

Aus der Sektion für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Kliniken Köln gGmbH
Ärztlicher Leiter: PD Dr. med. M. Maarouf

Die Tiefe Hirnstimulation in der Therapie der Zwangsstörung

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

vorgelegt von
Clemens Neudorfer
aus
Wien, Österreich

promoviert am 20. September 2017

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden mit meiner Mitarbeit an der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln ermittelt.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst unter Supervision von Herrn Privatdozent Dr. med. M. Maarouf und Herrn Professor Dr. med. J. Kuhn ausgearbeitet. Die Berechnung der stereotaktischen Koordinaten zur Zielpunktbestimmung erfolgte unter Supervision von Herrn Privatdozent Dr.med. M. Maarouf. Die Auswertung der neuropsychologischen Tests wurde von mir selbst durchgeführt und von Herrn Professor Dr. med. J. Kuhn auf Korrektheit und Vollständigkeit geprüft. Die Stimulationsparameter wurden in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. D. Lenartz erfasst.

Aufgrund der retrospektiven Analyse des Patientengutes wurden keine Patienten zu Studienzwecken außerhalb der regulären Untersuchungsintervalle einbestellt. Fehlende klinische Daten wurden durch telefonischen Patientenkontakt bzw. nach telefonischer Erteilung der Erlaubnis durch den Patienten von weiterbehandelnden niedergelassenen Kollegen eingeholt.

Zur Erstellung der vorliegenden Arbeit wurden keine (Tier-)experimentellen Daten herangezogen.

Sämtliche, an der Verfassung der im Journal "PLoS ONE" publizierte Arbeit mitwirkenden Coautoren sind im Original-Papier aufgeführt (Mohammad Maarouf, Clemens Neudorfer, Faycal El Majdoub, Doris Lenartz, Jens Kuhn, Volker Sturm).

Bei der Verfassung der Dissertationsschrift erhielt ich Unterstützung im Sinne einer Supervision von Herrn Privatdozent Dr. med. M. Maarouf.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Privatdozent Dr. med. M. Maarouf der mir die Möglichkeit eröffnet hat meine Doktorarbeit an der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie zu verfassen. Er gewährte mir einen ersten tiefen Einblick in das Gebiet der funktionellen Neurochirurgie und führte mich mit Geduld und Motivation an die wissenschaftliche Tätigkeit auf diesem Themengebiet heran. In zahlreichen konstruktiven Gesprächen und Diskussionen vermittelte er mir ein tiefes Verständnis der Materie und ermöglichte mir eine kritische Sichtweise der einzelnen Aspekte dieses Fachgebietes. Er zeigte mir die Möglichkeiten und das Potential funktioneller Interventionen im Bereich des Gehirns auf und weckte dadurch meine Begeisterung für die Stereotaxie, die bis heute ungebrochen ist. Über meine wissenschaftliche Tätigkeit hinaus ermöglichte er mir den Beginn meiner Facharztausbildung an der Abteilung für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie am Krankenhaus Merheim, wo ich die praktischen Aspekte dieses Fachgebietes kennen lernen konnte/kann. Aufgrund seiner Hilfsbereitschaft und seines hohen Engagements sowohl während meiner Zeit als Doktorand an der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie als auch als ärztlicher Leiter und Mentor an der Abteilung für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie gilt Privatdozent Dr. med. M. Maarouf mein allergrößter Dank!

Bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. V. Sturm möchte ich mich für die herzliche Annahme als Doktorand an der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie, deren Leiter er zum damaligen Zeitpunkt war, bedanken. Durch ihn war es mir möglich im Rahmen meiner wissenschaftlichen Tätigkeit an mehreren Projekten teilzunehmen und dadurch ein tiefes Verständnis für die klinische Forschung zu entwickeln.

Mein großer Dank gilt darüber hinaus Herrn Universitätsprofessor. Dr. med. Wilhelm Eisner, Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Innsbruck, der mich in das faszinierende Gebiet der Neurochirurgie einführte. Durch seine Ratschläge und Unterstützung konnte ich viele wertvolle Erfahrungen sammeln, die mich auf meinem weiteren Weg begleiten. Durch sein Engagement war es mir möglich einen ersten Einblick in die funktionelle Neurochirurgie und Elektrophysiologie zu erhalten und mich weiter in diesem spannenden und aktiven Themenbereich zu vertiefen. Dafür werde ich ihm immer dankbar sein!

Widmung

Für meine Eltern und meine Familie, die mich stets gefördert und in all meinen Vorhaben und Entschlüssen bedingungslos unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Einleitung	9
Die Zwangserkrankung	9
Historischer Überblick.....	9
Klinische Charakteristik und Komorbiditäten der Zwangserkrankung	10
Epidemiologie	10
Diagnostik der Zwangserkrankung	11
Differentialdiagnosen	13
Ätiopathogenese	14
Genetische Faktoren	14
Immunologische Faktoren	15
Neurochemisches Modell	16
Die Serotonin Hypothese.....	16
Die Dopamin-Serotonin Hypothese	17
Neuroanatomisches Modell.....	18
Therapie der Zwangsstörung	18
Psychotherapie	18
Psychopharmakotherapie	20
Wirksamkeit anderer Substanzen.....	20
Behandlung der therapierefraktären Zwangsstörung.....	22
Kombination von KVT und Psychopharmakotherapie	23
Alternative Verfahren zu KVT und Psychopharmakotherapie	24
Nicht invasive Stimulationsverfahren.....	24
Chirurgische Interventionen.....	25
Vagusnervstimulation	25
Ablative Verfahren	25
Tiefe Hirnstimulation	26
Material & Methoden und Ergebnisse	28
Diskussion	50
Zusammenfassung.....	55
Literaturverzeichnis	56
Lebenslauf.....	65

Abkürzungsverzeichnis

AC	Commissura anterior
ACCq	anterior cingulate cortex (anteriorer cingulärer Cortex)
ALIC	anterior limb of the internal capsule (vordere Anteil der Capsula interna)
avSTN	anteroventraler Anteil des Nucleus subthalamicus
BDI	Beck depression inventory (Beck Depressions-Inventar)
BDNF	brain-derived neurotrophin factor (Wachstumsfaktor BDNF)
CBT	cognitive behavioral therapy (kognitive Verhaltenstherapie)
CCT	cerebral computed tomography (craniales CT)
CE	Conformité Européenne
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSTC	cortico-striato-thalamo-corticaler Kreislauf
DBS	Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation)
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM-IV	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen in der vierten Auflage
DSM-V	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen in der fünften Auflage
DZ	dizygot
EGP	external globus pallidus (Globus pallidus externus)
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FEF	frontal eye field (frontales Augenfeld)
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAf	global assessment of functioning scale
GC	Gyrus cinguli
H1	Forelsches Feld H1
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Auflage)
IC/VS	Capsula interna/ ventrales Striatum
IGP	internal globus pallidus (Globus pallidus internus)
iml	internal medullary lamina
IPG	internal pulse generator (implantierter Neurostimulator)
ithp	inferior thalamic peduncle (unterer Thalamusstiel)
KT	kognitiver Therapie
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidase Inhibitor
MD	Nucleus dorsomedialis thalami
MDD	major depressive disorder (Depression)
MDMC	magnozellularer Anteil des Nucleus dorsomedialis thalami
MRI	magnet resonance imaging (magnetresonanztomographie)
MSLQ	modular system of quality of life
MZ	monozygot
NA	Nucleus accumbens
OCD	Obsessive Compulsive Disorder (Zwangsstörung)
OFC	Orbitofrontaler Cortex
OLIG2	Oligodendrocyte lineage transcription factor 2
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections
PFC	präfrontaler Cortex

PMC	prämotorischer Cortex
sIMFB	superolateraler Anteil des medialen Vorderhirnbündels
SMA	supplementär-motorisches Areal
SN	Substantia nigra
SNR	Substantia nigra pars reticulata
SNRI	serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer)
SRI	Serotonin Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selective Serotonin Reuptake Inhibitors (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer)
STAI	state and trait inventory
STN	Nucleus subthalamicus
tDCS	transcranial direct current stimulation (transkranielle Gleichstromstimulation)
ToL	tower of London test
TMS	transkranielle Magnetfeldstimulation
VAF	ventraler amygdalofugaler Pfad
VFE	verbal fluency examination
VNS	Vagusnervstimulation
VS/VC	ventrales Striatum/ ventraler Anteil der Capsula interna
VA	Nucleus ventralis anterior thalami
VAL	lateraler Anteil des Nucleus ventralis anterior thalami
VAM	medialer Anteil des Nucleus ventralis anterior thalami
VT	Verhaltenstherapie
VTA	ventrales tegmentales Areal
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Einleitung

Die Zwangserkrankung

Historischer Überblick

Die erstmalige Beschreibung der Zwangserkrankung reicht in die Psychiatrie des frühen 19. Jahrhunderts zurück (1). Der französische Psychiater Jean-Étienne Esquirol schilderte im Zuge seiner Abhandlung der Monomanien 1838 erstmals die Symptome, welche mit dem heutigen Verständnis der Zwangserkrankung einhergehen (2). Insbesondere bemerkte er, dass Betroffene sich der Sinnlosigkeit ihres Verhaltens vollkommen bewusst seien, es ihnen jedoch trotz dessen nicht möglich wäre dieses zu unterlassen. Diese Beobachtung veranlasste Esquirol die Zwangsstörung als „Monoamie raisonnée ou sans délire“ zu bezeichnen, ein Verhalten, welches der offensichtlich gesunde Verstand der Betroffenen als krankhaft einstufen kann.

In den darauf folgenden Jahren erfolgten weitere Beschreibungen der Zwangserkrankung durch Falret, Krafft-Ebing und Griesinger die heute noch weitgehend Gültigkeit haben (3). Carl Westphal nahm 1877 eine Abgrenzung des Krankheitsbildes von anderen Geistesstörungen wie etwa der Melancholie, Verrücktheit und Hypochondrie vor und definierte Zwänge als „solche, welche, bei übrigens intakter Intelligenz und ohne durch einen Gefühls- oder affektartigen Zustand bedingt zu sein, gegen und wider den Willen des betreffenden Menschen in den Vordergrund des Bewusstseins treten, sich nicht verscheuchen lassen, den normalen Ablauf der Vorstellungen hindern und durchkreuzen, welche der Befallene stets als abnorm, ihm fremdartig anerkennt, und denen er mit seinem gesunden Bewusstsein gegenübersteht“ (4). Entgegen Westphals Beschreibung der Zwangserkrankung, die keine affektive Grundlage hatte, kam es in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts mit dem Aufkommen der Paranoitheorie zu einem Ideenwandel, welcher die Zwangserkrankung zunächst als Form der Paranoia, im weiteren Verlauf als Symptom der Melancholie definierte (5).

1896 beschrieb Sigmund Freud die Zwangsneurose im Kontext der Psychoanalyse, welche die Entstehung von Zwangsercheinungen als Folge „eines intrapsychischen Konfliktes zwischen kindlichen Sexualstrebungen und dagegen gerichteten Abwehrbemühungen“ erklärte (6). Aufgrund der Vielfalt an Definitionen und Termini wurde die genaue Einteilung der Zwangserkrankung im psychiatrischen Formenkreis zunehmend schwieriger, was sich selbst in heutigen Klassifikationen der Zwangserkrankung widerspiegelt. Während die Zwangsstörung in der aktuellen Version des ICD-10 (Internationale Statistische Klassifikation

der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Auflage; (7)) als neurotische, Belastungs- und somatoforme Störung definiert ist, wird die Zwangserkrankung im DSM-IV (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen in der vierten Auflage; (8)) den Angststörungen zugerechnet. In der überarbeiteten, aktuellen Version des DSM (DSM-V), stellt die Zwangserkrankung eine eigene Entität dar (9).

Klinische Charakteristik und Komorbiditäten der Zwangserkrankung

Bei der Zwangsstörung oder Zwangserkrankung handelt es sich um ein komplexes psychiatrisches Krankheitsbild, welches durch wiederkehrende Zwangsgedanken und Zwangshandlungen charakterisiert ist. Mehr als 90% der Betroffenen weisen ein gemischtes Krankheitsbild auf. Zwangsgedanken sind definiert als inhaltliche Denkstörungen, die sich den Patienten aufdrängen, oft als unsinnig erkannt werden und mit Vorstellungen, Ideen oder Impulsen verbunden sind, die den Betroffenen in wiederholter Weise stereotyp beschäftigen (10). In einigen Fällen bestehen darüber hinaus formale Denkstörungen, die sich in Form von Gedankenkreisen, Perseveration und Gedankenarmut manifestieren (11). Zwangshandlungen zeichnen sich durch ritualisierte Verhaltensmuster aus, welche von den Betroffenen ständig wiederholt werden müssen. Sie werden oft als präventive Maßnahme zur Vermeidung eines objektiv unwahrscheinlichen Ereignisses durchgeführt, das schadhafte Konsequenzen für den Patienten oder dessen Umfeld haben könnte. Entsprechend den Zwangsgedanken werden Zwangshandlungen als ineffektiv und sinnlos erlebt, weshalb Betroffene immer wieder versuchen Widerstand gegen die Zwänge zu leisten. Die Unterdrückung dieser hat jedoch meist eine Zunahme der Ängste zur Folge, welche nur durch Ausführung der Zwangshandlungen gemindert werden können.

Der Großteil der Patienten, welche an einer Zwangsstörung leiden weisen weitere psychische Störungen auf. Am häufigsten finden sich komorbide depressive Erkrankungen (55%), Persönlichkeitsstörungen (50%), Tic-Störungen (50-70%), sowie schizophrene Erkrankungen (25%). Weitere komorbide Störungen umfassen Angststörungen, Psychosen, Suchterkrankungen und Essstörungen (12).

Epidemiologie

Die Zwangserkrankung manifestiert sich häufig im Jugend- bzw. frühen Erwachsenenalter und weist eine Lebenszeit-Prävalenz von etwa 2-3% auf (13). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 19.5 Jahren, Männer und Frauen sind in gleichem Ausmaß betroffen (12). Erste therapeutische Maßnahmen zur Behandlung der Zwangserkrankung erfolgen generell 7-10

Jahre nach Auftreten der ersten Symptome (14,15). Zu diesem Zeitpunkt liegt bereits häufig ein hoher Chronifizierungsgrad vor, was mit relevanten sozialmedizinischen und somatischen Folgeschäden assoziiert ist (16). Unbehandelt weist die Zwangserkrankung fast immer einen chronischen Verlauf ohne nennenswerte Tendenz zur Spontanremission auf (17).

Aufgrund der komplexen psychiatrischen Manifestation zählt die Zwangserkrankung zu den beeinträchtigsten psychiatrischen Erkrankungen die nicht nur mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität assoziiert ist, sondern eine signifikante Mortalitätsrate aufweist (18). Zehn bis 27% der Patienten welche an einer Zwangserkrankung leiden unternehmen einen oder mehrere Suizidversuche im Laufe ihres Lebens (19).

Diagnostik der Zwangserkrankung

Die Diagnosestellung der Zwangsstörung erfolgt anhand der Diagnosekriterien des ICD-10 bzw. DSM-V (Tabelle 1):

ICD-10 Klassifikation F42	DSM-V Klassifikation 300.3 (F42)
<p>A) Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen über mindestens 2 Wochen an den meisten Tagen</p> <p>B) Zwangsgedanken und Zwangshandlungen weisen folgende Eigenschaften auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Es handelt sich um eigene Gedanken/Handlungen, die nicht durch externe Einflüsse eingegeben werden. 2) Sie wiederholen sich stereotyp, werden als unangenehm empfunden und häufig als unsinnig und übertrieben anerkannt. 3) Die Betroffenen versuchen (erfolglos) Widerstand gegen die Zwänge zu leisten. 4) Die Ausführung der Gedanken/Handlungen wird nicht als angenehm empfunden. <p>C) Es besteht ein erheblicher Leidensdruck durch psychosoziale Einschränkungen und den Zeitaufwand.</p> <p>D) Die Zwänge sind nicht durch andere psychischen Störungen (z.B. Schizophrenie, affektive Störungen) bedingt.</p>	<p>A) Vorliegen von Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen</p> <p>Zwangsgedanken sind geprägt durch</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Persistierende und wiederkehrende Gedanken, Vorstellungen und Impulse, welche als sich aufdrängend und unangemessen empfunden werden und Angst und Unwohlsein hervorrufen. 2) den Versuch Gedanken zu unterdrücken, ignorieren oder neutralisieren. <p>Zwangshandlungen sind geprägt durch</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiederholte Verhaltensmaßnahmen (z.B. Kontrollieren, Händewaschen) oder gedankliche Handlungen (Zählen, Beten) als Reaktion auf Zwangsgedanken oder starr einzuhaltender Regeln. 2) das Ziel Unwohlsein zu reduzieren bzw. Befürchtungen vorzubeugen. <p>E) Hoher Zeitaufwand für Zwänge (>1 Stunde täglich), starke psychosoziale Beeinträchtigung</p> <p>F) Ausschluss organischer Ursachen</p> <p>G) Die Symptome können nicht besser durch andere psychischen Störungen erklärt werden.</p> <p>Spezifizierungen: Gute/geringe/fehlende Krankheitseinsicht In Kombination mit Tic-Störung</p>
<p>Tabelle 1: Klassifikation der Zwangserkrankung nach ICD-10 (7) und DSM-V (9).</p>	

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch ist festzulegen ob sich die Zwangsstörung als Symptom einer anderen Störung (z.B. Depression oder Schizophrenie) manifestiert, oder ob die Symptomatik zwar Zwangshandlungen und Zwangsgedanken ähnelt, jedoch diagnostisch anderweitig einzuordnen ist (z.B. Sorgen im Zuge einer generalisierten Angststörung). Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der Zwangserkrankung zählen Angststörungen. Im Vordergrund der Angststörung steht das Vermeidungsverhalten, da dieses oft die einzige Möglichkeit zur Unterdrückung der Ängste darstellt (20,21). Sich wiederholt aufdrängende Gedanken und unangemessene Rituale werden zwar bei der Angststörung beobachtet, diese sind jedoch weniger ausgeprägt als im Rahmen der Zwangserkrankung. Darüber hinaus handelt es sich bei den Gedanken im Rahmen der Angststörung um realistische Ängste, welche im Gegensatz zur Zwangserkrankung nicht unsinnig und unrealistisch erscheinen. Sinnlose Gedankenkreisläufe (Grübelzwänge) im Rahmen der Depression stellt eine weitere bedeutende Differentialdiagnose dar (22). Dieses geht häufig mit Stimmungsschwankungen einher und wird von Patienten nicht unbedingt als sich aufdrängend empfunden. Darüber hinaus besteht kein Zusammenhang der Gedanken mit Zwangshandlungen. Die zwanghafte Persönlichkeitsstörung, eine weitere Differentialdiagnose, manifestiert sich klinisch in Form starrer Werte- und Denkmuster, Perfektionismus, Rigidität und ständiger Kontrollen. Im Gegensatz zur Zwangserkrankung werden die Symptome bei der zwanghaften Persönlichkeitsstörung als zur eigenen Person gehörig wahrgenommen (23). Sich aufdrängende Gedanken und Impulse, welche in weiterer Konsequenz zu Zwangshandlungen führen werden im Rahmen der zwanghaften Persönlichkeitsstörung nicht beobachtet. Körperdysmorphie Störungen (Trichotillomanie, Onychophagie, Hoarding etc.) werden im ICD-10 als Sonderfall der Hypochondrie klassifiziert (7). Im DSM-V wurden sie in das Spektrum der Zwangserkrankungen als „Zwangsstörung und verwandte Störungen“ aufgenommen (9). Die Abgrenzung der Zwangserkrankung zu Essstörungen (Anorexia nervosa) erfolgt anhand der Tatsache, dass Zwangsgedanken und Zwangshandlungen nicht nur auf Körperbild und Körpergewicht eingeschränkt sind (24). Tic-Störungen sind häufig weniger komplex in der Ausprägung als Zwangshandlungen und sind nicht darauf ausgerichtet Zwangsgedanken zu neutralisieren (25). Während Zwangshandlungen in der Regel Zwangsgedanken vorausgehen, entwickeln sich Tics als Reaktion auf „sensorische Phänomene“. Die Abgrenzung der Zwangsstörung von der Schizophrenie kann sich in schweren Fällen sehr komplex gestalten, da in beiden Fällen eine geringe Einsicht in die Sinnlosigkeit der Zwangsgedanken gegeben sein kann (26,27). Generell erkennen Zwangspatienten, dass sie selbst Urheber der Gedanken sind, die Gedankeninhalte stehen oft im Gegensatz zu den Werten und Überzeugungen, welche die Patienten vertreten. Symptome wie Halluzinationen

und formale Denkstörungen finden sich im Rahmen der Zwangserkrankung nicht.

Ätiopathogenese

Genetische Faktoren

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Zwangserkrankung konnte erstmals in Familien- und Zwillingsstudien belegt werden. Kontrollierte Fallstudien wiesen eine erhöhte Prävalenz (7-15%) der Zwangsstörung bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Zwangsstörungen auf gegenüber einer Prävalenz von 2-3% in Kontrollgruppen (28–31). Mögliche Erklärungsmodelle für eine gehäufte familiäre Prävalenz basieren auf der Vererbung genetischer Merkmale an die Nachkommenschaft, welche mit einem erhöhten Lebenszeitrisiko einhergeht Zwänge zu entwickeln. Die erhöhte familiäre Prävalenz in Verwandten ersten Grades kann jedoch auch durch ein verändertes familiären Umfeld bedingt sein. Durch veränderte Umweltfaktoren, welche die soziale und verhaltensbezogene Dynamik innerhalb der Familie beeinflussen ist somit eine erhöhte Suszeptibilität von Familienmitgliedern gegeben selbst eine Zwangsstörung zu entwickeln. Da Familien sowohl eine ähnliche genetische Veranlagung aufweisen und den gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind gestaltet sich eine Differenzierung somit sehr komplex (32).

