

Examensarbete

Kan djup hjärnstimulering
utgöra en effektiv behandling
hos behandlingsresistenta per-
soner med tvångssyndrom?



Författare: Amanda Lönneborg

Handledare: Thomas näsström

Examinator: Ravi Vumma

Termin: VT22

Ämne: Biomedicinsk vetenskap

Nivå: Grundnivå

Kurskod: 2BK01E

Abstrakt

Tvångssyndrom eller obsessive-compulsive disorder (OCD) är en kronisk sjukdom vilket präglas av tvångstankar och tvångshandlingar som baseras på ångest. Tvångssyndrom är en produkt av abnormiteter i kortiko-striato-talamo-kortikala (CSTC)-kretsar vilket är associerat med förändring av transmittorsubstanserna serotonin, dopamin, glutamat och γ -aminosmörtsyra. Förändringar bland dessa transmittorsubstanser gör att en del substanser får en överaktivitet medan hos andra sker den en drastisk minskning. Det i sin tur leder till hjärnans kapacitet att hantera impulsiva handlingar samt tankar. Tvångstankar är ett återkommande fenomen vilket skapar ofrivilliga tankar och bilder i huvudet, som i sin tur leder till tvångshandlingar och impulser för att lätta på dessa tvångstankar. Tvångssyndrom väcker mycket obehagliga känslor hos individen vilket kan avspeglade sig i ångest, äckel, skam eller annat obehag.

De flesta patienter som diagnostiserats med tvångssyndrom erbjuds behandling vilket i många fall leder till symptomlindring, mediciner används tillsammans med annan behandling så som kognitiv beteendeterapi. Dock drabbas ungefär 10% av individer med tvångssyndrom av så kallade terapiresistenta symptom vilket betyder att vanlig farmakologisk behandling i samverkan med terapi inte ger någon symptomlindring. På senare tid har det dykt upp djup hjärnstimulering eller deep brain stimulation (DBS) som en alternativ och möjlig behandling för behandlingsresistent tvångssyndrom.

Det specifika syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om djup hjärnstimulering är en bra behandlingsmetod för personer behandlingsresistent tvångssyndrom. Av de sex utvalda artiklarna i denna studie konstaterades det att det finns en positiv inverkan på behandlingsresistent tvångssyndrom hos de personer som fått DBS. Artikel 1 studerade området kring gränssnittet mellan BNST/NAcc, Artikel 2 studerade den främre delen av Capsula interna, Artikel 3 studerade Capsula interna och nucleus accumbens, Artikel 4 undersökte DBS påverkar PPI, Artikel 5 kollade på den ventrala främre extremiteten av Capsula interna och ventrala striatum och artikel 6 undersökte djup hjärnstimulering som ett sista behandlingsalternativ till kapsulotomi vid behandlingsrefraktär tvångssyndrom. Alla artiklar visade på förbättring hos de individer som medverkat i de respektive studierna. Det påvisades stora förändringar hos vissa medan andra hade en mindre påverkan, dock var alla positiva till de förändringar som djup hjärnstimulering bidragit till. Samtliga visade på en minskning i Y-BOCS under samt efter behandling. Kunskapen om djup hjärnstimulering kring behandlingsresistent tvångssyndrom är idag begränsad, det gör att resultaten i sin tur inte ger en större generell bild om det fungerar eller inte. För att kunna ge en så bra och effektiv behandling som möjligt behövs det mer forskning på området.

Nyckelord

Deep brain stimulation, OCD, refractory OCD

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic disease characterized by obsessions and compulsions based on anxiety. The obsessive-compulsive disorder is a product of abnormalities in cortico-striatal-thalamocortical (CSTC) circuits, which is associated with changes in the transmitters of serotonin, dopamine, glutamate, and γ -aminobutyric acid. Changes in levels of these transmitter substances cause imbalances that results in dysfunctional neurotransmission. As a result, this leads to the brain's incapacity to handle impulsive actions and thoughts. Obsessive-compulsive disorder is a recurring phenomenon that creates involuntary thoughts and images in the brain, leading to compulsive actions and impulses to alleviate these obsessive-compulsive disorders. Obsessive-compulsive disorder evokes very unpleasant feelings in the individual, which can be reflected in anxiety, disgust, shame, or other discomforts.

Most patients diagnosed with obsessive-compulsive disorder are offered pharmacological treatment, which in many cases leads to symptom relief. Medications are, in many cases, used together with other treatments such as cognitive-behavioral therapy. However, approximately 10% of individuals with the obsessive-compulsive disorder suffer from so-called therapy-resistant symptoms, which means that standard pharmacological treatment in combination with therapy does not provide any relief of symptoms. Recently, deep brain stimulation or deep brain stimulation (DBS) has emerged as an alternative and possible treatment for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder.

