wird der Verlauf der BDI-Werte untersucht, es folgt die Analyse der HDRS-Werte.

Der präoperative Mittelwert der BDI-Werte liegt bei 25,0±10,6, bei einem Range von 7 bis 39. Geht man von Grenzwerten des BDI-Scores aus (Beck et al. - 1961, Hautzinger - 1991, Kuhner et al. - 2007), sind bei zwei Patienten eine mittlere Depression und bei sechs Patienten eine schwere Depression festzustellen. Bei zwei Patienten liegt der erhobene Wert der letzten präoperativen Messung mit sieben bzw. neun Punkten unter dem Referenzwert einer leichten Depression.

In der 3M-on-Phase (bzw. 6M-off-Phase) sind vier und in der 3M-off-Phase (bzw. 6M-on-Phase) sechs Patienten (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: BDI-Werte bei Baseline und während der Cross-over-Phase

Patient	Baseline	3M-on (rel)	3M-off (rel)	6M-on (rel)	6M-off (rel)
1	9	-	10 (+11%)	5 (-44%)	-
2	34	33 (-3%)	-	-	30 (-12%)
3	7	8 (+14%)	-	-	13 (+86%)
4	29	9 (-69%)	-	-	18 (-38%)
5	39	-	27 (-31%)	33(-15%)	-
6	20	-	18 (-10%)	4 (-80%)	-
7	31	-	32 (3%)	43 (+39%)	-
8	29	-	42 (45%)	42 (+45%)	-
9	31	-	9 (-71%)	19 (-39%)	-
10	21	8 (-62%)	-	-	14 (-33%)
MW±SD^{abs}	25,0±10,6	14,5±12,3***	23,0±13,0**	24,3±17,6	18,8±7,8**
MW±SD^{rel}	0%	-30%±42%	-9%±42%	-16%±49%	1%±58%

abs, die absoluten Werte betreffend; M, Monat; MW, Mittelwert; rel, die (mittlere) relative Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert; SD, Standardabweichung; *** tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline; ** tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur 3M-on-Phase.

In Abbildung 8 sind die absoluten mittleren BDI-Werte für die zwei Gruppen dargestellt. Der Shapiro-Wilk-Test ergibt für alle Wertereihen, abgesehen der 3M-on-Werte eine Normalverteilung.

Kein signifikanter Unterschied kann im verbundenen T-Test zwischen den Baseline-Werten und den 3M-off-Werten (p=0,378) bzw. 6M-off-Werten (p=0,175) gezeigt werden. Im einseitigen Wilcoxon-Test kann gezeigt werden, dass der BDI-Mittelwert bei Baseline (25,0±10,6) tendenziell kleiner ist (p=0,099) als der Mittelwert bei 3M-on (14,5±12,3). Ebenfalls kann die Tendenz (p=0,072 und p=0,086) gezeigt werden, dass die BDI-Mittelwerte von 6M-off (18,8±7,8) und 3M-off (23,0±13,0) größer sind als der 3M-on-BDI-Mittelwert. Keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede können bei Testung zwischen 6M-on und Baseline (p=0,468) oder 6M-on und 6M-off (p=0,258) gezeigt werden (vgl. Abbildung 8).

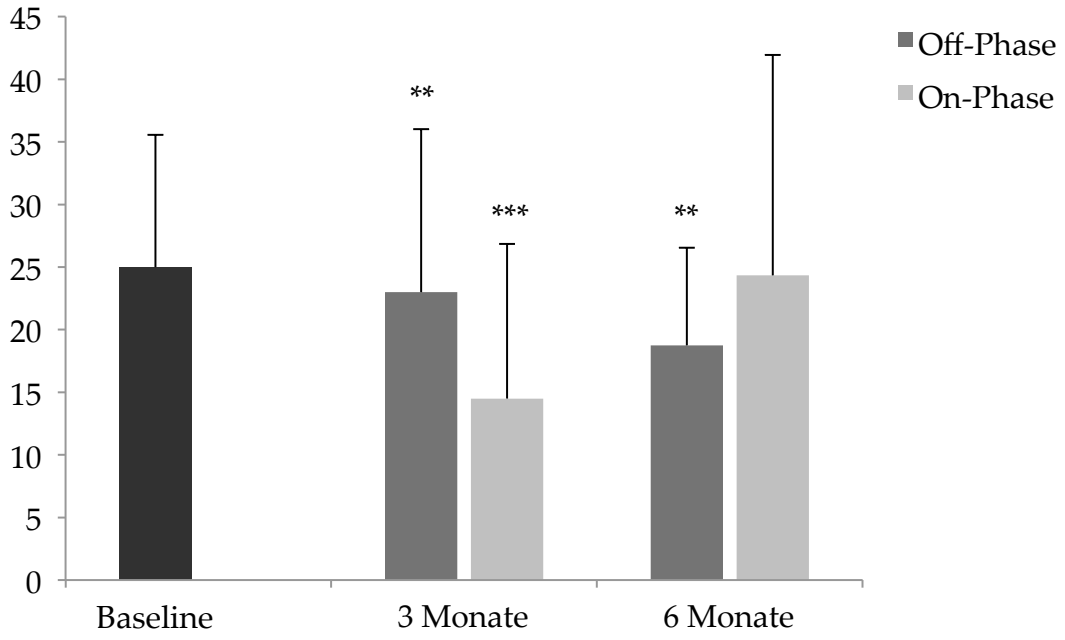

Abbildung 8: BDI-Werte bei Baseline und nach 3 und 6 Monaten jeweils in der On- und Off-Phase; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur 3M-on-Phase; *, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline**

Bei Auswertung nach den HDRS-Referenzwerten zeigen je zwei Patienten Zeichen einer leichten, drei einer mittleren sowie vier Patienten Zeichen einer schweren Depression. Ein Patient liegt unterhalb des Referenzwertes für eine leichte Depression. Der Baseline-Mittelwert beträgt 21,2±9,7 bei einem Range von 6 bis 29. In den verschiedenen postoperativen Reihen zeigt die Analyse der HDRS-Mittelwerte sowohl signifikante Unterschiede als auch Tendenzen zwischen den verschiedenen Evaluationszeitpunkten. Alle HDRS-Wertereihen sind nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, sodass verbundene bzw. unverbundene T-Tests zur Signifikanztestung verwendet werden. Der Mittelwert bei Baseline beträgt 21,2±9,7 (vgl. Tabelle 7). Der 3M-on-Mittelwert (13,0±7,3) und 6M-on-Mittelwert (20,7±10,9) sind geringer als der Baseline-Mittelwert. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0,132 und p=0,115). Der 3M-off-Mittelwert (20,8±9,7) sowie der 6M-off-Mittelwert (20,6± 6,2) unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant vom Baseline-Mittelwert (p=0,164 bzw. p=0,215). Ein signifikanter Unterschied (p=0,044) kann im Cross-over 3M-on/6M-off festgestellt werden. Das bedeutet, dass drei Monate nach Beenden der Stimulation ein signifikant höherer HDRS-Wert vorliegt (vgl. Abbildung 9).
Des Weiteren kann eine Tendenz in der Abnahme von 3M-on (13,0±7,3) zu 3M-off (20,8±9,7) festgestellt werden (p=0,092). Keine Unterschiede finden sich im Cross-over 3M-off zu 6M-on (p=0,476) sowie zwischen 6M-off und 6M-on (p=0,488).

Tabelle 7: HDRS-Werte bei Baseline und während der Cross-over-Phase

Patient	Baseline	3 M – on (rel)	3 M – off (rel)	6 M – on (rel)	6 M – off (rel)
1	9[I]	-	9 (0%)	9 (0%)	-
2	25	22 (-12%)	-	-	29 (+16%)
3	6	10 (+67%)	-	-	15 (+150%)
4	24	15 (-38%)	-	-	17 (-29%)
5	26	-	23 (-12%)	27 (-15%)	-
6	19	-	20 (+5%)	8 (-80%)	-
7	39	-	36 (-8%)	36 (+39%)	-
8	22	-	25 (+14%)	25 (+45%)	-
9	28	-	12 (-57%)	19 (-39%)	-
10	14	5 (-64%)	-	-	21 (+50%)
MW±SD[abs]	21,2±9,7	13,0±7,3	20,8±9,7[**]	20,7±10,9	20,5±6,2[*]
MW±SD[rel]	0%	-12%±56%	-10%±25%	-13%±27%	47%±76%

abs, die absoluten Werte betreffend; [I] hier wurde auf Grund fehlendem Baseline-Wert der 3-Monats-Wert für die Berechnungen herangezogen (Anmerkung: der Patient befand sich nach drei Monaten in der off-Phase); M, Monat; MW, Mittelwert; rel, die (mittlere) relative Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert; SD, Standardabweichung; * signifikanter Unterschied (p<0,1) zur 3M-on-Phase; ** tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur 3M-on-Phase.

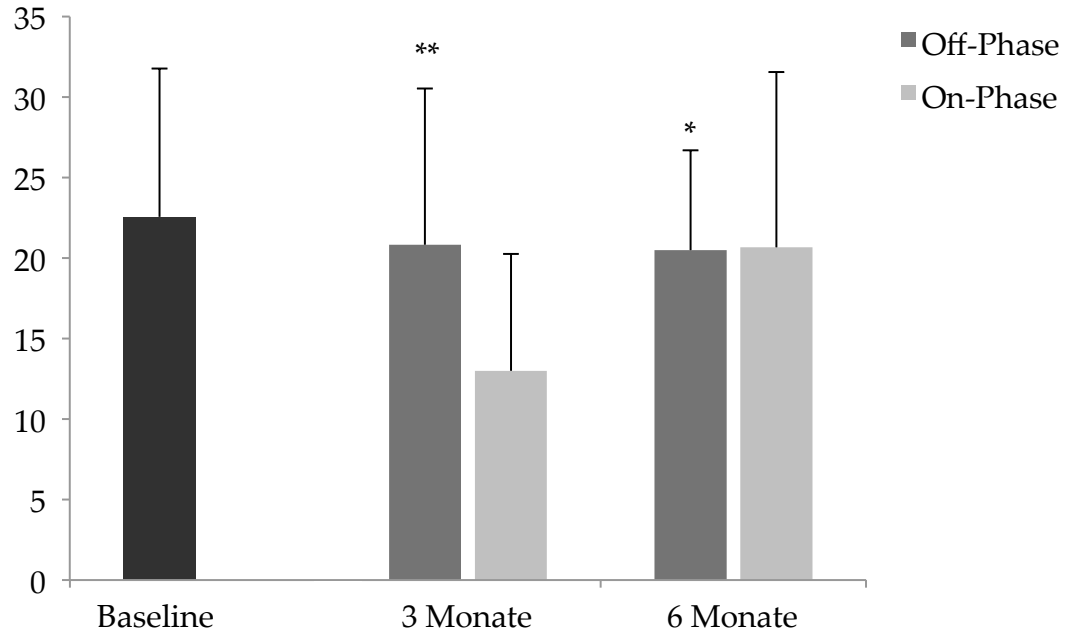

Abbildung 9: HDRS-Werte bei Baseline und nach 3 und 6 Monaten jeweils in der On- und Off-Phase; *, signifikanter Unterschied (p<0,05) zur 3M-on-Phase; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur 3M-on-Phase

5.2.2. Postoperative Langzeit-Beobachtung

Es folgt eine Analyse der Langzeit-Beobachtung der Depressionswerte sowie eine vergleichende Darstellung der Verläufe beider Scores.

Bis einschließlich 18 Monate postoperativ liegen von allen Patienten die BDI-Werte vor, nach 24 Monaten sind Daten von neun Patienten vorhanden, nach 36 Monaten von fünf.

Sämtliche BDI-Werte-Reihen sind normalverteilt. Bei allen postoperativen Beobachtungszeitpunkten zeigt sich ein im Mittel niedrigerer BDI-Wert als präoperativ (vgl. Tabelle 8), sodass von einer Besserung der depressiven Symptomatik auszugehen ist. Im Signifikanztest zeigt sich eine Tendenz zwischen Baseline und 18 M ($p=0,066$) sowie zwischen Baseline und 36 M postoperativ ($p=0,068$).

Weitere Tendenzen oder Signifikanzen bestehen nicht.

Tabelle 8: Absolute BDI-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24, 36 Monate postoperativ und relative Veränderung in Bezug auf die Baseline-Werte nach 12, 18, 24, 36 Monaten postoperativ

Patient	Baseline	12 M (rel)	18 M (rel)	24 M (rel)	36 M (rel)
1	9	9 (0%)	9 (0%)	7 (-22%)	2 (-78%)
2	34	29 (-15%)	33 (-3%)	32 (-6%)	-
3	7	3 (-57%)	2 (-71%)	0 (-100%)	-
4	29	11 (-62%)	11 (-62%)	23 (-21%)	10 (-66%)
5	39	22 (-44%)	29 (-26%)	16 (-59%)	-
6	20	4 (-80%)	2 (-90%)	5 (-75%)	10 (-50%)
7	31	34 (+10%)	30 (-3%)	38 (+23%)	-
8	29	48 (+66%)	43 (+48%)	44 (+52%)	32 (+10%)
9	31	18 (-42%)	21 (-32%)	32 (+3%)	-
10	21	29 (+38%)	20 (-5%)	-	19 (-10%)
$MW \pm SD^{abs}$	25±10,6	20,7±14,5	20±13,9**	21,9±15,7[a]	14,6±11,4[b,**]
$MW \pm SD^{rel}$	100%	-19%±47%	-24%±41%	-23%±48%[a]	-38%±38%[b]

[a] n = 9; [b] n = 5; abs, die absoluten Werte betreffend; BL, Baseline; M, Monat; N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; rel, die (mittleren) relativen Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert; SD, Standardabweichung; ** tendenzieller Unterschied ($p<0,07$) zur Baseline.

Die Mediane der postoperativen BDI-Datenreihen liegen allesamt unter dem der Baseline-Reihe (vgl. Abbildung 10). Die durchschnittliche relative Verminderung der Mediane lag bei -37%±20%.

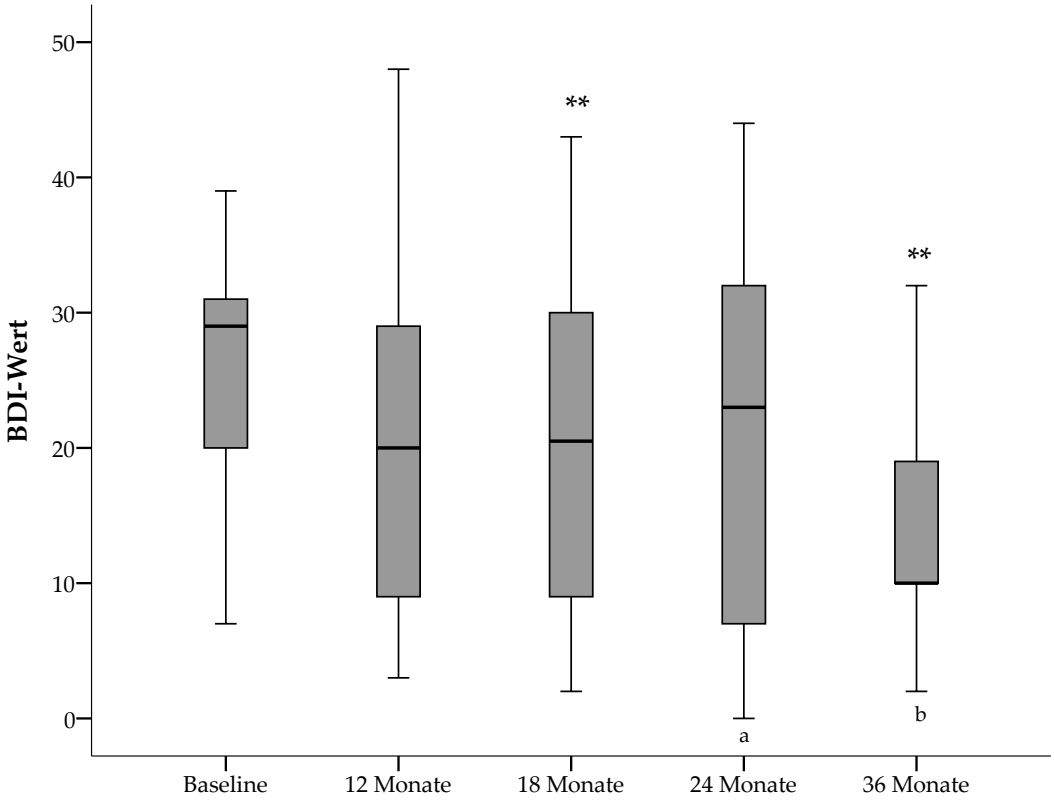

Abbildung 10: Absolute BDI-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline; a, n=9; b, n=5

Betrachtet man die HDRS-Werte, zeigt sich ein ähnliches Bild.
Bis einschließlich 12 Monate postoperativ liegen von allen Patienten die HDRS-Werte vor, nach 18 Monaten sind Daten von acht Patienten vorhanden, nach 36 Monaten von zwei. Sämtliche HDRS-Werte-Reihen sind normalverteilt. Bei allen postoperativen Beobachtungszeitpunkten zeigt sich ein im Mittel niedrigerer HDRS-Wert als präoperativ (vgl. Tabelle 9 und Abbildung 11). Die Baseline-Werte und die 18-Monats-Werte sind tendenziell verschieden (p=0,097). Die Mediane der postoperativen HDRS-Datenreihen liegen allesamt unter dem der Baseline-Reihe. Die durchschnittliche relative Verminderung der Mediane liegt bei -33%±17%.

Tabelle 9: Absolute HDRS-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24, 36 Monate postoperativ und relative Veränderung in Bezug auf die Baseline-Werte nach 12, 18, 24, 36 Monaten postoperativ

Patient	Baseline	12 M (rel)	18 M (rel)	24 M (rel)	36 M (rel)
1	(9)[I]	13 (+44% [I])	14 (+56%[I])	9 (0%[I])	5 (-44%[I])
2	25	31 (+24%)	-	27 (+8%)	-
3	6	5 (-17%)	4 (-33%)	1 (-83%)	-
4	24	9 (-63%)	9 (-63%)	25 (+4%)	16 (-33%)
5	26	15 (-42%)	14 (-46%)	18 (-31%)	-
6	19	5 (-74%)	3 (-84%)	16 (-16%)	-
7	39	31 (-21%)	21 (-46%)	21 (46%)	-
8	22	32 (+45%)	25 (+14%)	29 (+32%)	-
9	28	23 (-18%)	30 (+7%)	-	-
10	14	20 (+43%)	23 (+64%)	-	-
MW±SD[abs]	21,2±9,7	18,4±10,6	15,9±9,5 [a,**]	18,3±9,5 [b]	10,5±7,8[c]
MW±SD[rel]	100%	-8%±45%	-15%±52% [c]	-17%±36%[b]	-39%±8%[c]

[I] hier wurde auf Grund fehlendem Baseline-Wert der 3-Monats-Wert für die Berechnungen herangezogen (Anmerkung: der Patient befand sich nach drei Monaten in der off-Phase),, [a] N = 9; [b] n = 8; [c] n= 2; abs, die absoluten Werte betreffend; BL, Baseline; M, Monat; N, Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; rel, die (mittleren) relativen Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert; SD, Standardabweichung; ** tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline.

Im Folgenden wird der absolute Verlauf der BDI- und HDRS-Werte zwischen Baseline und 18 Monate postoperativ genauer untersucht. Abgesehen eines Patienten, der sowohl eine Zunahme des BDI-Scores (+48%) als auch des HDRS-Scores (+14%) zeigt, fallen die BDI-Werte der übrigen Patienten um durchschnittlich -32%±34% ab (vgl. Abbildung 12). Im gepaarten T-Test zeigt sich eine Tendenz für die Abnahme der 18-Monats-Werte postoperativ (p=0,066). Ein signifikanter Unterschied (p<0,02) lässt sich feststellen, sofern der Non-Responder (Patient 8) bei der Analyse nicht berücksichtigt wird. Auch beim Verlauf der HRDS-Werte bei Baseline und 18 Monaten nach Operation lässt sich die Tendenz feststellen, dass die 18-Monats-Werte (15,9±9,5) kleiner sind als die Baseline-Werte (22,6±9,2, p=0,097). Bei fünf Patienten fallen die HRDS-Werte (-54%±20%), bei vier Patienten steigen sie an (+35%±29%).