Im Rahmen von Zwillingsstudien wurde die Bedeutung genetischer Einflüsse auf die Manifestation der Zwangsstörung untersucht. Diese Untersuchungen basieren auf der Hypothese, dass monozygote (MZ) Zwillinge, welche identische genetische Merkmale besitzen, das gleiche Lebenszeitrisiko aufweisen müssten eine Zwangserkrankung zu entwickeln. Im Gegensatz zu MZ Zwillingen ist bei dizygoten (DZ) Zwillingen mit einer niedrigeren Prävalenz zu rechnen, da hier nur etwa 50% des Erbmaterials ident sind. Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit konnte im Rahmen der Zwangsstörung eine Konkordanzrate von 68% bei MZ Zwillingen belegt werden. Die Konkordanz bei DZ Zwillingen lag hingegen bei etwa 31% (33).

Die aktuelle Datenlage zur Untersuchung genetischer Polymorphismen und spezifischer Kandidatengene ist zum Teil sehr heterogen und weist variable Resultate auf (34). Die Bestimmung beruht in erster Linie auf dem aktuellen Verständnis der Pathophysiologie, sowie Erfahrungen im Rahmen der medikamentösen Therapie der Zwangsstörung. Aufgrund des guten therapeutischen Benefits von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRIs) wird hierbei insbesondere dem serotonergen System eine bedeutende Rolle zugeschrieben (35,36). Zahlreiche Polymorphismen des

Serotoninsystems konnten in mehreren Studien in Zusammenhang mit der Zwangserkrankung nachgewiesen werden (5-HTTLPR, 5HT1-D beta, 5HT2A, 5HT2C) (37–41). Cruz et al. und Millet et al. berichteten darüber hinaus über Polymorphismen des Dopaminsystems, die sich in Form von Repeats des DRD4 Gens äußern (42,43). Weiters besteht eine Assoziation des DRD2 Gens mit Tics und Zwängen (44). Bei männlichen Patienten ist die Zwangsstörung mit Polymorphismen des Katecholaminsystems (MAOA, COMT) assoziiert. Dem Glutamat-Rezeptor Gen GRIN2B, sowie dem Glutamat Transporter SLC1A1 wurde im Rahmen der Pathogenese der Zwangserkrankung ebenfalls eine Bedeutung zugeschrieben (45,46).

Studien konnten einen protektiven Effekt des brain-derived neurotrophin factor (BDNF) gegenüber der Zwangsstörung belegen (47,48). BDNF hat einen modulatorischen Effekt auf das Serotoninsystem und spielt im Rahmen der Neurogenese im Tractus olfactorius und Hippocampus des Menschen eine bedeutende Rolle. Darüber hinaus sind Assoziationen der Zwangserkrankung mit Polymorphismen des Oligodendrocyte lineage transcription factor 2 (OLIG2) bekannt, insbesondere wenn keine komorbide Tic-Störung vorlag (49). Da OLIG2 die Funktion Myelin produzierender Zellen moduliert, können Abnormitäten der weißen Substanz in der Ätiologie der Zwangserkrankung von Bedeutung sein, welche in einer veränderte neuronalen Konnektivität resultieren.

Trotz zahlreicher Studien und dem Nachweis einer Vielzahl von Kandidatengenen konnte bis dato kein zuverlässiger und konsistenter Nachweis von Polymorphismen als Ursache der Zwangserkrankung erbracht werden (33,50). Die heterogenen Datenlage erlaubt aktuell keine zuverlässige Aussage über die Bedeutung einzelner Kandidatengene in der Ätiopathogenese der Erkrankung.

Immunologische Faktoren

Die Infektion mit β hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A kann im Kindes- bzw. Jugendalter zu einer Sonderform der Zwangserkrankung führen, welche bei ausbleibender antibiotischer Therapie oder Plasmapherese einen chronischen Verlauf nehmen kann (51,52). Die Zwangsstörung tritt hier im Rahmen eines neuropsychiatrischen Syndroms auf, welches in der Literatur als Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) beschrieben ist. PANDAS zeichnet sich durch einen abrupten Krankheitsbeginn aus und ist neben Zwangssymptomen mit Tic-Störungen bzw. der Verweigerung von Nahrungseinnahme assoziiert. Häufig liegen weitere neuropsychiatrische Symptome wie z.B. Ängstlichkeit, Depression, Rückentwicklung, Aggression und Reizbarkeit

vor, die ebenfalls durch ein spontanes Auftreten charakterisiert sind (53). Als Ursache der Erkrankung wird aktuell ein autoimmunologisches Geschehen diskutiert, welches auf einer zu Grunde liegenden Infektion mit Streptokokken beruht. Im Rahmen der Immunabwehr kommt es hier zur Bildung von Antikörpern, welche in erster Linie gegen die Zellmembran der Bakterien gerichtet sind, jedoch mit Basalganglienstrukturen und Dopamin Rezeptoren kreuzreagieren (54,55). Bildgebende Verfahren deuten in erster Linie auf eine Veränderung im Bereich des Striatums hin (56). Es wird vermutet, dass der Pathomechanismus im Wesentlichen der Chorea minor (Sydenham) entspricht, wobei bei PANDAS die psychiatrischen Symptome im Vordergrund stehen (57).

Neurochemisches Modell

Verschiedene Neurotransmitter-Systeme scheinen in der Pathogenese der Zwangsstörung eine Rolle zu spielen. Dem Serotonin- und Dopamin-System wird hierbei insbesondere ein großer Stellenwert zugeschrieben.

Die Serotonin Hypothese

Die Serotonin Hypothese beschreibt die Pathogenese der Zwangsstörung im Kontext einer Dysfunktion des Serotoninsystems. Serotonin zählt zu den phylogenetisch ältesten Neurotransmittern und wird von Neuronen ausgeschüttet, deren Zellkörper sich in den Raphekernen des Hirnstammes befinden (58). Serotonerge Zellen weisen einen hohen Grad an Verzweigungen auf und innervieren nahezu das gesamte Nervensystem. Der Wirkmechanismus des Serotonin-Systems ist sehr heterogen und wird über eine Vielzahl an Serotonin-Rezeptoren vermittelt, die über verschiedene Signaltransduktionswege unterschiedliche postsynaptische Effekte auslösen (59).

Die Bedeutung des Serotoninsystems in der Pathogenese der Zwangsstörung wurde erstmals im Rahmen psychopharmakologischer Studien erkannt. Obwohl in den 1950er und 1960er Jahren bereits effektive Maßnahmen in der Therapie von Angststörungen und affektiven Störungen zur Verfügung standen, galt die Zwangserkrankung als schwer behandelbar, da klassische Therapieansätze mit Benzodiazepinen, trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika der ersten Generation keine durchschlagende Wirksamkeit erzielen konnten. Der therapeutische Durchbruch gelang erst im Rahmen erster Studien mit Clomipramin, einem Inhibitor der Serotonin Wiederaufnahmehemmung (Serotonin Reuptake Inhibitor; SRI), dessen Überlegenheit gegenüber anderen trizyklischen Antidepressiva und Placebo eindeutig in Studien demonstriert werden konnte (60–64). Die Serotonin-Hypothese wurde durch die

Einführung der SSRI in der Therapie der Zwangsstörung in den darauf folgenden Jahren weiter etabliert. Große, randomisierte und kontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit von Fluoxetin (65–67), Paroxetin (68), Fluvoxamin (69,70) und Sertralin (71) aufzeigen. Trotz des eindeutigen Therapieerfolges ist der Gesamteffekt der SSRI Therapie auf die Ausprägung der Zwangssymptomatik begrenzt (Eine Reduktion der Zwangssymptomatik von $\geq 35\%$ wird in der Literatur generell als vollständiges Ansprechen (Response) auf eine therapeutische Maßnahme angesehen)(72).

Viele Hinweise deuten auf eine Dysfunktion des Serotonin-Systems in der Zwangsstörung hin, folgende Beobachtungen stellen jedoch die Serotonin-Hypothese in Frage: 1) Die Therapie mit einem SSRI hat zwar eine Reduktion der Zwangssymptomatik zur Folge, eine vollständige Remission der Erkrankung wird jedoch nicht beobachtet. 2) Ein künstlich induzierter Serotoninmangel z.B. durch tryptophanarme Ernährung ruft keine Exazerbation der Zwangssymptomatik hervor (73). 3) Eine Dysfunktion des Serotoninsystems wird auch im Rahmen anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen (z.B. Angststörung, Depression etc.) angenommen. Multimodale Therapieansätze, die über verschiedene Wirkmechanismen (z.B. Beeinflussung des Serotonin- und Noradrenalin-Systems) eine Symptomenkontrolle erzielen, haben sich hier in der Pharmakotherapie bewährt.

Die Dopamin-Serotonin Hypothese

Obwohl die Serotonin-Hypothese aktuell das prävalenteste neurochemische Modell in der Pathogenese der Zwangserkrankung darstellt, werden in der Literatur auch andere Systeme beschrieben, die eine Rolle in der Zwangserkrankung spielen könnten, vornehmlich das Dopamin-System.

Dopamin zählt zu den Katecholaminen und wird vorwiegend im Mittelhirn von einer vergleichsweise geringen Neuronenzahl (etwa 400.000 Neuronen) synthetisiert (74). Die jeweiligen Zellkörper der dopaminergen Neuronen befinden sich in der Substantia nigra, der Area tegmentalis ventralis, dem posterioren Hypothalamus, Nucleus arcuatus, der Zona incerta, sowie dem Nucleus periventricularis (75) und innervieren analog dem Serotonin-System nahezu das gesamte Nervensystem. Die Wirkung von Dopamin wird über fünf Dopamin-Rezeptoren (D1-D5) vermittelt, wobei eine Bindung des Dopamins an D1 und D5 Rezeptoren zu einer Depolarisation der postsynaptischen Zelle führt. Aktivierung der Rezeptoren D2-D4 führt hingegen zu einer Hyperpolarisation und somit Inhibition der nachgeschalteten Zelle.

Aufgrund der Tatsache, dass das Dopamin-System in der Exekution stereotyper Verhaltensweisen eine bedeutende Rolle spielt (35) und präklinische Studien Interaktionen zwischen dem Dopamin- und Serotonin-System aufzeigen konnten (76) scheint die Dopamin-Serotonin Hypothese in der Pathogenese der Zwangserkrankung von Relevanz zu sein. Darüber hinaus deuten Studien darauf hin, dass die kombinierte Therapie mit Neuroleptika (Blockade der Dopamin-Rezeptoren) und SSRI vorteilhaft ist (77). Dies trifft insbesondere auf die Behandlung der Zwangsstörung mit komorbider Tic-Störung zu. Die Kombinationstherapie von SSRI und Neuroleptika hat sich darüber hinaus in der Behandlung der Trichotillomanie als wirksam erwiesen (78,79). Im Gegensatz dazu führt die Verabreichung von Dopamin-Agonisten zu einer Exazerbation der Trichotillomanie (80).

Abgesehen von einer Dysfunktion des Serotonin- und Dopamin-Systems werden in der Literatur weitere Systeme beschrieben, die in der Zwangsstörung eine Rolle spielen könnten. Dazu zählen u.A. das cholinerge System (81), das Neuropeptidsystem (82), sowie das Glutamat-System (83).

Neuroanatomisches Modell

Das neuroanatomische Modell der Zwangserkrankung wird ausführlich unter „Material & Methoden und Ergebnisse“ im Rahmen der Publikation „Deep Brain Stimulation of Medial Dorsal and Ventral Anterior Nucleus of the Thalamus in OCD: A Retrospective Case Series“ (84) unter „Rationale for thalamic DBS“ diskutiert.

Therapie der Zwangsstörung

Die Therapie der Zwangsstörung bedient sich eines multimodalen Therapiekonzeptes und beinhaltet Psychotherapie (Verhaltenstherapie, Exposition und Reaktionsverhinderung), Psychopharmakotherapie (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Monoaminoxidase-Inhibitoren, Neuroleptika, Anxiolytika) nicht invasive Stimulationsverfahren (Elektrokonvulsionstherapie, transkranielle Gleichstromstimulation, transkranielle Magnetfeldstimulation) und invasive Stimulationsverfahren (Tiefe Hirnstimulation, Ablative Verfahren, Vagusnervstimulation).

Psychotherapie

Die Psychotherapie stellt das Interventionsverfahren der ersten Wahl in der Behandlung der

mild bis moderat ausgeprägten Zwangsstörung dar (definiert als Y-BOCS: 8-25) und besteht in der Regel aus einer Kombination von Techniken und Verhaltensweisen die eine kognitive Umstrukturierung, sowie die Exposition mit Reaktionsmanagement zum Ziel haben (72). Verfahren werden im Rahmen von kognitiver Therapie (KT), Verhaltenstherapie (VT) mit Exposition und Reaktionsverhinderung, sowie in kombinierter Weise als kognitive Verhaltenstherapie (KVT) am Patienten angewandt.

Die Evidenz der einzelnen Interventionskomponenten konnte im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien aufgezeigt werden, welche die jeweiligen Verfahren aktiven und inaktiven Kontrollbedingungen (Keine Therapie, Angst- und Stressmanagement, Entspannung, Medikamentenplacebo) gegenüber stellten (85–89). Sowohl in der Fremdeinschätzung als auch in der Selbsteinschätzung zeigte sich hier die (K)VT den Kontrollbedingungen überlegen. Abgesehen von einer deutlichen Reduktion der Zwangssymptomatik, konnte eine Abnahme von Depressions- und Angstzuständen, sowie eine Verbesserung von Lebensqualität und globaler Funktionsfähigkeit erzielt werden. Dies war sowohl im Einzel- als auch im Gruppensetting der Fall.

Die (K)VT zählt im Bereich der psychotherapeutischen Interventionen von psychiatrischen Störungen zu den effektstärksten Therapieformen (90). Trotz der guten Ansprechrate ist die Zahl der symptomfreien Patienten jedoch relativ gering. Eine weitere Problematik stellt die hohe Rate an Therapieabbrüchen dar, die laut Studienangaben zwischen 6 und 30% liegt (91,92). Trotz der besseren Evidenz der VT konnte dessen Überlegenheit gegenüber der KT bisher nicht aufgezeigt werden. Aktuelle Richtlinien empfehlen daher ein kombiniertes Vorgehen mit Exposition und Reaktionsverhinderung als Interventionsmaßnahme der ersten Wahl (93–95). Die Therapiedauer richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten, Ziel der (K)VT sind eine 50%ige Reduktion der Zwangssymptomatik (gemessen anhand der Y-BOCS), sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Abgesehen von der (K)VT werden psychoanalytisch und tiefenpsychologisch basierte Therapieverfahren in der Behandlung der Zwangsstörung eingesetzt. Aufgrund der schwachen Evidenz und fehlender randomisierter, kontrollierter Studien kann jedoch aktuell keine konkrete Aussage in Bezug auf die therapeutische Signifikanz dieser Maßnahmen gemacht werden (96). Weitere psychotherapeutische Ansätze (Gesprächspsychotherapie, Hypnotherapie, systemische Therapie, Körpertherapie, Transaktionsanalyse, Gestalttherapie) werden im Rahmen der Behandlung der Zwangsstörung verfolgt. Aufgrund methodischer Mängel und fehlender randomisierter, kontrollierter Studien liegt jedoch aktuell keine ausreichende Evidenz dieser Interventionsmaßnahmen vor.

Psychopharmakotherapie

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SRI) und Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die hohe Pharmakoselektivität, welche in der medikamentösen Therapie der Zwangserkrankung zu beobachten ist, unterscheidet die Zwangsstörung von anderen psychiatrischen Erkrankungen. Die Monotherapie mit einem SSRI wird generell als pharmakotherapeutische Maßnahme der ersten Wahl empfohlen. Die aktuellen Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) schrieben den SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin, Escitalopram, Paroxetin und Sertralin den höchsten Evidenzgrad in der Therapie der Zwangsstörung zu (97). Da Clomipramin bei gleicher Wirksamkeit ein höheres Nebenwirkungsprofil aufweist und mit einer größeren Zahl an Therapieabbrüchen assoziiert ist wurde Clomipramin mit einem niedrigeren Empfehlungsgrad bewertet. Die 2006 veröffentlichte Leitlinie des National Collaborating Centre for Mental Health (98), sowie ein Cochrane Review von Soomro et al. (99) unterstützen die Erkenntnisse der WFSBP-Leitlinien. Eine überlegene Wirksamkeit eines SSRI gegenüber einem anderen konnte im Rahmen dieser Studien nicht erbracht werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) empfiehlt den Beginn einer Monotherapie mit einem SSRI wenn die KVT abgelehnt wird, nicht durchgeführt werden kann oder nicht zur Verfügung steht. Eine Empfehlung wird auch abgegeben, wenn durch die SSRI Gabe die Bereitschaft zur KVT erhöht werden kann. Die Therapie soll mit Fluoxetin, Fluvoxamin, Escitalopram, Paroxetin und Sertralin erfolgen. Die Auswahl des SSRI basiert auf dem Nebenwirkungsprofil, sowie möglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten. Die Dosissteigerung soll bei Therapiebeginn langsam erfolgen, sich an der individuellen Verträglichkeit des SSRI orientieren und bis zur maximal zugelassenen therapeutischen Dosis vorgenommen werden. Die Maximaldosis soll nach 6-8 Wochen erreicht sein. Die Behandlungsdauer sollte mindestens 12 Wochen betragen (22).

Wirksamkeit anderer Substanzen

Obwohl die Symptomenkontrolle im Rahmen der Therapie mit Clomipramin gegenüber SSRI gleichwertig ist, konnte bisher kein gleichwertiger Therapieerfolg unter der Gabe anderer trizyklischer Antidepressiva beobachtet werden (100–102). In einer placebokontrollierten

Studie erwies sich die Evidenz von Nortryptilin (aktiver Metabolit von Amitryptilin) als nicht konklusiv (60). Der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva abgesehen von Clomipramin wird daher in der Therapie der Zwangsstörung nicht von der DGPPN empfohlen (22).

Die Wirksamkeit des atypischen Antidepressivums Mirtazapin (α_2 -Rezeptor Antagonist, 5-HT₂/5-HT₃-Rezeptor Antagonist) konnte im Rahmen einer open-label Studie nicht nachgewiesen werden (103). Pallanti et al. untersuchten die Wirksamkeit von Mirtazapin im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Citalopram und verglichen die Ergebnisse mit einem zweiten Studienarm, welcher mit Citalopram und Placebo behandelt wurde (104). In beiden Gruppen zeigte sich am Ende der Studie eine Symptomenreduktion von mindestens 35% auf der Y-BOCS, in der Mirtazapin + Citalopram Gruppe wurde dieser Zustand jedoch bereits nach 4 Wochen erzielt. In der Placebo + Citalopram Gruppe wurde das selbe Ausmaß an Verbesserung erst nach 8 Wochen erreicht. Die Evidenz von Mirtazapin wird aktuell noch als unzureichend angesehen, eine Monotherapie mit dem atypischen Antidepressivum wird in den aktuellen DGPPN Leitlinien nicht empfohlen (22).

Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SNRI) weisen eine entsprechend ausgeprägte serotonerge Wirkkomponente auf und erscheinen daher in der Behandlung der Zwangserkrankung als wirksam. Studien konnten eine vergleichbare Symptomenreduktion von Venlafaxin gegenüber Clomipramin und Paroxetin (SSRI) aufzeigen (105,106). Der Einsatz von Venlafaxin erwies sich jedoch als nebenwirkungsärmer als die Gabe von Clomipramin. Da bisher keine Studien vorliegen, welche die Wirksamkeit von Venlafaxin gegenüber Placebo belegen, werden SNRI aktuell nicht als Medikament erster Wahl in der Behandlung der Zwangserkrankung empfohlen (22).

Mehrere Studien untersuchten die Wirksamkeit von Monoaminoxidase Inhibitoren (MAOI) in der Therapie der Zwangserkrankung (107,108). Serotonin wird durch die Monoaminoxidase (MAO) metabolisiert, eine Hemmung dieser führt somit zu einer erhöhten Serotoninkonzentration. Im Rahmen der Studien konnte jedoch kein Benefit gegenüber Placebo und Clomipramin erbracht werden. Die Behandlung mit MAO-I ist somit nicht indiziert.

Obwohl die Zwangsstörung oft mit Angstsymptomen einher geht hat sich die Therapie mit Anxiolytika klinisch nicht bewährt. Studien, welche die Wirksamkeit von Clonazepam (109,110) und Buspiron (111) untersuchten, konnten keine Überlegenheit der Anxiolytika im Rahmen der Monotherapie und Kombination mit Sertralin gegenüber Placebo aufzeigen. Aufgrund der fehlenden Wirksamkeit und dem hohen Suchtpotential der Benzodiazepine wird die Anwendung in der Behandlung der Zwangserkrankung daher nicht empfohlen.