The more specific purpose of this literature study is to investigate whether deep brain stimulation has a suitable treatment method for people with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Of the six selected articles in this study, it was found that there is a positive effect on treatment-resistant obsessive-compulsive disorder in the people who received DBS. Article 1 studied the area around the interface between BNST / NAcc, Article 2 studied the anterior part of the Capsula internal, Article 3 studied the Capsula internal and nucleus accumbens, and Article 4 examined DBS affects on PPI. Article 5 examined the ventral anterior extremity of the Capsula internal and ventral striatum, and article 6 examined deep brain stimulation as a last resort alternative to capsulotomy in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. All articles showed improvement in the individuals who participated in the respective studies. Significant changes were shown in some while others had a minor effect. However, all were positive about the changes that deep brain stimulation contributed. All showed a decrease in Y-BOCS during and after treatment. The knowledge about deep brain stimulation around treatment-resistant obsessive-compulsive disorder is currently limited, which means that the results, in turn, do not give a more extensive general picture of whether it works or not. In order to provide as good and effective treatment as possible, more research is needed in the area.

Tack

Jag vill ge ett stort tack till min handledare Thomas Näsström för uppmuntran och motivation. Sedan vill jag tacka Annica, Silla och Pia för peppning och stöd.

Lista över förkortningar

Deep brain stimulation - DBS

Obsessive compulsive disorder - OCD

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOC)

The Dimensional Obsessive-Compulsive Scale - (DOCS)

The National Institute of Mental Health-Global Obsessive-Compulsive Scale - (NIMH-GOCS)

Montgomery Åsberg Depression Scale - (MADRAS)

Innehåll

1 Bakgrund

1.1. Tvångssyndrom.....	s.1
1.2 Symptom.....	s.1
1.3. Förändringar i hjärnan.....	s.2
1.4 Förändringar i specifika delar av hjärnan.....	s.2
1.5.1. Mediala frontala gyrusen.....	s.2
1.5.2. Mediala orbitofrontala cortex.....	s.3
1.5.3. Frontala operculum.....	s.3
1.5.4. Orbitofrontala Cortex, eller OFC.....	s.3
1.5 Diagnostisering.....	s.3
1.6.Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.....	s.3
1.7 The National Institute of Mental Health-Global Obsessive-Compulsive Scale.....	s.4
1.8 The Dimensional Obsessive-Compulsive Scale.....	s.4
1.9 Montgomery Åsberg Depression Scale.....	s.4
1.10 Behandling.....	s.5
1.10.1. Terapi.....	s.5
1.10.2. Läkemedel.....	s.5
1.10.3. Andra behandlingar.....	s.6
1.10.4. Behandlingsresistens.....	s.7
1.11 Djup hjärnstimulering.....	s.7
1.12 Metod för djup hjärnstimulering.....	s.8
2. Syfte och frågeställning.....	s.9
3. Metod.....	s.9
4. Resultat.....	s.10
4.1 Artikel 1.....	s.10
4.1.1 Syfte.....	s.10
4.1.2Metod.....	s.10
4.1.3Resultat.....	s.10
4.1.4.....	s.11
4.2 Artikel 2.....	s.11
4.2.1Syfte.....	s.11
4.2.2 Metod.....	s.11
4.2.3 Resultat.....	s.11
4.2.4.....	s.11
4.3 Artikel 3.....	s.12
4.3.1 Syfte.....	s.12
4.3.2Metod.....	s.12
4.3.3 Resultat.....	s.12
4.3.4.....	s.12
4.4 Artikel 4.....	s.13
4.4.1Syfte.....	s.13
4.4.2 Metod.....	s.13

4.4.3 Resultat.....	s.13
4.4.4.....	s.13
4.5 Artikel 5.....	s.14
4.5.1 Syfte.....	s.14
4.5.2 Metod.....	s.14
4.5.3 Resultat.....	s.14
4.5.5.....	s.14
4.6 Artikel 6.....	s.15
4.6.1 Syfte.....	s.15
4.6.2 Metod.....	s.15
4.6.3 Resultat.....	s.15
4.6.4.....	s.15
5. Diskussion.....	s.16
6. Konklusion.....	s.19
Referenser.....	s.20

1. Bakgrund

1.1 Tvångssyndrom

Tvångssyndrom, Obsessive compulsive disorder (OCD) innefattar tvångshandlingar och tvångstankar. Det mest kända är olika typer av tvångshandlingar, dessa är igenkännbara hos en individ med OCD. Tvångssyndrom ingår i DSM-5 vilket betyder att diagnosen kategoriseras med tvångsrelaterade störningar vilket innefattar samlarsjuka, dysmorfofobi och trichotillomani (1).