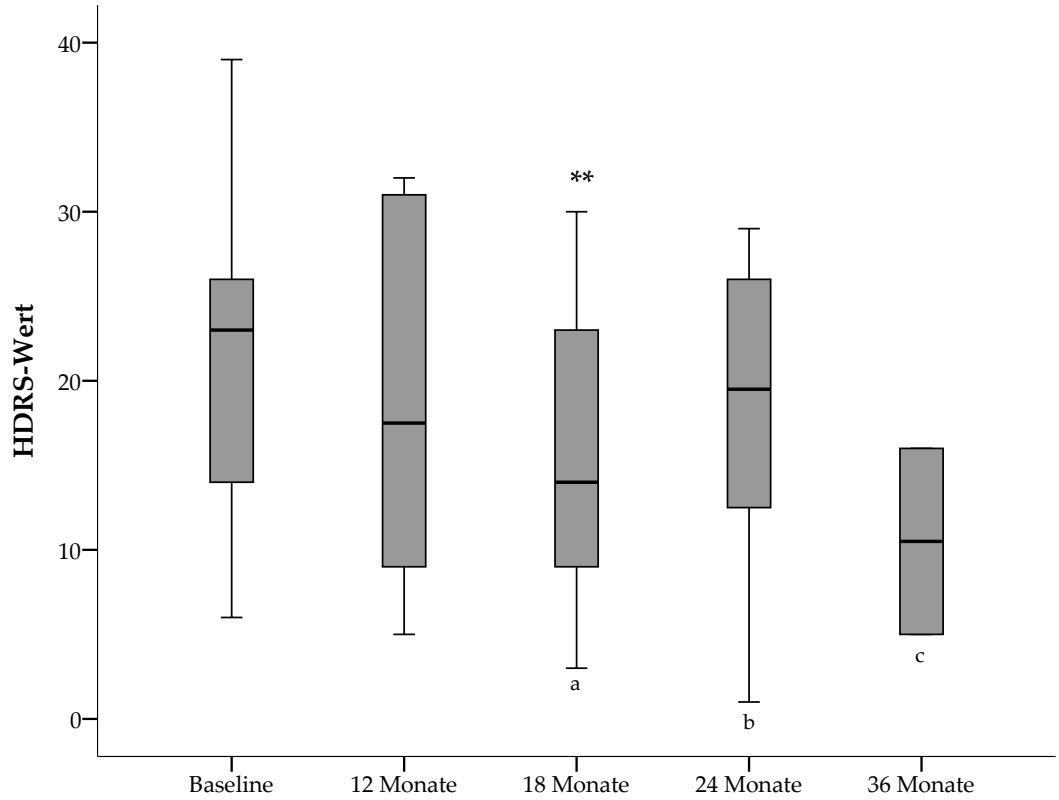

Abbildung 11: Absolute HDRS-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten, **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zum Baseline-Wert; a, n=9; b, n=8; c, n=2

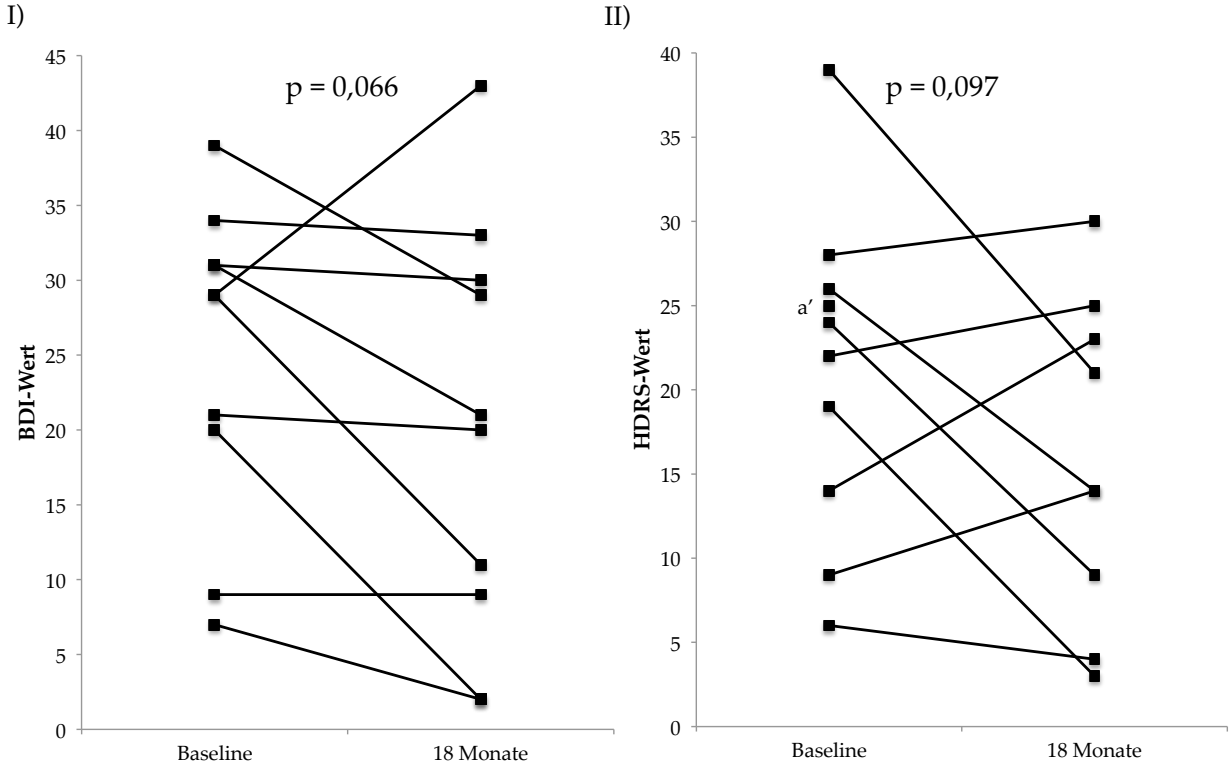

Abbildung 12: I) absolute BDI-Werte und II) HDRS-Werte der 10 Probanden bei Baseline und nach 24 Monaten, jede Gerade entspricht einem Patienten; a', bei diesem Patienten fehlt der 18 Monate HDRS-Wert

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Werte und deren prozentualen Veränderung im weiteren Versuchsverlauf (vgl. Abbildung 13), fällt auf, dass die Werte mit Ausnahme des 24-Monate-BDI-Wertes kontinuierlich fallen, sodass das Minimum und damit die geringste Ausprägung der depressiven Symptomatik jeweils nach 36 Monaten zu finden ist. Zwischen dem BDI-Baseline-Werten und den BDI-18-Monatswerten besteht ein tendenzieller Abfall (p=0,067). Die Standardabweichungen der Mittelwerte betragen zwischen 38% und 48%.

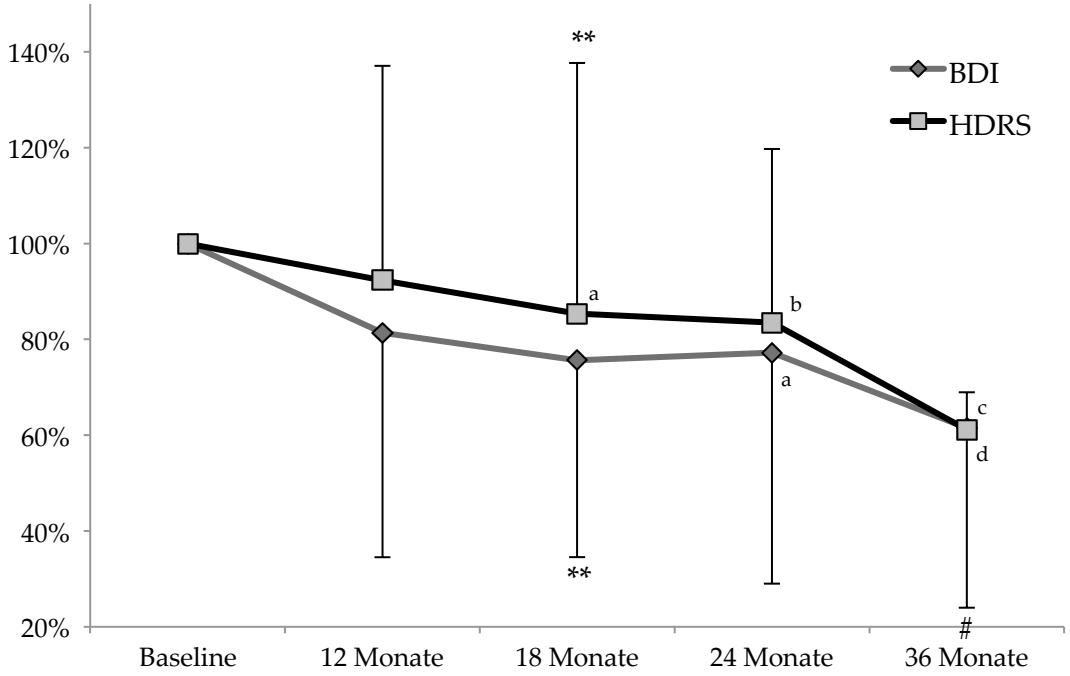

Abbildung 13. Relativer Verlauf der BDI- und HDRS-Werte im Beobachtungszeitraum, 100%=Baseline; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline; n=10; a, n=9; b, n=8; c, n=5; d, n=2

In Abbildung 14 sind die Schweregrade der Depression nach den Definitionen von BDI und HDRS (vgl. Abschnitt 4.1) bei Baseline und beim zuletzt erhobenen postoperativen Zeitpunkt gegenübergestellt. Nach der BDI-Auswertung kann bei vier Patienten ein niedrigerer Grad der Depression erreicht werden. Bei sechs Patienten bleibt die Schwere der Depression unverändert.

Nach der HDRS-Bewertung verringert sich bei fünf Patienten der Schwergrad der Depression, bei zwei steigt er um eine Stufe und bei drei Patienten bleib er unverändert.

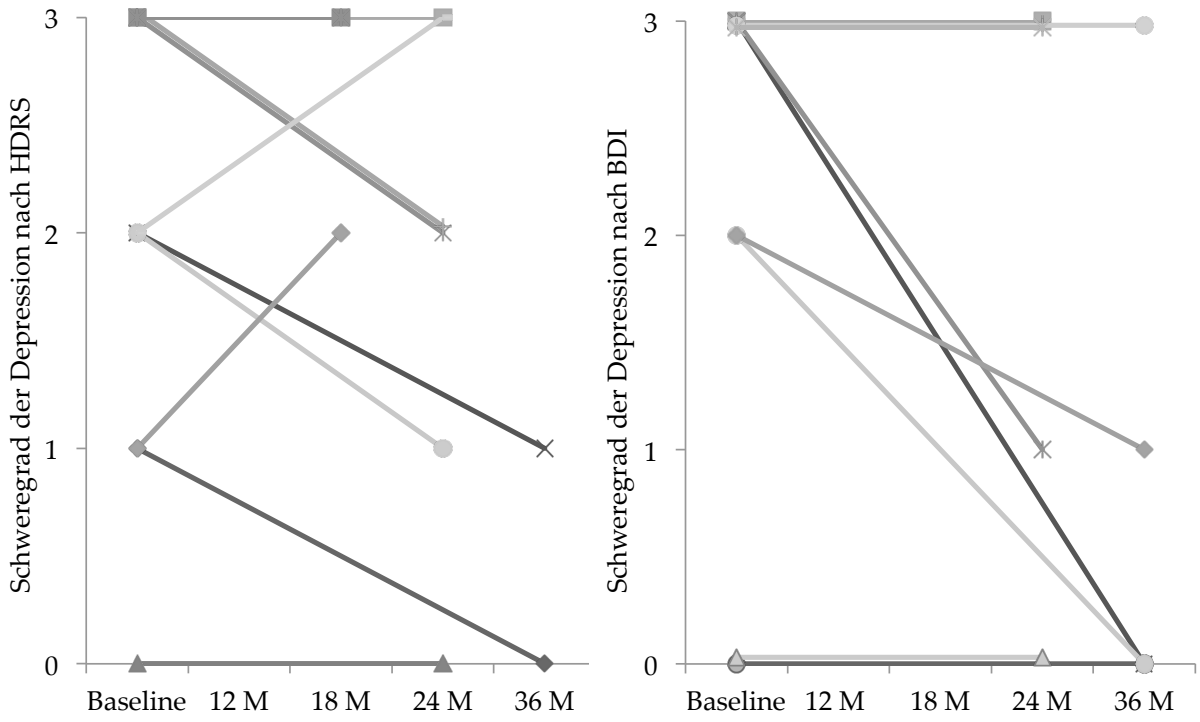

Abbildung 14. Schweregrad der Depression beim zuletzt erhobenen postoperativen BDI- und HDRS-Wert im Vergleich zum Baseline-Schweregrad
M, Monate nach Operation; 0, keine Depression; 1, leichte Depression; 2, mittlere Depression; 3, schwere Depression

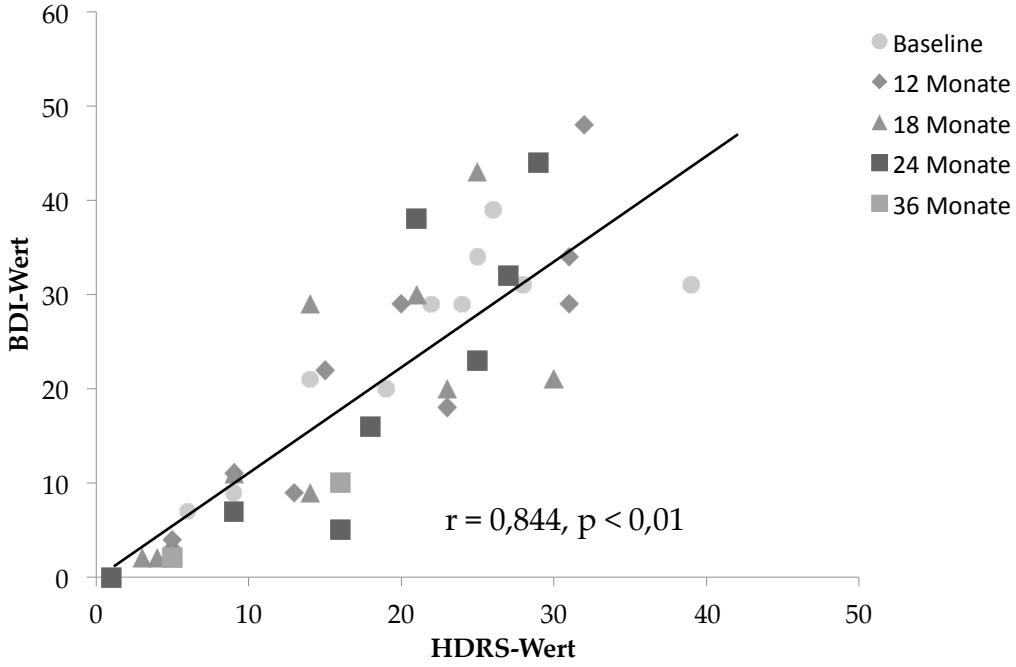

Abbildung 15. Korrelation der BDI- und HDRS-Werte (zur Auswertung wurden die Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten herangezogen), n=39

Es zeigt sich eine starke Korrelation zwischen BDI und HDRS-Werten (vgl. Abbildung 15). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Selbst- und Fremdwahrnehmung der verbesserten depressiven Symptomatik gut übereinstimmen und untermauert die Verbesserung.

5.3. Sekundäre Outcome-Parameter

Im Folgenden werden Lebensqualität und Beeinträchtigungen durch die Krankheit, Zwangssymptomatik, Angstsymptome sowie die Kognition am Beispiel der Aufmerksamkeit der Patienten bei Baseline und im Beobachtungszeitraum dargestellt.

5.3.1. Lebensqualität und Beeinträchtigung durch Krankheit

Mithilfe des Modularen Systems zur Lebensqualität (MSLQ), ein Selbstbeurteilungsinstrument, wird die Lebensqualität zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten ermittelt.

Der MSLQ-Mittelwert bei Baseline beträgt 33,2±15,8. Die zuletzt erhobenen MSLQ-Werte (n=5, 24-Monatswert; n=2, 36-Monatswert – Anmerkung: zu den zwei vorhandenen 24-Monatswerten sowie zu den drei weiteren 36-Monateswerten liegen keine Baseline-Daten vor) sind mit einer Ausnahme allesamt größer (bis zu +110%) als die zugehörigen Baseline-Werte (n=7). Während des Beobachtungszeitraumes steigen sämtliche Mittelwerte an. Die mittlere relative Zunahme der Werte liegt zwischen +1% (18 M) und +38% (36 M) (vgl. Tabelle 10). Die Verlaufskurve der Absolut-Werte steigt nahezu kontinuierlich an, sodass der höchste Wert nach 36 Monaten erreicht wird (47,2±18,7, vgl. Abbildung 16). Bei der Auswertung der MSLQ-Werte zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den 12- und 36-Monatswerten ($p<0,002$) sowie eine Tendenz zwischen den 18- und 36-Monatswerten ($p<0,1$). Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass die Lebensqualität kontinuierlich zugenommen hat.

Tabelle 10: SCL-90- und MSLQ-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten

	Baseline	12 M	18 M	24 M	36 M
MSLQ:	n=7	n=10	n=10	n=7	n=5
MW±SD^{abs}	33,2±15,8	36,8±22,4	35,8±22,8	42,5±23,0	47,2±18,7**
MW±SD^{rel}	100%	+12%±45%	+1%±63%	+23%±67%	+38%±33%
SCL-90:	n=7	n=10	n=9	n=6	n=5
MW±SD^{abs}	1,45±0,60	1,37±0,80	1,13±0,7**	0,82±0,68*	0,80±0,45**
MW±SD^{rel}	100%	-12%±42%	-26%±47%	-46%±36%	-34%±31%

Abs, absoluter Wert; rel, (mittlere) relative Veränderung zum Baseline-Wert; M, Monat; n = Anzahl der Daten; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung, *, signifikanter Unterschied (p<0,05) zur Baseline, **, signifikanter Unterschied (p<0,05) 12-Monats-Wert.

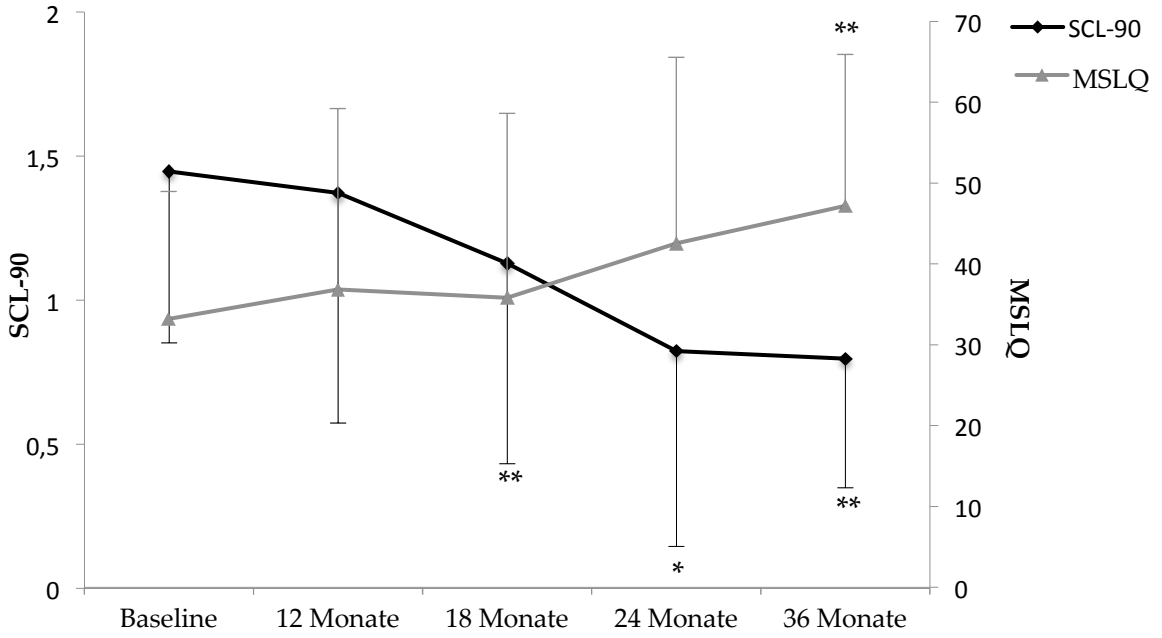

Abbildung 16. Absoluter Verlauf der SCL-90- und MSLQ-Werte im Beobachtungszeitraum; *, signifikanter Unterschied (p<0,01) zur Baseline; **, signifikanter Unterschied (p<0,03) zum 12-Monats-Wert

Mit Hilfe der Symptom-Checkliste (SCL-90-R), ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome innerhalb der letzten sieben Tage, konnten GSI-Werte, hier SCL-90-Werte, ermittelt werden. Die GSI-Werte präsentieren die durchschnittliche psychische Belastung. Der Mittelwert bei Baseline (1,39±0,60) liegt deutlich über dem Referenzbereich (0,24 - 0,40) einer Kontrollgruppe aus einer Stichprobe (n=1006) gesunder Männer und Frauen verschiedener Bildungsschichten (Franke - 1995). Wäh-

rend des Beobachtungszeitraumes nimmt die mittlere relative Abnahme bezogen auf die Baseline Werte zwischen -12% und -46% an (vgl. Tabelle 10). Die Verlaufskurve fällt kontinuierlich, sodass der tiefste Wert nach 36 Monaten angenommen wird (0,80±0,45, vgl. Abbildung 16). Ein signifikanter Unterschied zur Baseline findet sich bei den 24-Monatswerten ($p<0,02$) sowie zwischen dem 12- zum 18- und 36-Monatswerten ($p<0,05$). Tendenzielle Unterschiede können zwischen dem 12- zum 24- und zwischen dem 24- zum 36-Monatswerten ermittelt werden. Dies bedeutet, dass die Beeinträchtigung durch psychische Belastung kontinuierlich abgenommen hat.

5.3.2. Zwangssymptomatik

Bei allen Patienten ist nach der Bewertung der Y-BOCS-Werte präoperativ eine klinisch ausgeprägte Symptomatik in Denk- und Handlungszwängen (Y-BOCS-Wert > 15) festzustellen (vgl. Abschnitt 4.1). Abgesehen eines 12-Monatswertes (Baseline: 31; 12 Monate: 33) sind alle postoperativ erhobenen Y-BOCS-Werte kleiner als der zugehörige Baseline-Wert. Bei zwei der Patienten fiel der letzte postoperativ erhobene (31,2±6,2 Monate) Y-BOCS-Wert um mehr als 50%, bei fünf Patienten beträgt er 50-90% des Baseline-Wertes und bei drei Patienten, deren Zwangssymptomatik sich nahezu nicht verbessert hat, liegt er zwischen 90-97%. Zwei zuletzt erhobene postoperative Werte liegen unterhalb von 16 (Cut-off-Wert bei gleichzeitigem Vorliegen von Denk- und Handlungszwängen). Einer dieser beiden Werte liegt unterhalb von zehn (Cut-off-Wert bei ausschließlichem Vorliegen von Denk- oder Handlungszwängen).