Behandlung der therapierefraktären Zwangsstörung

Trotz der evidenten klinischen Wirksamkeit der SSRI und Clomipramin in der Therapie der Zwangsstörung zeigen 40-60% der behandelten Patienten ein geringes bzw. fehlendes Ansprechen (< 25% Symptomenreduktion auf der Y-BOCS) im Rahmen der medikamentösen Monotherapie (112). In diesen Fällen müssen zunächst mögliche Ursachen für ein fehlendes Ansprechen (z.B. mangelnde Compliance des Patienten, zu geringe Erhaltungsdosen, zu kurze Therapiedauer, zu niedrige Serumspiegel) ausgeschlossen werden. Bei weiterhin unzureichender bzw. erfolgloser Therapie können folgende Strategien in Betracht gezogen werden:

- 1) Veränderung der SSRI-Therapie durch Dosiserhöhung: Im Zuge der Dosiserhöhung kann die maximal zugelassene Tagesdosis überschritten werden, eine engmaschige Kontrolle der Therapie ist hier jedoch aufgrund des Auftretens möglicher unerwünschter Nebenwirkungen dringend erforderlich (22).
- 2) Wechsel des SSRI: Der Wechsel eines SSRI soll erst erfolgen, wenn die maximale Dosis für mindestens 8-12 Wochen verabreicht wurde ohne eine signifikante Symptomenreduktion zu erzielen. In Studien profitierten 30-40% der therapierefraktären Patienten von einer Umstellung des SSRI auf ein anderes SSRI (113,114). Wenn bei adäquater Dosierung und Dauer zwei oder mehrere verschiedene SSRI zu keiner adäquaten Symptomenreduktion führen ist die Umstellung auf Clomipramin indiziert (22).
- 3) Kombination eines SSRI mit Clomipramin: Wenn bei adäquater Dosierung und Dauer zwei oder mehrere verschiedene SSRI bzw. Clomipramin keine ausreichende Symptomenreduktion erzielen kann die kombinierte Therapie von SSRI mit Clomipramin in Betracht gezogen werden (115).
- 4) Augmentation mit Antipsychotika: Die Kombination eines SSRI mit Risperidon, Olanzapin, Haloperidol oder Quetiapin erweist sich effektiver als die Monotherapie in der Behandlung therapierefraktärer Patienten und wird in den WFSBP Leitlinien empfohlen (97). Die Evidenzlage bezüglich der Wirksamkeit ist jedoch uneinheitlich und insgesamt schwach. In den DGPPN Leitlinien wird zunächst die Therapie mit Risperidon und Haloperidol empfohlen, darüber hinaus kann Quetiapin eingeschränkt angewendet werden (22). Die Antipsychotikatherapie ist mit einem hohen Ausmaß an Nebenwirkungen assoziiert (extrapyramidale Nebenwirkungen durch Haloperidol,

Gewichtszunahme durch Antipsychotika der 2. Generation, beispielsweise Risperidon und Quetiapin). Die Tagesdosis sollte aus diesem Grund im unteren Dosisbereich angesiedelt werden. Eine Symptomenreduktion kann innerhalb eines Monats nach Umstellung der medikamentösen Therapie erwartet werden. Bei fehlendem Ansprechen auf die Antipsychotikatherapie sollte das Medikament nach spätestens 6 Wochen wieder abgesetzt werden. Eine Antipsychotika-Monotherapie ist in der Behandlung der Zwangsstörung nicht indiziert.

Kombination von KVT und Psychopharmakotherapie

Da sowohl die KVT als auch die Psychopharmakotherapie mit SSRI einen hohen Evidenzgrad aufweisen liegt es Nahe beide Maßnahmen zu kombinieren um eine optimale Kontrolle der Zwangssymptomatik zu erzielen. Vorteile sind ein möglicher additiver Effekt durch Kombination beider Therapiemaßnahmen. Weiters kann die Psychopharmakotherapie die Bereitschaft des Patienten zur KVT erhöhen. Dies ist insbesondere bei ausgeprägten Zwangssymptomen mit intensivem Angsterleben von Vorteil, da es dieser Patientengruppe sonst nicht möglich wäre sich der KVT zu unterziehen. Eine negative Konsequenz der kombinierten Therapie ist eine mögliche reduzierte Bereitschaft der Patienten zur Durchführung der KVT aufgrund einer bereits bestehenden, effektiven Therapiemaßnahme.

Randomisierte, kontrollierte Studien konnten die Überlegenheit von kombinierten medikamentösen und kognitiven- und verhaltenstherapeutischen Maßnahmen gegenüber der alleinigen Psychopharmakotherapie demonstrieren (92,116,117). Die Evidenz, dass die Therapie mit SSRI/Clomipramin während der KT, VT und KVT zu einem besseren Outcome führt ist jedoch schwach (61,92,118,119). Vorteile gegenüber der alleinigen KVT zeigten sich akut innerhalb der ersten Monate der Therapie, wobei hier eine schnellere Symptomenreduktion erzielt werden konnte. Im Langzeitverlauf zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Patienten mit ausgeprägten Zwangsgedanken, sowie komorbiden Depressionen schienen außerdem besser von einer kombinierten Therapie zu profitieren. Die DGPPN empfiehlt daher die kombinierte Therapie, wenn ein schneller Wirkungseintritt erzielt werden soll, bzw. wenn mindestens eine mittelgradige depressive Episode besteht (22).

Im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien wurde schließlich der Effekt der kombinierten Therapie in Folge einer alleinigen Psychopharmakotherapie untersucht (120,121). Hier konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche KVT mit Exposition und Reaktionsverhinderung bei bestehender Therapie mit SSRI/Clomipramin zu einer weiteren,

deutlichen Reduktion der Zwangssymptomatik führt, welche über den Effekt der Psychopharmakotherapie hinausgeht. Ein kombiniertes Vorgehen wird somit bei nicht ausreichendem Therapieerfolg unter der medikamentöser Therapie, sowie bei weiterhin bestehender klinisch ausgeprägter Zwangssymptomatik empfohlen (22).

Alternative Verfahren zu KVT und Psychopharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie mit SSRI sowie die KVT mit Exposition und Reaktionsverhinderung stellen die initialen Maßnahmen in der Therapie der Zwangserkrankung dar. Darunter präsentiert etwa die Hälfte der behandelten Patienten eine 40-60%ige Symptomenreduktion; 10% der Fälle bleiben jedoch selbst unter optimierten Therapiebedingungen refraktär gegenüber der konventionellen Behandlung und weisen weiterhin ausgeprägte Zwänge auf (122,123). In dieser Patientengruppe stellen nicht invasive Stimulationsverfahren bzw. chirurgische Eingriffe alternative Therapiemaßnahmen dar, die eine bessere Symptomenkontrolle im Rahmen der jeweiligen Intervention erzielen können.

Nicht invasive Stimulationsverfahren

Nicht invasive Stimulationsverfahren, welche in der Behandlung der therapierefraktären Zwangsstörung eingesetzt werden umfassen Elektrokonvulsionstherapie (EKT), transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation; tDCS) und transkranielle Magnetfeldstimulation (TMS).

Obwohl die EKT in der Therapie der therapieresistenten schweren Depression, der therapieresistenten Schizophrenie, der akut lebensbedrohlichen Katatonie, sowie im Rahmen therapieresistenter manischer Episoden etabliert ist (124), erweist sich die Evidenz in der Behandlung der Zwangsstörung als schwach. Randomisierte, kontrollierte Studien fehlen, einzelne Fallberichte weisen methodische Unstimmigkeiten auf (125–128). Patienten erhielten oft andere Therapieformen simultan zur EKT, ein Großteil der behandelten Patienten wies darüber hinaus eine hohe Komorbiditätsrate auf. In Anbetracht der hohen Nebenwirkungsrate, sowie der Tatsache, dass die EKT nur vorübergehend eine Symptomenverbesserung erzielen kann (125) wird das Verfahren daher von der DGPPN nicht in der Therapie der Zwangserkrankung empfohlen.

Aufgrund der geringen Studienzahl, welche überwiegend aus Fallserien und einzelnen Fallberichten bestehen, ist aktuell keine klare Aussage über die Wirksamkeit der tDCS als

Therapiemaßnahme in der Zwangserkrankung möglich. Eine kürzlich publizierte open-label Studie untersuchte die Effektivität der tDCS bei 8 Patienten, welche unter therapierefraktären Zwängen litten (129). Nach insgesamt 10 tDCS Sitzungen, welche in einem Zeitraum von 3 Monaten stattfanden zeigten 5 Patienten eine $\geq 25\%$ ige Symptomenreduktion, in 3 Fällen konnte eine $\geq 35\%$ ige Reduktion der Zwangssymptomatik erzielt werden (gemessen Anhand der Y-BOCS). Weitere Studien sind jedoch erforderlich um die Wirksamkeit der tDCS zu belegen.

Zur TMS existieren mehrere randomisierte, kontrollierte Studien, welche die Auswirkungen der Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei insgesamt 128 Patienten untersuchten (130–134). Zusammenfassend zeigte sich keine Evidenz für die Wirksamkeit der TMS in der Behandlung von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen. Einzelne Fälle, die eine Besserung der Zwangssymptome im Verlauf zeigten wiesen eine simultane Reduktion von depressiven Symptomen auf, was die Reduktion der Zwangssymptomatik teilweise erklärt. Aufgrund der fehlenden Wirksamkeit der TMS lehnt die DGPPN dessen Einsatz in der Therapie der Zwangserkrankung ab (22).

Chirurgische Interventionen

Das gegenwärtig am häufigsten eingesetzte chirurgische Verfahren zur Therapie der Zwangsstörung ist die Tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation; DBS). Der Stellenwert ablativer Verfahren hat innerhalb der letzten Jahre deutlich abgenommen. Die Evidenz der Vagusnervstimulation (VNS) ist bisher schwach.

Vagusnervstimulation

Der Effekt der VNS in der Therapie der Zwangserkrankung wurde bisher nur in einer unkontrollierten Studie von George et al. untersucht (135). 3 von 7 Patienten erfüllten nach 3 bzw. 6 Monaten die Response-Kriterien ($\geq 25\%$ Symptomenreduktion auf der Y-BOCS oder $\geq 50\%$ Symptomenreduktion auf der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)). Aufgrund methodischer Unstimmigkeiten (heterogene Patientengruppe mit Komorbiditäten, Medikationseffekte) sind jedoch Rückschlüsse auf eine potentielle Wirksamkeit der VNS im Rahmen dieser Studie nur eingeschränkt möglich.

Ablative Verfahren

Ablative Verfahren haben in der Therapie der Zwangsstörung vor Allem einen historischen

Stellenwert und wurden in erster Linie im skandinavischen und angloamerikanischen Raum eingesetzt (136). Gängige Zielpunkte im Rahmen der läsionellen Eingriffe waren der Gyrus cinguli (GC), der vordere Anteil der Capsula interna (anterior limb of the internal capsule; ALIC), sowie die reziproken Faserverbindungen zwischen Cortex und Thalamus/Striatum. Im Rahmen der Cingulotomie konnten diverse Studien eine deutliche Reduktion der Zwangssymptomatik von 30-48% auf der Y-BOCS aufzeigen (137–139). Die Capsulotomie wurde in den späten 1940er Jahren von Lars Leksell in der Behandlung der Zwangsstörung eingeführt und erwies sich als effektiv in der Behandlung von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen. In einer prospektiven Studie konnte eine $\geq 50\%$ Besserung der Zwangssymptomatik (gemessen an der Y-BOCS) nach bilateraler Läsion von ALIC erzielt werden. (140). Eine Übersichtsarbeit, welche die Wirksamkeit der Capsulotomie auf die Zwangssymptomatik untersuchte kam zu dem Schluss, dass bis zu 62% der operierten Patienten von der Intervention profitierten (141). Die Durchtrennung der Faserverbindungen zwischen Kortex und Thalamus/Striatum (subcaudate tractotomy) erwies sich in der Behandlung der Zwangsstörung als wenig effektiv. Im Rahmen der Therapie konnten jedoch positive Effekte auf affektive Störungen beobachtet werden (142).

Aufgrund fehlender Selektionskriterien, unterschiedlich großer Läsionen, häufig durchgeführter Nachbehandlungen von nicht respondierenden Patienten und der Kombination verschiedener Läsionsverfahren gestaltet sich die konklusive Beurteilung der Wirksamkeit ablativer Verfahren insgesamt schwierig. Die Irreversibilität des Verfahrens, sowie ausgeprägte Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie sind weitere Faktoren, die eine ablehnende Haltung gegenüber ablativer Verfahren in der Therapie der Zwangsstörung zur Folge hatten (136).

Tiefe Hirnstimulation

In ausgewählten Fällen stellt die Tiefe Hirnstimulation („deep brain stimulation“; DBS) eine Therapiemaßnahme als ultima ratio in der Behandlung schwerster, therapierefraktärer Zwänge dar. Bei der DBS handelt es sich um ein invasives neurochirurgisches Verfahren, bei welchem Elektroden über Bohrlöcher stereotaktisch geführt in das Gehirn eingeführt werden. Über die Elektroden werden schwache Stromimpulse mit vordefinierter Spannung [V], Impulsdauer [μs] und Frequenz [f] an bis zu vier Kontakte abgegeben um neuronale Strukturen an strategisch wichtigen Stellen in der Tiefe des Gehirnes zu modulieren. Die DBS ist eine rein symptomatische Therapie, welche sich durch Reversibilität und Adaptierbarkeit auszeichnet. Stimulationsparameter können im Rahmen der Therapie angepasst werden, bei ausgeprägten Nebenwirkungen ist es möglich das DBS-System auszuschalten. Dies stellt

einen klaren Vorteil gegenüber läsioneller Verfahren dar. Die Stromversorgung bzw. Steuerung der Elektroden erfolgt über einen implantierten Neurostimulator (internal pulse generator; IPG), der meist in eine subcutane infraclaviculäre oder abdominale Tasche implantiert wird. Die DBS zur Behandlung der Zwangserkrankung besitzt seit 2009 eine CE (Conformité Européenne) Zertifizierung und ist somit als Medizinprodukt für diese Indikation in Europa zugelassen (143).

Nuttin et al. veröffentlichten 1999 die erste Fallserie zur Therapie der therapierefraktären Zwangsstörung mittels Tiefer Hirnstimulation und berichtete im Rahmen der elektrischen Stimulation von einer guten Kontrolle, sowohl von Zwangsgedanken als auch von Zwangshandlungen (144). Der initiale Therapieerfolg hatte eine Vielzahl an weiteren Publikationen unterschiedlichen Evidenzgrades zur Konsequenz, welche die Indikationsstellung in verschiedenen Zielpunkten untersuchten (143,145). Mittlerweile sind fünf verschiedene Zielpunkte in der Therapie der Zwangsstörung etabliert: Nucleus accumbens (NA), vorderer Anteil der Capsula interna (anterior limb of internal capsule, ALIC), Nucleus subthalamicus (STN), ventrales Striatum/ ventraler Anteil der Capsula interna (VS/VC), sowie unterer Thalamusstiel (inferior thalamic peduncle, ithp). Die Überlegenheit eines Zielpunktes gegenüber den anderen konnte bisher nicht aufgezeigt werden (143). Patienten, welche im Bereich des ithp implantiert wurden schienen jedoch eine vermehrte Symptomenreduktion im Verlauf zu erfahren (146,147). Aufgrund der geringen Patientenpopulation (n=6) sind konkrete Aussagen bezüglich einer tatsächlichen Überlegenheit jedoch nicht möglich. Somit bleibt die Suche nach dem optimalen Zielpunkt für die Tiefe Hirnstimulation bei Zwangsstörung weiterhin bestehen.

Weitere Aspekte, die im Rahmen der Zielpunktbestimmung berücksichtigt werden müssen sind die heterogene Ausprägung der Zwangsstörung, die sich in verschiedenen Formen manifestieren kann (148), sowie Komorbiditäten, welche in Zusammenhang mit der Zwangsstörung auftreten und die Betroffenen über die Zwangssymptomatik hinaus im Alltag beeinträchtigen. Für eine optimale Kontrolle der Zwangsstörung scheint somit eine individuell angepasste, symptomenabhängige Wahl des Zielpunktes das zielführendste Konzept zu sein. Ein solcher Ansatz wurde im Rahmen der vorliegenden Studie „Deep Brain Stimulation of Medial Dorsal and Ventral Anterior Nucleus of the Thalamus in OCD: A Retrospective Case Series“ (84) verfolgt.

Material & Methoden und Ergebnisse

Wie in den Richtlinien des Merkblattes zur Promotionsordnung der Universität Köln, Stand Juni 2016 vermerkt, werden die Punkte "Methodik" sowie "Resultate" durch die Arbeit "Deep Brain Stimulation of Medial Dorsal and Ventral Anterior Nucleus of the Thalamus in OCD: A Retrospective Case Series" ersetzt (84).

RESEARCH ARTICLE

Deep Brain Stimulation of Medial Dorsal and Ventral Anterior Nucleus of the Thalamus in OCD: A Retrospective Case Series

Mohammad Maarouf¹*, Clemens Neudorfer¹, Faycal El Majdoub¹, Doris Lenartz¹, Jens Kuhn², Volker Sturm³

1 Department of Stereotaxy and Functional Neurosurgery, Cologne-Merheim Medical Center (CMMC), University of Witten/Herdecke, Cologne, Germany, **2** Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Johanniter Hospital Oberhausen, Oberhausen, Germany, **3** Department of Neurosurgery, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany

* These authors contributed equally to this work.

* maaroufm@kliniken-koeln.de



Abstract

Background

The current notion that cortico-striato-thalamo-cortical circuits are involved in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder (OCD) has instigated the search for the most suitable target for deep brain stimulation (DBS). However, despite extensive research, uncertainty about the ideal target remains with many structures being underexplored. The aim of this report is to address a new target for DBS, the medial dorsal (MD) and the ventral anterior (VA) nucleus of the thalamus, which has thus far received little attention in the treatment of OCD.

Methods

In this retrospective trial, four patients (three female, one male) aged 31–48 years, suffering from therapy-refractory OCD underwent high-frequency DBS of the MD and VA. In two patients (de novo group) the thalamus was chosen as a primary target for DBS, whereas in two patients (rescue DBS group) lead implantation was performed in a rescue DBS attempt following unsuccessful primary stimulation.

Results

Continuous thalamic stimulation yielded no significant improvement in OCD symptom severity. Over the course of thalamic DBS symptoms improved in only one patient who showed “partial response” on the Yale-Brown Obsessive Compulsive (Y-BOCS) Scale. Beck Depression Inventory scores dropped by around 46% in the de novo group; anxiety symptoms improved by up to 34%. In the de novo DBS group no effect of DBS on anxiety and mood was observable.

OPEN ACCESS

Citation: Maarouf M, Neudorfer C, El Majdoub F, Lenartz D, Kuhn J, Sturm V (2016) Deep Brain Stimulation of Medial Dorsal and Ventral Anterior Nucleus of the Thalamus in OCD: A Retrospective Case Series. PLoS ONE 11(8): e0160750. doi:10.1371/journal.pone.0160750

Editor: Osama Ali Abulseoud, National Institute on Drug Abuse, UNITED STATES

Received: March 2, 2016

Accepted: July 25, 2016

Published: August 9, 2016

Copyright: © 2016 Maarouf et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

MD/VA-DBS yielded no adequate alleviation of therapy-refractory OCD, the overall strategy in targeting MD/VA as described in this paper can thus not be recommended in DBS for OCD. The magnocellular portion of MD (MDMC), however, might prove a promising target in the treatment of mood related and anxiety disorders.

Introduction

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a complex neuropsychiatric disorder whose main features involve persistent, intrusive thoughts (obsessions) and repetitive, ritualistic behaviors aiming to neutralize the distress (compulsions). OCD has severe impact on an individual's occupational, academic and personal life causing misery and reduced quality of life [1]. Cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy with serotonin reuptake inhibitors and clomipramine have proven effective treatment options in most patients. However, 20–40% of OCD patients show little or no symptom relief to conventional treatment and remain severely affected [2]. Since the first study published by Nuttin et al. in 1999 [3], deep brain stimulation (DBS) has increasingly gained importance as a treatment option in the field of therapy-refractory Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). However, the most effective anatomical target for stimulation remains controversially discussed. Recent publications favored the investigation of the internal capsule/ventral striatum (IC/VS) [3–15] and the nucleus accumbens (NA) [16–25]. Targets such as the subthalamic nucleus (STh) [26,27] and the thalamus [28–30] are underexplored. In an attempt to get a deeper understanding about the efficacy of DBS in the thalamus, we present four patients who underwent lead implantation in the medial dorsal nucleus (MD) and the ventral anterior nucleus (VA) of the thalamus. In two patients the thalamus was chosen as a primary target, whereas in two patients thalamic lead implantation was performed in a rescue DBS attempt following primary stimulation in the NA. In this retrospective study we report the results obtained from our patients during follow up visits.

Materials and Methods

Patient selection

Between January 2001 and January 2012, 35 patients suffering from severe, therapy-refractory OCD underwent DBS treatment in the NA at the Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University of Cologne. Patients who didn't show any symptom improvement over the course of NA-DBS and remained severely affected by OCD were offered lead replacement and additional lead implantation. Over the course, two patients who did not respond to primary NA stimulation consented to a rescue DBS procedure. Neuroanatomical and pathophysiological considerations (see Rationale for Thalamic DBS) prompted us to select MD/VA as the most promising target in both cases. In two patients (de novo group), the conventional approach of NA/IC stimulation was abandoned due to distinct depressive symptoms that could be objectified during preoperative assessment (Table 1). The aim in this group was to alleviate both OCD and depressive symptoms employing MD and VA as targets for DBS. Before surgery, every patient was examined and validated by a multidisciplinary team of specialists consisting of neurosurgeons, neurologists, psychiatrists and neuropsychologists. Prior to performing DBS in each patient, the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Cologne was informed about the extended access-trial. No separate ethics application

Table 1. Demographic data and clinical characteristics at the time of surgery.