Tvångstankarna och handlingarna ska förekomma varje dag, minst en timme och ska vara påfrestande och påverka individens liv. Uppnås dessa kan diagnos ställas. De flesta med sjukdomen har olika förekommande tankar och handlingar. Insikten om vad som är rimligt inom tvången kan variera mellan de som diagnostiseras (1,3).

OCD är förekommande i ungefär 2% av befolkningen och könsfördelningen relativt jämn. Debuten sker under tonåren dock kan det förekomma att syndromet visar sig hos vuxna. Detta är dock inte särskilt vanligt. Tvångssyndrom går i korrelation med andra psykiatriska tillstånd. En tredjedel av dessa personer har också personlighetsdrag vilket är tvångsmässiga (3).

1.2 Symptom

De känslor som finns kring OCD kan beskrivas som en rädsla, ångest eller ett stort obehag. Det utlöser i sin tur en oförmåga att lita på sina egna sinnen, detta leder i sin tur till att kontrollbeteendet ökar och vid utförande av tvångshandling minskar de obehagliga känslorna. Det kan förekomma ett outhärdligt obehag som känns fel för individen och måste därmed korrigeras och därmed skapa lugn. Vid sjukdomen kan tankarna fastna på ett eller annat sätt vilket kan leda till så kallade magiska tankar eller frambringa skrämmande impulser. När individen utför sina tvångshandlingar utgör det en lugnande effekt, det blir till ritualer som upprepas flera gånger för att kunna behålla kontrollen och lugnet (3).

De allra vanligaste tvångshandlingarna kan bland annat handla om renlighet, så som att tvätta sig upprepade gånger, utföra ritualer gällande siffror tex att räkna antalet gånger lampknappen slås på och av. Det förekommer också magiska tankar och ritualer som förhindrar oönskade händelser. Det är vanligt att ett beteende håller på tills det för personen känns rätt, att då avbryta en person i processen skapar oror och individen måste därmed börja om från början med sin handling (1).

Tvångshandlingarna utförs för att stå ut eller neutralisera tvångstankarna, det bidrar till att tanken och impulsen att utföra handling lättar för stunden. Efter handlingen känner sig individen lite lättare, dock kommer det alltid tillbaka och ritualen börjar sedan om igen. Att avstå från en handling skapar stor oro och risken från att avstå kan leda till katastroftankar så som att en närstående kommer att dö eller att det kommer ske en olycka som är skapad av personen (10).

1.3 Förändringar i hjärnan

Forskning visar på att tvångssyndrom beror på resultatet av kommunikationssvårigheter i hjärnan. Forskare har kommit fram till att kommunikationen mellan frontala cortex och resten av hjärnan vilket kallas för ventrala striatum inte fungerar som den ska. Medan frontala cortex resulterar i individens förmåga att reglera problemlösning så har ventrala striatum en stor roll i hur personer motiverar och belönar oss. Vanligtvis jobbar dessa områden tillsammans för att motiverar människor att tänka logiskt och därefter belöna att fortsätta tänka logiskt och göra rationella val. Hos patienter med OCD fungerar inte denna kommunikationen, istället för att hjälpa till att tänka logiskt så lurar sjukdomen hjärnan. Det bidrar till att det behövs tvångstankar och tvångshandlingar för att belöna vilket i sin tur skapar problem för individen. Dessa tankar bidrar bara men en litens stunds tillfredställelse bidrar ventrala striatum till att tvångshandlingar måste upprepas flertalet gånger. Individer med sjukdomen har en påvisad minskning i den grå substansen i hjärnan vilket gör att många tappar kontrollen över sina tvångshandlingar och informationen att tänka logiskt inte når fram. Tvångssyndrom minskar den grå substansen i Mediala frontala gyrusen. Medial orbitofrontal cortex. Frontal operculum. Orbitofrontal Cortex eller OFC (7)