Tabelle 11: Y-BOCS-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 35 Monaten

	Baseline	12 M	18 M	24 M	36 M
Anzahl	n=10	n=10	n=9	n=9	n=6
MW±SD^{abs}	33,9±4,3	27,8±7,8*	25,2±8,8*	25,8±7,9*	25,5±10,0*
MW±SD^{rel}	100%	-19%±18%	-25%±23%	-24%±21%	-28%±24%

Abs, absoluter Wert; rel, mittlere relative Veränderung von der Baseline; M, Monat; n = Anzahl der Daten; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; *, signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zur Baseline.

Bei der Untersuchung der Y-BOCS-Mittelwerte reicht die mittlere relative Abnahme zur Baseline von -19% bis -28% (vgl. Tabelle 11). Diese Abnahme im Verlauf war bei allen postoperativen Werten signifikant (p<0,01). Die Abnahme wird nach zwölf Monaten festgestellt, fällt noch einmal leicht um durchschnittlich 2,5 Punkte nach 18 Monaten und bleibt im weiteren Verlauf nahezu konstant.

Im Folgenden werden die Y-BOCS-Werte mit den Depressionswerten verglichen. Eine positive lineare Korrelation (r=0,710, p<0,01) kann zwischen den Zwangswerten und den zugehörigen BDI-Werten unabhängig vom Versuchszeitpunkt gezeigt werden (vgl. Abbildung 17).

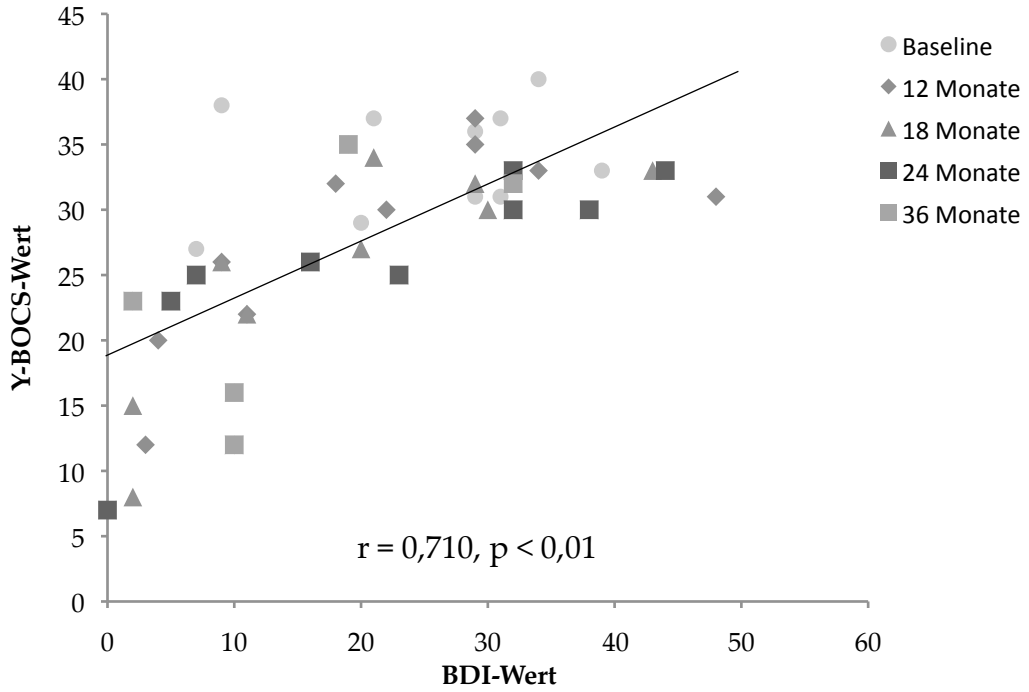

Abbildung 17. Korrelation der BDI- und Y-BOCS-Werte (zur Auswertung wurden die Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten herangezogen), n=43

Eine positive lineare Korrelation (r=0,685, p<0,01) kann auch zwischen den Zwangswerten und den zugehörigen HDRS-Werten festgestellt werden (vgl. Abbildung 18). Das bedeutet, dass beispielsweise höhere Depressionswerte mit höheren Zwangswerten einhergehen.

Sowohl in Abbildung 17 als auch in Abbildung 18 finden sich Baseline-Werte, veranschaulicht durch Kreise, eher im oberen äußeren Quadranten, also bei hohen Depressions- und Zwangswerten. Je später die postoperativen Datenpunkte erhoben

werden, finden sich die entsprechenden Symbole näher des Ursprungs. In der Zusammenschau geht ein späterer Beobachtungszeitpunkt mit niedrigeren Zwangs- und Depressionswerten einher, ein früherer Beobachtungszeitpunkt bringt jeweils höhere Werte hervor (vgl. Abschnitt 5.2).

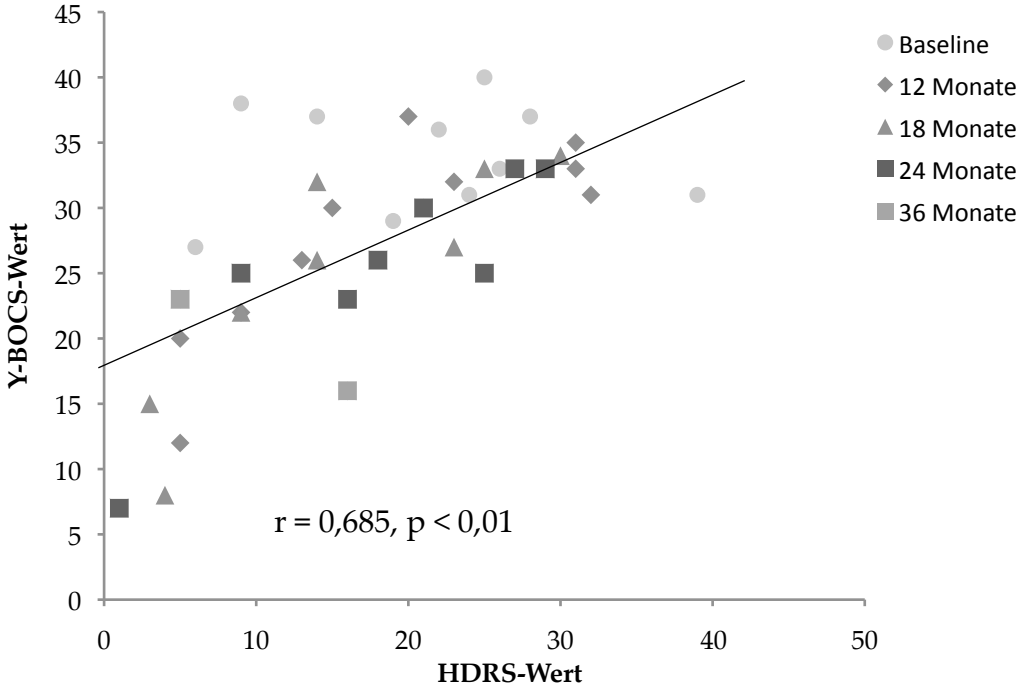

Abbildung 18. Korrelation der HDRS- und Y-BOCS-Werte (zur Auswertung wurden die Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten herangezogen), n=39

5.3.3. Angstsymptomatik

In allen untersuchten Scores zur Bestimmung der Angstsymptomatik konnten signifikante Unterschiede gefunden werden. Die Baseline-Werte der State-Trait Angstinventare, X1 (n=8) und X2 (n=10), deuten mit Ausnahme eines Wertes (STAI X1: 41) bei allen Patienten auf eine klinisch relevante Angstintensität zu Beginn der Untersuchung hin (>50 Punkte, siehe Abschnitt 4.4.8). Nach den jeweils letzten erfassten postoperativen STAI X1-Werten weisen noch fünf von acht Patienten, nach den STAI X2-Werten vier von zehn Patienten eine klinisch relevante Angstintensität auf.

Bei der Auswertung des HARS-Scores (siehe Abschnitt 4.4.7) werden bei Baseline fünf Patienten mit schwerer, zwei mit moderater, einer mit einer milden und ein

Patient ohne Angststörung (n=9) ermittelt. Der jeweils letzte postoperative Wert der neun Patienten ergibt bei drei Patienten keine, bei einem Patienten eine milde, bei zwei Patienten moderate und bei drei Patienten eine schwere Angststörung. Alle postoperativen Mittelwerte sind kleiner als der Baseline-Mittelwert. Das bedeutet, dass der durchschnittliche Angstwert zu jedem Untersuchungszeitpunkt gegenüber dem Baseline-Mittelwert sinkt. Die mittlere relative Veränderung der Angstscores bezogen auf die Baseline reicht von -14% bis zu -53% (zur detaillierten Darstellung der Ergebnisse siehe Tabelle 12). Beim HARS-Score kann eine signifikante Abweichung der 12-Monats- und 24-Monatswerte zur Baseline gefunden werden ($p<0,02$). Die postoperativen Mittelwerte des STAI X1-Scores sind mit Ausnahme des 36 Monatswert signifikant kleiner als der Baseline-Wert ($p<0,01$). Alle postoperativen Mittelwerte des STAI X2-Scores zeigen eine signifikante ($p<0,01$) oder tendenzielle (36-Monatswert, $p<0,1$) Abweichung vom Baseline-Mittelwert. Ferner besteht eine signifikante Verringerung ($p<0,05$) vom 12- zum 18-Monatsmittelwert.

Tabelle 12: Mittlere absolute und relative HARS-, STAI X1- und STAI X2-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten

	Baseline	12 M	18 M	24 M	36 M
HARS:	n=9	n=9	n=7	n=6	
MW±SD^{abs}	24,2±7,2	17,2±10,2*	19,6±9,4	10,7±9,6*	
MW±SD^{rel}	100%	-28%±27%	-14%±48%	-53%±37%	
STAI X1:	n=8	n=9	n=9	n=8	n=6
MW±SD^{abs}	63,4±7,6	51,1±13,9*	46,9±12,1*	51,6±17,0*	54,3±12,5
MW±SD^{rel}	100%	-22%±18%	-31%±11%	-18%±18%	-14%±18%
STAI X2:	n=10	n=10	n=10	n=8	n=4
MW±SD^{abs}	63,1±10,0	50,2±14,1*	45,0±11,7*	48,4±17,8*	52,3±15,2**
MW±SD^{rel}	100%	-22%±15%	-29%±13%	-25%±21%	-23%±22%

Abs, absoluter Wert; rel, mittlere relative Veränderung von der Baseline; M, Monat; n = Anzahl der Patienten; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; *, signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zur Baseline; **, tendenzieller Unterschied ($p<0,1$) zur Baseline.

5.3.4. Aufmerksamkeit

In den beiden Kategorien des Aufmerksamkeitstests (*Continuous Performance Test*, im Folgenden CPT) werden mit Hilfe dargebotener Symbole (CPT SFN) und dargebotener Zahlen (CPT 4FN) verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeit überprüft. Patienten werden zufällige Zahlen- (CPT 4FN) und Symbolkombinationen (CPT SFN), die sie wiedererkennen müssen, dargeboten. Die Trefferquote gilt als ein Maß der Aufmerksamkeit. Verglichen mit den Referenzwerten von gesunden Probanden (Pukrop et al. - 2007, Pukrop et al. - 2006) haben acht Patienten nach dem CPT 4 FN-Test unterdurchschnittliche, einer durchschnittliche und ein Patient überdurchschnittliche Leistungen (n=10). Bei der Aufmerksamkeitstestung durch Symbole haben sechs Personen unterdurchschnittliche, drei Personen durchschnittliche und eine Person überdurchschnittliche Werte (n=10). Von allen Patienten, bei denen Messwerte vorliegen (n=9), ist der Ausgangswert im CPT 4FN-Test bei Baseline geringer als der zuletzt erhobene Aufmerksamkeitswert, was für eine Zunahme der Aufmerksamkeit spricht. Nach dem CPT SFN-Test (n=9) erzielen sechs Patienten einen höheren Endwert. Im Mittel reicht die Steigerung der Aufmerksamkeit im Beobachtungszeitraum von +10% bis +120% (vgl. Tabelle 13). Eine signifikante Zunahme gegenüber dem Baseline-Mittelwert kann in beiden Tests nach 12 und 36 Monaten gezeigt werden. Im CPT 4FN-Test kann darüberhinaus eine signifikante Zunahme gegenüber der Baseline nach 18 Monaten ($p<0,05$) und eine tendenzielle Zunahme nach 24 Monaten ($p<0,1$) gezeigt werden.

Tabelle 13: CPT SFN und 4FN-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten

	Baseline	12 M	18 M	24 M	36 M
CPT 4FN:	n=10	n=8	n=6	n=4	n=4
MW±SD^{abs}	0,94±0,59	1,55±0,92*	1,82±0,93*	1,63±1,11**	1,19±0,55*
MW±SD^{rel}	100%	+78%±65%	+124%±98%	+96%±122%	+120%±107%
CPT SFN:	n=10	n=8	n=6	n=4	n=4
MW±SD^{abs}	1,37±0,67	1,80±0,78*	1,89±1,27	1,90±1,30	1,63±1,04*
MW±SD^{rel}	100%	+35%±31%	+34%±44%	+10%±86%	+52%±24%

Abs, absoluter Wert; rel, mittlere relative Veränderung von der Baseline; M, Monat; n = Anzahl der Daten; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; *, signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zur Baseline; **, tendenzieller Unterschied ($p<0,1$) zur Baseline.

5.3.5. Psychiatrische Pharmakotherapie

Die folgende Tabelle stellt die präoperative psychiatrische Medikation der Patienten der Medikation am Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums gegenüber.

Tabelle 14: Medikation bei Baseline und am jeweiligen letzten postoperativen Beobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die Substanzklasse sowie in Klammern der Wirkstoff.

Patient	Baseline	Postoperative Medikation
1	1 x SSRI (Sertralin) 1 x Neuroleptikum (Ziprasidon)	1 x Neuroleptikum (Olanzapin) (24 M)
2	Keine (seit 11.2003)	1 x Benzodiazepin (Diazepam) (24M)
3	1 x Anxiolytikum (Buspiron) 2 x TZA (Clomipramin, Doxepin) 1 x Neuroleptikum (Dipiperon)	1 x TZA (Doxepin) 1 x SNRI (Duloxetin) 1 x Neuroleptikum (Dipiperon) (24M)
4	1 x SNRI (Reboxetin) 2 x Anxiolytikum (Opipramol, Buspiron)	1 x Neuroleptikum (Quetiapin) 1 x SSRI (Sertralin) 1 x Benzodiazepin (Diazepam) 1 x AD (Mirtazapin) (24M)
5	1 x TZA (Clomipramin) 1 x Neuroleptikum (Flupentixol) 1 x Neuroleptikum (Chlorprothixen) 1 x Benzodiazepin (Carbamazepin)	1 x Benzodiazepin (Carbamazepin) 1 x TZA 1 x Neuroleptikum (24M)
6	2 x SSRI (Sertralin, Citalopram) 1 x AD (Mirtazapin)	Keine
7	1 x TZA (Clomipramin) 1 x Anxiolytikum (Lorazepam)	1 x TZA (Clomipramin) 1 x Anxiolytikum (Lorazepam) (24M)

8	1 x SSRI (Fluoxetin) Lithium	1 x SSRI (Fluoxetin) (24M)
9	1 x SSRI (Fluoxetin) Neuroleptikum (Quetiapin)	1 x SSRI (Fluoxetin) Neuroleptikum (Quetiapin) (24M)
10	1 x TZA (Clomipramin)	1 x SSRI (Fluoxetin) 1 x TZA (Clomipramin) 1 x Anxiolytikum (Opipramol)

AD, Antidepressivum; M, Monate nach Operation; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI, Selective Noradrenalin Reuptake Inhibitor; TZA, trizyklische AD.

Die durchschnittliche Anzahl der Psychopharmaka präoperativ beträgt 2,3±1,3, postoperativ 2,0±1,2. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Bei fünf Patienten ist die Anzahl der Psychopharmaka postoperativ verringert, bei zwei Patienten ist sie gleich und bei drei Patienten hat sie zugenommen. Sowohl prä- als auch postoperativ sind klassische Antidepressiva, Neuroleptika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Benzodiazepine/Anxiolytika etwa gleich häufig vertreten.

6. Diskussion

Dieses Kapitel gliedert sich in eine Methoden- und eine Ergebnisdiskussion. Im Methodenteil wird neben dem Design der Studie ein besonderes Augenmerk auf die Auswahl des Stimulationsortes gelegt. Die Ergebnisse werden in den aktuellen Stand der Forschung eingegliedert und erlauben Schlussfolgerungen im Hinblick auf eine Etablierung der THS als Therapieoption bei depressiven Störungen.

6.1. Methodendiskussion

6.1.1. Studiendesign

Die zehn Patienten, welche in dieser Studie betrachtet werden, werden aus einem Kollektiv von 16 Zwangspatienten ausgewählt, welche alle an einer chronischen, therapieresistenten Zwangsstörung erkrankt sind und anhand strenger Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen werden (s. 4.2.1). Die Tatsache, dass die Patienten primär aufgrund ihrer Zwangserkrankung der THS zugänglich gemacht werden, begründet einen Kritikpunkt der vorliegenden Arbeit. Diesem jedoch steht die strenge Patientenselektion anhand von Depressionswerten, Diagnoselisten und weiterer Anamnese gegenüber. Alle eingeschlossenen Patienten leiden ebenso an einer schweren Depression, welche in mehreren Regimen medikamentös, gesprächstherapeutisch und in einigen Fällen mit EKT therapiert wurde. Es bleibt zu klären, inwieweit die Unterscheidung der Depression in primäre und sekundäre, als Komorbidität auftretende, in der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse von Relevanz ist und damit die Vergleichbarkeit zu Studien mit primärer THS-Indikation einer Depression gegeben ist. Die Depression ist in ihrem ätiopathogenetischen Modell bis heute nicht umfassend verstanden (vgl. 2.1.2). Man geht jedoch von einer Interaktion zwischen genetischer Disposition, neurobiologischen Faktoren und Umwelteinflüssen aus. Äußere Faktoren wie Umweltfaktoren lassen die Depression stets als sekundär darstellen und könnten zum Beispiel eine Zwangser-

krankung sein. Zwangserkrankte haben mit einer Lebenszeitprävalenz von 66% ein erhöhtes Risiko, eine depressive Störung zu erleiden (Lochner et al. - 2010). Jedoch geht man nicht davon aus, dass eine Depression allein auf Grund einer vorbestehenden Zwangserkrankung entsteht (Besiroglu et al. - 2007). Es wird eine Korrelation der Schwere einer Zwangserkrankung mit der Schwere einer Depression beschrieben (Besiroglu et al. - 2007). Allgemein treten Depressionen in einem gravierenderen Maße, das heißt mit erhöhtem Schweregrad, vermehrter Chronizität, höherer Beeinträchtigung, schlechterem Therapieansprechen und erhöhter Suizidrate auf, sofern sie mit einer anderen psychischen Störung einhergehen (Ustun et al. - 2004). Eine im Verlauf diagnostizierte Zwangserkrankung kann sich klinisch primär durch depressive Symptome äußern (Stein et al. - 2012). Die Depression, als primäre Erkrankung oder sekundär auftretend, imponiert in ihrem klinischen Bild gleich und auch die therapeutischen Ansätze sind analog. Ebenso ähneln die Therapieoptionen der Depression und Zwangserkrankung. Beispielhaft sollen hier folgende genannt werden: zur medikamentösen Therapie bei Zwangsstörungen gelten SSRI auf Grund ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit als Mittel der ersten Wahl (Bandelow et al. - 2008). Ebenso zeigt das TZA Clomipramin bei Zwangserkrankungen gute Wirkung und wird Leitlinien-empfohlen eingesetzt (Stein et al. - 2007, Stein et al. - 2012). Die Psychotherapie als nichtmedikamentöser Ansatz spielt eine wichtige Rolle und erzielt als alleinige oder supportive Therapie ein gutes Outcome (Rummel-Kluge et al. - 2009). Therapieresistente, chronische Zwangsstörungen, zu denen etwa 10% zählen (Huff et al. - 2010), können ebenso wie die MDD neurochirurgischen Verfahren zugänglich gemacht werden. Dazu zählen die anteriore Capsulotomie und die anteriore Cingulotomie (Greenberg et al. - 2003). Studien zur THS bei OCD liefern positive Ergebnisse (vgl. 2.3.4). Dabei wurden als Stimulationsziele der NAc (Huff et al. - 2010), der vordere Schenkel der Capsula interna (Abelson et al. - 2005) und der Nucleus subthalamicus (Mallet et al. - 2008) gewählt. Die strenge Patientenselektion dieser Arbeit, Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Depression sowie die Ähnlichkeit der

Therapien und Pathophysiologie von OCD und MDD lassen einen Vergleich dieser Arbeit (Zwangserkrankung als primäre THS-Indikation) zu Studien mit THS primär bei Depression als sinnvoll erachten, gleichwohl eine Korrelation zwischen Depressions- und Zwangswerten besteht.
Der Hinweis darauf, dass die THS des NAc bei dem großen Patientenkollektiv OCD und MDD sinnvoll erscheinen könnte, lässt sich festhalten.

Die Anzahl der Patienten dieser Arbeit stellt mit zehn aktuell eine relativ große dar. Obwohl zehn Patienten keine fundierte statistische Analyse ermöglichen, erlaubt die Betrachtung der zehn Patienten neue Schlussfolgerungen und liefert neue Erkenntnisse im Rahmen dieses jungen Forschungsfeldes. Es bleibt festzuhalten, dass Studien mit größeren Fallzahlen folgen müssen. Anhand dieser könnte eine exaktere Analyse der Ergebnisse erfolgen und Faktoren, welche eine Response oder Remission bzw. das Nichtansprechen auf die Therapie beeinflussen eventuell identifiziert werden und so für kommende Operationen die Indikationen, ebenso wie Ein- und Ausschlusskriterien angepasst werden.