Patient No.	Age at MD/VA-DBS (a)	Time of Onset	Duration of OCD (a)	Comorbidity	Suicide attempts	Obsessions	Compulsions	Drug Therapy	Previous Drug Trials	Previous CBT Trials
1	42	Childhood	38	Recurrent depressive disorder, Borderline personality disorder, Bulimia nervosa	0	Fear of contamination	Washing, ordering, counting	Fluoxetine, Diazepam, Lorazepam, Pregabalin	7	12
2	36	Adolescence	19	None	0	Fear of contamination, inappropriate sexual and blasphemous thoughts, fear of misstating facts	Washing, cleaning	Ziprasidone, Fluoxetine	8	9
3	48	Adulthood	17	Posttraumatic stress disorder, Dissociative disorder, Recurrent depressive disorder, Histrionic and borderline personality disorder	3	Fear of being touched and contaminated	Washing, cleaning	Sertraline, Quetiapine, Clonazepam	15	14
4	31	Childhood	20	None	0	Fear of the future, interpreting numbers and colors, calculating rituals	Checking, repeatedly touching objects, avoiding to step on stains on the floor	Quetiapine, Duloxetine, Palliperidone	12	11

doi:10.1371/journal.pone.0160750.t001

and statement by the ethical committee for this retrospective study were required. This study has been evaluated in accordance with German data protection legislation (German Data Protection Legislation English Version available as [S1 Appendix](#)). This, in particular, means that the results of the study have been obtained in a completely anonymous manner. The authors MM, CN, FE, DL, JK and VS had contact with patients and access to patients' data during medical treatment and follow-up evaluations. For all kinds of treatment done at the Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery Cologne it is mandatory to obtain written informed consent of patients scheduled for treatment. In case of minors, this consent is granted either by their parents or by a court-approved caregiver.

Patients were eligible for DBS if they were between 21 and 65 years of age and suffered from primary OCD, verified with the Structured Clinical Interview for DSM-IV, German Version. Severity of illness, as assessed with the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) must have been 25 or higher and patients had to attest disease duration of at least 5 years with less than 35% symptom reduction following pharmacologic therapy and cognitive behavioral therapy (CBT) with exposure and response prevention comprising at least 1 CBT trial for a minimum of 20 sessions, each ranging from 60–120 minutes. Pharmacotherapy involved treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) for at least 10 weeks, an additional treatment regimen using a different SSRI or clomipramine over a period of 10 weeks and

augmented therapy administering an atypical antipsychotic, lithium or buspirone for 10 weeks. [Table 1](#) summarizes clinical characteristics and demographic data of the patients at the time of surgery.

Rationale for thalamic DBS

The involvement of cortical and subcortical structures in the pathophysiology of OCD was discovered during the era of ablative surgery. Surgical disruption of aberrant circuitry by means of anterior capsulotomy [31–34], subcaudate tractotomy [35,36], limbic leucotomy [37,38] and cingulotomy [39–41] aimed for alleviation of obsessions, compulsions and comorbid symptoms. Hence, ablative procedures, along with lesional studies and, more recently, functional imaging modalities built the foundation of our current understanding of the cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) -based model of OCD. The circuit comprises cortical structures such as the orbitofrontal cortex (OFC), prefrontal cortex (PFC) and the anterior cingulate cortex (ACC), the basal ganglia: striatum, pallidum, nucleus accumbens (NA), STh and substantia nigra (SN), the thalamus and limbic components (amygdala, hippocampus) [42–46]. These neuroanatomical structures are interconnected forming two antagonistic pathways, a “direct” positive feedback loop and an “indirect” negative feedback loop ([Fig 1](#)). Within the direct circuit, cortical projections from the OFC, PFC and ACC modulate target cells in the striatum. Striatal excitation exerts inhibitory effects on downstream targets in the globus pallidus internus (IGP) and substantia nigra pars reticulata (SNR), which ultimately results in increased reciprocal feedback via thalamo-cortical projections. In contrast, activation of the indirect pathway leads to excitation of IGP and SNR through STh disinhibition. Inhibitory nigro/pallido-thalamic projections subsequently decrease thalamic output and induce negative cortical feedback. In healthy controls, direct and indirect pathways are in balance. In OCD, increased activity of the CSTC circuit is observable at rest due to overactivation of the excitatory pathway as well as failure of inhibition in the indirect loop [43,44,47].

Multiple superordinate systems are embedded in the direct and indirect loop of the CSTC circuit: Motor circuit, associative circuit, limbic circuit, dorsal and ventral cognitive circuit. Pathways reside within segregated basal ganglia territories and remain distinct throughout the CSTC loop although there is considerable crosstalk between circuits [4,48]. Among functional circuits, the ventral cognitive network has consistently been implicated in the pathophysiology of OCD featuring nodes within OFC, head of the caudate nucleus and MD. Lack of inhibition within this circuit is believed to result in anxiety provoking thoughts and conditioned fear responses involving repetitive, intrusive movements and complex acts [49–53]. The thalamus constitutes the final subcortical link within the CSTC loop. When uncoupled from inhibitory striatal influence, thalamic projections exert excitatory effects on the cortex and thus are crucially involved in diverse cognitive and executive tasks, such as strategy selection, behavioral flexibility and prospective coding [54]. Several thalamic nuclei are implicated in the pathophysiology of OCD, predominantly the medial dorsal (MD) and the ventral anterior (VA) nucleus [45,46,55,56]:

MD consists of three subnuclei, that is, the medial or magnocellular nucleus (MDMC), the intermediate or parvocellular nucleus (MDPC), and the lateral or paralaminar nucleus (MDPL) [57]. Each subdivision sends projections to specific areas within PFC, OFC, ACC, premotor cortex and insular cortex, which then relay back to the same location in MD. MDMC receives subcortical afferents from IGP/SNR [58,59] that inhibit MD output, whereas projections from the basal amygdala, the magnocellular nuclei of the basal forebrain and the brainstem stimulate thalamic activity [60]. Amygdaloid afferents reach MDMC through the ventral amygdalofugal pathway and the inferior thalamic peduncle (ithp) and are then conveyed to

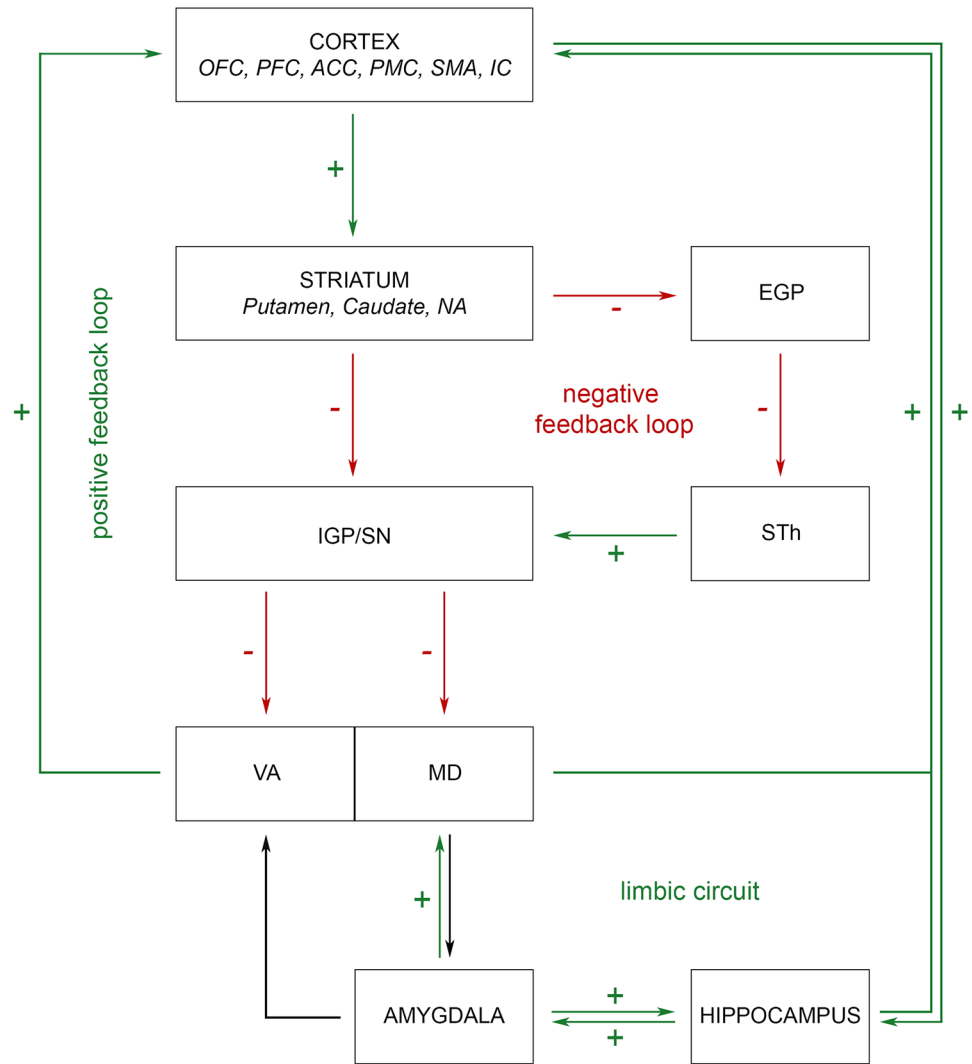


Fig 1. Schematic of thalamic involvement in OCD pathophysiology. MD and VA are embedded within the “direct” positive and “indirect” negative feedback loop of the CSTC circuit and are under striatal influence. Imbalance between direct and indirect pathways results in increased CSTC activity in OCD. Amygdaloid afferents link MD and VA with limbic circuits and enable thalamic processing of emotional stimuli. Increased thalamic output in OCD alters mood and anxiety components. OFC, orbitofrontal cortex; PFC, prefrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; PMC, premotor cortex; SMA, supplementary motor area; IC, insular cortex; NA, nucleus accumbens; EGP, external globus pallidus; STh, subthalamic nucleus; IGP, internal globus pallidus; SN, substantia nigra; VA, ventral anterior thalamic nucleus; MD, medial dorsal thalamic nucleus.

doi:10.1371/journal.pone.0160750.g001

PFC [61]. MDMC therefore is involved in the evaluation, modulation and transmission of emotional processes and affective stimuli. In turn, MD sends fibers to the amygdala and thereby connects with the dorsomedial and lateral hypothalamic nuclei as well as the dorsal nucleus of the vagus nerve [62–64]. In conjunction with auditory and visual signals, MDMC induces vegetative manifestations and agitation upon sensory stimulation [65,66]. Finally, MDMC is involved in memory processing via amygdalohippocampal and orbitofrontal connections [60,67]. MDPC is the largest nucleus in MD and receives input from multiple mid-brain structures within the basal ganglia circuit; efferents reach the dorsolateral and

dorsomedial PFC [68]. MDPC plays a role in working memory and, together with fibers from MDPL, controls oculomotor activity by establishing connections to the frontal eye field (FEF). Lesions in MD frequently cause cognitive, emotional and behavioral impairment similar to frontal lobe syndrome [69]. Occasionally, memory disruption [70] and loss of insight and judgment [71] can be observed. Bicuculline (GABA-A antagonist) injections into MD in monkey are characterized by motor hypoactivity and induce distinct dysautonomic manifestations [56]. MD thalamotomy has been reported to alleviate schizophrenic symptoms and anxiety [72].

VA is strongly implicated in the CSTC circuit and processes prefrontal associative, sensorimotor and limbic information. Subcortical afferents from IGP reach the lateral portion of VA (VAL), whereas fibers from SNR terminate in the medial portion of VA (VAM). IGP and SNR modulate voluntary motor activity and determine the type of motor output when multiple movement options are available [73]. VAM receives oculomotor components from the superior colliculus [74], while amygdaloid afferents link VAM with the limbic circuit. The latter originate in the basal amygdala and terminate in the nucleus lateralis rostralis, pars medialis of the ventromedial VAM [75,76]. Efferents from VAM and VAL project to the premotor cortex and supplementary motor area [77–79] without overlap. VAM additionally relays to prefrontal cortex, cingulate cortex and FEF [80–82]. Lesions of the anterior thalamus are associated with complex behavioral syndromes [83] and result in memory impairment, deficits in motor planning and sequencing as well as perseveration in memory, thinking, spontaneous speech and executive tasks [84,85]. Bicuculline injections within VA trigger OCD-like behavior in monkey, i.e. repetitive food seeking, excessive and time-consuming grooming and unusual manipulation of objects. Interruption of compulsive tasks results in aggressive and agitated behavior [56].

Our target

According to the Atlas of the Human Brain [86] MD originates on a level with the intrathalamic adhesion, 12.0 mm posterior from the anterior commissure (AC) and extends an estimated 18–20 mm to the level of the habenular commissure (Fig 2). In coronal sections MD features its greatest vertical expansion at 17.2 mm posterior from AC with a length of 13.1 mm. MD's greatest horizontal diameter amounts to 10.7 mm at 25.2 mm posterior from AC. MD is medially bordered by the paraventricular thalamic nucleus and the third ventricle; ventrally, the internal thalamic plexus advances into MD. The internal medullary lamina (iml) and the intralaminar nuclear group border the lateral side and separate MD from VA. The rostral pole of VA is located 6.7 mm posterior from AC and borders the prereticular zone and the reticular thalamic nucleus (Fig 3). VA expands caudally for 9–10 mm, reaches its greatest extent (16.6 mm) at 12.0 mm and terminates at the ventrolateral nucleus. VAM gets penetrated by the mammillothalamic tract (mt). The lateral margin of VA borders the external medullary lamina; pallidal fibers reach the ventral portion of VA through H1.

Surgical procedure

Prior to surgery frame-based imaging modalities were obtained for stereotactic treatment planning: Magnet Resonance Imaging (MRI) was carried out in axial T1 and T2-weighted sequences while intraoperative cerebral computed tomography (CCT) scans were performed following intravenous administration of contrast agent. After image fusion, target points were determined based on the Atlas of the Human Brain [86] and the surgical trajectory was modified so DBS leads would pass through VA and MD with the lowest contacts (contacts 0 and 4) residing in the mediobasal portion of MDPC. The objective was to place distal contact points within MDPC/MDMC while proximal contact placement was aimed at the transition of MD/VA and in VA, respectively (Fig 4). After burr hole craniostomy and dural incision patients

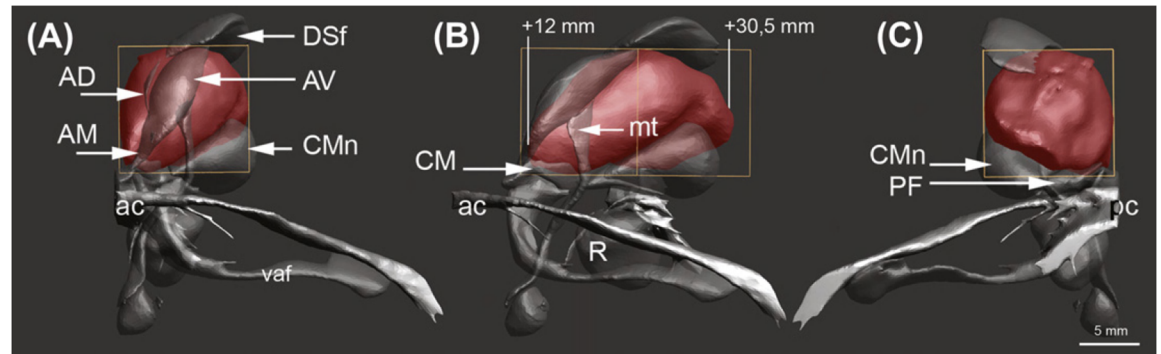


Fig 2. Reconstruction of MD and its boundaries. (A) Coronal section, displaying MD in anterior to posterior-view. (B) Sagittal section of MD. (C) Coronal section of MD in posterior to anterior view. ac, anterior commissure; AV, anteroventral nucleus; CMn, centromedian nucleus; DSf, dorsalis superficialis nucleus; mt, mamillothalamic tract; pc, posterior commissure; vaf, ventral amygdalofugal fibers. Reproduced with permission from Mai JK, Paxinos G (2004): *The Human Nervous System*, 3rd ed. San Diego Elsevier Academic Press, p 628.

doi:10.1371/journal.pone.0160750.g002

underwent stereotactic-guided lead placement with quadripolar electrodes (Medtronic 3387 in cases 2 and 4 and Medtronic 3389 in cases 1 and 3; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) being implanted bilaterally into the predetermined targets in general anesthesia. To confirm accurate lead positioning 2D stereotactic X-ray procedures and postoperative CCT scans (Philips MX8000 IDT16, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands, matrix size 512 x 512, field-of-view 290 mm, slice thickness 1.5 mm, voltage 120 kV, current time product 390 mAs)

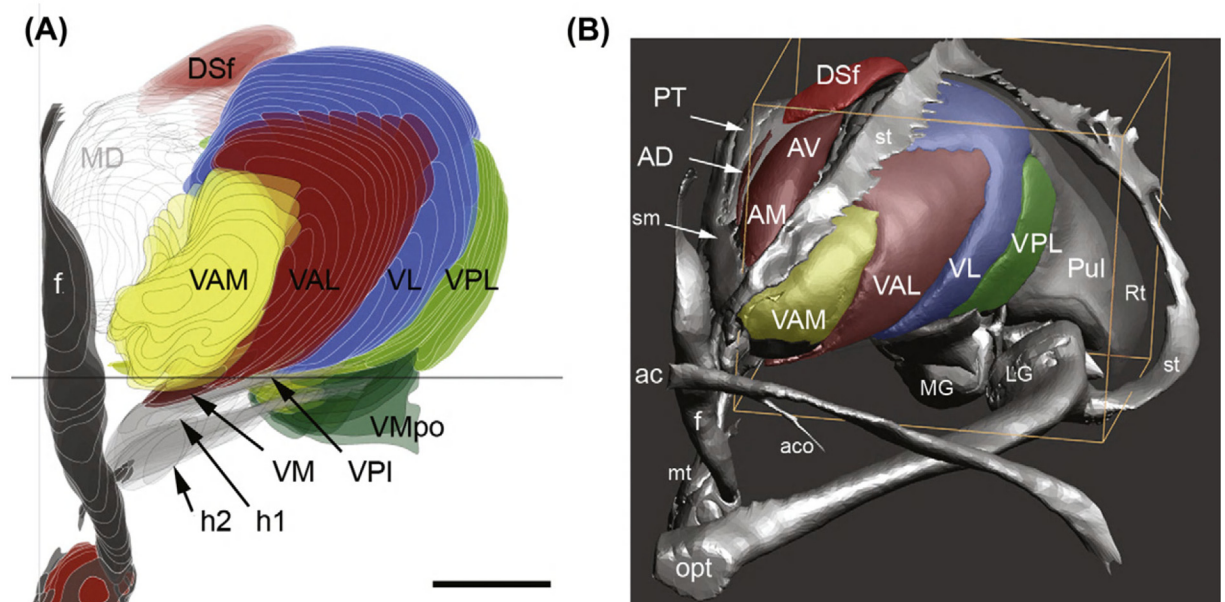


Fig 3. Reconstruction of VA and its surrounding structures. (A) Coronal section of VA in anterior to posterior view. (B) anterolateral surface of VA. ac, anterior commissure; AD, anterior dorsal nucleus; AM, anterior medial nucleus; AV, anterior ventral nucleus; DSf, dorsal superficial nucleus; f, fornix; h1, thalamic fascicle; h2, lenticular fascicle; mt, mamillothalamic tract; Pul, Pulvinar; st, stria terminalis; VAL, ventral anterolateral nucleus; VAM, ventral anteromedial nucleus; VL, ventral lateral nucleus; VM, ventromedial nucleus; VMpo, ventromedial posterior nucleus; VPI, ventroposterior inferior nucleus; VPL, ventral posterolateral nucleus. Reproduced with permission from Mai JK, Paxinos G (2004): *The Human Nervous System*, 3rd ed. San Diego Elsevier Academic Press, p 637.