Tvångssyndrom är associerad med förändringar i kortiko-striato-talamo-kortikala (CSTC)-kretsar och kan vara associerad med dysreglering av neurotransmittorer inom detta nätverk. De viktigaste signalsubstanserna i CSTC är serotonin, dopamin, glutamat och γ -aminosmörtsyra (GABA). Det drar slutsatsen att neurotransmittormodellen för OCD involverar dopaminerg och glutamaterg överaktivitet i frontostriatala vägar, tillsammans med minskad serotonerg och GABAergisk neurotransmission i frontolimbiska system. Dessa neurotransmittorobalanser kan förklara frontostriatal hyperaktivitet och försämrade frontolimbisk känslöförståelse och onormal förståelse av neurotransmittorer i OCD. (21)

1.4 Förändringar i specifika delar av hjärnan.

1.4.1 Mediala frontala gyrusen

Gyri är de veck som finns i hjärnan. De frontala gyrus hjälper till att medla människans kognitiva funktioner. Har en individ mindre grå substans i den delen av hjärnan påverkar samt hindrar personer med OCD att skilja på logiska och tvångsmässiga tankar. En minskning av grå substans i denna regionen av hjärnan medför att en person med tvångssyndrom inte kan hindra sina impulser som andra vanligtvis kan, det bidrar till att dessa individer måste fortsätta utföra sina tvångshandlingar samt ritualer (7).

1.4.2 Mediala orbitofrontal cortex.

En subregion till pre frontala cortex är ett område som spelar stor roll i hur människor tar beslut. Denna region i hjärnan identifierar samt minskar spontana eller plötsliga tankar från vårt förflutna vilket är icke relevant i den situationen. Personer med OCD har mindre grå substans i detta område vilket bidrar till att spontana tankar och minnen inte minskar utan hela tiden gör individen påmind om dessa och därmed bidrar till tvångsmässiga oros känslor samt ett överväldigande rädsla (7).

1.4.3 Frontala operculum.

I friska hjärnor bidrar den frontala operculum till vår förmåga att urskilja tankar, processer samt beteenden. Olyckligtvis så minskar tvångssyndrom mängden grå substans även i detta område vilket bidrar till triggande tvångsmässiga och oplanerade beteenden vilket ofta visar sig hos individer med tvångssyndrom (7).

1.4.4 Orbitofrontala Cortex, eller OFC.

OFC hjälper hjärnan att reglera impulser och hämningar. Är denna del av hjärnan drabbad kan personer med tvångssyndrom känna att vissa beteenden är överdrivna samt onödiga men fortsätter ändå att använda sig av samma beteende, det kan vara att ständigt kolla om alla dörrar är stängda. OFC påverkar även amygdala vilket hjälper kroppen att ha kontroll över kroppsliga förändringar vilket i sin tur är kopplade till våra känslor. Tvångssyndrom påverkar det genom att individen behöver fortsätta med sina beteenden där den kroppsliga förändringen inte kan kontrolleras i samband med känslor (7).

1.5 Diagnostisering

Det finns idag inget specifikt test för att diagnostisera OCD. Det som finns tillhands idag är att kolla på de symptom personen har och se om dessa passa in i mallen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). De symptom som måste uppfyllas för att klassas in i DSM-5 är:

- Personen har tvångstankar, tvångshandlingar eller båda.
- Tvångstankar och tvångshandlingar tar upp en stor del av tiden.
- Tvångstankar och tvångshandlingar påverkar sociala situationer, skapar en stor oro samt påverkar livskvaliteten.
- Symptomen är inte påverkade av alkohol, droger eller annan mental ohälsa
- Symptomen ska inte vara orsakade av annan psykisk ohälsa såsom ångesttillstånd.

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOC)

När det kommer till skattning av nivån på individens tvångssyndrom finns det två skattningsskalor till det. Brief Obsessive-Compulsive Scale (BOCS) Är den skala som identifierar tillståndet och kan maximalt ge ett resultat på 24 poäng. Personer med diagnosen får i genomsnitt ett resultat på 13 poäng. Svårighetsgraden avgör behovet av sjukskrivning, hur lindring eller svår tvångssyndromet är hos just den personen. BOCS är en enklare skattning som baserar sig på den mer omfattande skattningen (5).

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) vilket identifierar svårighetsgraden mycket tydligare, denna skala kan avgöra vilken typ av hjälp personen behöver, det kan vara tex terapi eller mediciner. Denna skattningen kan antyda om individen har en behandlingsresistens mot andra behandlingar utifrån hur svår sjukdomen påvisas hos den enskilda individen (6).