Die vorliegende Studie weist ein besonderes Design auf. Die Patienten unterliegen in den ersten sechs Monaten einem doppelblinden Design. Jeweils drei Monate werden die Elektroden an- (On) und ab- (Off) geschaltet. Dies ermöglicht eine differenziertere Betrachtung der Ergebnisse. Die untersuchten Patienten bei Mayberg und Schlaepfer et al. unterliegen ebenso einem doppelblinden Design (Mayberg et al. - 2005, Schlaepfer et al. - 2008), allerdings fehlt das Cross-over. Malone et al. (2009) berichtet lediglich von einer einfach verblindeten Phase für den Patienten während der Teststimulationen zur optimalen Parametereinstellung. Die über mehr als 30 Monate anhaltenden Verbesserungen im Fallbericht von Neimat et al. (2008) wurden nicht unter blinden Verhältnissen beobachtet. Ein möglicher Placebo-Effekt ist nicht ausgeschlossen, wird jedoch in diesem Fall nicht angenommen, da die Patientin als schwer therapieresistent galt und auch nach der Cingulotomie nur kurz

anhaltende Verbesserungen erkennen ließ. Ein Placebo-Effekt ist des Weiteren am stärksten ausgeprägt kurz nach der jeweiligen Intervention zu erwarten und müsste daraufhin wieder nachlassen. In der Publikation von Neimat et al. wird der Verlauf abweichend beschrieben.
Doppelblinde Phasen haben den Nachteil, dass sie auf Grund von nachlassendem Effekt bzw. Symptomverschlechterung abgebrochen werden mussten und so Limitationen in Bezug auf einen möglichen Placebo-Effekt nehmen. Dieses Problem wird zum Beispiel von Bewernick et al. (2010), Holtzheimer et al. (2012) und Denys et al. (2010) bei Patienten mit OCD beschrieben. Bezüglich eines möglichen Placebo-Effektes ist des Weiteren zu erwähnen, dass depressive Patienten generell in geringem Maße dazu neigen, einen Placebo-Effekt zu entwickeln (Carlat - 2012, Fava et al. - 2003). Dies gilbt vor allem für Patienten, welche an einer therapieresistenten Form der MDD leiden (Schatzberg et al. - 2000). Das Auftreten eines Placebo-Effektes wird somit als unwahrscheinlich eingeschätzt und durch das vorliegende Studiendesign kontrolliert.

Diese Arbeit stellt mit einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten neben wenigen weiteren eine Langzeitbeobachtung der THS bei MDD dar. So berichten Bewernick et al. (2010) von fünf Patienten bis vier Jahre nach dem operativen Eingriff, Holtzheimer et al. (2012) beobachteten einen Zeitraum von 14 bis 67 Monaten und Malone et al. (2009) von im Mittel 37,4 Monaten. Demgegenüber stehen die Studien von Mayberg et al. (2005) mit einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten postoperationem, Puigdemont et al. (2011) von zwölf Monaten (Puigdemont et al. - 2011), Schlaepfer et al. (2005) mit etwas über sechs Monaten und Schlaepfer et al. (2013) mit bis zu 33 Wochen. Diese Arbeit zeigt somit in Bezug auf den Langzeitverlauf, über welchen bei der THS im Rahmen psychischer Erkrankungen generell wenig bekannt ist, einen bedeutenden Schritt. Die Follow-Up Untersuchungen in dieser Studie werden nach drei, sechs, zwölf, 18, 24 und 36 Monaten durchgeführt.

Dies entspricht, zumindest bis nach zwei Jahren, einer relativ engmaschigen Beobachtung und erlaubt eine Beurteilung über die Konstanz der gemessenen Werte.

Die Depressionswerte werden anhand des HDRS und des BDI ermittelt. Dies stellt eine gute Vergleichbarkeit zu anderen Studien her, da in allen aktuell verfügbaren Studien mindestens der HRDS-Wert zur Beschreibung der depressiven Symptomatik herangezogen wurde. HDRS und BDI sind die gebräuchlichsten Messskalen zur Diagnostik depressiver Störungen (Kuhner et al. - 2007, Zitman et al. - 1990).

Ein limitierender Faktor dieser Studie stellt die Tatsache dar, dass Patienten sich teilweise nicht wie geplant den angesetzten Follow-Up Untersuchungen unterziehen sowie die Tatsache, dass verschiedene Untersucher Fremd-Scores erhoben.

6.1.2. Wahl des Stimulationsortes

In den verfügbaren Studien zur THS bei MDD werden bis heute sechs verschiedene Stimulationsorte beschrieben: SCG, NAc, MVB sowie der VC/VS. Lediglich jeweils ein Fallbericht ist zu finden zur Stimulation des ITP und der LHb.
Das am häufigsten beschriebene Ziel ist der SCG, welchem eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Depression zugesprochen wird (Hasler et al. - 2011, Mayberg - 2009, Price et al. - 2012). Der SCG hat weitreichende Verbindungen zum orbitofrontalen Kortex, Striatum, Amygdala, Hypothalamus und dem Hirnstamm. Alle beschriebenen Stimulationsorte sind in neuronalen Netzwerken miteinander verknüpft (Krishnan et al. - 2010, Nestler et al. - 2006). Der NAc wird in dieser Studie als Stimulationsziel ausgewählt, basierend auf Erkenntnissen zu Zwangserkrankungen. Bei der Zwangsstörung geht man von einer Dysfunktion bzw. -regulation in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Bahnen aus, die den OMPFC, den NCa und den dorsomedialen Thalamus mit einschließen (Kuhn et al. - 2010). Funktionelle Bildgebung zeigt bei Patienten mit OCD einen erhöhten regionalen Blutfluss im orbitofrontalen und anterioren cingulären Kortex und im NCa. Durch Symptom-

provokation lässt sich die Aktivität der genannten Strukturen anheben, ein Abfall ist zu erkennen nach Besserung der Symptomatik bzw. erfolgreicher Therapie (Greenberg et al. - 2010b, Nicola - 2007). Auch bei der depressiven Störung ist ätiopathogenetisch der NAc eine bedeutende Schaltstelle. Gemäss Schlaepfer et al. (2008) ist der NAc als Stimulationsort bei depressiven Patienten aufgrund folgender drei Aspekte geeignet: (1) Der NAc ist bedeutender Bestandteil des sogenannten Belohnungssystems. (2) Der NAc fungiert als „*motivation gateway*" zwischen dem für Emotionen verantwortlichen sogenannten limbischen System und Strukturen motorischer Aktivität. (3) Die Stimulation des NAc kann durch die Vernetzung dieser Struktur mit einer Vielzahl von weiteren Gehirnregionen modulierenden Einfluss auf weitere wichtige Systeme nehmen (siehe Abschnitt 2.2). Dies wird untermauert durch die Ergebnisse von PET-Untersuchungen durch Schlaepfer et al. (2008) bei depressiven Patienten unter THS, in denen eine Verringerung des Metabolismus im ventromedialen und ventrolateralen PFC, dem dorsalen NCa sowie dem Thalamus parallel zur Besserung des klinischen Bildes festzustellen ist. In den oben genannten Strukturen können auch in weiteren Studien ein veränderter Metabolismus bei depressiven Patienten festgestellt werden (Drevets - 2000a, Greicius et al. - 2007, Mayberg et al. - 2005). In der Studie von Schlaepfer et al. (2013) wird erstmals das MVB bilateral stimuliert, welches zu rascher einsetzenden Verbesserungen mit im Mittel besseren Werten als in anderen Studien führte. Die Patientenzahl ist mit sieben eher gering und die Verlaufsuntersuchungen werden bis maximal 33 Wochen durchgeführt, sodass keine allgemeine Aussage getroffen werden kann. Jedoch ist möglich, dass das MVB als bedeutende Verbindungsstelle innerhalb des Belohnungssystems sich nach weiteren Studien als erfolgreicher Stimulationsort bestätigen lassen könnte. Auffallend ist weiter in der Studie von Schlaepfer et al. (2013), dass die Patienten eine weitaus geringere Stimulationsamplitude (im Mittel 2,86 mA) zum Erreichen der klinischen Verbesserung benötigen als in bisherigen Studien berichtet. Dies könnte für eine höhere Sensibilität des MVB sprechen.

Nach Zusammenschau der aktuellen Forschungsergebnisse erscheint der NAc als geeigneter Stimulationsort, wobei eine definitive Antwort auf die Frage nach dem optimalen Stimulationsort nicht möglich scheint.

Bei der Ergebnisdiskussion muss berücksichtig werden, dass in der vorliegenden Arbeit alle Patienten eine unilaterale Stimulation erhalten, da die beidseitige Stimulation des NAc bei OCD keinen zusätzlichen Effekt zeigt (Sturm et al. - 2003), gleichwohl die Mehrzahl der bisher operierten depressiven Patienten eine beidseitige Stimulation erhält.

6.2. Ergebnisdiskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen positive Werte und lassen sich in den aktuellen Stand der Literatur eingliedern. Eine Analyse folgt in diesem Kapitel, wobei sich die Gliederung an der des Ergebnisteils orientiert. So folgt zunächst eine kurze Diskussion des Patientenkollektivs, im Anschluss erfolgt die Diskussion der Depressionswerte und der sekundären Outcome-Parameter.

6.2.1. Patientendaten

Diese Arbeit fasst zehn Patienten mit einer MDD in die Untersuchung ein. Die Männer sind in der Untersuchungsgruppe der Depressiven mit 40% leicht überrepräsentiert, da Frauen doppelt so häufig wie Männer erkranken (s. Abschnitt 2.1.1). Das Alter zum Stimulationszeitpunkt beträgt im Durchschnitt 38±5,3 Jahre und ist damit geringer als in THS-Depressions-Studien wie beispielsweise von Kennedy et al. (2011) (47,4±10,4 Jahre) oder Malone et al. (2008) (46,3±10,7 Jahre). Dies könnte daran liegen, dass die THS-Indikation in dieser Arbeit durch die Zwangserkrankung gestellt wird und bei über 50% der Zwangserkrankten die Erstmanifestation zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erfolgt (Kessler et al. - 2005), wohingegen bei der Depression vor allem die Altersgruppe der 50- bis 60-Jährigen betroffen ist

(Busch et al. - 2011). Dies zeigt sich beispielsweise in einer THS-Zwangspatienten-Studie von Denys et al. (2010), bei der das Operationsalter bei 42,6±11,4 Jahren liegt. Drei der zehn untersuchten Patienten sind verheiratet, zwei geschieden und fünf ledig. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes waren 2011 42% der Einwohner Deutschlands ledig, 42% verheiratet und 15% geschieden[2]. Die Rate an Geschiedenen und Ledigen in dieser Arbeit verglichen mit der Gesamtbevölkerung ist erhöht, vor allem, wenn man bedenkt, dass in den Prozentzahlen des Statistischen Bundesamtes alle Altersgruppen eingeschlossen werden (0-15 Jahre: etwa 10 Millionen, 15-25 Jahre: 9 Millionen, >25 Jahre: etwa 63 Millionen), sodass der Anteil der Ledigen in einer vergleichbaren Altersgruppe der Normalbevölkerung als geringer einzuschätzen ist. Die erhöhte Rate könnte auf interpersonelle Probleme hindeuten. Kourus et al. beschreiben eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und dem häufigeren Auftreten interpersoneller Probleme im Sinne konfliktreicher Partner- und Freundschaften (Kouros et al. - 2008), was zu einer erhöhten Rate führen könnte.

Alle Schulabschlüsse (Haupt-, Real- und Hochschule) sind vertreten, was für eine heterogene Zusammensetzung der Bildungsschichten des Patientenkollektivs spricht.

Bei 80% der untersuchten Patienten liegen, abgesehen von Zwangsstörungen zusätzliche psychiatrische Komorbiditäten wie Dysthymien, PS und Suchterkrankungen vor (s. Abschnitt 5.1). Dieses spiegelt Angaben der Literatur wider, nach denen depressive Störungen in bis zu 85% psychische Komorbiditäten aufweisen (Jacobi et al. - 2004). Das Vorliegen dieser korreliert zum einen mit einem erhöhten Schweregrad der Depression (Goldney et al. - 2000, McGuffin et al. - 2003, Ustun et al. - 2004), welches infolgedessen ein weiterer Hinweis auf schwer depressive Patienten in dem vorliegenden Patientenkollektiv ist, zum anderen könnten diese Komorbiditäten Einfluss auf das Outcome nehmen.

[2] Quelle: Statistisches Bundesamt, auf https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/AltersgruppenFamilienstand.html, 30.08.2013, 15:00.

6.2.2. Depressionswerte

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung der Depressionswerte (HDRS, BDI) im Cross-over- und Langzeitverlauf der zehn, aufgrund einer schweren, therapieresistenten Zwangsstörung stimulierten Patienten. Da diese Arbeit den Schwerpunkt auf der depressiven Symptomatik setzt, wird sie überwiegend mit den Studien zur THS bei depressiven Patienten verglichen.

6.2.2.1. Postoperative Cross-over Phase

Während der doppelblinden Cross-over-Phase innerhalb der ersten sechs Monate zeigt sich ein Therapieerfolg in Form von Verbesserungen während den On-Phasen wie auch Verschlechterungen während den Off-Phasen.

Die Baseline-Werte liegen bei 25,0±10,6 (BDI) bzw. 21±9,7 (HDRS). Bezüglich des BDI entspricht dieser Wert in etwa dem Baseline-Wert von Lozano et al. (2008) mit 27,5±9,2. Auffallend ist, dass Holtzheimer et al. einen deutlich höheren Baseline-Mittelwert mit geringerer Standardabweichung bei 38,4±2,1 (Holtzheimer et al. - 2012) aufweist, was darauf hindeutet, dass der Schweregrad der Patienten in dieser Arbeit geringer ist. Demgegenüber steht der mittlere HDRS-Wert, welcher von allen weiteren Studien gebraucht wird, und in der gleichen Größenordnung (21,3 – 24,4 (Holtzheimer et al. - 2012, Kennedy et al. - 2011, Lozano et al. - 2008, Mayberg et al. - 2005, Puidgemont et al. - 2011)) liegt, wie der hier ermittelte. Die beiden Ausnahmen Bewernick et al. (2009) und Malone et al. (2008) weisen einen im Gegensatz dazu relativ hohen Baseline-HDRS mit 32,5±5,3 und 33,1±5,5 auf, gebrauchen jedoch einen HDRS mit mehr Items.

Bei Betrachtung der BDI-Werte im Cross-over können tendenzielle Unterschiede ($p<0,1$) zwischen 3M-on und Baseline, Baseline und 3M-off sowie 6M-off und 3M-on festgestellt werden, was sowohl für eine Verbesserung der depressiven Symptomatik durch THS als auch für eine Verschlechterung ohne THS spricht. Bei Betrachtung der HDRS-Werte zeigen sich ein signifikanter Unterschied zwischen 3M-

on und 6M-off sowie ein tendenzieller Unterschied zwischen 3M-on und 3M-off. Unterschiede zur Baseline sind statistisch nicht zu finden.
Die teilweise nicht signifikanten Ergebnisse könnten durch eine hohe Standardabweichung mit statistisch gesehen relativ kleiner Anzahl an Patienten miterklärt werden.
Nach drei Monaten der Stimulation bei den vier Patienten in der On-Phase ist der mittlere BDI-Wert von 25,0±10,6 auf 14,5±12,3 gesunken. Der prozentuelle Abfall des mittleren HDRS-Wert beträgt -38% und ist geringfügig weniger als der prozentuelle Abfall des mittleren HDRS-Wert bei Malone et al. (2008) mit -50%.
Die Patienten der Off-Gruppe zeigen nach drei Monaten annähernd gleiche Depressionswerte wie der zugehörige Baseline-Wert. Nach drei Monaten wird die Konfiguration beider Gruppen getauscht. Sechs Monate nach Baseline ist der 6M-off-Wert (BDI und HDRS) nicht signifikant oder tendenziell verschieden zur Baseline, wohl aber um etwa +30% (BDI) und signifikant um +58% (HDRS) höher als der zugehörige 3M-on-Wert. Das bedeutet, dass durch das Ausschalten der THS eine Zunahme der depressiven Symptomatik festzustellen ist (Vergleiche zu anderen Studien mit Cross-over siehe unten). Deskriptiv zeigt sich zwischen Baseline-BDI und 6M-off-Wert zwar eine Abnahme um -24%, diese könnte in Anbetracht des nahezu konstanten HDRS-Wertes (6M-off vs. Baseline) durch eine Art Placebo-Effekt im Self-Rating beim BDI erklärt werden (möglicher Rater-Fehler). Eine weitere Erklärung ist, dass die Effekte der THS möglicherweise zum Teil nach Stimulationsstop anhalten. Der 6M-on-Wert zeigt keine tendenziellen Unterschiede und ist deskriptiv sowohl beim BDI als auch HDRS in der gleichen Größenordnung wie der zugehörige Baseline-Wert. Somit entsprechen deskriptiv und in der Zusammenschau von BDI und HDRS, weitgehend auch statistisch überprüft, die Ergebnisse mit Ausnahme des 6M-On-Wertes, eines theoretischen Cross-over-Designs mit erfolgreicher Therapie. Vier der sechs Patientin in der 6M-On-Phase zeigen einen Abfall der HDRS-Werte. Die zwei Patienten (Patient 7 und 8), die keinen Abfall, sogar eine Zunahme der Depressionswerte zeigen, und somit den hohen Mittelwert bei 6M-

On erklären, zählen zu der aus drei Patienten mit schwerer Depression bestehenden Gruppe, deren Schweregrad der Depression sich auch nach THS im Langzeitverlauf nicht veränderte (s. Abbildung 14). Sie sind Non-Responder.

Die Ergebnisse der doppelblinden Phase bestätigen teilweise vorangegangene Forschungsergebnisse. Bei Jimenez et al. (2005) zeigt ein Fallbericht einer depressiven, therapieresistenten Patientin, dass sich während der doppelblinden Off-Phase von 12 Monaten Fluktuationen der depressiven Symptomatik einstellen. Nach 8 Monaten der Stimulation wird die Patientin (doppelblind) in eine 12-monatige Off-Phase überführt. Die HDRS-Werte fallen postoperationem schon nach einer Woche und sind im Verlauf der achtmonatigen Stimulation zwischen zwei und acht, wohingegen die präoperativen Werte zwischen 33 und 42 lagen. Nachdem nach acht Monaten die Stimulation ausgeschaltet wird (doppelblinde Off-Phase), zeigen sich während der durchgeführten Kontrollen Fluktuationen der Werte. Diese verschwinden, nachdem nach 20 Monaten postoperationem die Stimulation erneut eingeschaltet wird. Dass auch die in dieser Arbeit untersuchten Patienten einer Fluktuation in der Off-Phase unterliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, gleichwohl die HDRS-Werte in der 6-Off-Phase nicht von der Baseline abweichen, obwohl dies in der 3-On-Phase der Fall ist, welches eher für die Wirksamkeit der Stimulation bzw. den Verlust der Wirksamkeit durch fehlende Stimulation spricht als für eine Fluktuation. Andererseits war in dieser Arbeit die Off-Phase im Vergleich zu Jimenez et al. relativ kurz (3 vs. 12 Monate). Auch in der Studie von Schlaepfer et al. (2008) finden sich Hinweise für die Wirksamkeit der THS. Schlaepfer et al. (2008) untersuchen die kurzfristige Reaktion auf eine Veränderung der Stimulation bei drei therapieresistent depressiven Patienten, welche schon eine Woche nach bilateraler Sondenimplantation im NAc einen Abfall der $HDRS_{24}$-Werte zeigen. Bei allen Patienten hatte ein Beenden der Stimulation einen kurzfristigen (Wochen) Anstieg der Depressionswerte zur Folge (vgl. Abbildung 7). Bei zwei der drei Patienten muss die geplante vierwöchige Off-Phase sogar vorzeitig sistiert werden, da die Depressionswerte stark ansteigen. Ferner spricht die Tatsache, dass die klinischen Ergebnisse durch

PET-Aufnahmen untermauert werden für einen akuten Effekt der THS. Möglicherweise bedarf es jedoch zur langanhaltenden Besserung eine Neuorganisation zerebraler Schaltkreise. Auch die Tatsache, dass einige Patienten eine Änderung der Medikation erhalten, mildert die alleinige Beurteilung der Wirkung der THS. Möglicherweise haben neue Medikationen einen Einfluss auf die veränderte Symptomatik. Jedoch ist eher davon auszugehen, dass schwer depressive Patienten eine derart aggressive Besserung nicht durch weitere konservative Therapie erreichen (Dunner et al. - 2006). Zusammenfassend reiht sich die in dieser Arbeit erhobene mittelfristige (3 Monate) Betrachtung gut in die in der Literatur erhobenen Werte zur kurz- (einige Wochen) und längerfristigen (12 Monate) Reaktionen der Depression auf On-/Off-Phasen der THS ein und gibt weitere Hinweise für die Wirksamkeit der THS zur Behandlung einer depressiven Symptomatik.

Obgleich in der vorliegenden Arbeit keine Depressionswerte wenige Tage postoperativ erhoben werden, sei auf die unmittelbar postoperativ auftretende Verbesserung der Stimmungslage, wie sie zum Beispiel von (Torres et al. - 2013) beschrieben wird, hingewiesen. In weiteren Studien an Parkinson- und Depressionspatienten wird ebenso von einer verbesserten Symptomatik postoperativ berichtet, während sich die Stimulation noch in der Off-Phase befand. Die Ursache dieses Effektes ist nicht geklärt, wobei ein mikroläsioneller Effekt diskutiert wird (Mann et al. - 2009), Jimenez et al. - 2005). Dieser wird von einer aktuellen tierexperimentellen Studie unterstützt, in der nach Gabe von antiinflammatorischen Substanzen nach Operation diese Verbesserung gemildert wird (Perez-Caballero et al. - 2014).

6.2.2.2. Postoperative Langzeit-Beobachtung

Die Beobachtung der zehn Patienten im Langzeitverlauf nach THS des rechtsseitigen NAc zeigt im Durchschnitt zu allen Beobachtungszeitpunkten einen Abfall der BDI- und HDRS-Werte, welche mit einer Milderung der depressiven Symptomatik gleichzusetzten ist. Es fällt auf, dass mit Ausnahme der Patienten 7, 8 und 10 alle

Patienten im Vergleich eine stete Besserung der Werte zeigen. Keiner der verbliebenen sieben nimmt zu einem der vier folgenden Follow-Up-Untersuchungen einen gleichen oder gar höheren Wert an.