doi:10.1371/journal.pone.0160750.g003

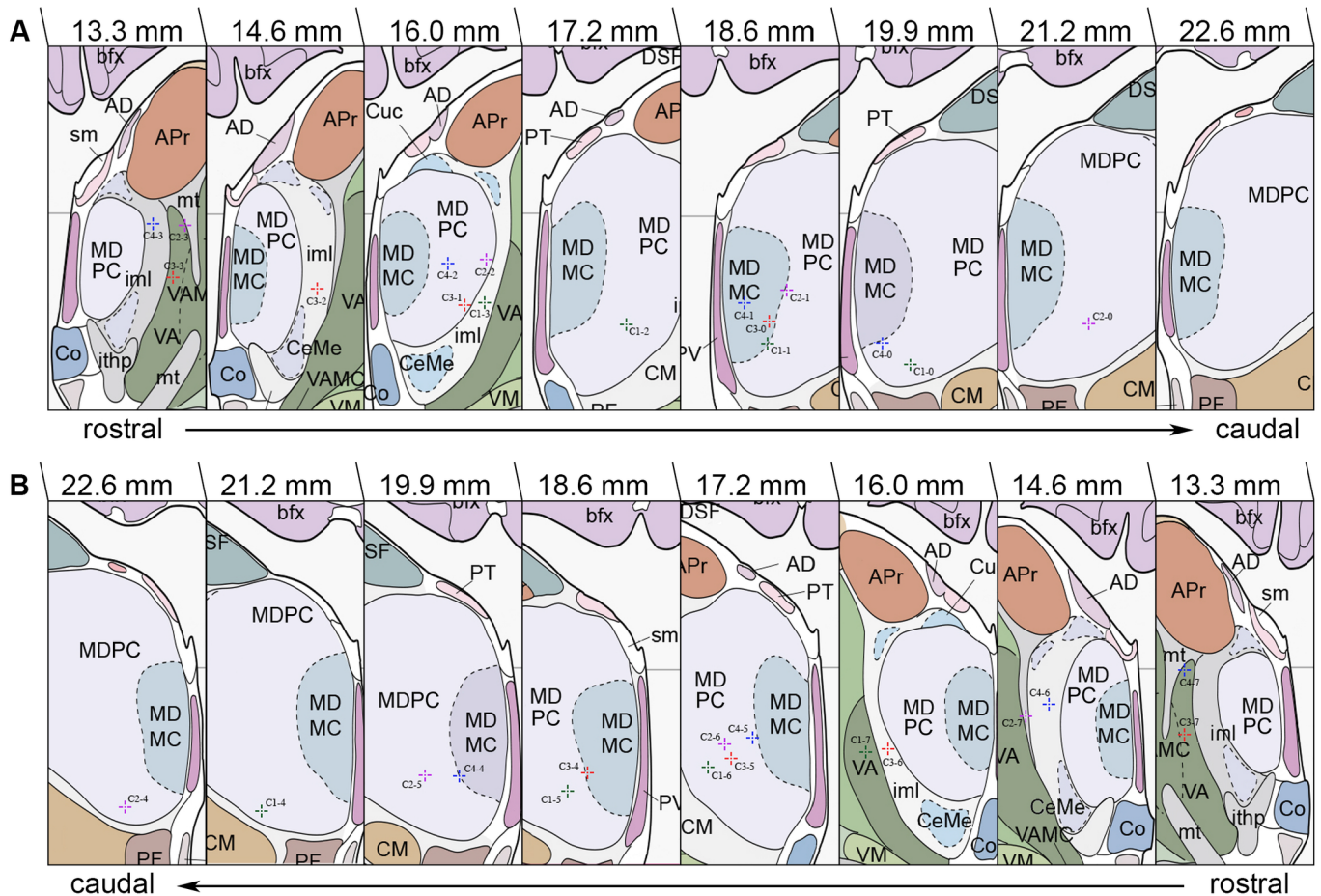


Fig 4. Anatomical localization of MD/VA and DBS lead localization according to the Atlas of the Human Brain. Stereotactic coordinates constitute the centers of active contact points (Case No.-Contact No.) on coronal sections retrieved from postoperative 2D stereotactic X-ray and CCT images. (A) Lead localization within the left hemisphere. (B) Lead placement within the right hemisphere. MDMC, medial dorsal thalamic nucleus, magnocellular part; DSF, dorsal superficial nucleus; bfx, body of fornix; CM, centromedian thalamic nucleus; PF, parafascicular thalamic nucleus; PT, paratenial thalamic nucleus; sm, stria medullaris of thalamus; PV, paraventricular thalamic nucleus; APr, anteroprecipital thalamic nucleus; AD, anterodorsal thalamic nucleus; Cuc, cucullaris nucleus; VA, ventral anterior thalamic nucleus; VM, ventromedial thalamic nucleus; iml, internal medullary lamina of thalamus; CeMe, central medial thalamic nucleus; Co, commissural nucleus; VAMC, ventral anterior thalamic nucleus, magnocellular part; mt, mammillothalamic tract; ithp, inferior thalamic peduncle. Adapted with permission from Mai JK, Paxinos G, Voss T (2007): Atlas of the Human Brain, 3rd ed. San Diego: Elsevier Academic Press.

doi:10.1371/journal.pone.0160750.g004

were obtained. In a subsequent procedure a programmable implantable pulse generator (IPG; Kinetra (case 2), Activa PC (cases 1, 3 and 4), Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) was placed subcutaneously in an abdominal (case 2) or infraclavicular (cases 1, 3 and 4) pocket and connected to the electrodes using extension wires. Actual stereotactic coordinates were obtained via backward calculation of active contact points using the intercommissural line as a reference. For this purpose, the center of each active contact was determined on postoperative CCT scans using a stereotactic 3D planning software (STP, Stryker-Leibinger, Freiburg, Germany). Coordinates were subsequently adjusted in both anteroposterior and mediolateral plane to match the reference brain as described in the Atlas of the Human Brain. Finally, coordinates were transferred to the Atlas, with each coordinate representing the center of the respective contact (Table 2).

Table 2. Coordinates (center of active contacts) of MD/VA electrodes.

Patient No.	left					right				
	Contact number	Contact localization	x	y	z	Contact number	Contact localization	x	y	z
1	0	MDPC	-3.7	20.3	2.4	4	MDPC	5.2	20.6	2.9
	1	MDMC/MDPC	-4.5	18.8	3.5	5	MDPC	5.9	19.0	3.9
	2	MDPC	-5.3	17.2	4.4	6	MDPC	6.7	17.5	5.0
	3	iml	-6.1	15.7	5.5	7	VA	7.4	16.0	5.9
2	0	MDPC	-4.7	20.7	4.5	4	MDPC	4.1	22.6	3.0
	1	MDMC/MDPC	-5.5	18.3	6.2	5	MDPC	5.0	20.1	4.6
	2	MDPC	-6.2	15.9	7.8	6	MDPC	5.9	17.7	6.1
	3	VA/mt	-7.0	13.5	9.4	7	mt	6.7	15.2	7.7
3	0	MDMC	-4.6	18.0	4.7	4	MDMC/MDPC	4.9	18.8	4.8
	1	MDPC	-5.1	16.3	5.4	5	MDPC	5.5	17.1	5.4
	2	iml	-5.7	14.5	6.2	6	iml	6.2	15.3	6.0
	3	VA	-6.4	12.8	6.9	7	VA	6.7	13.5	6.7
4	0	MDMC/MDPC	-2.2	19.9	3.5	4	MDMC/MDPC	3.2	19.3	4.6
	1	MDMC	-3.3	17.9	5.6	5	MDMC/MDPC	4.4	17.1	6.5
	2	MDPC	-4.3	15.9	7.5	6	iml	5.5	15.1	8.2
	3	iml	-5.4	13.9	9.5	7	VA	6.7	13.0	10.0

iml, internal medullary lamina; MDMC, magnocellular nucleus of MD; MDPC, parvocellular nucleus of MD; mt, mammillothalamic tract; VA, ventral anterior thalamic nucleus

doi:10.1371/journal.pone.0160750.t002

Adjustment of Stimulation Parameters

Determination of optimal stimulation settings in each patient was based on a detailed stimulation protocol obtained during postoperative test stimulation. Consecutive monopolar stimulation of individual contacts was performed initially with a frequency of 130 Hz and a pulse width of 60 μ sec. For each active contact, the amplitude was progressively increased to control for acute effects and adverse events. Stimulation was applied sequentially to individual contacts; the trial was discontinued if the patient reported unwanted side effects. During follow-up visits, stimulation parameters were adjusted empirically depending on patients' response to DBS and neuropsychological scoring. Table 3 gives an overview of stimulation settings used in the immediate postoperative course and during chronic stimulation.

Table 3. Stimulation settings following surgery and in the postoperative course.

Patient No.	Time of programming	Stimulation settings
1	Postoperatively	0-, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, c+, 90 μ s, 130Hz, 4.0V
	1 year follow up	1-, 2-, 5-, 6-, c+, 120 μ s, 130Hz, 2.5V
	1.5 year follow up	2-, 3-, 6-, 7-, c+, 120 μ s, 130Hz, 2.7V
2	Postoperatively	0-, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, c+, 90 μ s, 130Hz, 2.5V
3	Postoperatively	1-, 2-, 5-, 6-, c+, 90 μ s, 130Hz, 0.5V
	0.5 year follow up	0-, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, c+, 90 μ s, 130Hz, 3.5V
4	Postoperatively	1-, 2-, 5-, 6-, 90 μ s, 130Hz, 4.5V
	1 year follow up	1-, 2-, 5-, 6-, 150 μ s, 130Hz, 3.0V
	2 year follow up	1-, 2-, 5-, 6-, 150 μ s, 130Hz, 3.0V
	3 year follow up	0-, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, c+, 120 μ s, 130Hz, 3.5V

doi:10.1371/journal.pone.0160750.t003

Psychiatric and neuropsychological assessment

After discharge, patients were advised to proceed pharmacologic therapy as normal and under observation by their treating psychiatrists. Modification of stimulation parameters and follow-up evaluation were performed at our outpatient clinic. The primary outcome measure was the change in symptom severity as evaluated by the Y-BOCS. Furthermore an extensive assessment battery was carried out including the Beck Depression Inventory (BDI) [87], State and Trait Inventory (STAI) [88], Modular System of Quality of Life (MSLQ) [89], Global Assessment of Functioning Scale (GAF), Tower of London test (ToL) and Verbal Fluency Examination (VFE). Neuropsychological testing was performed at baseline and after initiating DBS.

Results

Due to the complexity of the cases reported in this series, each patient is presented as a single case. The first two patients (cases 1 and 2) underwent lead placement in a rescue DBS attempt; cases 3 and 4 received de novo lead implantation (Table 1). Table 2 illustrates the stimulation parameters and target coordinates used for chronic stimulation, and the effect of DBS on Y-BOCS and secondary outcome measures.

Case 1. A 42-year-old single woman with a 38-year history of therapy refractory OCD with mixed obsessional thoughts and acts (ICD-10: F42.2) and without a family history of neuropsychiatric diseases presented for management. Severe OCD symptoms occurred at an early age and she did not recall a specific trigger event. She attended secondary education until the 10th grade; due to the severity of obsessive and compulsive symptoms she was never able to pursue a regular job. Her main obsession is the fear of contamination, which leads her to perform ritualistic washing behaviors. Compulsions are orderliness and counting. The patient's past medical history revealed recurrent depressive episodes, personality disorder of the borderline type and eating disorder (bulimia nervosa). She underwent psychotherapeutic treatment and was prescribed numerous medications, involving two SSRIs and augmented therapy with quetiapine, different benzodiazepines and anticonvulsants. Therapy hardly yielded any symptom improvements, whereas the patient experienced multiple adverse events during the drug trials and did not show any significant reduction in OCD severity. At admission psychiatric medication included fluoxetine (40–60 mg/d), diazepam (20 mg/d), lorazepam (5.0 mg/d) and pregabalin (600 mg/d).

The patient derived no therapeutic benefit from an initial attempt at stimulation in the right NA and the anterior limb of the internal capsule (ALIC). Therefore, due to treatment refractoriness and in accordance with the patient's wish, bilateral lead placement into MD/VA was performed 3 years following primary implantation. Scores, however, did not improve after the rescue DBS procedure with thalamic stimulation only (Table 4) and the patient remained disabled and unsatisfied. Given the lack of response to stimulation, the DBS device was eventually explanted.

Case 2. A 36-year-old woman, suffering from therapy refractory OCD with mixed obsessional thoughts and acts (ICD-10: F42.2). Onset of disease was at age 17. No certain trigger event could be determined during psychiatric evaluation and family history is negative for neuropsychiatric diseases. After completing lower secondary education, she became a shoe salesman and after being discharged, an assembly line worker. She lives together with her boyfriend. Main obsessions involve her fear of contamination, which result in ritualistic behaviors concerning body hygiene, dressing and using the restroom. Furthermore, she displays intrusive sexual and blasphemous thoughts and impaired speech due to her fear of misstating facts. Past medical treatment consisted of two SSRIs, Clomipramine, as well as diverse antipsychotics and antidepressants. In- and out-patient psychotherapy was performed repeatedly prior to DBS-indication. At admission for MD DBS the patient's medication involved ziprasidone (80 mg/d), biperiden (4.0 mg/d) and paroxetine (40 mg/d).

Table 4. Baseline characteristics and outcome of MD/VA stimulation as measured by clinical scales.

Patient No.	Time of follow-up	Y-BOCS	Y-BOCS O	Y-BOCS C	BDI	STAI-X1	STAI-X2	GAF	MSQoL	ToL	VFE
1	Baseline	35	18	17	29	64	64	42	31.9	n/a	n/a
	0.4 months	33	18	15	41	75	68	n/a	22.9	8	37
	3.7 months	31	16	15	38	75	68	42	22.9	1	47
2	Baseline	37	19	18	19	45	52	42	24.6	8	57
	0.3 months	37	19	18	22	45	52	42	24.2	10	52
3	Baseline	32	16	16	42	64	74	41	27.1	12	59
	0.4 months	34	17	17	21	42	73	43	22.1	11	56
	7.5 months	32	15	17	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4	Baseline	35	17	18	41	67	76	41	29.2	n/a	8
	1.7 months	33	16	17	26	63	55	46	52.9	2	16
	13.4 months	29	15	14	24	55	51	43	52.5	10	22
	34.6 months	24	12	12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

BDI, Beck Depression Inventory; GAF, Global Assessment of Functioning; MSQoL, Modular System for Quality of Life; STAI, State (X1) Trait (X2) Anxiety Inventory; ToL, Tower of London Task; VFE, Verbal Fluency Examination; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; Y-BOCS O, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Obsessions; Y_BOCS C, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Compulsions

doi:10.1371/journal.pone.0160750.t004

Case 2 was initially implanted a lead targeting the right NA and the adjacent anterior limb of the internal capsule. Baseline characteristics and follow-up evaluations are depicted in Tables 1 and 3. Within the first three months after surgery she reported symptom reduction, however, this condition did not last. She developed new symptoms including covering herself with a blanket in a certain way and repeating the process over and over, as well as concerns with symmetry and checking. The only permanent improvement affected the patient’s speech impairment, which occurred less frequently. Five years following primary placement three additional leads were implanted in a rescue DBS attempt. One lead targeted the left NA whereas two leads were placed bilaterally into MD/VA. Initially stimulation was performed in both targets. To validate the efficacy of sole thalamic stimulation, NA DBS was discontinued one month after surgery. Due to persisting symptom severity the thalamic DBS device was turned off after 4 months of continuous stimulation and sole NA stimulation was resumed.

Case 3. A 48-year-old single woman who suffers from OCD with predominantly compulsive acts (ICD-10: F42.1). Onset of OCD was at age 31 and family history is negative for OCD and any other psychiatric diseases. She attended secondary school until the 11th grade and became an educator after dropping out. However, she was not able to pursue her career due to symptom worsening. OCD symptoms first occurred after the patient had undergone endoscopic surgery and mainly consisted of the fear of being touched or contaminated. These obsessive thoughts lead to ritualistic washing behaviors including washing her hands up to 50 times a day and excessive showering lasting up to three hours per session. Because of her fear of contamination, she refused physical examination. Besides the principal diagnosis of OCD the patient’s medical record revealed the following diagnoses: post-traumatic stress disorder, dissociative disorder and recurrent depressive disorder. Furthermore, she fulfilled criteria for histrionic and borderline personality disorder. The patient reported three suicide attempts resulting from family conflicts and sexual abuse. Besides psychotherapy, drug treatment involved three SSRIs, Clomipramine and augmented therapy with various antidepressants, benzodiazepines and anticonvulsants. At admission to our department the patient’s medication consisted of sertraline (250 mg/d), quetiapine (50 mg/d), and clonazepam (2.0 mg/d).

After lead placement into MD/VA, she initially complained about nausea and vertigo as a result of high stimulation parameters. In the days following surgery the patient reported being 'more outward-oriented'. OCD symptoms however did not improve. Seven months after thalamic DBS, she presented again at our department with no improvement regarding her fear of contamination and worsening of her ritualistic washing behaviors. Moreover, she had developed new symptoms including compulsive gambling, compulsive buying, tiredness and impaired speech. Due to the deterioration of her condition MD leads were explanted after 6 months of continuous stimulation and, in accordance with the patient's wish, replaced with bilateral leads targeting the NA. Although compulsive gambling and buying compulsions disappeared after lead replacement the patient remained disabled and therapy-refractory to DBS. Therefore, in a final attempt, the basolateral amygdala was targeted bilaterally. Despite great efforts in DBS programming, OCD symptoms remained unchanged and amygdaloid stimulation was discontinued eventually. [Table 4](#) outlines baseline features and results of DBS in case 3 as evaluated with our assessment battery.

Case 4. A 31-year-old single man with 10 years of education and a positive family history for OCD presented with predominantly compulsive acts (ICD-10: F42.1). The patient displayed first symptoms at age 11 including compulsive checking of doors and windows, interpreting numbers and colors, repeatedly touching objects, the compulsion not to step on stains on the floor and calculating rituals. As a consequence of the increasing severity of his symptoms he was never able to take up a profession. Detailed assessment revealed no history of previous psychosis or personality disorder. Preceding pharmacological trials involved treatment with at least two SSRIs and augmented therapy with atypical antipsychotics, benzodiazepines, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and dopamine agonists. Moreover, he underwent electroconvulsive therapy with a total of 17 sessions, but remained severely affected and disabled. Medication upon admission to our department included quetiapine (400 mg/d), duloxetine (60 mg/d) and paliperidone (6 mg/d).

After lead placement into MD/VA, the patient initially displayed no improvement in symptom severity. As a consequence of the unsatisfying results and the patient's discontent, stimulation parameters were adjusted and active contact points were varied. During follow up visits he reported persisting obsessions and compulsions as well as deterioration in mood. DBS was continued within the following years and stimulation parameters were adapted consistently. Interestingly, three years after lead placement, the OCD symptoms were found to be reduced ([Fig 5A](#)). The patient's obsessive thoughts and compulsive acts had decreased by 31% (11 points) on the Y-BOCS scale.

OCD symptom severity

According to the classification by Pallanti et al. [90] improvement in symptom severity of at least 35% on the Y-BOCS scale is defined as "full response". In our study group none of the patients has reached that goal during the course of MD-DBS ([Fig 5A](#)). Only one of four patients (case 4) showed "partial response" as defined by symptom reduction between 25% and 35%, whereas three patients did not show any response to treatment with less than 25% improvement on the Y-BOCS. One patient (case 3) initially deteriorated during the observation period. No differential impact on compulsions and obsessions during MD stimulation could be determined.

Depressive and anxiety symptoms

Depressive symptoms as assessed with the Beck Depression Inventory (BDI) ([Fig 5B](#)) dropped within the group receiving de novo lead implantation (case 3: -50%; case 4: -42%), whereas the rescue DBS group displayed symptom worsening (case 1: +31%; case 2: +16%) during

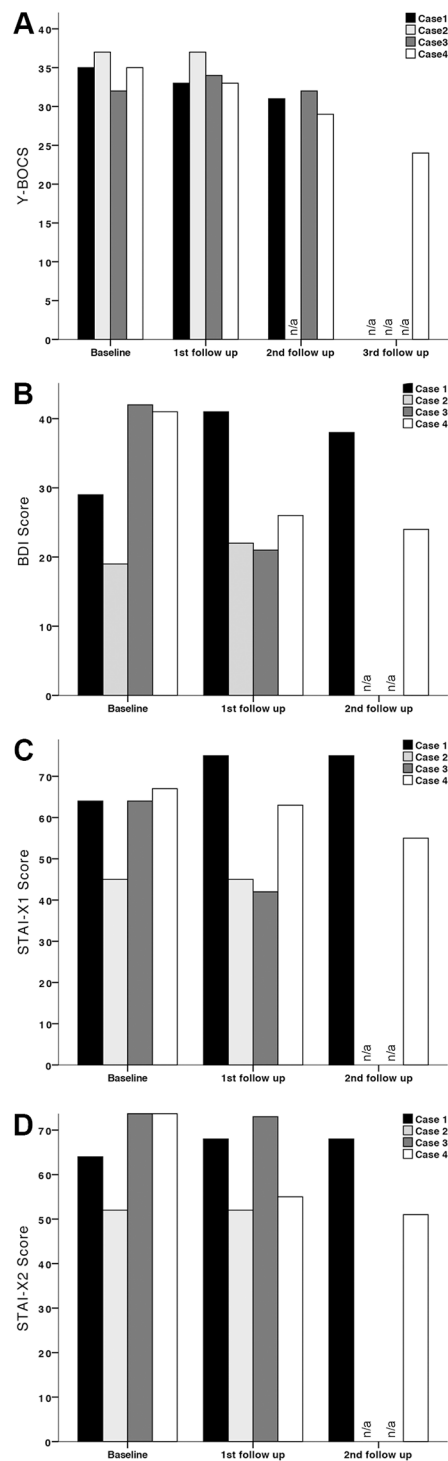


Fig 5. Bar graphs showing the efficacy of MD/VA stimulation. (A) Y-BOCS. (B) BDI. (C) STAI-X1. (D) STAI-X2. Scores of cases 1, 2, 3 and 4 are shown at presurgical baseline (Baseline) and following lead implantation (1st follow up, 2nd follow up, 3rd follow up). Intervals between follow up visits can be obtained from [Table 4](#).

doi:10.1371/journal.pone.0160750.g005

MD-DBS. Anxiety symptoms were evaluated using the State-Trait Anxiety Inventory (Table 4), STAI-X1 for State anxiety (i.e. anxiety about an event) and STAI-X2 for Trait anxiety (i.e. anxiety as a personal characteristic). Scores improved in case 3 (STAI-X1: -34%; STAI-X2: -1%) and case 4 (STAI-X1: -17%; STAI-X2: -33%); in case 2, symptom severity remained unchanged, whereas case 1 displayed deterioration (STAI-X1: +17%; STAI-X2: +6%) at final follow-up evaluation (Fig 5C and 5D).