1.7 The National Institute of Mental Health-Global Obsessive–Compulsive Scale (NIMH-GOCS) Är en skala vilket har som ingång att undersöka den övergripande svårighetsgraden av tvångssyndrom. Skalan går från 1 till 15 där 1 är minimala symtom och 15 det svåraste symptomen. Inom skalan delas dessa upp i fem grupper. 1-3 är minimal svårighet, 4-6 subkritisk svårighet, 7-9 klinisk svårighet, 10-12 stora kliniska svårigheter och 13-15 mycket stora kliniska svårigheter. Skalan är trovärdig och täcker en stor del av de svårigheter individen upplever och vilken grad av tvångssyndrom som finns. Dock är det svårt att se de olika dimensionerna i denna skala då den ses som aningen platt (14).

1.8 The Dimensional Obsessive–Compulsive Scale (DOCS)

Är en självskattningsskala vilket ger en större dimension till de olika aspekterna inom tvångssyndrom. Skalan utgår ifrån fyra olika faktorer vilket innefattar; 1 bakterier och kontaminering, 2 ansvar för skada och otur, 3 oacceptabla tvångsmässiga tankar, 4 symmetri, helhet och exakthet. De olika kategorierna mäts genom fem andra faktorer såsom tid, undvikande, ångest, försämring och motstånd. Dessa faktorer skattas mellan 0-4. Skalan används ofta i samband med andra skalor vilket är under mer kontrollerande former inom psykiatrin (14)

1.9 Montgomery Åsberg Depression Scale (MADRAS)

MADRS är ett frågeformulär vilket individen får svara på nio olika frågor om det psykiska tillståndet. Dessa frågor riktar sig till oro, livslust, matlust, sinnesstämning samt initiativförmågan. Dessa frågor har ett omfång på 0-6 där den maximala poängen är 54 poäng. Ju högre poäng desto svårare psykiskt tillstånd. Denna skala hjälper bland annat till för att undersöka depression samt ligga till grund för att få recept på antidepressiva läkemedel. Idag används detta formulär flitigt inom den psykiatriska vården, gärna med uppföljning med nytt formulär under pågående behandling för att se om behandling samt medicinering fungerar. (22)

1.10 Behandling

Behandling för tvångssyndrom är endast symptomatisk men det kan ändå hålla sjukdomen under kontroll vilket ofta leder till ett lättare vardagsliv. En del personer med OCD behöver en lång intensiv behandling för att få sjukdomen i schakt. Farmakologisk- samt kognitiv beteendeterapi är de vanligaste behandlingarna och för det mesta används dessa behandlingar i kombination med varandra (2,11).

1.10.1 Terapi

KBT (Kognitiv beteendeterapi) är en typ av psykoterapi vilket i många fall är effektivt för individer med sjukdomen. Exponering och förebyggande är två byggstenar i behandlingen som är hjälpsamma. Att exponera individen för det som skrämmer gör i många fall att det blir mindre och mindre skrämmande ju mer individen får öva. Att lära sig kontrollera sina impulser och ritualer är svårt och krävs mycket jobb. Processen kan vara svår och krävande, dock leder det i många fall till att individens liv underlättas (8).

1.10.2 Läkemedel

Det finns specifika mediciner vilket används för att kontrollera tvångstankar och tvångshandlingar. De vanligast förekommande antidepressiva läkemedlen testas från början för att se om de ger effekt. Dessa mediciner är:

- Anafranil för vuxna och barn över 6 år. Anafranil är en återupptagshämmare av serotonin och noradrenalin, eller en serotonin–noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI); Det blockerar återupptaget av dessa neurotransmittorer vilket tas tillbaka av neuroner genom att hindra dem från att interagera med sina transportörer, vilket ökar deras extracellulära koncentrationer i synaptiska klyftan och resulterar i ökad serotonerg och noradrenerg neurotransmission (16)
- Fluoxetine för vuxna och barn över 7år. Fluoxetin är en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och hämmar inte nämnvärt noradrenalin och dopamin återupptag vid terapeutiska doser. Det fördröjer dock återupptaget av serotonin, vilket resulterar i att serotonin kvarstår längre när det frisätts. Således kan dopamin och noradrenalin bidra till den antidepressiva effekten av fluoxetin hos människor vid supratherapeutiska doser (60–80 mg). Denna effekt kan förmedlas av 5HT_{2C}-receptorer, som hämmas av högre koncentrationer av fluoxetin (16)
- Fevarin för vuxna och barn över 8år . Fevarin är en potent selektiv serotoninåterupptagshämmare med cirka 100-faldig affinitet för serotonintransportören över noradrenalintransportören. Den har försumbar affinitet för dopamintransportören, med det enda undantaget för σ_1 -receptorn. Den beter sig som en potent agonist vid denna receptor och har den högsta affiniteten (36 nM) av alla SSRI för att göra det. Detta kan bidra till dess antidepressiva och ångestdämpande effekter och kan också ge det viss effekt vid be