Abbildung 14 liefert einen Überblick über den jeweiligen Schweregrad der Depression bei Baseline im Vergleich zum letzten Follow-Up-Zeitpunkt. Keiner der zehn Patienten erfährt während des Zeitraums eine Verschlechterung des Schweregrades anhand des BDI, bei Betrachtung des HDRS zeigen zwei Patienten einen Abfall um einen Schweregrad. Dies ist im Überblick ein sehr gutes Outcome für depressive Störungen. Auffallend ist, dass die sechs Patienten, welche anhand des BDI keine Änderung zeigen, entweder eine schwere Depression oder keine Depression aufwiesen. In letzterem Fall kann in dieser Kategorisierung keine Besserung erzielt werden. Die Patienten, welche weder anhand des BDI noch des HDRS die erwünschte Besserung im Verlauf zeigen, lassen keine Auffälligkeiten oder Gemeinsamkeiten erkennen, die das fehlende Ansprechen erklären könnte. Die Patienten 2, 5, 7 und 8 zeigen während der doppelblinden Phase keine Response, die Patienten 7, 8 und 10 im Langzeitverlauf. Die allgemeine Responserate der BDI-Werte, definiert als 50%ige Reduktion im Vergleich zum Ausgangs-Wert, liegt nach zwölf Monaten bei 30%, nach 18 Monaten bei 40%, nach 24 Monaten bei 33% und zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung bei 50% (im Durchschnitt 30 Monate, 24-36 Monate). In klinischer Remission befinden sich nach zwölf Monaten 20%, nach 18 Monaten 20%, nach 24 Monaten 33,3% (n=9) und nach 36 Monaten 20% (n=5). Hier sei erwähnt, dass eine signifikante Korrelation zwischen BDI und HDRS-Werten festzustellen war, was für die Erhebung und Auswahl der Daten spricht, sodass die Response- und Remissionsraten des HDRS nicht einzeln aufgeführt werden. Die in dieser Studie ermittelten Response-/Remissionsraten sind weitgehend (mit Ausnahme von Holtzheimer et al. – 2012 und Schlaepfer et al. – 2013, s.u.) vergleichbar mit anderen Studienergebnissen mit Depression-Indikation der THS (Bewernick et al. - 2010, Kennedy et al. - 2011, Lozano et al. - 2008, Malone et al. - 2009, Mayberg et al. - 2005, Puigdemont et al. - 2011), vergleiche hierzu Ta-

belle 3. Bei Kennedy et al. (2011) findet sich eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik am Ende des Beobachtungszeitraumes (im Mittel nach 42,1 Monaten) im Gegensatz zu den Baseline-Werten. Auch Malone et al. (2008) berichten von einer deutlichen Symptombesserung mit einem Abfall des Baseline-MADRS-Wertes von 34,7 auf 16 nach drei Monaten, welche bis zur letzten Follow-Up-Untersuchung (im Mittel nach 37,4 Monaten, Zeitraum 14 – 67 Monate) anhält. In den Fallstudien von Jimenez et al. (2005) und Sartorius et al. (2010) mit je einer therapieresistent depressiven Patientin ist die Patientin jeweils nach acht bzw. etwa zwölf Monaten in Remission. Die Patientin von Neimat et al. (2008) zeigt nach beidseitiger Stimulation des SCG eine anhaltende Verbesserung der depressiven Stimmungslage über den gesamten Beobachtungszeitraum von 30 Monaten. Dies ist ein sehr erfreuliches Ergebnis, vor dem Hintergrund, dass der positive Effekt einer vorangegangene bilateralen Cingulotomie lediglich einen Monat anhielt (Neimat et al. - 2008).

Weder in Bezug auf das Geschlecht (w: 3, m: 2) noch das Alter bei Operation, Komorbiditäten oder demographische Daten zeigen die Responder bzw. Non-Responder in der vorliegenden Arbeit Gemeinsamkeiten. Bei Bewernick et al (2010) können ebenso keine signifikanten demographischen Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt werden. Auffallend ist jedoch, dass mehr Männer als Frauen nicht respondieren (Bewernick et al. - 2010).

Die Studie von Holtzheimer et al. liefert neben der Studie von Schlaepfer et al. (2013) eine erheblich höhere Responserate von 92% bei der letzten Follow-Up-Untersuchung und eine Remissionsrate von 58%, wobei hier die Zeitspanne postoperationem stark variiert (14 - 67 Monaten). Diese Gruppe schließt ebenso bipolar depressive Patienten mit ein, wobei sich kein Unterschied im Outcome im Vergleich mit MDD-Patienten feststellen lassen (Holzheimer et al. - 2012). Mehrere Punkte könnten für die hohe Responserate verantwortlich gemacht werden. Generell beschreiben Holtzheimer et al. weniger psychiatrische Komorbiditäten in ihrem Patientenkollektiv mit lediglich zwei Binge-Eating-Störungen und einer Panikstörung

in der Anamnese sowie einer aktuellen, jedoch klinisch nicht signifikanten Angststörung. Kein Patient wies eine Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV auf. Im Gegensatz dazu leiden 80% der Patienten der vorliegenden Arbeit mindestens an einer weiteren psychiatrische Komorbidität (neben der Zwangserkrankung), sodass dies ein Hinweis darauf sein könnte, dass das Vorliegen weniger psychiatrische Komorbiditäten ein Prädiktor für ein besseres Outcome ist. Möglicherweise ist das bessere Outcome von Holtzheimer et al. (2012) auch auf engmaschigere klinische Kontrollen zurückzuführen. Die Patienten werden alle ein bis zwei Wochen innerhalb der 24 Wochen verlaufsbeobachtet, sodass ein zusätzlicher psychologischer Effekt möglich wäre. Auffallend ist weiter, dass in der Studie das Stimulationssystem Libra von St. Jude Medical Neuromodulation und kein System von Medtronic, wie in den meisten anderen Studien implantiert wird. Möglicherweise deutet dieses Ergebnis weiter auch auf eine Überlegenheit der bilateralen Stimulation des SCG hin. Bei Schlaepfer et al. (2013) kommt es zu einer Responserate von 86% und einer Remissionsrate von 57% nach einem Beobachtungszeitraum von zwölf bis 33 Wochen. In dieser Studie muss bedacht werden, dass das Patientenkollektiv mit sieben eher klein ausfällt und der Beobachtungszeitraum im Gegensatz zu anderen Studien ebenso eher kurz ist. Die guten Ergebnisse sind möglicherweise auf den Stimulationsort, das MVB, zurückzuführen. Schlaepfer et al. wählen diesen als entscheidende Struktur innerhalb des Belohnungssystem, welches Verbindungen zu wichtigen Kerngebieten aufweist.

Auch bei depressiven Patienten, deren Indikation zur THS eine Zwangsstörung darstellt, sind diese positiven Veränderungen nachweisbar. Aouizerate et al. (2006) zeigen in einem Case Report bei einem OCD-Patienten mit MDD als Komorbidität nach sechsmonatiger Stimulation des NCa eine Besserung der depressiven Symptomatik bis hin zur Remission. Bei den 16 OCD-Patienten von Denys et al. (2011) verringert sich der HDRS-Wert um etwa 50%. Bei vier weiteren Patienten mit schwerer OCD und Stimulation des NCa liegt der mittlere HDRS-Wert bei 21±4,8,

sinkt nach drei Monaten auf 9,3±3,9 und liegt nach 24 Monaten auf 7,0±1,4 (Roh et al. - 2012), was einer langfristigen Reduktion um etwa 66% entspricht.

Wenngleich die kurzfristigen Effekte der THS auf die Depressionswerte in einigen Studien gezeigt werden kann, suggeriert der Verlauf der steigenden Responserate im Langzeitverlauf in dieser Arbeit, dass es eine langfristige Response geben könnte. Diese These wird von den Daten von Kennedy et al. (2011) nicht unterstützt, in der eine relativ konstante Responserate von 50 bis 70% bei einem Beobachtungszeitraum von bis zu sechs Jahren gezeigt wird.

Der sehr erfreuliche, langanhaltende Effekt der THS in dieser, wie auch in anderen veröffentlichten Studien ist für als therapieresistent eingestufte Patienten untypisch. So zeigen therapieresistente, depressive Patienten während der Standardtherapie, inklusive adäquater Medikation, EKT und Psychotherapie eine Responserate von 11,6% nach einem Jahr und 18,4% nach zwei Jahren (Dunner et al. - 2006). Die hier und in der Literatur erhobenen Werte übertreffen diese Therapieerfolge. Erwähnenswert ist, dass vor allem Patienten mit langer Krankheitsgeschichte und multipler Therapieregimes in der Anamnese ein hohes Risiko haben, während einer Remissionsphase einen Rückfall zu erleiden. So ist die Rückfallquote bei Patienten mit mindestens drei depressiven Episoden 90% (Rush et al. - 2006). Je höher die Anzahl der therapeutischen Ansätze in der Anamnese ist, desto mehr Patienten erkranken an einer weiteren depressiven Episode. Nach konventioneller Therapie erfolgt ein Rückfall im Mittel nach sechs Monaten (Rush et al. - 2006). Da die ermittelten Ergebnisse der THS bislang deutlich weniger Rückfälle zeigen, ist dies ein weiterer Hinweis, dass vor allem schwer betroffene bzw. therapieresistente, depressive Patienten von einer THS profitieren könnten.
Zusammenfassend scheinen die positiven Effekte der THS über einen langen Zeitraum, mindestens drei Jahre anzuhalten, was durch oben beschriebene Studien ebenfalls bestätigt werden konnte. Man kann davon ausgehen, dass die beschriebe-

nen positiven Effekte auf die THS zurückzuführen sind. Hirnstrukturen könnten aufgrund dynamischer Veränderungen in weitreichenden Neuronenverbänden längerfristige Veränderungen zeigen (s. Abschnitt 2.3.2). Dies würde zum einen weiteren Aufschluss über die Funktionsweise der THS geben, zum anderen auch untermauern, dass eine depressive Störung mit manifesten Strukturveränderungen des ZNS einhergeht.

6.2.3. Sekundäre Outcome-Parameter

Als sekundäre Outcomeparameter werden in dieser Arbeit die Lebensqualität, die Zwangssymptomatik, die Angstsymptomatik, die Aufmerksamkeit und die psychiatrische Medikation analysiert und in den Kontext der aktuellen Studienlage eingebettet. Es können Verbesserungen in allen weiteren Skalen und Scores gefunden werden, was auf einen positiven Einfluss durch die THS hindeutet könnte.

6.2.3.1. Lebensqualität und Beeinträchtigung durch die Krankheit

Die Lebensqualität wird in dieser Arbeit anhand des MSLQ und die Beeinträchtigung durch die Krankheit mit Hilfe des SCL-90-Scores gemessen. Die postoperativen Mittelwerte sind zu allen Zeitpunkten höher als bei Baseline, zum Teil liegen signifikante Unterschiede vor. Keine Studie zur THS bei Depression gebraucht den MSLQ, vielmehr werden indirekte Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Sinne eines funktionelles Outcomes gemessen (vgl. Abschnitt 6.2.3.4).
Die SCL-90-Werte geben, verglichen mit einer Kontrollgruppe, mit deutlich erhöhten Werten bei Baseline Hinweise auf eine starke subjektive Beeinträchtigung durch die Krankheit. Postoperativ sinken diese Werte, ebenso mit zum Teil signifikanten Verbesserungen, sodass von einer geringeren psychischen Beeinträchtigung auszugehen ist. Ähnliche Ergebnisse finden sich in Vergleichsstudien. Bewernick et al. (2010) gebrauchen als indirekten Parameter die Liste angenehmer Aktivitäten nach Hautzinger, nach welcher es zu einer Zunahme der Aktivitäten bei allen Patienten postoperativ kommt. Non-Responder zeigen einen nahezu konstant geringen Anstieg, wohingegen Responder, beginnend bei Monat drei postoperationem einen im

gesamtem Beobachtungszeitraum konstanten Anstieg zeigen. Bezüglich des SCL-90 kommt es ebenso zu einer positiven Veränderung mit einem mittleren Wert von 98,1 nach zwölf Monaten im Vergleich zur Baseline mit 125,9, jedoch zeigen sich diese Veränderungen bereits nach dem ersten Monat postoperativ mit 98,6 und bleiben anschließend annähernd stabil. Holtzheimer at al. (2012) beschreiben die Werte der GAF, welche als Fremdratingverfahren Auskunft über das allgemeine Funktionsniveau einer Person gibt. Es wird lediglich der Zeitraum der letzten sieben Tage betrachtet. Dies muss in der Beurteilung bedacht werden. Die Werte steigen von 33.9±1.7 bei Baseline (starke Beeinträchtigung in mehreren Bereichen) auf 60.8±4.2 nach 24 Wochen (mäßig ausgeprägte Störung) und auf 78.7±4.1 nach zwei Jahren (maximal leichte Beeinträchtigung) der Stimulation an. Bei Malone et al. (2008) zeigt sich bei den fünfzehn therapierefraktär depressiven Patienten eine starke Beeinträchtigung, definiert durch die GAF. Nach drei Monaten verbessert sich der mittlere GAF-Wert um 35% und ist nach einem Jahr in etwa ebenso hoch. Beim letzten Follow-Up (23,5±14,9 Monate) kann eine weitere Steigerung auf 177% des Baseline-Mittelwertes festgestellt werden. Diese stetig zunehmenden Verbesserungen können auch in dieser Arbeit beobachtet werden (vgl. Abbildung 16).

6.2.3.2. Zwangssymptome

Die zehn Patienten, welche primär aufgrund ihrer schweren Zwangserkrankung einer THS unterzogen werden, zeigen nach Auswertung der Zwangsskala Y-BOCS bei allen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zum Baseline-Wert (33,9±4,3) eine signifikante Reduktion der Mittelwerte mit einer prozentualen Reduktion zwischen -19% bis – 28%. In der Literatur finden sich einige erfolgsversprechende Ergebnisse zur THS bei Zwangsstörungen (Kuhn et al., 2010). Beispielhaft seien hier drei genannt. Denys et al. (2010) untersuchen 16 Zwangspatienten. Diese zeigen nach 21 Monaten der bilateralen Stimulation des NAc eine Reduktion des Y-BOCS von 33,7 auf 16,2 (52%). (Jimenez-Ponce et al. - 2009) können bei fünf Zwangspatienten nach 12 Monaten der bilateralen Stimulation des IPT eine Reduktion von 35

auf 17,8 Punkte zeigen (49%). Greenberg et al (2006) zeigen eine vergleichbar große Reduktion des YBOCS bei ihren 10 Patienten nach 36 Monaten nach beidseitiger Stimulation des VS von 34,6 auf 22,3 Punkte (36%). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine beidseitige Stimulation des NAc eine Verbesserung der Zwangssymptomatik verglichen mit der hier vorliegenden unilateralen bringen könnte, obgleich in der Literatur eine einseitige Stimulation bei OCD als maximal effektiv beschrieben wird (Sturm et al. – 2003). Auch scheint der NAc ein geeigneterer Stimulationsort zu sein als der IPT.

Es zeigen sich gute lineare Korrelationen zwischen sowohl der BDI-Werte wie auch der HDRS-Werte mit den Y-BOCS-Werten. Folglich ist von einer Beeinflussung der Depressions- und der Zwangssymptomatik gegenseitig auszugehen. Bei Zunahme der Zwangswerte nehmen ebenso die Depressionswerte zu und andersherum. Auch Besiroglu et al. (2007) berichten von einer signifikanten Korrelation zwischen der Depression und dem Schweregrad von Zwangsgedanken, aber keiner Korrelation zum Schweregrad der Zwangshandlungen. Anhand dieser Daten kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit welche Symptomatik die jeweils andere beeinflusst bzw. ob, und wenn ja, welche Erkrankung sich primär verändert und die jeweils andere positiv beeinflusst. Die gute Korrelation ist unabhängig vom Untersuchungszeitraum, sodass davon auszugehen ist, dass der zeitliche Ablauf der Verbesserung sowohl bei Zwängen wie auch Depressionen annähernd analog abläuft. Der stimulierte NAc wird in beiden Pathophysiologien inbegriffen und zu beiden Erkrankungen gibt die Literatur positive Ergebnisse nach Stimulation des NAc. Die Tatsache, dass die Veränderungen der Y-BOCS-Verläufe ohne Ausnahme signifikant sind, im Gegensatz zu den Depressionswerten, könnte dafür sprechen, dass die Stimulation besser auf die Zwangssymptomatik anspricht. Möglicherweise sprechen jedoch beide Erkrankungen gleich gut auf die Stimulation an, nur der NAc ist geeigneter für die Stimulation von Zwangspatienten. Möglich ist auch, dass ein besserer Effekt der Stimulation auf depressive Symptome erreicht werden kann bei beidseitiger Stimulation des NAc. Wie bereits oben erwähnt,

scheint eine beidseitige Stimulation bei Zwangserkrankten gemäß Sturm et al. (2003) keinen zusätzlichen Effekt zu bringen.

6.2.3.3. Angstsymptome

In allen untersuchten Scores (HARS, STAI X1, STAI X2) zur Bestimmung der Angstsymptomatik können signifikante Verbesserungen der Angstsymptomatik gefunden werden, was für einen positiven stimmungsrelevanten Effekt der THS auf eine Angstsymptomatik spricht. Diese Ergebnisse können auch in anderen Studien gezeigt werden (Bewernick et al. - 2010, Denys et al. - 2010, Goodman et al. - 2010, Schlaepfer et al. - 2013).

Während zu Beginn der Untersuchung nach STAI X2 alle Patienten eine klinisch relevante Angststörung aufweisen, sind es beim jeweils letzten erfassten postoperativen Zeitpunkt (28±7 Monate) nur noch vier Patienten. Einen klaren Unterschied zwischen der Angst als zeit- und situationsabhängigen Zustand (STAI X1) und der Angst als Eigenschaft des Individuums (STAI X2) findet sich nicht, wobei die Angst als Zustand möglicherweise bedingt durch die akute Erhebung während der Konsultation erhöht sein könnte, dies gilt vor allem für die präoperative Erhebung. Auffallend ist, dass die Einstufung in klinische Schweregrade nach STAI X1 und 2 (Baseline: alle klinisch relevante Angststörung; letzte Follow-Up-Untersuchung: vier Patienten mit klinisch relevanter Angststörung) bessere Ergebnisse liefert als die Einstufung nach HARS (Baseline: vier schwere, zwei mit moderate, eine milde, eine ohne Angststörung; letzte Follow-Up-Untersuchung: drei keine, eine milde, zwei moderate, drei schwere Angststörung). STAI X1 und 2 sind Selbstbeurteilungsverfahren, wohingegen HARS ein Fremdbeurteilungsverfahren ist. Ein Interrater-Fehler des HARS könnte diesen Unterschied erklären. Weiter deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die subjektive Wahrnehmung und damit wahrscheinlich auch Beeinträchtigung durch die Angst geringer ausfällt. Eventuell geht dies auf die Besserung der gesundheitlichen Gesamtsituation zurück.

Die mittlere relative Veränderung der Angstscores, bezogen auf die Baseline reicht von -14% bis zu -53% und sind, abgesehen vom 36 Monats-Wert (tendenzieller Unterschied zur Baseline) zu jedem Untersuchungszeitpunkt in mindestens einem der Scores signifikant. Dies spricht für eine mögliche Verallgemeinerung dieser positiven Effekte der THS auf die Angst. Die Veränderung ist bereits nach zwölf Monaten festzustellen und im Verlauf weitgehend konstant.

Bei Bewernick et al. (2010) kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion des HARS von 23,3 bei Baseline auf 14,9 (-36%) nach zwölf Monaten der Stimulation. Die Patienten bei Bewernick et al. (2010) erhalten eine beidseitige Stimulation. Die in etwa gleichen Ergebnisse im Vergleich der hier untersuchten Patienten könnte ein Hinweis darauf sein, dass zur Reduktion einer Angststörung eine beidseitige Stimulation keinen entscheidenden Vorteil bringt, wobei die geringe Patientenanzahl keinen sicheren Schluss zulässt. Eine Verbesserung der Angstsymptome nach einseitiger Stimulation kann ebenfalls durch Sturm et al. (2003) gezeigt werden. Die Responder der depressiven Symptomatik bei Bewernick et al. (2010) zeigen eine deutlichere Reduktion als Non-Responder. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch bei Puidgemont et al. (2011). Diese gebrauchen zur Symptomerhebung die „Angstitems“ des HDRS. Bei Baseline zeigt sich ein Wert von 5,8±1,5, welcher bereits eine Woche postoperativ signifikant gesunken ist auf 2,3±1,7, im Verlauf der folgenden Wochen wieder leicht steigt, im Langzeitverlauf nach zwölf Monaten jedoch nahezu konstant tiefer bleibt. Die Konstanz der langfristigen Verbesserung der Angstsymptomatik kann auch in dieser Arbeit bestätigt werden.

Die anhaltende Reduktion der Angstsymptomatik könnte zum einen bedingt sein durch den Effekt der THS. Weiter ist eine Besserung der Angst, bedingt durch klinische Besserung der Depressions- und Zwangssymptomatik denkbar. Es gilt zu erwähnen, dass Angst in den DSM-IV Diagnosekriterien der Zwangsstörung inbegriffen ist. Zwangsgedanken sind demnach definiert als „wiederkehrende und anhaltende Gedanken, Impulse oder Vorstellungen, die zeitweise während der Störung als aufdringlich und unangemessen empfunden werden und die ausgeprägte Angst

und großes Unbehagen hervorrufen (Association - 2003). Studien bei Zwangspatienten zeigen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Response bzw. Non-Response der Zwangs- und der Angstsymptome nach Stimulation (Denys et al. - 2010, Goodman et al - 2010, Greenberg et al - 2006).