Global functioning and quality of life

Psychological, occupational and social functioning as measured using the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale remained stable in all patients (Table 4). Case 4 showed the most significant improvement in terms of quality of life with an 80% increase in MSQoL scores compared to baseline conditions. Case 2 did not show any changes in quality of life, case 1 (MSQoL: -28%) and case 3 (MSQoL: -19%) deteriorated during MD-stimulation.

Neuropsychological assessment

Assessment of executive functioning was conducted using the Tower of London test (ToL)—number of right answers (Table 4): In cases 2 and 3 results were obtained at baseline and during MD-DBS, showing amelioration in case 2 (ToL: +25%) and deterioration in case 3 (ToL: -8%). Cases 1 and 4 were not assessed at baseline, though testing was performed throughout MD stimulation. Results showed an improvement in executive functioning in case 4 within the first year, whereas scores dropped in case 1 during the first 4 months of continuous stimulation. Verbal fluency was determined using the Verbal Fluency Examination (VFE), a phonemic test challenging the patient to name as many words as possible beginning with a certain initial letter within one minute (Table 4). While cases 2 and 3 showed no improvement during the observation period, the naming ability of case 4 ameliorated within one year of MD-DBS. In case 1, baseline characteristics had not been acquired, however, an improvement in verbal fluency could be noted during follow-up visits within the first 3 months of thalamic stimulation.

Discussion

Among the studies reporting lead implantation into thalamic areas, the *itph* has been targeted most commonly [28–30]. References favoring the MD/VA are sparse. Nuttin et al. published the only report on DBS in MD describing bilateral lead implantation in a rescue DBS attempt in one patient suffering from OCD. Postoperative evaluation revealed moderate response. In the long-term the patient did not benefit from MD-DBS [13]. The data obtained from our case series is in accordance with the observation of Nuttin et al. revealing no significant benefit of MD/VA stimulation on OCD symptom severity. Only case 4 responded to treatment, the benefit of MD/VA DBS in this patient, however, was moderate. Assessment of comorbid symptoms revealed a distinct improvement of depression and anxiety in the *de novo* DBS group. In cases 3 and 4 BDI scores dropped up to 50% whereas state and trait anxiety decreased by up to 30% (Table 4). To correlate the clinical findings with electrode positioning, backward calculation of lead localization was performed from stereotactic 2D X-ray and postoperative CCT images, stereotactic coordinates were then converted to the Atlas of the Human Brain [86] (Fig 4). Post-hoc analysis showed a correlation between alleviation of comorbid symptoms and more medial and ventral targeting of MD at the border and within MDMC, respectively. While medial lead placement seems to favor more extensive stimulation of MDMC, ventral targeting might allow stimulation of both cell bodies in close vicinity to the electrode and subthalamic fibers ascending to their respective cell bodies within MDMC. As amygdaloid afferents branch out within MDMC forming interlocking patches that claim a vast area, stimulation of the ventral aspect

might lead to more successful recruitment of fibers implicated in the limbic and paralimbic circuit [61,91]. Adequate targeting of critical network connections as observed in the de novo group might consequently translate into better clinical outcome (Table 4). Target evaluation in the rescue DBS group revealed electrode localization predominantly in MDPC, VA, iml and mt (Fig 4); Contacts C1-1 and C2-1 (Fig 4) were found to be located at the border between MDMC and MDPC (Fig 4A). Stimulation of these contacts, however, did not lead to improvement of obsessive-compulsive and comorbid symptoms in the rescue DBS group, raising the question as to why stimulation in close vicinity to MDMC did not yield comparable clinical results in cases 1 and 2. Discrepancies might arise from intersubject neuroanatomical variability, that is difficult to account for due to technical limitations: Reference coordinates were obtained from the Atlas of the Human Brain and adjusted during treatment planning to match the patients' individual neuroanatomy. This, however, only allows a rough estimation of the desired target point and necessitates further adaptation and customization of the trajectory according to the present neuroanatomical findings. A drawback in targeting thalamic nuclei and subnuclei is the lack of anatomical information attainable from MR sequences, ruling direct targeting impossible. Hence, target determination can only be performed using indirect targeting, which, however, is prone to error and might not be adequate. Reliance on physiological markers as obtained from microelectrode recordings and/or intraoperative stimulation testing might have been a valuable adjunct in this study as they might have provided comprehensible functional feedback and circumvented the drawbacks concerned with imaging/indirect targeting. Post-hoc back calculation of lead location introduces potential error as well. Refractoriness to NA/IC DBS in the rescue DBS group is another confounding factor that needs to be addressed. It suggests an overall complex clinical picture in both cases, that did not respond to conventional DBS. Interpretation of outcome measures in this group thus proves especially difficult.

Within the rescue DBS group, both simultaneous/multifocal and staged stimulation attempts were performed to validate the therapeutic effect of DBS on OCD symptom severity. Moreover, a staged procedure was performed in case 3 due to refractoriness to MD/VA DBS. Superiority of simultaneous/multifocal stimulation over staged stimulation could not be observed in any of the patients, however we are skeptical of abandoning the multifocal approach: Psychiatric conditions are based on complex pathophysiological mechanisms that involve multiple, segregated neural circuits [42–46] that are affected to varying degrees in various patients and lead to different OCD symptom subtypes e.g. compulsive checking, hoarding or washing [92]. To achieve the best possible outcome, the therapeutic approach therefore requires tailored, symptom dependent targeting. Multifocal DBS might lead to more rational treatment in the future by enabling the determination of optimal DBS targets in complex and medically refractory cases and improve the efficacy of initial DBS treatment while minimizing the need for rescue DBS procedures in the long-term.

In our patient series, duration of thalamic stimulation varied between 4 and 35 months, raising the question whether stimulation duration has an influence on patient outcome. Among patients, short- and long-term stimulation did not show any significant improvement in OCD symptom severity. Case 4, however, who received thalamic stimulation for almost 3 years, displayed subtle alleviation of symptoms towards the end of the follow-up period. These rather unexpected results might arise from a variety of time related factors including continuous adjustment of stimulation parameters and long-term plastic changes in neural circuitry [42]. Following initial DBS programming in the immediate postoperative course, fine tuning of stimulation settings might take several months [93]. On the one hand, this is owing to the multitude of potential electrode configurations and stimulation parameters, which have to be adjusted consistently and individually. On the other hand, medical conditions and symptoms vary in clinical response to DBS and feature different latencies. In Parkinson's disease, alleviation of rigidity and tremor can

be observed within seconds of DBS, while response to bradykinesia has a latency of seconds to minutes [94]. Parkinsonian gait and balance tend to respond 20 to 30 minutes after stimulation onset. In contrast, symptoms in dystonia, depression and OCD are persevering and only decrease after months of continuous stimulation [10,95–97]. These findings suggest different mechanisms of action of DBS on neurons and circuitry in the short- and long-term. Long latencies are considered to be the result of neuroplastic and anatomical changes such as synaptic reorganization [98,99] whereas short-term improvements are likely induced by electrophysiological changes within the circuit [42]. Patients deciding to undergo DBS often experience great emotional pressure, since this form of therapy constitutes a treatment of last resort. Therefore, patients may easily lose confidence in the procedure if symptoms persist and may demand lead replacement or lead removal although the full potential of DBS has not developed. Hence, it lies within the responsibility of the treating physician to inform the patient about latencies in response to DBS. In case of prolonged stimulation failure, treatment response ought to be reevaluated in interdisciplinary DBS teams to confirm lead positioning and response to thresholds and exclude deterioration through psychiatric comorbidities or distress. Due to the growing number of DBS procedures, the need for reliable clinical predictors of outcome in DBS for therapy refractory OCD is increasing. Even in extensively explored targets DBS-treatment response only yields a 45% alleviation of OCD symptom severity on the Y-BOCS [100]. Thus, predictors of success need to be established in order to make an accurate statement about the indications for lead placement, lead replacement, lead removal and additional lead implantation.

Limitations in this study include the relatively small number of patients enrolled and the lack of control conditions. Furthermore, cases 1 and 3 exhibited distinct comorbidities on axis II of DSM-IV (Table 1) that, aside from potential inefficacy due to target selection, might have accounted for the failure of OCD symptom reduction using MD/VA DBS in these patients. Technical drawbacks concern the reliance on imaging modalities only. Hence, targeting 1) may not be accurate due to interindividual neuroanatomical variability, 2) may inadequately target the network connections as described above, and 3) as a consequence may not be accurately reflected in the post-hoc determination of electrode location.

Given the results of our small case series, yielding only a partial response in one patient, the overall strategy in targeting MD/VA as described in this paper cannot be recommended for DBS in therapy-refractory OCD. MDMC, namely the ventromedial portion may be a possible target in the treatment of mood related disorders such as major depressive disorder (MDD) and anxiety disorder, however, further research is necessary to make a clear statement about stimulation efficacy in using this target. We advise a cautious approach towards the use of multifocal and rescue DBS. Studies addressing these topics are sparse and guidelines regarding optimal management have yet to be established. Given the current lack of international patient registries that are in process of planning but not yet available, we feel compelled to provide this ‘negative’ retrospective trial to the scientific community.

Supporting Information

S1 Appendix. Statement of the Ethics Committee.
(PDF)

Acknowledgments

The authors MM, CN, FE, DL, JK and VS were employed at the Department of Stereotaxy and Functional Neurosurgery, University Hospital of Cologne during study planning, collection and evaluation of data and moved to different institutions thereafter.

Author Contributions

Conceptualization: MM CN.

Data curation: CN DL.

Formal analysis: MM CN FE.

Investigation: MM CN FE JK.

Methodology: MM CN FE.

Project administration: MM.

Software: MM CN FE.

Supervision: MM CN FE.

Writing - original draft: MM CN.

Writing - review & editing: MM CN FE DL JK VS.

References

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(6): 617–27. PMID: [15939839](#)
2. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56:121–7. PMID: [10025435](#)
3. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999; 354(9189):1526.
4. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albuchoer RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(5):510–6. PMID: [15737666](#)
5. Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg*. 2003; 98(5):1104–8. PMID: [12744372](#)
6. Burdick A, Foote KD, Goodman W, Ward HE, Ricciuti N, Murphy T, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*. 2010; 16(4):321–30. doi: [10.1080/13554790903560422](#) PMID: [20178034](#)
7. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand*. 2003; 107(4):275–82. PMID: [12662250](#)
8. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(6):535–42. doi: [10.1016/j.biopsych.2009.11.028](#) PMID: [20116047](#)
9. Greenberg BD, Gabriëls LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(1):64–79. doi: [10.1038/mp.2008.55](#) PMID: [18490925](#)
10. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(11):2384–93. PMID: [16855529](#)
11. Shapira NA, Okun MS, Wint D, Foote KD, Byars JA, Bowers D, et al. Panic and fear induced by deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(3):410–2. PMID: [16484657](#)
12. Springer US, Bowers D, Goodman WK, Shapira NA, Foote KD, Okun MS. Long-term habituation of the smile response with deep brain stimulation. *Neurocase*. 2006; 12(3):191–6. PMID: [16801154](#)
13. Nuttin BJ, Gabriëls LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andréewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*. 2003; 52(6):1263–72; discussion 1272–4. PMID: [12762871](#)
14. Okun MS, Bowers D, Springer U, Shapira NA, Malone D, Rezai AR, et al. What's in a "smile?" Intraoperative observations of contralateral smiles induced by deep brain stimulation. *Neurocase*. 2004; 10(4):271–9. PMID: [15788264](#)

15. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(3):310–4. PMID: [17012341](#)
16. Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotge J-Y, et al. Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg*. 2009; 111(4):775–9. doi: [10.3171/2009.2.JNS0881](#) PMID: [19284243](#)
17. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*. 2004; 101(4):682–6. PMID: [15481726](#)
18. Aouizerate B, Martin-Guehl C, Cuny E, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation for OCD and major depression. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(11):2192.
19. Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(10):1061–8. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.122](#) PMID: [20921122](#)
20. Franzini A, Messina G, Gambini O, Muffatti R, Scarone S, Cordella R, et al. Deep-brain stimulation of the nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder: clinical, surgical and electrophysiological considerations in two consecutive patients. *Neurol Sci*. 2010; 31(3):353–9. doi: [10.1007/s10072-009-0214-8](#) PMID: [20127500](#)
21. Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, Cuny E, Rotgé J-Y, Rougier A, et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(6):557–62. PMID: [17945196](#)
22. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee S-H, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112(2):137–43. doi: [10.1016/j.clineuro.2009.11.006](#) PMID: [20006424](#)
23. Mantione M, van de Brink W, Schuurman PR, Denys D. Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: therapeutic and research implications: case report. *Neurosurgery*. 2010; 66(1):E218; discussion E218. doi: [10.1227/01.NEU.0000360570.40339.64](#) PMID: [20023526](#)
24. Plewnia C, Schober F, Rilk A, Buchkremer G, Reimold M, Wächter T, et al. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11(8):1181–3. doi: [10.1017/S1461145708009188](#) PMID: [18700054](#)
25. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive—compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*. 2003; 26(4):293–9. PMID: [14729131](#)
26. Chabardès S, Polosan M, Krack P, Bastin J, Krainik A, David O, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target. *World Neurosurg*. 2012;1–8.
27. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008; 359(20):2121–34. doi: [10.1056/NEJMoa0708514](#) PMID: [19005196](#)
28. Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, Velasco M, Nicolini H, Velasco AL, et al. Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *Acta Neurochir Suppl*. 2007; 97(Pt 2):393–8. PMID: [17691327](#)
29. Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, Nicolini H, Velasco AL, Salín-Pascual R, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2009; 65(6 Suppl):203–9; discussion 209. doi: [10.1227/01.NEU.0000345938.39199.90](#) PMID: [19934996](#)
30. Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salín R, Velasco F. Electrical Stimulation of the Inferior Thalamic Peduncle in the Treatment of Major Depression and Obsessive Compulsive Disorders. *World Neurosurg*. 2013; 80(3):S30.e17–S30.e25.
31. Zhan S, Liu W, Li D, Pan S, Pan Y, Li Y, et al. Long-term follow-up of bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 119:91–5. doi: [10.1016/j.clineuro.2014.01.009](#) PMID: [24635934](#)
32. D'Astous M, Cottin S, Roy M, Picard C, Cantin L. Bilateral stereotactic anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(11):1208–13. doi: [10.1136/jnnp-2012-303826](#) PMID: [23733922](#)
33. Mindus P. Present-day indications for capsulotomy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993; 58:29–33.
34. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlström L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery*. 1999; 44(3):452–8; discussion 458–60. PMID: [10069581](#)

35. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am*. 2003; 14(2):199–212. PMID: [12856488](#)
36. Bridges PK, Bartlett JR, Hale AS, Poynton AM, Malizia AL, Hodgkiss AD. Psychosurgery: stereotactic subcaudate tractomy. An indispensable treatment. *Br J Psychiatry*. 1994; 165(5):599–611; discussion 612–3. PMID: [7866675](#)
37. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N, Greenup J, Chen C, Hafner RJ. Stereotactic limbic leucotomy: a preliminary report on forty patients. *Br J Psychiatry*. 1973; 123(573):141–8. PMID: [4582235](#)
38. Mitchell-Heggs N, Kelly D, Richardson A. Stereotactic limbic leucotomy—a follow-up at 16 months. *Br J Psychiatry*. 1976; 128:226–40. PMID: [1252686](#)
39. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(2):269–75. PMID: [11823270](#)
40. Jung HH, Kim C-H, Chang JH, Park YG, Chung SS, Chang JW. Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006; 84(4):184–9. PMID: [16912517](#)
41. Kim C-H, Chang JW, Koo M-S, Kim JW, Suh HS, Park IH, et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2003; 107(4):283–90. PMID: [12662251](#)
42. Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Front Integr Neurosci*. 2012; 6(June):29.
43. Schiepek G, Tominschek I, Heinzl S, Aigner M, Dold M, Unger A, et al. Discontinuous patterns of brain activation in the psychotherapy process of obsessive-compulsive disorder: converging results from repeated fMRI and daily self-reports. *PLoS One*. 2013; 8(8):e71863. doi: [10.1371/journal.pone.0071863](#) PMID: [23977168](#)
44. Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery*. 2007; 61(1):1–11; discussion 11–3.
45. Lapidus KAB, Kopell BH, Ben-Haim S, Rezai AR, Goodman WK. History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg*. 2013; 80(3–4):S27.e1–16.
46. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986; 9:357–81. PMID: [3085570](#)
47. Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1989; 1(1):27–36. PMID: [2535426](#)
48. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990; 13(7):266–71. PMID: [1695401](#)
49. Greenberg BD, Ziemann U, Corá-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*. 2000; 54(1):142–7. PMID: [10636140](#)
50. Olley A, Malhi G, Sachdev P. Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review. *J Affect Disord*. 2007; 104(1–3):15–23. PMID: [17442402](#)
51. Nielen MM, den Boer JA, Smid HGOM. Patients with obsessive-compulsive disorder are impaired in associative learning based on external feedback. *Psychol Med*. 2009; 39(9):1519–26. doi: [10.1017/S0033291709005297](#) PMID: [19243647](#)
52. Maren S, Quirk GJ. Neuronal signalling of fear memory. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5(11):844–52. PMID: [15496862](#)
53. Aggleton JP. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci*. 1993 Aug; 16(8):328–33. PMID: [7691009](#)
54. Floresco SB, Grace AA. Gating of hippocampal-evoked activity in prefrontal cortical neurons by inputs from the mediodorsal thalamus and ventral tegmental area. *J Neurosci*. 2003; 23(9):3930–43. PMID: [12736363](#)
55. Mitchell AS, Chakraborty S. What does the mediodorsal thalamus do? *Front Syst Neurosci*. 2013; 7:37. doi: [10.3389/fnsys.2013.00037](#) PMID: [23950738](#)
56. Rotge JY, Aouizerate B, Amestoy V, Lambrecq V, Langbour N, Nguyen TH, et al. The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: an experimental study in the monkey. *Transl Psychiatry*. 2012; 2:e161. doi: [10.1038/tp.2012.88](#) PMID: [23010765](#)
57. Mai JK, Forutan F. Thalamus. In: Mai JK, Paxinos G, editors. *The Human Nervous System*. 3rd ed. San Diego Elsevier Academic Press; 2004. pp. 628–34

58. Pakkenberg B, Scheel-Krüger J, Kristiansen L V. Schizophrenia; From structure to function with special focus on the mediodorsal thalamic prefrontal loop. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009. p. 345–54. doi: [10.1111/j.1600-0447.2009.01447.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01447.x) PMID: [19807715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19807715/)
59. Ilinsky IA, Jouandet ML, Goldman-Rakic PS. Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1985; 236:315–30. PMID: [4056098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4056098/)
60. Russchen FT, Amaral DG, Price JL. The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal thalamic nucleus in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol*. 1987; 256(2):175–210. PMID: [3549796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3549796/)
61. Aggleton JP, Mishkin M. Projections of the amygdala to the thalamus in the cynomolgus monkey. *J Comp Neurol*. 1984; 222(1):56–68. PMID: [6321564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6321564/)
62. Van Vulpden EH, Verwer RW. Organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to the basolateral complex of the amygdala in the rat. *Brain Res*. 1989; 500(1–2):389–94. PMID: [2605505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2605505/)
63. Davis M. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997; 9(3):382–402. PMID: [9276841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9276841/)
64. Krettek JE, Price JL. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol*. 1977; 171(2):157–91. PMID: [64477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/64477/)
65. Yaniv D, Desmedt A, Jaffard R, Richter-Levin G. The amygdala and appraisal processes: stimulus and response complexity as an organizing factor. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004; 44(2–3):179–86. PMID: [15003392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15003392/)
66. LeDoux JE. Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res*. 1993; 58(1–2):69–79. PMID: [8136051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8136051/)
67. Hreib KK, Rosene DL, Moss MB. Basal forebrain efferents to the medial dorsal thalamic nucleus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1988; 277(3):365–90. PMID: [2461974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2461974/)
68. Giguere M, Goldman-Rakic PS. Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *J Comp Neurol*. 1988; 277:195–213. PMID: [2466057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2466057/)
69. Sandson TA, Daffner KR, Carvalho PA, Mesulam MM. Frontal lobe dysfunction following infarction of the left-sided medial thalamus. *Arch Neurol*. 1991; 48(12):1300–3. PMID: [1845037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1845037/)
70. Mitchell AS, Browning PGF, Wilson CRE, Baxter MG, Gaffan D. Dissociable roles for cortical and subcortical structures in memory retrieval and acquisition. *J Neurosci*. 2008; 28:8387–96. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1924-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1924-08.2008) PMID: [18716197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18716197/)
71. Cambier J, Elghozi D, Strube E. Lésions du thalamus droit avec syndrome de l'hémisphère mineur. Discussion du concept de négligence thalamique. *Rev Neurol*. 1980; 136:105–16.
72. Spiegel EA, Wycis HT, Freed H, Orchinik C. The central mechanism of the emotions; (experiences with circumscribed thalamic lesions). *Am J Psychiatry*. 1951; 108(6):426–32. PMID: [14878004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14878004/)
73. Sommer MA. The role of the thalamus in motor control. *Curr Opin Neurobiol*. 2003; 13(6):663–70. PMID: [14662366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662366/)
74. Harting JK, Huerta MF, Frankfurter AJ, Strominger NL, Royce GJ. Ascending pathways from the monkey superior colliculus: an autoradiographic analysis. *J Comp Neurol*. 1980; 192(4):853–82. PMID: [7419758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7419758/)
75. Aggleton JP, Burton MJ, Passingham RE. Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Res*. 1980; 190(2):347–68. PMID: [6768425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6768425/)
76. Percheron G, François C, Talbi B, Yelnik J, Fénelon G. The primate motor thalamus. *Brain Res Brain Res Rev*. 1996; 22(2):93–181. PMID: [8883918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8883918/)
77. Schell GR, Strick PL. The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J Neurosci*. 1984; 4(2):539–60. PMID: [6199485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6199485/)
78. Morel A, Liu J, Wannier T, Jeanmonod D, Rouiller EM. Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: A multiple tracing study in the macaque monkey. *Eur J Neurosci*. 2005; 21:1007–29. PMID: [15787707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15787707/)
79. Stepniewska I, Preuss TM, Kaas JH. Thalamic connections of the dorsal and ventral premotor areas in New World owl monkeys. *Neuroscience*. 2007; 147:727–45. PMID: [17570597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570597/)
80. Goldman-Rakic PS, Porrino LJ. The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp Neurol*. 1985; 242:535–60. PMID: [2418080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2418080/)
81. Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol*. 1987; 262:256–70. PMID: [3624554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3624554/)