- handling av kognitiva symtom på depression. Till skillnad från vissa andra SSRI är fluvoxamins metaboliter farmakologiskt neutral (18)
- Paroxetin endast för vuxna. Paroxetin är den mest potenta och en av de mest specifika selektiva serotonin (5-hydroxitryptamin, 5-HT) återupptagshämmare (SSRI) Det binder också till serotonintransportörens allosteriska ställe, på liknande sätt, men mindre potent, än escitalopram Paroxetin hämmar också återupptaget av noradrenalin i mindre utsträckning (<50 nmol/L). (19)
- Setralin för vuxna och barn över 9år. Sertralin är en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Genom att binda serotonintransportör (SERT) hämmar den neuronalt återupptag av serotonin och potentierar serotonerg aktivitet i centrala nervsystemet. Det påverkar inte nämnvärt noradrenalintransportör (NET), serotonin, dopamin, adrenerga, histamin, acetylcholin, GABA eller bensodiazepinreceptoren (20)

Dock kan andra mediciner övervägas i fall det visas att dessa läkemedel inte hjälper (8).

1.10.3 Andra behandlingar

Ibland finns det individer vilket inte svarar på läkemedel eller terapi. Dessa personer med en behandlingsresistens kan erbjudas andra behandlingar för att se om något av dessa skulle hjälpa.

- Intensiva behandlingar kan erbjudas på behandlingshem. Dessa behandlingar är tuffa och kräver mycket av individen för att genomföra med goda resultat. Personer med svåra symtom kan behöva mer exponering under en kort intensiv tid för att få tillbaka kontrollen över vardagen. Dessa program varar i några veckor (8).
- Djup hjärnstimulering är en relativt ny behandling för tvångssyndrom. Det krävas att individen är över 18 år för att det ska påvisa något effektivt resultat. Elektroder fästes inne i specifika delar av hjärnan och sedan skickas elektriska impulser för att hjälpa till att förhindra tvångsmässiga beteenden (8).
- Magnetstimulering är en behandling vilket används på individer mellan 22-65 års ålder. När traditionella behandlingar inte fungerar kan detta vara en behandling att testa för att se om det ger något resultat. Magnetstimulering innebär att magnetiska fält stimulerar nervceller i hjärnan för att förbättra symptomen vilket individen påvisar. En elektromagnetisk spole placeras på huvudet vilket skickar signaler via magnetiska impulser till never i hjärnan (8).

1.6.4 Behandlingsresistens

Enligt den forskning som finns gällande behandling har det framkommit att selektiva serotonin upptagande inhibitorer (SSRI preparat) samt kognitiv beteende terapi visar sig effektiv mot tvångssyndrom. Dock förekommer det patienter med behandlingsresistens som inte svarar på någon av dessa vanliga behandlingar. En dysfunktion i neuroner genom det frontala cortex och subcorticala strukturer anses vara effekten av en nedsättning i serotonerga och dopaminerga nervsystemet. Tidigare hjärnröntgen visar på att en normalt hög metabolisk aktivitet i det frontala cortex samt the subcorticala limbiska systemet, aktiviteten i dessa områden kan vara biologiska markörer för hur en individ svarar på behandling. Strukturen på neuroner samt dess förbindelse med resten av hjärnan är associerade med svår behandlingsresistens (15)

Vilken typ av tvångssyndrom kan vara orsaken till den behandlingsresistens individen uppvisar. Beroende på biologiska markörer samt graden av tvångssyndrom utgör hur pass mottaglig individen är för behandling. Analyser som gjorts påvisar att det finns en korrelation mellan specifika tvångshandlingar och hjärnans funktioner, så som aggression, manisk städning och samlarsjuka. Andra orsaker till behandlingsresistens kan vara att individen också har en depression, vilket i sin tur hör samman med hippocampus och thalamus vilket i sin tur skapar ännu mer dysfunktionella neuroner i hjärnan vilket i sin tur påverkar individens tvångssyndrom (13).