6.2.3.4. Aufmerksamkeit

Die Kognition wird in dieser Arbeit durch den CPT-Score ermittelt, welcher ein Maß für die Aufmerksamkeit ist. Die Aufmerksamkeit gehört zu den Exekutivfunktionen und ist vor allem bei Läsionen des Frontallappens beeinträchtigt.
Auffallend ist, dass bereits bei Baseline bezüglich der Zahlen acht Patienten unterdurchschnittliche Werte zeigen und bezüglich der Symbole sechs, obgleich das Bildungsniveau des Patientenkollektivs nicht auffallend gering ist. Möglicherweise sind die Werte bedingt durch den hohen Schweregrad der Depression, welche sowohl nach ICD-10 wie auch DSM-IV mit Konzentrations- bzw- Denkschwierigkeiten sowie Antriebsminderung einhergeht. Nach Stimulation zeigen sich bei allen Auswertungszeitpunkten verbesserte Werte, wobei die Mittelwerte fluktuieren mit einer prozentualen Besserung zwischen +10% bis +120%. Nach 18 und 36 Monaten finden sich signifikante Verbesserungen. Angemerkt sei, dass nach 18 Monaten nur noch sechs Patienten und nach 24 wie 36 Monaten nur noch vier Patienten in die Auswertung miteinfließen, welches konklusive Schlüsse erschwert. Der Vergleich zu anderen Studien ist ebenso erschwert, da der CPT bislang keine Verwendung findet und die Aufmerksamkeit separat nicht getestet wird. Häufig wird jedoch eine neuropsychologische Testung durchgeführt, welche tendenziell ähnliche Ergebnisse hervorbringt. So sind bei Holtzheimer et al. (2012) die Werte der neuropsychologischen Testungen verbessert oder stabil. Bezüglich des Stockings of Cambridge, einem Inventar, welches nicht direkt die Aufmerksamkeit testet, jedoch die Exekutivfunktionen allgemein (Phillips et al. - 2001), zeigen sich nach vier und 24 Wochen signifikante Verbesserungen. Kennedy et al. (2011) beobachten das funktionelle Outcome der Patienten nach Stimulation in Form von Arbeitsverhältnissen. Präope-

rativ befinden sich 10% der Patienten in einem Arbeitsverhältnis, nach einem Jahr sind es bereits 50%. Das Vorliegen eines festen Arbeitsverhältnisses könnte als ein indirekter Hinweis für verbesserte kognitive Fähigkeiten herangezogen werden. Bei Puidgemont et al. (2011) zeigen sich keine Veränderungen der neuropsychologischen Testungen nach im Mittel 5,8 Monaten. Auch sie beschreiben jedoch eine deutliche Zunahme aller Patienten bezüglich sozialer Aktivitäten und Freizeitplanungen. Malone et al. (2008) geben lediglich Auskunft, dass es zu keinen neuropsychologischen Defiziten nach der Stimulation kam.

In weiteren Studien an Zwangserkrankten zeigen sich eher stabile Verläufe bezüglich neuropsychologischer Testungen, welches sowohl Verbesserungen wie auch unerwünschte Effekte der THS betrifft (Greenberg et al. – 2006, 2010a, Abelson et al. - 2005). Möglicherweise sind diese Ergebnisse ein Hinweis, dass sich kognitive Fähigkeiten eher korrelierend zu depressiven Störungen als zu Zwangsstörungen bessern bzw. diese schwerer beeinträchtigt sind bei Depressionen als bei Zwängen.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Beurteilung kognitiver Fähigkeiten nach THS aufgrund verschieden verwendeter Messinstrumente erschwert ist, tendenziell positive oder stabile Verläufe und keine auffallenden kognitiven Einbußen nach Stimulation beschrieben werden. In einer Analyse von (Bergfeld et al. - 2013) werden diese Ergebnisse bestätigt. Von 130 Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen kommt es nach THS zu keinen unerwünschten kognitiven Defiziten, hingegen werden in 13 Studien von neuropsychologischen Besserungen berichtet. Darunter fallen auch einige der obengenannten. Die Effekte der THS setzen in einigen Studien nicht direkt ein. Meist sind erste Wirkungen nach einem Monat zu erkennen, um eine anhaltende Verbesserung zu erreichen, vergingen oft sechs Monate. Dies kann sicherlich zum Teil auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass einige Wochen allein für die Einstellung der optimalen Stimulationsparameter benötigt werden.

6.2.3.5. Psychiatrische Medikamente

Die Anzahl der Medikamente bei Baseline (2,3±1,3) ist nicht signifikant verschieden zur Anzahl der Medikamente bei der letzten Follow-Up-Untersuchung (2,0±1,2). Erwähnenswert ist, dass beispielsweise im Vergleich zur Studie von Kennedy et al (2011), in der die 20 eingeschlossenen depressiven Patienten 4,3±4,2 psychiatrische Medikamente einnahmen sowie 6,1±2,6 in den fünfzehn depressiven Patienten bei Mallone et al (2008), in dieser Arbeit im Durchschnitt weniger Medikamente eingenommen werden. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten oben genannter Studien primär bei therapieresistener Depression operiert wurden, sodass vorher eine breitere antidepressive Medikation versucht wird, gleichwohl die Schweregrade der Depression in etwa gleich hoch sind wie die in dieser Arbeit erhobenen. Diese Hypothese wird unterstützt durch die zehn Zwangspatienten bei Greenberg et al. (2006), bei denen sieben von zehn Patienten SSRI, fünf Benzodiazepin, zwei typische, vier atypische Neuroleptika und zwei Antikonvulsiva erhalten und somit durchschnittliche Medikamentenanzahl ebenfalls zwei betrug.
Vier der hier untersuchten Patienten weisen bei der letzten Follow-up-Untersuchung mehr Medikation auf. Ein Patient, welcher zu Beginn gar keine Medikation aufweißt, erhält nach 24 Monaten Diazepam. Dies ist nicht im Rahmen einer depressiven Störung zu werten. Der Patient vier in dieser Betrachtung erhält anstatt einem SNRI und zwei Anxiolytika am Ende ein Neuroleptikum, ein SSRI, ein Bezodiazepin und ein weiteres Antidepressivum. Es fällt auf, dass gerade dieser Patient eine deutliche Besserung in seiner depressiven Symptomatik erfährt. Er zeigt zu Beginn an Hand des BDI eine schwere Depression an und nach 36 Monaten mit einem Wert von zehn eine klinische Response. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die individuell richtige Kombination an Medikamenten im Zusammenhang mit der THS die optimale antidepressive Therapie darstellen könnte. Patient 3 erhält zu ein TZA bei Beginn zusätzlich ein SSRI und ein Anxiolytikum. Trotzdem zeigt er keine anhaltende Besserung in seiner depressiven Symptomatik. Zwei Patienten bleiben bei der gleichen Anzahl an Medikamenten. Fünf Patienten erhalten

bei der letzten Follow-Up-Untersuchung eine geringere Anzahl an Medikamenten, sodass festzuhalten bleibt, dass das Potential der Medikamenteneinsparung durch THS möglich sein könnte. Zur gleichen Schlussfolgerung kommen Kennedy et al. (2011), bei der bei neun von zwanzig Patienten die Anzahl von Antidepressiva nach THS verringert werden kann. Greenberg et al. (2006) können trotz Ansprechen der Zwangssymptomatik auf die THS keine Medikamentenreduktion feststellen.
Um die THS als Therapieoption zu etablieren, muss ebenfalls ein Kosten-Nutzen-Effekt bekannt sein. Dies ist heute noch nicht der Fall, da die THS meist im Rahmen aufwendiger klinischer Studien eingesetzt wird. Bedenkt man jedoch, dass auf lange Zeit eine Ersparnis von Medikamenten, Klinikaufenthalten und ärztlicher Betreuung, aber ebenso eine Verbesserung der Lebensqualität und damit einhergehende Möglichkeit der beruflichen Tätigkeit primären und sekundären Benefit bringen könnte, könnte die THS sogar unter Berücksichtigung des Kosten-Nutzen-Effektes eine zukunftsträchtige Therapieoption darstellen. Sollte sich im Verlauf eine Medikamentenreduktion in großen Kollektiven als möglich herausstellen, muss ebenso der positive Effekt aufgrund weniger unerwünschter Wirkungen der antidepressiven Medikation hervorgehoben werden.

7. Zusammenfassung

Bei der Tiefen Hirnstimulation werden Stimulationselektroden in zerebrale Strukturen implantiert mit dem Ziel der Modulation dysfunktionaler Kerngebiete oder Schaltkreise. Es handelt sich um ein reversibles, modulierbares und risikoarmes Verfahren, welches für neurologische Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson (Benabid et al - 2009) als Therapie etabliert ist.
Die depressive Störung ist weltweit die häufigste psychiatrische Erkrankung mit steigender sozioökonomischer Relevanz (Alonso et al. - 2007, Ustun et al. - 2004). 15% der Patienten leiden an einer chronischen, weitgehend therapieresistenten Form der depressiven Störung (Rush et al. - 2006). Die Erprobung der THS bei psychiatrischen Erkrankungen basiert auf den Tatsachen, dass bei Parkinson- und Tremorpatienten eine verbesserte bzw. veränderte Stimmungslage nach THS beobachtet wird, die neuroanatomische Äthiopathologie psychiatrischer Erkrankungen besser verstanden ist und nach läsionellen Verfahren eine jeweilige Linderung der Symptomatik zu beobachten ist (Kuhn et al. - 2010). Nach THS kommt es beispielsweise zur Verbesserung von Zwangsstörungen (Greenberg et al. - 2010a,(Aouizerate et al. - 2004) und der Tourette-Symptomatik (Cannon et al. - 2012). Bei schweren Depressionen liegen zum jetzigen Zeitpunkt ebenso einige Studien und Fallberichte vor, welche Hinweise auf eine reduzierte depressive Symptomatik zeigen.
In der vorliegenden Arbeit werden zehn Patienten mit schwerer Depression, welche primär aufgrund ihrer Zwangserkrankung einer THS des rechtsseitigen NAc unterzogen werden, über einen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet. Der NAc wird gewählt, da ihm in der Pathogenese der Zwangserkrankung entscheidende Bedeutung zugesprochen wird. Jedoch eignet er sich als wichtige Schaltstelle innerhalb des Belohnungssystems, als „*motivation gateway*“ zwischen dem limbischen System und Strukturen motorischer Aktivität und mit Verbindungen zu mehreren weiteren Gehirnregionen mit der Möglichkeit der Modulation auf diese ebenso als geeigneter

Stimulationsort bei MDD (Schlaepfer et al. - 2008). Die Studie unterliegt einem doppelblinden Cross-over-Design während den ersten sechs Monaten. Neben den fremd- (HDRS) und selbsterhobenen (BDI) Depressionswerten werden zur Untersuchung stimmungsrelevanter und weiterer Effekte der THS als sekundäre Outcome-Parameter die Zwangssymptomatik (Y-BOCS), Lebensqualität (MSLQ), subjektive Beeinträchtigung durch die Krankheit (SCL-90), frontale Exekutivfunktionen (CPT) und Angstsymptomatik (STAI X1/2, HARS) sowie die psychiatrische Medikation analysiert. In allen gemessenen, stimmungsrelevanten Skalen zeigen sich postoperativ tendenzielle und signifikante Verbesserungen und können somit die bereits bestehenden Studienergebnisse weitgehend bestätigen und ausbauen.
Die Cross-over-Phase zeigt weitgehend klinische Verbesserung in den On-Phasen und Verschlechterung in den Off-Phasen, welches für das Ansprechen der THS und gegen einen Placebo-Effekt spricht. Es wird eine langfristige konstante Response-Rate von ca. 30%-50% und eine Remissionsrate von etwa 20%-30% festgestellt.
Es kann eine stetige Zunahme der Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum gezeigt werden, welches vielversprechende Ergebnisse für eine Langzeitbeobachtung gibt. Die Zwangssymptomatik verbessert sich bis 18 Monate postoperativ und blieb anschließend auf diesem Niveau. Korrelationen zwischen Y-BOCS und Depressionswerten deuten auf eine gegenseitige Beeinflussung der Erkrankungen hin. Ebenfalls kann zu allen Untersuchungszeitpunkten eine verbesserte Angstsymptomatik festgestellt werden. Eine Verbesserung der Aufmerksamkeit wird durch verschiedene Skalen belegt. Es kann kein signifikanter Unterschied in der Reduktion psychiatrischer Medikation gezeigt werden. Dennoch weisen einige Patienten eine Reduktion ihrer psychiatrischen Medikation auf, sodass die THS zur Einsparung von Medikamenten führen kann, wobei bei therapieresistenten Verläufen zum jetzigen Zeitpunkt die Kombination von THS und Medikation am wirkungsvollsten erscheint. Abschließend zu bemerken ist, dass in keinem Score zu keinem Beobachtungszeitpunkt eine Verschlechterung der jeweiligen Symptomatik bezogen auf die Baseline festzustellen ist. Dies könnte für die positiven stimmungsrelevanten Effek-

te der THS sprechen oder im Rahmen einer Verbesserung der Gesamtsituation gedeutet werden.
Jedoch sind auch einige einschränkende Punkte zu bedenken. Zum Einen wird das Patientenkollektiv primär aus Patienten mit chronischen, therapieresistenten Zwangspatienten gebildet, was die Verallgemeinerung einer Wirksamkeit auf depressive Patienten ohne Zwangsstörung erschwert. Das Patientenkollektiv ist statistisch gesehen relativ klein und hohe Standardabweichungen werden beobachtet. Es sind getrennte Analysen zwischen Respondern und Non-Respondern mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig. Einige Messreihen sind unvollständig, was eine Auswertung und Verallgemeinerung erschwert. Eine bilaterale Stimulation könnte die Ergebnisse möglicherweise weiter verbessern.
Auf eine Analyse der Stimulationsparameter wird in dieser Arbeit verzichtet. Es existierend jedoch bereits Studien, welche durch Analyse der Parametereinstellung die Outcomeverbesserung untersucht (Ramasubbu et al. - 2013).
Die Ergebnisse dieser Untersuchung liefern trotz der genannten Einschränkungen Anhaltspunkte für die positiven stimmungsrelevanten Effekte der THS des NAc. Es wird ein Therapieansprechen beobachtet, sodass die THS des NAc sowohl bei dem Patientengut MDD mit OCD, aber auch therapieresistener MDD in Betracht gezogen werden sollte. Kontrollierte Längsschnittstudien zum Stimulationsort sowie zum depressiven und funktionellem Outcome mit größeren Fallzahlen müssen folgen.

8. Literaturverzeichnis

[1] Abelson J. L., Curtis G. C., Sagher O., Albucher R. C., Harrigan M., Taylor S. F., Martis B. und Giordani B. (2005). *Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry **57**(5): 510-516.

[2] Ackermans L., Duits A., van der Linden C., Tijssen M., Schruers K., Temel Y., Kleijer M., Nederveen P., Bruggeman R., Tromp S., van Kranen-Mastenbroek V., Kingma H., Cath D. und Visser-Vandewalle V. (2011). *Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome*. Brain **134**(3): 832-844.

[3] Adinoff B. (2004). *Neurobiologic processes in drug reward and addiction*. Harv Rev Psychiatry **12**(6): 305-320.

[4] Adli M., Berghofer A., Linden M., Helmchen H., Muller-Oerlinghausen B., Mackert A., Stamm T. und Bauer M. (2002). *Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study*. J Clin Psychiatry **63**(9): 782-790.

[5] Alonso J. und Lepine J. P. (2007). *Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD)*. J Clin Psychiatry **68 Suppl 2**: 3-9.

[6] Altug F., Acar F., Acar G. und Cavlak U. (2011). *The influence of subthalamic nucleus deep brain stimulation on physical, emotional, cognitive functions and daily living activities in patients with Parkinson's disease*. Turk Neurosurg **21**(2): 140-146.

[7] Anderson M. E., Postupna N. und Ruffo M. (2003). *Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey*. J Neurophysiol **89**(2): 1150-1160.

[8] Anheim M., Fraix V., Chabardes S., Krack P., Benabid A. L. und Pollak P. (2007). *Lifetime of Itrel II pulse generators for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease*. Mov Disord **22**(16): 2436-2439.

[9] Aouizerate B., Cuny E., Martin-Guehl C., Guehl D., Amieva H., Benazzouz A., Fabrigoule C., Allard M., Rougier A., Bioulac B., Tignol J. und Burbaud P. (2004). *Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of*

obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. J Neurosurg **101**(4): 682-686.

[10] Association A. P. (2003). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Göttingen [u.a.], Hogrefe, Verl. für Psychologie.

[11] Bagby R. M., Ryder A. G., Schuller D. R. und Marshall M. B. (2004). *The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight?* Am J Psychiatry **161**(12): 2163-2177.

[12] Banasr M., Chowdhury G. M., Terwilliger R., Newton S. S., Duman R. S., Behar K. L. und Sanacora G. (2010). *Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole*. Mol Psychiatry **15**(5): 501-511.

[13] Banasr M. und Duman R. S. (2007). *Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment*. CNS Neurol Disord Drug Targets **6**(5): 311-320.

[14] Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Moller H. J., Allgulander C., Ayuso-Gutierrez J., Baldwin D. S., Buenvicius R., Cassano G., Fineberg N., Gabriels L., Hindmarch I., Kaiya H., Klein D. F., Lader M., Lecrubier Y., Lepine J. P., Liebowitz M. R., Lopez-Ibor J. J., Marazziti D., Miguel E. C., Oh K. S., Preter M., Rupprecht R., Sato M., Starcevic V., Stein D. J., van Ameringen M. und Vega J. (2008). *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 **9**(4): 248-312.

[15] Beck A. T. (1987). *Cognitive models of depression*. J Cogn Psychother **1**: 5-37.

[16] Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J. und Erbaugh J. (1961). *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry **4**: 561-571.

[17] Bejjani B. P., Damier P., Arnulf I., Thivard L., Bonnet A. M., Dormont D., Cornu P., Pidoux B., Samson Y. und Agid Y. (1999). *Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation*. N Engl J Med **340**(19): 1476-1480.

[18] Benabid A. L., Chabardes S., Mitrofanis J. und Pollak P. (2009). *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease*. Lancet Neurol **8**(1): 67-81.

[19] Benabid A. L., Pollak P., Gervason C., Hoffmann D., Gao D. M., Hommel M., Perret J. E. und de Rougemont J. (1991). *Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus*. Lancet **337**(8738): 403-406.

[20] Benabid A. L., Pollak P., Louveau A., Henry S. und de Rougemont J. (1987). *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease*. Appl Neurophysiol **50**(1-6): 344-346.

[21] Bergfeld I. O., Mantione M., Hoogendoorn M. L. und Denys D. (2013). *Cognitive functioning in psychiatric disorders following deep brain stimulation*. Brain stimulation **6**(4): 532-537.

[22] Berlim M. T. und Turecki G. (2007). *Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods*. Can J Psychiatry **52**(1): 46-54.

[23] Berton O. und Nestler E. J. (2006). *New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines*. Nat Rev Neurosci **7**(2): 137-151.

[24] Besiroglu L., Uguz F., Saglam M., Agargun M. Y. und Cilli A. S. (2007). *Factors associated with major depressive disorder occurring after the onset of obsessive-compulsive disorder*. J Affect Disord **102**(1-3): 73-79.

[25] Beurrier C., Bioulac B., Audin J. und Hammond C. (2001). *High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons*. J Neurophysiol **85**(4): 1351-1356.

[26] Bewernick B. H., Hurlemann R., Matusch A., Kayser S., Grubert C., Hadrysiewicz B., Axmacher N., Lemke M., Cooper-Mahkorn D., Cohen M. X., Brockmann H., Lenartz D., Sturm V. und Schlaepfer T. E. (2010). *Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression*. Biol Psychiatry **67**(2): 110-116.

[27] Bewernick B. H., Kayser S., Sturm V. und Schlaepfer T. E. (2012). *Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy*. Neuropsychopharmacology **37**(9): 1975-1985.

[28] Bin-Mahfoodh M., Hamani C., Sime E. und Lozano A. M. (2003). *Longevity of batteries in internal pulse generators used for deep brain stimulation*. Stereotact Funct Neurosurg **80**(1-4): 56-60.

[29] Blood A. J. und Zatorre R. J. (2001). *Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion*. Proc Natl Acad Sci U S A **98**(20): 11818-11823.

[30] Boes A. D., McCormick L. M., Coryell W. H. und Nopoulos P. (2008). *Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children*. Biol Psychiatry **63**(4): 391-397.

[31] Brenner C. J. und Shyn S. I. (2014). *Diagnosis and management of bipolar disorder in primary care: a DSM-5 update*. The Medical clinics of North America **98**(5): 1025-1048.

[32] Bronstein J. M., Tagliati M., Alterman R. L., Lozano A. M., Volkmann J., Stefani A., Horak F. B., Okun M. S., Foote K. D., Krack P., Pahwa R., Henderson J. M., Hariz M. I., Bakay R. A., Rezai A., Marks W. J., Jr., Moro E., Vitek J. L., Weaver F. M., Gross R. E. und DeLong M. R. (2011). *Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues*. Arch Neurol **68**(2): 165.

[33] Busch M., Hapke U. und Mensink G. B. M. (2011). *Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Psychische Gesundheit und gesunde Lebensweise*. GBE kompakt **7**(2): 8.

[34] Campbell S., Marriott M., Nahmias C. und MacQueen G. M. (2004). *Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis*. Am J Psychiatry **161**(4): 598-607.

[35] Cannon E., Silburn P., Coyne T., O'Maley K., Crawford J. D. und Sachdev P. S. (2012). *Deep Brain Stimulation of Anteromedial Globus Pallidus Interna for Severe Tourette's Syndrome*. Am J Psychiatry.