82. Lynch JC, Hoover JE, Strick PL. Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus, and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. *Exp Brain Res*. 1994; 100:181–6. PMID: [7813649](#)
83. Schmahmann JD, Pandya DN. Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebello-oculomotor systems. *Cortex*. 2008; 44:1037–66. doi: [10.1016/j.cortex.2008.04.004](#) PMID: [18614161](#)
84. Ghika-Schmid F, Bogousslavsky J. The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: A prospective study of 12 cases. *Ann Neurol*. 2000; 48:220–7. PMID: [10939573](#)
85. Clarke S, Assal G, Bogousslavsky J, Regli F, Townsend DW, Leenders KL, et al. Pure amnesia after unilateral left polar thalamic infarct: topographic and sequential neuropsychological and metabolic (PET) correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57:27–34. PMID: [8301301](#)
86. Mai JK, Paxinos G, Voss T. Atlas of the Human Brain. 3rd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.
87. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4:561–71. PMID: [13688369](#)
88. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. STAI, manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consult Psychol Press Inc. 1970;1–24
89. Pukrop R, Schlaak V, Möller-Leimkühler AM, Albus M, Czernik A, Klosterkötter J, et al. Reliability and validity of Quality of Life assessed by the Short-Form 36 and the Modular System for Quality of Life in patients with schizophrenia and patients with depression. *Psychiatry Res*. 2003; 119(1–2):63–79. PMID: [12860361](#)
90. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5(02):181–91.
91. Gloor P. The temporal lobe and limbic system. New York: Oxford University Press; 1997.
92. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:564–76. PMID: [15184236](#)
93. Hardesty DE, Sackeim HA. Deep Brain Stimulation in Movement and Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*. 2007; 61:831–5. PMID: [17126303](#)
94. Montgomery EB. Variability in Latency of Responses to DBS. In: Montgomery EB. *Deep Brain Stimulation Programming: Principles and Practice*. Oxford University Press; 2010. pp. 117–9.
95. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid A-L, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002; 17 Suppl 3:S188–97. PMID: [11948776](#)
96. Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2009; 65:267–75. doi: [10.1016/j.biopsych.2008.08.029](#) PMID: [18842257](#)
97. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2008; 64:461–7. doi: [10.1016/j.biopsych.2008.05.034](#) PMID: [18639234](#)
98. Sherman SM. The Function of Metabotropic Glutamate Receptors in Thalamus and Cortex. *Neuroscientist*. 2013; 20:136–49. doi: [10.1177/1073858413478490](#) PMID: [23459618](#)
99. Shen K-Z, Zhu Z-T, Munhall A, Johnson SW. Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high-frequency stimulation. *Synapse*. 2003; 50:314–9. PMID: [14556236](#)
100. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0133591. doi: [10.1371/journal.pone.0133591](#) PMID: [26208305](#)

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der DBS des Nucleus dorsomedialis thalami (MD) auf die Zwangssymptomatik und den damit assoziierten Komorbiditäten untersucht (84). Insgesamt konnte keine zufriedenstellende Reduktion der Zwänge erzielt werden. Eine partielle Besserung (definiert als 25-35% Symptomenreduktion auf der Y-BOCS) zeigte sich nur in einem Fall. Im Rahmen der Stimulation zeigte sich in der de novo Gruppe eine deutliche Besserung von Ängsten und Depression, wobei eine Korrelation von Symptombesserung und ventraler bzw. medialer Elektrodenlage aufgezeigt werden konnte. Anatomisch entspricht dies einer Lage der distalen Elektrodenkontakte im magnozellularen Anteil von MD (MDMC). MDMC ist Bestandteil des cortico-striato-thalamo-corticalen (CSTC) Kreislaufes, dessen Output durch das vorgeschaltete striatopallidale System inhibiert wird (149,150). Im Gegensatz dazu fördern thalamische Afferenzen des ventralen amygdalofugalen Pfades (VAF), sowie Fasern des basalen Vorderhirns und des Hirnstammes thalamische Aktivität (150). Efferenzen von MDMC erreichen in erster Linie den präfrontalen Cortex (PFC), darüber hinaus bestehen reziproke Verbindungen von MDMC mit der Amygdala, dem dorsomedialen und lateralem Hypothalamus, sowie dem Nucleus dorsalis nervi vagi (151–153). Funktionell wird MDMC eine bedeutende Rolle in der Evaluation, Modulation und Transmission von emotionalen und affektiven Stimuli zugeschrieben. Darüber hinaus induziert MDMC vegetative Agitation in Zusammenhang mit auditorischen und visuellen Einflüssen. Schließlich ist MDMC über amygdalohippocampale, sowie orbitofrontale Verbindungen an der Verarbeitung von Gedächtnisprozessen beteiligt.

Der untere Thalamusstiel (inferior thalamic peduncle; ithp) ist MDMC vorgeschaltet und stellt einen anatomischen „Flaschenhals“ dar, in dem amygdalofugale und –pedale Fasern auf engstem Raum nebeneinander verlaufen. Jimenez et al. konnten eine gute Kontrolle von Zwängen und komorbiden Symptomen im Rahmen der DBS des ithp bei insgesamt 6 Patienten erzielen (147). Innerhalb von 12 Monaten zeigte sich eine 51%ige Abnahme der Zwangssymptomatik (gemessen anhand der Y-BOCS), nach 36 Monaten konnte eine 82.5%ige Reduktion der Zwänge beobachtet werden (Tabelle 2). Unter der Stimulation verbesserte sich darüber hinaus die Funktionalität der Patienten im Alltag (68%ige Symptombesserung gemessen anhand des Global Assessment of Function (GAF) Inventars). Weiters konnte bei einer Patientin im Rahmen der DBS eine deutliche Reduktion der Depressionen erzielt werden (154,155). Obwohl MDMC ithp nachgeschaltet ist konnte im Rahmen der elektrischen Stimulation von MDMC keine vergleichbare Reduktion der Zwangssymptome erzielt werden. Da die thalamischen Afferenzen nach ithp zunehmend beginnen sich innerhalb von MDMC aufzuspalten und dadurch ein größeres Areal in Anspruch

nehmen, welches im Rahmen der DBS nicht vollständig abgedeckt werden kann, könnte dies die moderate Ansprechrate im Zuge der MDMC Stimulation erklären. Der beste Effekt im Rahmen der ithp Stimulation konnte unter Verwendung hoher Impulsdauern (450µs) erzielt werden. Dies ist in erster Linie auf die anteroposteriore Ausdehnung des ithp zurückzuführen, welche sich über eine Distanz von etwa 8 mm erstreckt (156). Bei einem vielfach ausgeprägteren Volumen von MDMC ist eine ganzheitliche Stimulation des Kerngebietes im Rahmen der DBS ausgeschlossen.

Das ventrale Striatum/ventraler Anteil der capsula interna (VS/VC), sowie der Nucleus accumbens (NA) zählen in der Therapie der Zwangserkrankung zu den etabliertesten Zielpunkten (143,157). Die Rationale der VS/VC Stimulation basiert auf der Annahme, dass eine funktionelle Unterbrechung der corticothalamischen Fasern, welche PFC reziprok mit dem Nucleus dorsomedialis thalami verbinden, im Rahmen der DBS eine Reduktion der Zwangssymptomatik zur Folge hat (158). Greenberg et al. untersuchten in einer kürzlich veröffentlichten Publikation den geeignetsten Zielpunkt im Rahmen der VS/VC Stimulation. Insgesamt wurden 26 Patienten untersucht, welche aufgrund ausgeprägter, therapierefraktärer Zwänge im Rahmen verschiedener Studien mit Elektroden im Bereich des VS/VC versorgt wurden (159). Im Studienverlauf konnte eine tendenzielle Verlagerung des Zielpunktes von initial 15 mm rostral der Commissura anterior (AC) nach caudal, 1-2 mm hinter den Hinterrand von AC beobachtet werden, wobei eine Korrelation zwischen caudaler Elektrodenlage und zunehmender Kontrolle der Zwangssymptomatik aufgezeigt werden konnte. Eine positive Beeinflussung der klinischen Symptomatik konnte darüber hinaus bei zunehmend ventraler Elektrodenplatzierung und Beteiligung des caudalen Anteiles des NA erzielt werden. Im Rahmen der Anpassung des Zielpunktes konnte eine Reduktion der Stimulationsparameter von initial 8.5V bei einer Impulsdauer von >300µs auf <5.0V und 200µs beobachtet werden. Der Einsatz niedriger Spannungen, sowie Impulsdauern lässt auf eine optimalere Lage der Elektroden näher an den relevanten Zielstrukturen zurückschließen. Response-Raten und das Ausmaß der Symptomenverbesserung unter Stimulation können aus Tabelle 2 entnommen werden.

Der Nucleus accumbens (NA) ist Bestandteil des ventralen Striatums und ist unterhalb des ALIC am Übergang zwischen Caput nuclei caudati und vorderem Anteil des Putamen lokalisiert. NA kann in zwei Anteile gegliedert werden: einen zentralen Kern, welcher überwiegend mit dem extrapyramidal motorischen System assoziiert ist und eine periphere Schale, welche dem limbischen System zugeschrieben wird. Während diese Kern-Schalen-Dichotomie bei Nagetieren weitgehend etabliert ist, herrscht bei Primaten, insbesondere beim Menschen Uneinigkeit bezüglich der genauen Abgrenzung. Ein Konsens herrscht jedoch

darüber, dass die Schale des NA auf den ventro-medialen Rand des Kerngebietes begrenzt ist (160). Zusammen mit VS/VC erhält NA (insbesondere die Schalen-Region) dopaminergen Input vom ventralen tegmental Areal (VTA), sowie dem dorsalen Anteil der Substantia nigra (161). Weitere Afferenzen erreichen NA ausgehend vom basolateralen Anteil der Amygdala, sowie der zentralen und medialen Kerngruppe (162,163). Efferenzen des NA innervieren das Pallidum, Striatum, Nucleus dorsomedialis thalami, PFC, sowie die mesolimbischen dopaminergen Areale (v.A. Substantia nigra pars compacta) (164). Die funktionelle Bedeutung des NA, sowie die anatomische Nähe von NA zu ALIC veranlassten Sturm et al. 2003 dazu das Kernareal als Zielpunkt in der Therapie von Ängsten und Zwängen anzuzielen. Die Rationale für die Verlagerung des Zielpunktes gründete in erster Linie auf der Beobachtung, dass die elektrische Stimulation des ventralen Anteils von ALIC oft mit hohen Stimulationsintensitäten assoziiert war und mit hoher Wahrscheinlichkeit eine funktionelle Beeinträchtigung der Accumbens-Aktivität zur Folge hatte (165). Darüber hinaus erwiesen sich Läsionen des ventro-caudalen Anteils der Capsula interna als besonders effizient in der Therapie von Angst- und Zwangsstörungen (158,166), was eine Beteiligung der Schalen-Region von NA im Rahmen der durchgeführten Capsulotomien nahelegt. Die Verwendung quadripolarer Elektroden, sowie die Nähe von NA zu ALIC erlaubte die Stimulation zweier Zielpunkte im Zuge der Elektrodenplatzierung in NA. Während die distalen Elektrodenkontakte somit eine Beeinflussung des ventralen Anteil des Striatums ermöglichen, beeinflussten die proximalen Kontakte vorwiegend ALIC (167).

Das Potential des STN als möglicher Zielpunkt in der Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen wurde früh im Rahmen der DBS zur Behandlung des Morbus Parkinson erkannt. Im Rahmen der elektrischen Stimulation konnten hier Nebenwirkungen i.S. von Euphorie (168), Aggression (169), Depression (170), Hypomanie und ausgeprägten Manien (171) hervorgerufen werden. Das Nebenwirkungsprofil deutete auf eine Involvierung des STN in der Verarbeitung assoziativer/limbischer Informationen hin, was in weiterer Folge zu einer Erforschung des Zielpunktes in der Therapie nicht-motorischer Symptome, wie sie beispielsweise im Rahmen der Zwangserkrankung beobachtet werden, führte (172).

Während in der Therapie des Mb. Parkinson in erster Linie der dorso-postero-laterale Anteil des STN als Zielpunkt verwendet wird, stellt der anteroventrale Anteil des STN (avSTN) den geeigneteren Zielpunkt zur Behandlung der Zwangserkrankung dar. Die Rationale für eine Verlagerung des Zielpunktes nach rostral beruht auf anatomischen Studien, welche eine somatotopische Gliederung des STN aufzeigten mit Unterteilung des STN in sensorimotor-, assoziations- und limbische Territorien (173). Im Rahmen der Stimulation des avSTN wird eine Beeinflussung von limbischen und Assoziationskreisläufen des Orbitofronto-striato-

pallido-thalamo-corticalen Kreislaufes angenommen, deren Informationsverarbeitung im Rahmen der Zwangserkrankung verändert ist (174). Ähnlich der Stimulation von ithp und MDMC greift die elektrische Stimulation des avSTN somit in die aberrante Informationsverarbeitung der CSTC Kreisläufe ein.

Aufgrund schneller Therapieerfolge in der Behandlung von Depressionen und basierend auf der Hypothese, dass die Zwangsstörung auf einer Dysfunktion des Belohnungssystems beruht wählten Coenen et al. den superolateralen Anteil des medialen Vorderhirnbündels (sIMFB) als Zielpunkt in der Therapie der Zwangsstörung (175). Die Elektrodenlokalisierung wurde gegenüber des Zielpunktes bei Depression nicht modifiziert. Im Rahmen der chronischen Stimulation berichtete die Gruppe von einem Stimulationserfolg bei 2/2 Patienten, welche aufgrund massiver, therapierefraktärer Zwangssymptome mittels DBS behandelt wurden. Im Rahmen der postoperativen Verlaufskontrollen zeigte ein Patient eine partielle Besserung (definiert als 25-35% Symptomenreduktion auf der Y-BOCS) der Zwangssymptomatik mit einer 33% Reduktion der Zwänge auf der Y-BOCS von initial 39 Punkten auf 26 Punkte 12 Monate postoperativ. Der zweite Patient erreichte nach 3 Monaten das Remissionsstadium (definiert als Y-BOCS ≤ 14); nach 12 Monaten präsentierte der Patient eine 50%ige Symptomenreduktion von initial 30 Punkten auf 15 Punkte auf der Y-BOCS (Tabelle 2).

Die aktuell in der DBS verwendeten Zielpunkte zur Therapie der Zwangserkrankung umfassen STN, ithp, sIMFB, NA, ALIC und VC/VS. Die Response-Raten, sowie das Ausmaß der Symptomenreduktion in Folge der elektrischen Stimulation der jeweiligen Zielpunkte können aus Tabelle 2 entnommen werden. NA, ALIC und VC/VS können aufgrund der anatomischen Nähe und teilweise überlappender Areale zu einem Zielpunkt zusammengefasst werden. Kumulativ zeigte sich im Rahmen der DBS dieser 3 Areale eine 49%ige Respons-Rate mit einer 39.4%igen Reduktion der Zwangssymptomatik (143). Die Stimulation des ithp scheint aktuell am vielversprechendsten zu sein mit einer Response-Rate von 100% und einer 82.5%igen Symptomenreduktion im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation. Die Zahl der Patienten im Rahmen dieser Studien ist jedoch sehr gering, insgesamt wurden nur 6 Patienten untersucht, welche mittels DBS im ithp behandelt wurden. Nebenwirkungen und Komplikationen assoziiert mit der Elektrodenimplantation, sowie elektrischen Stimulation konnten in allen Zielpunkten auf ein Minimum reduziert werden.

Aktuell ist keine Aussage über die Überlegenheit eines Zielpunktes in der Therapie der Zwangserkrankung mittels DBS möglich. Dies ist in erster Linie auf einen Mangel an großen klinischen Studien zurückzuführen. Darüber hinaus ist eine Standardisierung der Methodik

notwendig um klare Aussagen über Benefit und Nebenwirkungen einzelner Zielpunkte machen zu können. Durch die generelle Variabilität der Implantationsstellen, welche von Zentrum zu Zentrum teilweise großen Schwankungen unterworfen sind, sowie aufgrund stark variierender Stimulationsparameter ist ein Vergleich einzelner Zielpunkte nahezu unmöglich. Im Rahmen der neuropsychologischen Testung ist ebenfalls eine Standardisierung notwendig. Viele Studien berichten nur über die klinische Verbesserung der Symptomatik ohne den Einsatz standardisierter Fragebögen. Die am häufigsten eingesetzte Skala zur Evaluation der Symptomenreduktion im Rahmen der DBS ist der Y-BOCS. Diese umfasst jedoch nur einen Teilaspekt der Zwangserkrankung. Wichtige Faktoren, wie Lebensqualität und globale Funktionalität im Alltag werden nicht erfasst. Hier ist es notwendig standardisierte Testbatterien zu entwickeln, die eine umfassende Beurteilung des gesamten Spektrums der Zwangserkrankung ermöglichen. Im Bezug auf interindividuelle Variabilität anatomischer Strukturen wäre die Zuhilfenahme von Elektrophysiologie und zusätzlichen bildgebenden Verfahren (z.B. der Traktographie) hilfreich.

Zielpunkt	Response-Rate	Follow-up	Y-BOCS Reduktion
NA	45.5%	3-24 Monate	37.8%
ALIC	75%	3-51 Monate	46.5%
VS/VC	50.0%	12-36 Monate	41.5%
NA, ALIC, VS/VC kumulativ	49.0%	3-51 Monate	39.4%
STN	57.1%	3-6 Monate	45.3%
ithp	100.0%	36 Monate	82.5%
slMFB	100.0%	12 Monate	41.5%

Tabelle 2: Auflistung der Zielpunkte, Response-Raten, Follow-up Zeiträume, sowie Ausmaß der Symptomenreduktion gemessen Anhand der Y-BOCS. ALIC: vorderer Anteil der Capsula interna; ithp: unterer Thalamusstiel; NA: Nucleus accumbens; slmfb: superolateraler Anteil des medialen Vorderhirnbündels; STN: Nucleus subthalamicus; VS/VC: ventrales Striatum/ ventraler Anteil der Capsula interna.

Zusammenfassung

In ausgewählten Fällen stellt die Tiefe Hirnstimulation eine Therapiemaßnahme als ultima ratio in der Behandlung schwerster, therapierefraktärer Zwänge dar. Nuttin et al. veröffentlichten 1999 die erste Fallserie zur Therapie der therapierefraktären Zwangsstörung mittels Tiefer Hirnstimulation und berichtete im Rahmen der elektrischen Stimulation von einer guten Kontrolle der Zwangssymptome. Der initiale Therapieerfolg führte zu einer Vielzahl an Publikationen, welche die Indikationsstellung in verschiedenen Zielpunkten untersuchten: Nucleus accumbens, vorderer Anteil der Capsula interna, Nucleus subthalamicus, ventrales Striatum/ventraler Anteil der Capsula interna, unterer Thalamusstiel, sowie das mediale Vorderhirnbündel. Die Überlegenheit eines Zielpunktes gegenüber den anderen konnte bisher jedoch nicht aufgezeigt werden. Um eine optimale Kontrolle der Zwänge zu erzielen scheint die individuelle Anpassung des Zielpunktes an die entsprechende Zwangssymptomatik, sowie den damit assoziierten Komorbiditäten ein vielversprechender Ansatz zu sein.