Anledningen till att de flesta definitioner av behandlingsresistens kräver två tidigare misslyckade behandlingsepisoder är också oklar. Studien Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) dokumenterade att med varje behandlingssteg observeras en stegvis ökning av svarsfrekvensen, men det finns också en inkrementell bortfallsfrekvens och en högre och snabbare återfallsfrekvens. var och en av de två behandlingsepisoderna borde ha varat "minst sex veckor" är förståeligt ur både en prövningsdesign och en klinisk synvinkel, eftersom få icke-svarare inom de första sex veckorna kommer att svara senare, men återigen är långt ifrån dagligen praxis: sjukförsäkringsdatabaser visar att ett tredje behandlingssteg i genomsnitt påbörjas efter 43 veckor, vilket är viktigt att ta hänsyn till, eftersom varaktigheten av en sjukdomsepisod förutsäger utfallet (15)

1.11 Djup hjärnstimulering

Hur verkningsmekanismen för djup hjärnstimulering fungerar vid psykiska tillstånd är ännu inte helt klarlagt. Det finns studier vilket undersöker områden som involverar hjärnans subcullosa vilket är verksam för emotionell och autonoma reaktioner hos människan. Vid undersökning av denna area i hjärnan visar det på en minskad aktivitet i detta område vid djup hjärnstimulering. Dessutom visar allt på minskad dopaminregleringen i hjärnan i detta område under stimulering. I dagsläget testas flera målområden vid dysfunktion, djup hjärnstimulering utvärderas därför hela tiden för att påvisa den exakta verkningsmekanismen (2).

De målområden som studeras vid psykiska tillstånd är subcullosa, inferior ansa perducularis, accumbenskärnan, vertrala capsula interna, laterala hubenulakärnan, thalamus med orbifrontala cortex samt mediala framhjärnsbunten.

Dessa områden har inverkan på belöningssystemet och dess bearbetning av negativ förstärkning samt välbefinnande och smärtlindring genom utsöndring av endorfiner. Vid översikt av studier påvisas att de individer som fått djuphjärnstimulering vid en terapiresistent psykisk ohälsa att i en tredjedel av patienterna bekräftar en förbättring(2).

Vid tvångssyndrom förmodas patomekanismen vara relaterad till olika störningar i hjärnans cerebrala nätverk, det visar på att flera områden i hjärnan är påverkade snarare än ett enskilt område. De mål som finns vid djup hjärnstimulering vid tvångssyndrom är baserade på tidigare erfarenheter vid kirurgiska ingrepp i hjärnan vid detta tillstånd och andra psykiska tillstånd(2).

Det inkluderar de ovannämnda områden vilket undersöks vid andra psykiska tillstånd. Nucleus subthalamicus innehåller neuroner med glutaminerga funktioner vilket innefattar kognitiva och känslomässiga reaktioner samt tros påverka stress. Capsula interna är ett unikt område i hjärnan vilket innefattar ett stort anat med nätverk till och från hjärnbarken. Det innebär att detta område påverkar flera andra områden och platser och stöder deras funktioner. Beroende på graden av tvångssyndrom samt hur behandlingsresistent syndromet är blir resultatet varierande efter djup hjärnstimulering (2).

1.12 Metod för djup hjärnstimulering

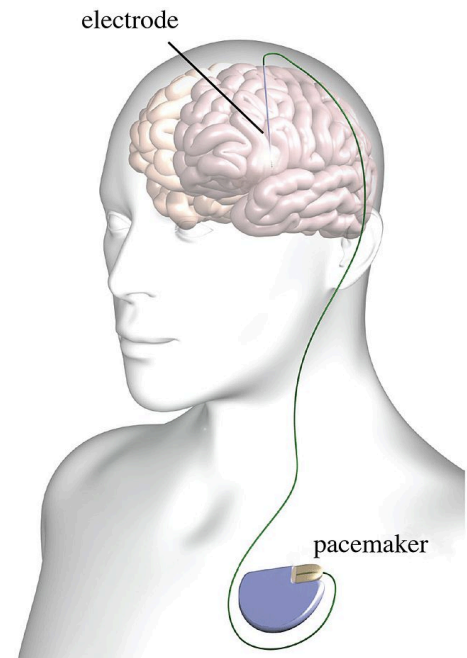
Innan själva ingreppet börjar fästs en ram runt huvudet vilket positionerar huvudet i korrekt ställning. Därefter kommer kirurgiska skruvar och spikar tillsättas till ramen. Det kommer hålla huvudet på plats vid en första röntgen av hjärnan inför ingreppet.

Det kirurgiska ingreppet vid inplantering av elektroder vid djup hjärnstimulering sker i två olika steg. Första steget vid operation är att det borrar ett hål i kraniet, elektronerna dras sedan genom hålet där sedan de sedan placeras på den area av hjärnan vilket bidrar till de symptom som finns hos individen. Elektronerna positioneras sedan på antingen en eller båda sidorna av hjärnan beroende på vilka svårigheter individen har påvisat.