[36] Capecci M., Ricciuti R. A., Burini D., Bombace V. G., Provinciali L., Iacoangeli M., Scerrati M. und Ceravolo M. G. (2005). *Functional improvement after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a non-equivalent controlled study with 12-24 month follow up*. J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(6): 769-774.

[37] Carlat D. (2012). *Evidence-based somatic treatment of depression in adults*. Psychiatr Clin North Am **35**(1): 131-142.

[38] Caspi A., Sugden K., Moffitt T. E., Taylor A., Craig I. W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A. und Poulton R. (2003). *Influence of*

life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science **301**(5631): 386-389.

[39] Castelli L., Perozzo P., Zibetti M., Crivelli B., Morabito U., Lanotte M., Cossa F., Bergamasco B. und Lopiano L. (2006). *Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits*. Eur Neurol **55**(3): 136-144.

[40] Cohen M. X., Young J., Baek J. M., Kessler C. und Ranganath C. (2005). *Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses*. Brain Res Cogn Brain Res **25**(3): 851-861.

[41] Cornblatt B. A., Lenzenweger M. F. und Erlenmeyer-Kimling L. (1989). *The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients*. Psychiatry Res **29**(1): 65-85.

[42] Cornblatt B. A., Risch N. J., Faris G., Friedman D. und Erlenmeyer-Kimling L. (1988). *The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families*. Psychiatry Res **26**(2): 223-238.

[43] Coryell W., Nopoulos P., Drevets W., Wilson T. und Andreasen N. C. (2005). *Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications*. Am J Psychiatry **162**(9): 1706-1712.

[44] Crismon M. L., Trivedi M., Pigott T. A., Rush A. J., Hirschfeld R. M., Kahn D. A., DeBattista C., Nelson J. C., Nierenberg A. A., Sackeim H. A. und Thase M. E. (1999). *The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder*. J Clin Psychiatry **60**(3): 142-156.

[45] Crown W. H., Finkelstein S., Berndt E. R., Ling D., Poret A. W., Rush A. J. und Russell J. M. (2002). *The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs*. J Clin Psychiatry **63**(11): 963-971.

[46] Czeh B. und Lucassen P. J. (2007a). *What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated?* European archives of psychiatry and clinical neuroscience **257**(5): 250-260.

[47] Czeh B., Muller-Keuker J. I., Rygula R., Abumaria N., Hiemke C., Domenici E. und Fuchs E. (2007b). *Chronic social stress inhibits cell proliferation in the*

adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology **32**(7): 1490-1503.

[48] Davidson J. R. (2010). *Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe*. J Clin Psychiatry **71 Suppl E1**: e04.

[49] Delgado J. M., Hamlin H. und Chapman W. P. (1952). *Technique of intracranial electrode implacement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients*. Confin Neurol **12**(5-6): 315-319.

[50] Denys D., Mantione M., Figee M., van den Munckhof P., Koerselman F., Westenberg H., Bosch A. und Schuurman R. (2010). *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry **67**(10): 1061-1068.

[51] Dilling H., Mombour W. und Schmidt H. (2010). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen* Bern, Huber.

[52] Dostrovsky J. O., Levy R., Wu J. P., Hutchison W. D., Tasker R. R. und Lozano A. M. (2000). *Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus*. J Neurophysiol **84**(1): 570-574.

[53] Drevets W. C. (2000a). *Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression*. Prog Brain Res **126**: 413-431.

[54] Drevets W. C. (2000b). *Neuroimaging studies of mood disorders*. Biol Psychiatry **48**(8): 813-829.

[55] Drevets W. C. (2001). *Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders*. Curr Opin Neurobiol **11**(2): 240-249.

[56] Drevets W. C., Bogers W. und Raichle M. E. (2002). *Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism*. Eur Neuropsychopharmacol **12**(6): 527-544.

[57] Drevets W. C., Gautier C., Price J. C., Kupfer D. J., Kinahan P. E., Grace A. A., Price J. L. und Mathis C. A. (2001). *Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria*. Biol Psychiatry **49**(2): 81-96.

[58] Drevets W. C., Price J. L. und Furey M. L. (2008). *Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression*. Brain Struct Funct **213**(1-2): 93-118.

[59] Dunlop B. W. und Nemeroff C. B. (2007). *The role of dopamine in the pathophysiology of depression*. Arch Gen Psychiatry **64**(3): 327-337.

[60] Dunner D. L., Rush A. J., Russell J. M., Burke M., Woodard S., Wingard P. und Allen J. (2006). *Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression*. J Clin Psychiatry **67**(5): 688-695.

[61] Durieux P. F., Schiffmann S. N. und de Kerchove d'Exaerde A. (2011). *Targeting neuronal populations of the striatum*. Front Neuroanat **5**: 40.

[62] Fava G. A., Ruini C. und Sonino N. (2003). *Treatment of recurrent depression: a sequential psychotherapeutic and psychopharmacological approach*. CNS Drugs **17**(15): 1109-1117.

[63] Franke G. H. (1995). *SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version*. Go□ttingen, Beltz Test.

[64] Fu Q., Heath A. C., Bucholz K. K., Nelson E., Goldberg J., Lyons M. J., True W. R., Jacob T., Tsuang M. T. und Eisen S. A. (2002). *Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence: contribution of antisocial personality disorder in men*. Arch Gen Psychiatry **59**(12): 1125-1132.

[65] Gelenberg A. J. (2010). *The prevalence and impact of depression*. J Clin Psychiatry **71**(3): e06.

[66] George M. S., Nahas Z., Borckardt J. J., Anderson B., Burns C., Kose S. und Short E. B. (2007). *Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders*. Expert Rev Neurother **7**(1): 63-74.

[67] Gillman P. K. (2007). *Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated*. Br J Pharmacol **151**(6): 737-748.

[68] Gjerris A., Bech P., Bojholm S., Bolwig T. G., Kramp P., Clemmesen L., Andersen J., Jensen E. und Rafaelsen O. J. (1983). *The Hamilton Anxiety Scale. Evaluation of homogeneity and inter-observer reliability in patients with depressive disorders*. J Affect Disord **5**(2): 163-170.

[69] Gold P. W. und Chrousos G. P. (2002). *Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states*. Mol Psychiatry **7**(3): 254-275.

[70] Goldney R. D., Fisher L. J., Wilson D. H. und Cheok F. (2000). *Major depression and its associated morbidity and quality of life in a random, representative Australian community sample*. Aust N Z J Psychiatry **34**(6): 1022-1029.

[71] Goodman W. K., Foote K. D., Greenberg B. D., Ricciuti N., Bauer R., Ward H., Shapira N. A., Wu S. S., Hill C. L., Rasmussen S. A. und Okun M. S. (2010). *Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design*. Biol Psychiatry **67**(6): 535-542.

[72] Goodman W. K., Price L. H., Rasmussen S. A., Mazure C., Delgado P., Heninger G. R. und Charney D. S. (1989a). *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity*. Arch Gen Psychiatry **46**(11): 1012-1016.

[73] Goodman W. K., Price L. H., Rasmussen S. A., Mazure C., Fleischmann R. L., Hill C. L., Heninger G. R. und Charney D. S. (1989b). *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability*. Arch Gen Psychiatry **46**(11): 1006-1011.

[74] Greenberg B. D., Gabriels L. A., Malone D. A., Jr., Rezai A. R., Friehs G. M., Okun M. S., Shapira N. A., Foote K. D., Cosyns P. R., Kubu C. S., Malloy P. F., Salloway S. P., Giftakis J. E., Rise M. T., Machado A. G., Baker K. B., Stypulkowski P. H., Goodman W. K., Rasmussen S. A. und Nuttin B. J. (2010a). *Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience*. Mol Psychiatry **15**(1): 64-79.

[75] Greenberg B. D., Malone D. A., Friehs G. M., Rezai A. R., Kubu C. S., Malloy P. F., Salloway S. P., Okun M. S., Goodman W. K. und Rasmussen S. A. (2006). *Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder*. Neuropsychopharmacology **31**(11): 2384-2393.

[76] Greenberg B. D., Price L. H., Rauch S. L., Friehs G., Noren G., Malone D., Carpenter L. L., Rezai A. R. und Rasmussen S. A. (2003). *Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues*. Neurosurg Clin N Am **14**(2): 199-212.

[77] Greenberg B. D., Rauch S. L. und Haber S. N. (2010b). *Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD*. Neuropsychopharmacology **35**(1): 317-336.

[78] Greicius M. D., Flores B. H., Menon V., Glover G. H., Solvason H. B., Kenna H., Reiss A. L. und Schatzberg A. F. (2007). *Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus*. Biol Psychiatry **62**(5): 429-437.

[79] Guilbert J. J. (2003). *The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life*. Educ Health (Abingdon) **16**(2): 230.

[80] Haber S. N. (2003). *The primate basal ganglia: parallel and integrative networks*. J Chem Neuroanat **26**(4): 317-330.

[81] Hall R. C. (1995). *Global assessment of functioning. A modified scale*. Psychosomatics **36**(3): 267-275.

[82] Hamilton M. (1959). *The assessment of anxiety states by rating*. Brit J Med Psychol **32**(1): 50-55.

[83] Hamilton M. (1960). *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.

[84] Hardy P. (2009). *[Severe depression : morbidity-mortality and suicide]*. Encephale **35 Suppl 7**: S269-271.

[85] Hariz M. I. (2002). *Safety and risk of microelectrode recording in surgery for movement disorders*. Stereotact Funct Neurosurg **78**(3-4): 146-157.

[86] Harter M., Klesse C., Bermejo I., Schneider F. und Berger M. (2010). *Unipolar depression: diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline*. Dtsch Arztebl Int **107**(40): 700-708.

[87] Hasler G., Fromm S., Carlson P. J., Luckenbaugh D. A., Waldeck T., Geraci M., Roiser J. P., Neumeister A., Meyers N., Charney D. S. und Drevets W. C. (2008). *Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects*. Arch Gen Psychiatry **65**(5): 521-531.

[88] Hasler G. und Northoff G. (2011). *Discovering imaging endophenotypes for major depression*. Mol Psychiatry **16**(6): 604-619.

[89] Hautzinger M. (1991). *[The Beck Depression Inventory in clinical practice]*. Nervenarzt **62**(11): 689-696.

[90] Hecht H. und van Calker D. (2008). *[Evidence-based psychotherapy of depressive disorders: acute therapy and maintenance therapy]*. Psychother Psychosom Med Psychol. **58**(8): 326-338.

[91] Heller A. C., Amar A. P., Liu C. Y. und Apuzzo M. L. (2008). *Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution*. Neurosurgery **62**(6 Suppl 3): 921-940.

[92] Hemm S. und Wardell K. (2010). *Stereotactic implantation of deep brain stimulation electrodes: a review of technical systems, methods and emerging tools*. Med Biol Eng Comput **48**(7): 611-624.

[93] Herman J. P., Ostrander M. M., Mueller N. K. und Figueiredo H. (2005). *Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **29**(8): 1201-1213.

[94] Higgins E. S. und George M. S. (2009). *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington, DC [u.a.], American Psychiatric Publ.

[95] Hiller W., Schindler A. C. und Lambert M. J. (2011). *Defining response and remission in psychotherapy research: A comparison of the RCI and the method of percent improvement*. Psychother Res.

[96] Hollon S. D., Shelton R. C., Wisniewski S., Warden D., Biggs M. M., Friedman E. S., Husain M., Kupfer D. J., Nierenberg A. A., Petersen T. J., Shores-Wilson K. und Rush A. J. (2006). *Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial*. J Psychiatr Res **40**(1): 59-69.

[97] Holtzheimer P. E., Kelley M. E., Gross R. E., Filkowski M. M., Garlow S. J., Barrocas A., Wint D., Craighead M. C., Kozarsky J., Chismar R., Moreines J. L., Mewes K., Posse P. R., Gutman D. A. und Mayberg H. S. (2012). *Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression*. Arch Gen Psychiatry **69**(2): 150-158.

[98] Honda K. und Goodwin R. D. (2004). *Cancer and mental disorders in a national community sample: findings from the national comorbidity survey*. Psychotherapy and psychosomatics **73**(4): 235-242.

[99] Hosseini H., Mandat T., Waubant E., Agid Y., Lubetzki C., Lyon-Caen O., Stankoff B., Jedynak P., Cesaro P., Palfi S. und Nguyen J. P. (2012). *Unilateral thalamic deep brain stimulation for disabling kinetic tremor in multiple sclerosis*. Neurosurgery **70**(1): 66-69.

[100] Huff W., Lenartz D., Schormann M., Lee S. H., Kuhn J., Koulousakis A., Mai J., Daumann J., Maarouf M., Klosterkotter J. und Sturm V. (2010). *Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year*. Clin Neurol Neurosurg **112**(2): 137-143.

[101] Ito R. und Hayen A. (2011). *Opposing roles of nucleus accumbens core and shell dopamine in the modulation of limbic information processing*. J Neurosci. **31**(16): 6001-6007.

[102] Jacobi F., Wittchen H. U., Holting C., Hofler M., Pfister H., Muller N. und Lieb R. (2004). *Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS)*. Psychol Med **34**(4): 597-611.

[103] Jimenez F., Velasco F., Salin-Pascual R., Hernandez J. A., Velasco M., Criales J. L. und Nicolini H. (2005). *A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle*. Neurosurgery **57**(3): 585-593.

[104] Jimenez-Ponce F., Velasco-Campos F., Castro-Farfan G., Nicolini H., Velasco A. L., Salin-Pascual R., Trejo D. und Criales J. L. (2009). *Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle*. Neurosurgery **65**(6 Suppl): 203-209; discussion 209.

[105] Juckel G., Schlagenhauf F., Koslowski M., Wustenberg T., Villringer A., Knutson B., Wrase J. und Heinz A. (2006). *Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia*. Neuroimage **29**(2): 409-416.

[106] Julio Licinio M.-L. W. (2005). *Biology of Depression: From Novel Insights to Therapeutic Strategies*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

[107] Jung H. H., Kim C. H., Chang J. H., Park Y. G., Chung S. S. und Chang J. W. (2006). *Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results*. Stereotact Funct Neurosurg **84**(4): 184-189.

[108] Kalteis K., Standhardt H., Kryspin-Exner I., Brucke T., Volc D. und Alesch F. (2006). *Influence of bilateral Stn-stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease*. J Neural Transm **113**(9): 1191-1206.

[109] Kempton M. J., Salvador Z., Munafo M. R., Geddes J. R., Simmons A., Frangou S. und Williams S. C. (2011). *Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder*. Arch Gen Psychiatry **68**(7): 675-690.

[110] Kendler K. S., Davis C. G. und Kessler R. C. (1997). *The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study*. Br J Psychiatry **170**: 541-548.

[111] Kendler K. S., Gatz M., Gardner C. O. und Pedersen N. L. (2006). *A Swedish national twin study of lifetime major depression*. Am J Psychiatry **163**(1): 109-114.

[112] Kendler K. S., Karkowski L. M. und Prescott C. A. (1999). *Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression*. Am J Psychiatry **156**(6): 837-841.

[113] Kennedy S. H. (2008). *Treating each and every depressed patient*. J Psychopharmacol **22**(7 Suppl): 19-23.

[114] Kennedy S. H., Giacobbe P., Rizvi S. J., Placenza F. M., Nishikawa Y., Mayberg H. S. und Lozano A. M. (2011). *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years*. Am J Psychiatry **168**(5): 502-510.

[115] Kern D. S. und Kumar R. (2007). *Deep brain stimulation*. Neurologist **13**(5): 237-252.

[116] Kessler R. C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K. R. und Walters E. E. (2005). *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Archives of general psychiatry **62**(6): 593-602.

[117] Kiss Z. H., Doig-Beyaert K., Eliasziw M., Tsui J., Haffenden A. und Suchowersky O. (2007). *The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia*. Brain **130**(Pt 11): 2879-2886.

[118] Klerman G. L. und Weissman M. M. (1992). *The course, morbidity, and costs of depression*. Arch Gen Psychiatry **49**(10): 831-834.

[119] Knutson B., Bhanji J. P., Cooney R. E., Atlas L. Y. und Gotlib I. H. (2008). *Neural responses to monetary incentives in major depression*. Biol Psychiatry **63**(7): 686-692.

[120] Kopell B. H., Greenberg B. und Rezai A. R. (2004). *Deep brain stimulation for psychiatric disorders*. J Clin Neurophysiol **21**(1): 51-67.

[121] Kosel M., Sturm V., Frick C., Lenartz D., Zeidler G., Brodesser D. und Schlaepfer T. E. (2007). *Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression*. J Psychiatr Res **41**(9): 801-803.

[122] Kouros C. D., Papp L. M. und Cummings E. M. (2008). *Interrelations and moderators of longitudinal links between marital satisfaction and depressive symptoms among couples in established relationships*. J Fam Psychol **22**(5): 667-677.

[123] Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., Koudsie A., Limousin P. D., Benazzouz A., LeBas J. F., Benabid A. L. und Pollak P. (2003). *Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. N Engl J Med **349**(20): 1925-1934.

[124] Krishnan V. und Nestler E. J. (2008). *The molecular neurobiology of depression*. Nature **455**(7215): 894-902.

[125] Krishnan V. und Nestler E. J. (2010). *Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression*. Am J Psychiatry **167**(11): 1305-1320.

[126] Kuhn J., Grundler T. O., Lenartz D., Sturm V., Klosterkotter J. und Huff W. (2010). *Deep brain stimulation for psychiatric disorders*. Dtsch Arztebl Int **107**(7): 105-113.

[127] Kuhn J., Lenartz D., Mai J. K., Huff W., Lee S. H., Koulousakis A., Klosterkoetter J. und Sturm V. (2007). *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome*. J Neurol **254**(7): 963-965.

[128] Kuhner C., Burger C., Keller F. und Hautzinger M. (2007). *[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]*. Nervenarzt **78**(6): 651-656.

[129] Kumano H., Ida I., Oshima A., Takahashi K., Yuuki N., Amanuma M., Oriuchi N., Endo K., Matsuda H. und Mikuni M. (2007). *Brain metabolic changes associated with predispotion to onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients--a preliminary PET study*. J Psychiatr Res **41**(7): 591-599.

[130] Kumar R., Lozano A. M., Sime E. und Lang A. E. (2003). *Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor*. Neurology **61**(11): 1601-1604.

[131] Laux L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C.D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2*.

[132] Lewinsohn P. M. und Graf M. (1973). *Pleasant activities and depression*. J Consult Clin Psychol **41**(2): 261-268.

[133] Lisanby S. H., Morales O., Payne N., Kwon E., Fitzsimons L., Luber B., Nobler M. S. und Sackeim H. A. (2003). *New developments in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy*. CNS Spectr **8**(7): 529-536.

[134] Lochner C. und Stein D. J. (2010). *Obsessive-compulsive spectrum disorders in obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders*. Psychopathology **43**(6): 389-396.

[135] Loher T. J., Capelle H. H., Kaelin-Lang A., Weber S., Weigel R., Burgunder J. M. und Krauss J. K. (2008). *Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up*. J Neurol **255**(6): 881-884.

[136] Lozano A. M., Giacobbe P., Hamani C., Rizvi S. J., Kennedy S. H., Kolivakis T. T., Debonnel G., Sadikot A. F., Lam R. W., Howard A. K., Ilcewicz-Klimek M., Honey C. R. und Mayberg H. S. (2012). *A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. J Neurosurg **116**(2): 315-322.

[137] Lozano A. M., Mayberg H. S., Giacobbe P., Hamani C., Craddock R. C. und Kennedy S. H. (2008). *Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Biol Psychiatry **64**(6): 461-467.

[138] Luigjes J., de Kwaasteniet B. P., de Koning P. P., Oudijn M. S., van den Munckhof P., Schuurman P. R. und Denys D. (2012). *Surgery for Psychiatric Disorders*. World Neurosurg.

[139] Mahgoub N. A. und Kotbi N. (2009). *Acute depression and suicidal attempt following lowering the frequency of deep brain stimulation*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci **21**(4): 468.

[140] Mallet L., Mesnage V., Houeto J. L., Pelissolo A., Yelnik J., Behar C., Gargiulo M., Welter M. L., Bonnet A. M., Pillon B., Cornu P., Dormont D., Pidoux B., Allilaire J. F. und Agid Y. (2002). *Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation*. Lancet **360**(9342): 1302-1304.

[141] Mallet L., Polosan M., Jaafari N., Baup N., Welter M. L., Fontaine D., du Montcel S. T., Yelnik J., Chereau I., Arbus C., Raoul S., Aouizerate B., Damier P., Chabardes S., Czernecki V., Ardouin C., Krebs M. O., Bardinet E., Chaynes P., Burbaud P., Cornu P., Derost P., Bougerol T., Bataille B., Mattei V., Dormont D., Devaux B., Verin M., Houeto J. L., Pollak P., Benabid A. L., Agid Y., Krack P., Millet B. und Pelissolo A. (2008). *Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder*. N Engl J Med **359**(20): 2121-2134.

[142] Malone D. A., Jr. (2010). *Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression*. Cleve Clin J Med **77 Suppl 3**: S77-80.

[143] Malone D. A., Jr., Dougherty D. D., Rezai A. R., Carpenter L. L., Friehs G. M., Eskandar E. N., Rauch S. L., Rasmussen S. A., Machado A. G., Kubu C. S., Tyrka A. R., Price L. H., Stypulkowski P. H., Giftakis J. E., Rise M. T., Malloy P. F., Salloway S. P. und Greenberg B. D. (2009). *Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression*. Biol Psychiatry **65**(4): 267-275.

[144] Mann J. J. (2005). *The medical management of depression*. N Engl J Med **353**(17): 1819-1834.

[145] Mann J. M., Foote K. D., Garvan C. W., Fernandez H. H., Jacobson C. E. t., Rodriguez R. L., Haq I. U., Siddiqui M. S., Malaty I. A., Morishita T., Hass C. J. und Okun M. S. (2009). *Brain penetration effects of microelectrodes and DBS leads in STN or GPi*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **80**(7): 794-797.