Im Rahmen der Doktorarbeit wurden die Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation des Nucleus dorsomedialis thalami auf die Zwangssymptomatik und deren Komorbiditäten bei 4 Patienten untersucht. Aufgrund ausgeprägter Depressionen, welche im Rahmen der präoperativen Abklärung diagnostiziert wurden, erfolgte bei 2 Patienten die „de novo“ Implantation zweier Elektroden in den Nucleus dorsomedialis thalami. 2 weitere Patienten, welche im Rahmen der konventionellen Therapie nicht von der Tiefen Hirnstimulation profitierten wurden darüber hinaus mit Elektroden im selben Zielpunkt versorgt. Insgesamt konnte keine zufriedenstellende Reduktion der Zwangssymptomatik unter Stimulation erzielt werden. Eine partielle Besserung zeigte sich jedoch in einem Fall. Im Rahmen der Stimulation zeigte sich darüber hinaus in der de novo Gruppe eine deutliche Abnahme von Ängsten und Depression, wobei eine Korrelation von Symptombesserung und ventraler bzw. medialer Elektrodenlage aufgezeigt werden konnte. Anatomisch entspricht dies einer Lokalisation der distalen Elektrodenkontakte im magnozellularen Anteil des Nucleus dorsomedialis thalami. Es besteht das Potential der Verwendung dieses Zielpunktes in der Therapie von affektiven Störungen (z.B. der Depression) und Angststörungen. Eine Empfehlung für die Verwendung des Zielpunktes in der Therapie der Zwangserkrankung kann nicht abgegeben werden. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Zwangsstörung und ein personalisierter Therapieansatz mit auf die Zwangssymptome angepassten Zielpunkten ist erstrebenswert um in Zukunft eine optimale Kontrolle der therapierefraktären Zwangsstörung erzielen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Berrios GE. Obsessive-compulsive disorder: Its conceptual history in France during the 19th century. *Compr Psychiatry*. 1989;30(4):283–95.
2. Esquirol J-É. Des maladies mentales: considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. [Volume 2]. Paris: Jean-Baptiste Baillière (and sons); 1838.
3. Oberbeck A, Stengler K, Steinberg H. Die Geschichte der Zwangserkrankung: Ihre Stellung im Wandel der psychiatrischen Formenlehre bis Anfang des 20. Jahrhunderts. *Fortschritte der Neurol · Psychiatr*. 2013 Dec 4;81(12):706–14.
4. Westphal CFO. Ueber Zwangsvorstellungen. *Berlin klin Wschrft*. 1877;(46):669–72.
5. Csef H. Zur Psychosomatik des Zwangsranken: Klinik · Psychodynamik Psychopathologie · Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. 185 p.
6. Quint H. Zwang, Zwangsneurose. In: Mertens W, Waldvogel B, editors. *Handbuch psychoanalytischer Grundbegriffe*. 3rd edition. Stuttgart: Kohlhammer; 2008. p. 865–8.
7. World Health Organization. World Health Organization International classification of diseases tenth revision. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cases of death, 10th rev. WHO. 2012.
8. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR. 2000. 210,373-374.
9. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2013.
10. Markarian Y, Larson MJ, Aldea MA, Baldwin SA, Good D, Berkeljon A. Multiple pathways to functional impairment in obsessive-compulsive disorder. Vol. 30, *Clinical Psychology Review*. 2010. p. 78–88.
11. Scharfetter C. Denken, Sprache und Sprechen. In: *Allgemeine Psychopathologie : Eine Einführung*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2002. p. 137–51.
12. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53–63.
13. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(10):949–58.
14. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:4–10.
15. Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H. Prevalence, quality of life and psychosocial function in obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(5):262–8.
16. Greist JH, Bandelow B, Hollander E, Marazziti D, Montgomery SA, Nutt DJ. WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS Spectr*. 2003;8(8 Suppl 1):7–16.
17. Voderholzer U, Külz A. Zwangsstörungen. *Psychiatr und Psychother*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2007 May;1(3):197–210.
18. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996;274:740–3.
19. Alonso P, Segalàs C, Real E, Pertusa A, Labad J, Jiménez-Murcia S. Suicide in patients treated for obsessive-compulsive disorder: a prospective follow-up study. *J Affect Disord*. 2010 Aug;124(3):300–8.
20. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(4, Suppl):4–10.
21. Nestadt G, Addington A, Samuels J, Liang KY, Bienvenu OJ, Riddle M. The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biol Psychiatry*. 2003;53(10):914–20.
22. Hohagen F, Wahl-Kordon A, Lotz-Rambaldi W, Mueche-Borowski C. DGPPN S3-

- Leitlinien Zwangsstörungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. 1-143 p.
23. Mancebo MC, Eisen JL, Grant JE, Rasmussen SA. Obsessive compulsive personality disorder and obsessive compulsive disorder: Clinical characteristics, diagnostic difficulties, and treatment. Vol. 17, *Annals of Clinical Psychiatry*. 2005. p. 197–204.
 24. Serpell L, Livingstone A, Neiderman M, Lask B. Anorexia Nervosa: Obsessive Compulsive Disorder, Obsessive Compulsive Personality, or Neither? *Clin Psychol Rev*. 2002;22(5):647–69.
 25. Mansueto CS, Keuler DJ. Tic or compulsion?: it's Tourettic OCD. *Behav Modif*. 2005;29(5):784–99.
 26. Poyurovsky M, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: Diagnostic dilemmas and therapeutic implications. Vol. 39, *Journal of Psychiatric Research*. 2005. p. 399–408.
 27. Swets M, Dekker J, van Emmerik-van Oortmerssen K, Smid GE, Smit F, de Haan L. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. Vol. 152, *Schizophrenia Research*. 2014. p. 458–68.
 28. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(4):335–41.
 29. Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29:766–72.
 30. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):76–84.
 31. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang K-Y, LaBuda M. A Family Study of Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:358–63.
 32. Davey G, Dash S, Meeten F. Obsessive compulsive disorder. Holt N, Lewis R, editors. New York: Palgrave Macmillan; 2014. 208 p.
 33. Nestadt G, Grados M, Samuels JF. Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. NIH Public Access; 2010 Mar;33(1):141–58.
 34. Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(2):149–63.
 35. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, Riddle MA, Pauls DL, Leckman JF. Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? In: *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990. p. 36–43.
 36. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Palumbo J, Krystal JH, Nagy LM. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(6):577–85.
 37. Cavallini MC, Di Bella D, Pasquale L, Henin M, Bellodi L. 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1998;77(2):97–104.
 38. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 1999;4(5):463–6.
 39. Enoch MA, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49(4):385–8.
 40. Mundo E, Richter M a, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F. 5HT1Dbeta Receptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):805–9.
 41. Di Bella D, Erzegovesi S, Cavallini MC, Bellodi L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J*. 2002;2:176–81.

42. Cruz C, Camarena B, King N, Páez F, Sidenberg D, de la Fuente JR. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett*. 1997;231(1):1–4.
43. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier M-F. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;116B(1):55–9.
44. Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* . 1996;1(6):461–5.
45. Arnold P, Sicard T, Burroughs E, Richter M, Kennedy J. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):769–76.
46. Dickel D, Veenstra-VanderWeele J, Cox N, Wu X, Fischer D, Van Etten-Lee M. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):778–85.
47. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder . *Am J Hum Genet* . 2003;73:370–6.
48. Wendland JR, Kruse MR, Cromer KR, Cromer KC, Murphy DL. A large case-control study of common functional SLC6A4 and BDNF variants in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(12):2543–51.
49. Stewart SE, Platko J, Fagerness J, Birns J, Jenike E, Smoller JW. A genetic family-based association study of OLIG2 in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Feb;64(2):209–14.
50. Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder: A review of the evidence. Vol. 148, *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2008. p. 133–9.
51. Hachiya Y, Miyata R, Tanuma N, Hongou K, Tanaka K, Shimoda K. Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection. *Brain Dev*. 2013;35(7):670–4.
52. Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC. Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):14–25.
53. Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, Latimer ME, Hommer R, Lougee L. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):26–30.
54. Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban a, Villar G. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry*. 2010;15(7):712–26.
55. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135(11):3453–68.
56. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. In: *Lancet*. 2002. p. 397–405.
57. Kirvan C a, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med*. 2003;9(7):914–20.
58. Peroutka SJ, Howell TA. The molecular evolution of G protein-coupled receptors: Focus on 5-hydroxytryptamine receptors. *Neuropharmacology*. 1994;33(3–4):319–24.
59. Nichols DE, Nichols CD. Serotonin Receptors. *Chem Rev*. American Chemical Society; 2008 May;108(5):1614–41.
60. Thorén P, Asberg M, Cronholm B, Jörnstedt L, Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Nov;37(11):1281–5.
61. Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for

- obsessive-compulsive rituals: I. *Br J Psychiatry*. 1980;136(1):1–25.
62. Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellström B. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):977–83.
 63. DeVeauh-Geiss J, Landau P, Katz R. Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(1):36–40.
 64. Montgomery SA, Montgomery DB, Fineberg N. Early response with clomipramine in obsessive compulsive disorder--a placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990;14(5):719–27.
 65. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1993;3(2):143–52.
 66. Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Kominguez RA. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jul;51(7):559–67.
 67. Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1994 Oct;55 Suppl:69-76-8.
 68. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry*. 1996;169(4):468–74.
 69. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(1):36–44.
 70. Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs*. 2000;60(4):925–54.
 71. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(3):279–84.
 72. Seibell PJ, Hollander E. Management of obsessive-compulsive disorder. *F1000Prime Rep*. 2014;6:68.
 73. Smeraldi E, Diaferia G, Erzegovesi S, Lucca A, Bellodi L, Moja EA. Tryptophan depletion in obsessive-compulsive patients. *Biol Psychiatry*. 1996;40(5):398–402.
 74. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:259–88.
 75. Dahlström A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand*. 1964;Suppl(232):1–55.
 76. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Vol. 153, *American Journal of Psychiatry*. 1996. p. 466–76.
 77. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(4):302–8.
 78. Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(3):119–22.
 79. Van Ameringen M, Mancini C, Oakman JM, Farvolden P. The potential role of haloperidol in the treatment of trichotillomania. *J Affect Disord*. 1999;56(2–3):219–26.
 80. Stein DJ, Hollander E. Low-dose pimozide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry*. 1992 Apr;53(4):123–6.
 81. Lucey J V., Butcher G, Clare AW, Dinan TG. Elevated growth hormone responses to

- pyridostigmine in obsessive-compulsive disorder: Evidence of cholinergic supersensitivity. *Am J Psychiatry*. 1993;150(6):961–2.
82. Altemus M, Pigott T, Kalogeras KT, Demitrack M, Dubbert B, Murphy DL. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Jan;49(1):9–20.
 83. Bhattacharyya S, Chakraborty K. Glutamatergic dysfunction-newer targets for anti-obsessional drugs. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2007;2(1):47–55.
 84. Maarouf M, Neudorfer C, El Majdoub F, Lenartz D, Kuhn J, Sturm V. Deep Brain Stimulation of Medial Dorsal and Ventral Anterior Nucleus of the Thalamus in OCD: A Retrospective Case Series. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160750.
 85. Lindsay M, Crino R, Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1997;171:135–9.
 86. Greist JH, Marks IM, Baer L, Kobak KA, Wenzel KW, Hirsch MJ. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):138–45.
 87. Cordioli AV, Heldt E, Bochi DB, Margis R, De Sousa MB, Tonello JF. Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *Psychother Psychosom*. 2003;72(4):211–6.
 88. Gava I, Barbui C, Aguglia E, Carlino D, Churchill R, De Vanna M. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1(2):CD005333.
 89. Jónsson H, Hougaard E. Group cognitive behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. Vol. 119, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009. p. 98–106.
 90. Hofmann SG, Smits J a J. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):621–32.
 91. Fisher PL, Wells A. How effective are cognitive and behavioral treatments for obsessive-compulsive disorder? A clinical significance analysis. *Behav Res Ther*. 2005 Dec;43(12):1543–58.
 92. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):151–61.
 93. Whittal ML, Thordarson DS, McLean PD. Treatment of obsessive-compulsive disorder: Cognitive behavior therapy vs. exposure and response prevention. *Behav Res Ther*. 2005;43(12):1559–76.
 94. Anholt GE, Kempe P, de Haan E, van Oppen P, Cath DC, Smit JH. Cognitive versus behavior therapy: processes of change in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom*. 2008;77(1):38–42.
 95. Olatunji BO, Rosenfield D, Tart CD, Cottraux J, Powers MB, Smits JAJ. Behavioral versus cognitive treatment of obsessive-compulsive disorder: An examination of outcome and mediators of change. *J Consult Clin Psychol*. 2013;81(3):415–28.
 96. Jakobsen T, Rudolf G, Brockmann J, Eckert J, Huber D, Klug G. Ergebnisse analytischer Langzeitpsychotherapien bei spezifischen psychischen Störungen: Verbesserungen in der Symptomatik und in interpersonellen Beziehungen. *Z Psychosom Med Psychother*. Vandenhoeck & Ruprecht; 2007 May;53(2):87–110.
 97. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller H-J, Zohar J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248–312.
 98. NCCMH. Obsessive-compulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. Leicester and London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists.; 2006.
 99. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake

- inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD001765.
100. Volavka J, Neziroglu F, Yaryura-Tobias JA. Clomipramine and imipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1985;14(1):85–93.
 101. Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(11):946–51.
 102. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(1):76–82.
 103. Koran LM, Quirk T, Lorberbaum JP, Elliott M. Mirtazapine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Oct;21(5):537–9.
 104. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(10):1394–9.
 105. Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(11):1004–9.
 106. Denys D, van der Wee N, van Megen HJGM, Westenberg HGM. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(6):568–75.
 107. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154(9):1261–4.
 108. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon JM. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry.* 1992;161(NOV.):665–70.
 109. Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2003;4(1):30–4.
 110. Crockett BA, Churchill E, Davidson JRT. A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2004;16(3):127–32.
 111. Pato MT, Pigott TA, Hill JL, Grover GN, Bernstein S, Murphy DL. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Vol. 148, *American Journal of Psychiatry.* 1991. p. 127–9.
 112. McDougale CJ, Goodman WK, Leckman JF, Price LH. The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. Implications for treatment and pathogenesis. *Psychiatr Clin North Am.* 1993 Dec;16(4):749–66.
 113. Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159(1):88–95.
 114. Denys D, Burger H, van Megen H, de Geus F, Westenberg H. A score for predicting response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18(6):315–22.
 115. Marazziti D, Golia F, Consoli G, Presta S, Pfanner C, Carlini M. Effectiveness of long-term augmentation with citalopram to clomipramine in treatment-resistant OCD patients. *CNS Spectr.* 2008;13(11):971–6.
 116. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(2):269–76.
 117. Aigner M, Demal U, Zitterl W, Bach M, Trappl E, Lenz G. Verhaltenstherapeutische Gruppentherapie für Zwangsstörungen. *Verhaltenstherapie.* Karger Publishers; 2004 Apr 2;14(1):7–14.
 118. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I, Sluys M, Nury M. A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. Vol. 5, *International*

- Clinical Psychopharmacology. 1990. p. 17–30.
119. van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186(8):492–9.
 120. Tenneij NH, Van Megen HJGM, Denys DAJP, Westenberg HGM. Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1169–75.
 121. Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, Ledley DR, Huppert JD, Cahill S. A randomized, controlled trial of cognitive-behavioral therapy for augmenting pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2008;165(5):621–30.
 122. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006 Jun;29(2):553–84, xi.
 123. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Vol. 164, *The American journal of psychiatry.* 2007. p. 5–53.
 124. Baghai TC, Möller HJ. Electroconvulsive therapy and its different indications. Vol. 10, *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2008. p. 105–17.
 125. Khanna S, Gangadhar BN, Sinha V, Rajendra PN, Channabasavanna SM. Electroconvulsive Therapy in Obsessive-Compulsive Disorder. Vol. 4, *Convuls. Ther.* 1988. p. 314–20.
 126. Husain MM, Lewis SF, Thornton WL. Maintenance ECT for refractory obsessive-compulsive disorder. Vol. 150, *American Journal of Psychiatry.* 1993. p. 1899–900.
 127. Maletzky B, McFarland B, Burt A. Refractory obsessive compulsive disorder and ECT. *Convuls Ther.* 1994;10(1):34–42.
 128. Strassnig M, Riedel M, Müller N. Electroconvulsive therapy in a patient with Tourette's syndrome and co-morbid Obsessive Compulsive Disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2004;5(3):164–6.
 129. Bation R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2016;65:153–7.
 130. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry.* 1997;154(6):867–9.
 131. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7):1143–5.
 132. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(12):981–4.
 133. Prasko J, Záleský R, Bares M, Horáček J, Kopeček M, Novák T. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28(1):33–8.
 134. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med.* 2007;37(11):1645–9.
 135. George MS, Ward Herbert E. J, Ninan PT, Pollack M, Nahas Z, Anderson B. A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain Stimul.* 2008;1:112–21.
 136. Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery.* 2007 Jul;61(1):1-11-3. A
 137. Jenike MA, Baer L, Ballantine T, Martuza RL, Tynes S, Giriunas I. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(6):548–55.

138. Baer L, Rauch SL, Ballantine T, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(5):384–92.
139. Jung HH, Kim C-H, Chang JH, Park YG, Chung SS, Chang JW. Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006 Jan;84(4):184–9.
140. Oliver B, Gascón J, Aparicio A, Ayats E, Rodriguez R, De León JLM. Bilateral Anterior Capsulotomy for Refractory Obsessive-Compulsive Disorders. In: *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2003. p. 90–5.
141. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Nov;31(11):2384–93.
142. Malhi GS, Sachdev P. Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. Vol. 53, *Journal of Psychosomatic Research*. 2002. p. 709–19.
143. Kohl S, Schönherr DM, Luigjes J, Denys D, Mueller UJ, Lenartz D, Vandewalle V, Kuhn J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):214.
144. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999 Oct 30;354(9189):1526.
145. Hamani C, Piliitsis J, Rughani AI, Rosenow JM, Patil PG, Slavin KS. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Systematic Review and Evidence-Based Guideline Sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and Endorsed by the CNS. *Neurosurgery*. 2014 Oct;75(4):327–33.
146. Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, Nicolini H, Velasco AL, Salín-Pascual R. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2009 Dec;65(6 Suppl):203–9; discussion 209.
147. Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salín R, Velasco F. Electrical Stimulation of the Inferior Thalamic Peduncle in the Treatment of Major Depression and Obsessive Compulsive Disorders. *World Neurosurg*. 2013;80(3):S30.e17-S30.e25.
148. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:564–76.
149. Ilinsky IA, Jouandet ML, Goldman-Rakic PS. Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1985;236:315–30.
150. Russchen FT, Amaral DG, Price JL. The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal thalamic nucleus in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol*. 1987;256:175–210.
151. van Vulpel EH, Verwer RW. Organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to the basolateral complex of the amygdala in the rat. *Brain Res*. 1989 Oct 23;500(1–2):389–94.
152. Davis M. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997 Jan;9(3):382–402.
153. Krettek JE, Price JL. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol*. 1977 Jan 15;171(2):157–91.
154. Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, Hernández JA, Velasco M. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2005;57(3):585–92.
155. Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, Velasco M, Nicolini H, Velasco AL. Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *Acta Neurochir Suppl*. 2007 Jan;97(Pt 2):393–8.
156. Mai JK, Paxinos G, Voss T. *Atlas of the Human Brain*. 3rd edition. San Diego: Academic

- Press; 2007. 280 p.
157. Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Vol. 80, *World Neurosurgery*. 2013.
 158. Mindus Rasmussen, S. A., Lindquist, C. P. Neurosurgical Treatment for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder - Implications for Understanding Frontal-Lobe Function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(4):11.
 159. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010 Jan;15(1):64–79.
 160. Heimer L. Basal forebrain in the context of schizophrenia. In: *Brain Research Reviews*. 2000. p. 205–35.
 161. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci*. 2000;20(6):2369–82.
 162. Alheid GF, Beltramino CA, De Olmos JS, Forbes MS, Swanson DJ, Heimer L. The neuronal organization of the supracapsular part of the stria terminalis in the rat: The dorsal component of the extended amygdala. *Neuroscience*. 1998;84(4):967–96.
 163. De Olmos JS, Heimer L. The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999. p. 1–32.
 164. Mulder a B, Hodenpijl MG, Lopes da Silva FH. Electrophysiology of the hippocampal and amygdaloid projections to the nucleus accumbens of the rat: convergence, segregation, and interaction of inputs. *J Neurosci*. 1998;18(13):5095–102.
 165. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive–compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*. 2003 Dec;26(4):293–9.
 166. Mindus P. Present-day indications for capsulotomy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993 Jan;58:29–33.
 167. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):310–4.
 168. Krack P, Kumar R, Ardouin C, Dowsey PL, Mc Vicker JM, Benabid AL. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. Vol. 16, *Movement Disorders*. 2001. p. 867–75.
 169. Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, Yelnik J, Mesnage V, Bonnet AM. Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology*. 2002;59(9):1425–7.
 170. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med*. 1999;340(19):1476–80.
 171. Ulla M, Thobois S, Llorca P-M, Derost P, Lemaire J-J, Chereau-Boudet I. Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(6):607–14.
 172. Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci*. 2010 Oct;33(10):474–84.
 173. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;
 174. Karachi C, Yelnik J, Tandé D, Tremblay L, Hirsch EC, François C. The pallidosubthalamic projection: An anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord*. 2005;20(2):172–80.
 175. Coenen VA, Schlaepfer TE, Goll P, Reinacher PC, Voderholzer U, Tebartz van Elst L. The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2016;1–8.

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