[146] Mathers C. D., Lopez A. D. und Murray C. J. L. (2006). *The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001*. In: Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M., Jamison D. T. und Murray C. J. L., Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington DC, The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group.

[147] Mayberg H. S. (2003). *Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment*. Br Med Bull **65**: 193-207.

[148] Mayberg H. S. (2009). *Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression*. J Clin Invest **119**(4): 717-725.

[149] Mayberg H. S., Liotti M., Brannan S. K., McGinnis S., Mahurin R. K., Jerabek P. A., Silva J. A., Tekell J. L., Martin C. C., Lancaster J. L. und Fox P. T. (1999). *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness*. Am J Psychiatry **156**(5): 675-682.

[150] Mayberg H. S., Lozano A. M., Voon V., McNeely H. E., Seminowicz D., Hamani C., Schwalb J. M. und Kennedy S. H. (2005). *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Neuron **45**(5): 651-660.

[151] McDonald C., Bullmore E. T., Sham P. C., Chitnis X., Wickham H., Bramon E. und Murray R. M. (2004). *Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes*. Arch Gen Psychiatry **61**(10): 974-984.

[152] McGuffin P., Katz R., Watkins S. und Rutherford J. (1996). *A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression*. Arch Gen Psychiatry **53**(2): 129-136.

[153] McGuffin P., Rijsdijk F., Andrew M., Sham P., Katz R. und Cardno A. (2003). *The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression*. Arch Gen Psychiatry **60**(5): 497-502.

[154] McIntyre C. C., Savasta M., Walter B. L. und Vitek J. L. (2004). *How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions*. J Clin Neurophysiol **21**(1): 40-50.

[155] Miller W. R., Seligman M. E. und Kurlander H. M. (1975). *Learned helplessness, depression, and anxiety*. J Nerv Ment Dis **161**(5): 347-357.

[156] Montgomery E. B., Jr. und Baker K. B. (2000). *Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments*. Neurological research **22**(3): 259-266.

[157] Montgomery S. A. und Asberg M. (1979). *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry **134**: 382-389.

[158] Moro E., Esselink R. J., Xie J., Hommel M., Benabid A. L. und Pollak P. (2002). *The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation*. Neurology **59**(5): 706-713.

[159] Morriss R., Leese M., Chatwin J. und Baldwin D. (2008). *Inter-rater reliability of the Hamilton Depression Rating Scale as a diagnostic and outcome measure of depression in primary care*. J Affect Disord **111**(2-3): 204-213.

[160] Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V. und Ustun B. (2007). *Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys*. Lancet **370**(9590): 851-858.

[161] Neimat J. S., Hamani C., Giacobbe P., Merskey H., Kennedy S. H., Mayberg H. S. und Lozano A. M. (2008). *Neural stimulation successfully treats depression in patients with prior ablative cingulotomy*. Am J Psychiatry **165**(6): 687-693.

[162] Nestler E. J. und Carlezon W. A., Jr. (2006). *The mesolimbic dopamine reward circuit in depression*. Biol Psychiatry **59**(12): 1151-1159.

[163] Nguyen J. P., Nizard J., Keravel Y. und Lefaucheur J. P. (2011). *Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain*. Nature reviews. Neurology **7**(12): 699-709.

[164] Nicola S. M. (2007). *The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit*. Psychopharmacology (Berl) **191**(3): 521-550.

[165] Nicola S. M., Taha S. A., Kim S. W. und Fields H. L. (2005). *Nucleus accumbens dopamine release is necessary and sufficient to promote the behavioral response to reward-predictive cues*. Neuroscience **135**(4): 1025-1033.

[166] Nuttin B., Cosyns P., Demeulemeester H., Gybels J. und Meyerson B. (1999). *Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder*. Lancet **354**(9189): 1526.

[167] O´Reardon (2001). *Treatment resistant mood disorders*. Cambridge, Cambridge Univ. Press.

[168] Ondo W. G., Meilak C. und Vuong K. D. (2007). *Predictors of battery life for the Activa Soletra 7426 Neurostimulator*. Parkinsonism Relat Disord **13**(4): 240-242.

[169] Ongur D., Ferry A. T. und Price J. L. (2003). *Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex*. J Comp Neurol **460**(3): 425-449.

[170] Overmier J. B. und Seligman M. E. (1967). *Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding*. J Comp Physiol Psychol **63**(1): 28-33.

[171] Pan A., Sun Q., Okereke O. I., Rexrode K. M. und Hu F. B. (2011). *Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review*. JAMA **306**(11): 1241-1249.

[172] Parsey R. V., Hastings R. S., Oquendo M. A., Huang Y. Y., Simpson N., Arcement J., Huang Y., Ogden R. T., Van Heertum R. L., Arango V. und Mann J. J. (2006). *Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes*. Am J Psychiatry **163**(1): 52-58.

[173] Pawlow I. P. (1923). *New Researches on Conditioned Reflexes*. Science **58**(1506): 359-361.

[174] Payne N. A. und Prudic J. (2009). *Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT*. J Psychiatr Pract **15**(5): 346-368.

[175] Perez-Caballero L., Perez-Egea R., Romero-Grimaldi C., Puigdemont D., Molet J., Caso J. R., Mico J. A., Perez V., Leza J. C. und Berrocoso E. (2014). *Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs*. Molecular psychiatry **19**(5): 607-614.

[176] Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E. M., Verchinski B. A., Munoz K. E., Kolachana B. S., Egan M. F., Mattay V. S., Hariri A. R. und Weinberger D. R. (2005). *5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression*. Nat Neurosci **8**(6): 828-834.

[177] Phillips L. H., Wynn V. E., McPherson S. und Gilhooly K. J. (2001). *Mental planning and the Tower of London task*. The Quarterly journal of experimental psychology. A, Human experimental psychology **54**(2): 579-597.

[178] Pool J. L. (1954). *Psychosurgery in older people*. J Am Geriatr Soc **2**(7): 456-466.

[179] Porta M., Brambilla A., Cavanna A. E., Servello D., Sassi M., Rickards H. und Robertson M. M. (2009). *Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome*. Neurology **73**(17): 1375-1380.

[180] Price J. L. und Drevets W. C. (2010). *Neurocircuitry of mood disorders*. Neuropsychopharmacology **35**(1): 192-216.

[181] Price J. L. und Drevets W. C. (2012). *Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders*. Trends Cogn Sci **16**(1): 61-71.

[182] Puigdemont D., Perez-Egea R., Portella M. J., Molet J., de Diego-Adelino J., Gironell A., Radua J., Gomez-Anson B., Rodriguez R., Serra M., de Quintana C., Artigas F., Alvarez E. und Perez V. (2011). *Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression*. Int J Neuropsychopharmacol: 1-13.

[183] Pukrop R., Moller H. J. und Steinmeyer E. M. (2000). *Quality of life in psychiatry: a systematic contribution to construct validation and the development of the integrative assessment tool "modular system for quality of life"*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **250**(3): 120-132.

[184] Pukrop R., Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Bechdolf A., Brockhaus-Dumke A. und Klosterkotter J. (2007). *Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis*. Schizophr Res **92**(1-3): 116-125.

[185] Pukrop R., Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Brockhaus-Dumke A., Tendolkar I., Bechdolf A., Matuschek E. und Klosterkotter J. (2006). *Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia*. J Clin Exp Neuropsychol **28**(8): 1388-1407.

[186] Ramasubbu R., Anderson S., Haffenden A., Chavda S. und Kiss Z. H. (2013). *Double-blind optimization of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study*. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN **38**(5): 325-332.

[187] Rao U., Chen L. A., Bidesi A. S., Shad M. U., Thomas M. A. und Hammen C. L. (2010). *Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression*. Biol Psychiatry **67**(4): 357-364.

[188] Ressler K. J. und Mayberg H. S. (2007). *Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic*. Nat Neurosci **10**(9): 1116-1124.

[189] Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K. Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J. und Merikangas K. R. (2009). *Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis*. JAMA **301**(23): 2462-2471.

[190] Roh D., Chang W. S., Chang J. W. und Kim C. H. (2012). *Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res.

[191] Rudebeck P. H. und Murray E. A. (2008). *Amygdala and orbitofrontal cortex lesions differentially influence choices during object reversal learning*. J Neurosci **28**(33): 8338-8343.

[192] Rummel-Kluge C., Pitschel-Walz G. und Kissling W. (2009). *Psychoeducation in anxiety disorders: Results of a survey of all psychiatric institutions in Germany, Austria and Switzerland*. Psychiatry Res **169**(2): 180-182.

[193] Rush A. J., Crismon M. L., Kashner T. M., Toprac M. G., Carmody T. J., Trivedi M. H., Suppes T., Miller A. L., Biggs M. M., Shores-Wilson K., Witte B. P., Shon S. P., Rago W. V. und Altshuler K. Z. (2003). *Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): rationale and study design*. J Clin Psychiatry **64**(4): 357-369.

[194] Rush A. J., Gullion C. M., Basco M. R., Jarrett R. B. und Trivedi M. H. (1996). *The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties*. Psychol Med **26**(3): 477-486.

[195] Rush A. J., Trivedi M. H., Wisniewski S. R., Nierenberg A. A., Stewart J. W., Warden D., Niederehe G., Thase M. E., Lavori P. W., Lebowitz B. D., McGrath P. J., Rosenbaum J. F., Sackeim H. A., Kupfer D. J., Luther J. und Fava M. (2006). *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am J Psychiatry **163**(11): 1905-1917.

[196] Sakas D. E., Panourias I. G., Singounas E. und Simpson B. A. (2007). *Neurosurgery for psychiatric disorders: from the excision of brain tissue to the chronic electrical stimulation of neural networks*. Acta Neurochir Suppl **97**(Pt 2): 365-374.

[197] Sartorius A. und Henn F. A. (2007). *Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression*. Med Hypotheses **69**(6): 1305-1308.

[198] Sartorius A., Kiening K. L., Kirsch P., von Gall C. C., Haberkorn U., Unterberg A. W., Henn F. A. und Meyer-Lindenberg A. (2010). *Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient*. Biol Psychiatry **67**(2): e9-e11.

[199] Savitz J. und Drevets W. C. (2009). *Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide*. Neurosci Biobehav Rev **33**(5): 699-771.

[200] Schatzberg A. F. und Kraemer H. C. (2000). *Use of placebo control groups in evaluating efficacy of treatment of unipolar major depression*. Biol Psychiatry **47**(8): 736-744.

[201] Schlaepfer T. E., Bewernick B. H., Kayser S., Madler B. und Coenen V. A. (2013). *Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression*. Biological psychiatry **73**(12): 1204-1212.

[202] Schlaepfer T. E., Cohen M. X., Frick C., Kosel M., Brodesser D., Axmacher N., Joe A. Y., Kreft M., Lenartz D. und Sturm V. (2008). *Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression*. Neuropsychopharmacology **33**(2): 368-377.

[203] Schmidtke A., Sell R., Wohner J., Löhr C. und Tatsek K. (2005). *Epidemiologie von Suizid und Suizidversuch in Deutschland*. Suizidprophylaxe **32**(3/4): 7.

[204] Schneider F., Habel U., Volkmann J., Regel S., Kornischka J., Sturm V. und Freund H. J. (2003). *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease*. Arch Gen Psychiatry **60**(3): 296-302.

[205] Schoenen J., Di Clemente L., Vandenheede M., Fumal A., De Pasqua V., Mouchamps M., Remacle J. M. und de Noordhout A. M. (2005). *Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action*. Brain **128**(Pt 4): 940-947.

[206] Schosser A., Kindler, J., Mossaheb, N., Aschauer, H.N. (2006). *Genetical Aspects of Affective Disorders and of Schizophrenia*. J Neurol Neurochir Psychiatr **7 (4): 19–24**.

[207] Schulze-Bonhage A. (2009). *Deep brain stimulation: a new approach to the treatment of epilepsy*. Dtsch Arztebl Int **106**(24): 407-412.

[208] Schuurman P. R., Bosch D. A., Merkus M. P. und Speelman J. D. (2008). *Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression*. Mov Disord **23**(8): 1146-1153.

[209] Schwartz T. L. (2009). *Depression - treatment strategies and management*. XII, 326 S. : graph. Darst.

[210] Seminowicz D. A., Mayberg H. S., McIntosh A. R., Goldapple K., Kennedy S., Segal Z. und Rafi-Tari S. (2004). *Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis*. Neuroimage **22**(1): 409-418.

[211] Shah D. B., Pesiridou A., Baltuch G. H., Malone D. A. und O'Reardon J. P. (2008). *Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician*. Psychiatry (Edgmont) **5**(9): 24-33.

[212] Sinyor M., Schaffer A. und Levitt A. (2010). *The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review*. Can J Psychiatry **55**(3): 126-135.

[213] Skuban T., Flohrer J., Klosterkotter J. und Kuhn J. (2011). *[Psychiatric side effects of deep brain stimulation in Parkinson's disease]*. Fortschr Neurol Psychiatr **79**(12): 703-710.

[214] Spiegel E. A. und Wycis H. T. (1952). *Thalamotomy and pallidotomy for treatment of choreic movements*. Acta Neurochir (Wien) **2**(3-4): 417-422.

[215] Spiegel E. A., Wycis H. T. und Freed H. (1950). *Thalamotomy in mental disorders*. AMA Arch Neurol Psychiatry **64**(4): 595-598.

[216] Spiegel E. A., Wycis H. T., Marks M. und Lee A. J. (1947). *Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain*. Science **106**(2754): 349-350.

[217] Spiegel E. A., Wycis H. T. und Thur C. (1951). *The stereoencephalotome (model III of our stereotaxic apparatus for operations on the human brain)*. J Neurosurg **8**(4): 452-453.

[218] Spielberger C. D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. (1970). *State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Consulting Psychologist Press, Palo Alto, CA.

[219] Spitz R. A. (1946). *Anaclitic depression; an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood*. Psychoanal Study Child **2**: 313-342.

[220] Starr P. A., Barbaro N. M., Raskin N. H. und Ostrem J. L. (2007). *Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients*. J Neurosurg **106**(6): 999-1005.

[221] Stein D. J., Ipser J. C., Baldwin D. S. und Bandelow B. (2007). *Treatment of obsessive-compulsive disorder*. CNS Spectr **12**(2 Suppl 3): 28-35.

[222] Stein D. J., Koen N., Fineberg N., Fontenelle L. F., Matsunaga H., Osser D. und Simpson H. B. (2012). *A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder*. Curr Psychiatry Rep **14**(3): 211-219.

[223] Sturm V., Lenartz D., Koulousakis A., Treuer H., Herholz K., Klein J. C. und Klosterkotter J. (2003). *The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders*. J Chem Neuroanat **26**(4): 293-299.

[224] Swaab D. F., Bao A. M. und Lucassen P. J. (2005). *The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration*. Ageing Res Rev **4**(2): 141-194.

[225] Taylor Tavares J. V., Clark L., Furey M. L., Williams G. B., Sahakian B. J. und Drevets W. C. (2008). *Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders*. Neuroimage **42**(3): 1118-1126.

[226] Theodore W. H. und Fisher R. (2007). *Brain stimulation for epilepsy*. Acta Neurochir Suppl **97**(Pt 2): 261-272.

[227] Thomas M. J., Malenka R. C. und Bonci A. (2000). *Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system*. J Neurosci **20**(15): 5581-5586.

[228] Tiemeier H., van Dijck W., Hofman A., Witteman J. C., Stijnen T. und Breteler M. M. (2004). *Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study*. Archives of general psychiatry **61**(4): 369-376.

[229] Torres C. V., Ezquiaga E., Navas M. und de Sola R. G. (2013). *Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for medication-resistant type I bipolar depression: case report*. Bipolar disorders **15**(6): 719-721.

[230] Tsai H. C., Chang C. H., Pan J. I., Hsieh H. J., Tsai S. T., Hung H. Y. und Chen S. Y. (2012). *Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients*. Psychiatry Clin Neurosci **66**(4): 303-312.

[231] Tye S. J., Frye M. A. und Lee K. H. (2009). *Disrupting disordered neurocircuitry: treating refractory psychiatric illness with neuromodulation*. Mayo Clin Proc **84**(6): 522-532.

[232] Urbano F. J., Leznik E. und Llinás R. R. (2002). *Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study*. Thalamus Rel Syst **1**: 371-378.

[233] Ustun T. B., Ayuso-Mateos J. L., Chatterji S., Mathers C. und Murray C. J. (2004). *Global burden of depressive disorders in the year 2000*. Br J Psychiatry **184**: 386-392.

[234] Vesper J., Klostermann F., Wille C., Funk T. und Brock M. (2004). *Long-term suppression of extrapyramidal motor symptoms with deep brain stimulation (DBS)*. Zentralbl Neurochir **65**(3): 117-122.

[235] Vitek J. L. (2002). *Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition*. Mov Disord **17 Suppl 3**: S69-72.

[236] Voges J., Waerzeggers Y., Maarouf M., Lehrke R., Koulousakis A., Lenartz D. und Sturm V. (2006). *Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre*. J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(7): 868-872.

[237] Wang X., Chang C., Geng N., Li N., Wang J., Ma J., Xue W., Zhao W., Wu H., Wang P. und Gao G. (2009). *Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord **15**(8): 587-591.

[238] Wichmann T. und Delong M. R. (2006). *Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders*. Neuron **52**(1): 197-204.

[239] Wittchen H. U. (1997). *Strukturelles Klinisches Interview für DSM-IV*.

[240] Woods S. P., Fields J. A. und Troster A. I. (2002). *Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review*. Neuropsychol Rev **12**(2): 111-126.

[241] Woody S. R., Steketee G. und Chambless D. L. (1995). *Reliability and validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*. Behav Res Ther **33**(5): 597-605.

[242] Woon F. L. und Hedges D. W. (2008). *Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a meta-analysis*. Hippocampus **18**(8): 729-736.

[243] Wycis H. T., Baird H. W., 3rd und Spiegel E. A. (1966). *Long range results following pallidotomy and pallidoamygdalotomy in certain types of convulsive disorders*. Confin Neurol **27**(1): 114-120.

[244] Zitman F. G., Mennen M. F., Griez E. und Hooijer C. (1990). *The different versions of the Hamilton Depression Rating Scale*. Psychopharmacol Ser **9**: 28-34.

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2: Planungs-MRT, Ziel ist der rechte NAc (Kuhn et al. - 2010) 21

Abbildung 3: Stimulationssystem (Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic) 22

Abbildung 4: Programmiergerät (Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic) 22

Abbildung 5: Stimuliertes Hirngewebe durch quadripolare Sonden (Higgins et al. - 2009) 23

Abbildung 6: Einige Zielstrukturen der THS bei psychiatrischen Erkrankungen (modifiziert nach: Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie, 1. Auflage, 2006, S. 185), nach Kuhn et al. (2010) SCG, subgenualer Gyrus cinguli; NAc, Nucleus accumbens; STN, subthalamic nucleus, Nucleus subthalamicus; Th, Thalamus. 31

Abbildung 8: BDI-Werte bei Baseline und nach 3 und 6 Monaten jeweils in der On- und Off-Phase; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur 3M-on-Phase; ***, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline 62

Abbildung 9: HDRS-Werte bei Baseline und nach 3 und 6 Monaten jeweils in der On- und Off-Phase; *, signifikanter Unterschied (p<0,05) zur 3M-on-Phase; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur 3M-on-Phase 64

Abbildung 10: Absolute BDI-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline; a, n=9; b, n=5 66

Abbildung 11: Absolute HDRS-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten, **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zum Baseline-Wert; a, n=9; b, n=8; c, n=2 68

Abbildung 12: I) absolute BDI-Werte und II) HDRS-Werte der 10 Probanden bei Baseline und nach 24 Monaten, jede Gerade entspricht einem Patienten; a', bei diesem Patienten fehlt der 18 Monate HDRS-Wert 68

Abbildung 13. Relativer Verlauf der BDI- und HDRS-Werte im Beobachtungszeitraum, 100%=Baseline; **, tendenzieller Unterschied (p<0,1) zur Baseline; n=10; a, n=9; b, n=8; c, n=5; d, n=2 69

Abbildung 14. Schweregrad der Depression beim zuletzt erhobenen postoperativen BDI- und HDRS-Wert im Vergleich zum Baseline-Schweregrad M, Monate nach Operation; 0, keine Depression; 1, leichte Depression; 2, mittlere Depression; 3, schwere Depression 70

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz der unipolaren Depression in der deutschen Bevölkerung, Bundesgesundheitssurvey 1998, frei nach (Jacobi et al. - 2004) 3

Tabelle 2: Depressive Episoden nach ICD-10 und DSM-IV im Vergleich 14

Tabelle 3: Veröffentlichten Studien zur THS bei Patienten mit depressiver Störung (gefunden in PubMed, Stand September 2013) 32

Tabelle 4: Referenzwerte Continuous Performance Test (Pukrop et al. - 2007, Pukrop et al. - 2006) 57

Tabelle 5: Patientencharakteristika bei Baseline 60

Tabelle 6: BDI-Werte bei Baseline und während der Cross-over-Phase 61

Tabelle 7: HDRS-Werte bei Baseline und während der Cross-over-Phase 64

Tabelle 8: Absolute BDI-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24, 36 Monate postoperativ und relative Veränderung in Bezug auf die Baseline-Werte nach 12, 18, 24, 36 Monaten postoperativ 65

Tabelle 9: Absolute HDRS-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24, 36 Monate postoperativ und relative Veränderung in Bezug auf die Baseline-Werte nach 12, 18, 24, 36 Monaten postoperativ 67

Tabelle 10: SCL-90- und MSLQ-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten 72

Tabelle 11: Y-BOCS-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 35 Monaten 73

Tabelle 12: Mittlere absolute und relative HARS-, STAI X1- und STAI X2-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten 76

Tabelle 13: CPT SFN und 4FN-Werte bei Baseline, nach 12, 18, 24 und 36 Monaten 78

Tabelle 14: Medikation bei Baseline und am jeweiligen letzten postoperativen Beobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die Substanzklasse sowie in Klammern der Wirkstoff. 78

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.