I en separat operation ungefär en vecka senare kommer en eller två batteridrivna pulsgeneratorer att opereras in under skinnet i höjd med nyckelbenet. En kortare extension av den elektroniska tråden fästs sedan på den tråd som går upp till hjärnan. Dessa dras sedan under huden bakom örat och ner i nacken för att sedan fästa till pulsgeneratorm.

Patienten vill kallas för återbesök ungefär 2-4 veckor efter operationen. Pulsgeneratorns batteri startas genom en apparat på utsidan av kroppen, de elektriska impulserna justeras efterhand patienter märker skillnader, vid ingen eller lite effekt stärks de elektriska impulserna för att se om det kan påvisa en skillnad hos patienten.

Verktyget som används för att starta pulsgeneratorm används sedan för att kolla nivån i batteriet efterhand behandlingen fortskrider. Flertalet återbesök tillkommer för att finjustera batteriet för att få den bästa verksamma effekt för den enskilda patienten då alla svarar olika på behandlingen. Därefter kommer återkommande besök att behövas för att checka att apparaten fungerar som den ska samt om det är en hjälpsam behandling som bör fortsätta eller avbrytas om ingen effekt påvisas (10).



(14)

Figur 1 Visar hur elektroner är kopplade i hjärnan vid djup hjärnstimulering.

2. Syfte och frågeställning

Syftet med arbetet är att undersöka om djup hjärnstimulering kan påvisa en god och effektiv behandling av personer med tvångssyndrom vilket dessa ses som behandlingsresistenta gentemot andra behandlingar för sjukdomen.

Frågeställningen för denna studie är:

”Kan djup hjärnstimulering utgöra en effektiv behandling hos behandlingsresistenta personer med tvångssyndrom?”

3. Metod

Detta arbete är en litteraturstudie. Litteratur söktes via databasen PubMed . De sökord som användes var ”Deep brain stimulation refractory OCD”. Där valdes artiklar med fulltext med fri tillgång. Det gav sedan ett resultat på 28 träffar. Därefter valdes artiklar efter att abstrakten hade lästs. Då hittades fyra artiklar, för att sedan utöka arbetet med ytterligare artiklar valdes nya sökord som ” Deep brain stimulation treatment resistant OCD”, då hittades ytterligare två artiklar. Därefter gjordes ännu ett urval beroende på de faktorer som ingick i de olika artiklarna såsom antal individer som undersökts samt efter vilket årtal de publicerades. Studier vilket var gjorda före 2006 exkluderades. Även studier innehållande andra sjukdomar än tvångssyndrom exkluderades då de inte är relevanta för detta arbete.

4. Resultat

4.1 Artikel 1: A randomised, double-blind, sham-controlled trial of deep brain stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder.

4.1.1 Syfte: Studiens syfte var att undersöka effekterna av djuphjärnstimulering vid gränssnittet mellan BNST/NAcc. Detta genom en randomiserad, dubbelblind och kontrollerad studie på ett urval av australiensiska deltagare med svår behandlingsresistent tvångssyndrom. Studien innehöll placebokontrollerade data samt data om kretsspecifik neuromodulering associerad med klinisk förbättring. Studien baserades på tidigare studier samt utvidgade perspektivet genom att avgränsa den strukturella anslutningsprofilen för effektiv stimulering. Studien inkluderade också KBT för att se om djuphjärnstimulering påverkade utgången av KBT terapi efter elektroder satts in i hjärnan till skillnad från innan ingreppet när KBT inte fungerade på grund av behandlingsresistensen. (23)

4.1.2 Metod: Studien innefattade nio deltagare varav fyra kvinnor och fem män. Medelåldern var 47.9 ± 10.7 år. Medelvärde utifrån YBOCS var 32.7 ± 2.6 . Kontakter som valts ut för aktivering var lokaliserade i den superolaterala regionen av hypotalamus med elektrisk stimulering fördelad i BNST posterior till NAcc och inferomedialt till ventrala pallidum. Fem individer var randomiserade till aktiv behandling men resterande fyra fick placebo. Alla individer hade tidigare testat både medicinsk behandling och KBT utan framgång. (23)

4.1.3 Resultat: Ett Shapiro–Wilk-test indikerade en normalfördelning av data i både den blinda ($W = 0,93$, $p = 0,44$) och öppna ($W = 0,97$, $p = 0,91$) fasen. I den blinda fasen fanns det en statistiskt signifikant skillnad i YBOCS-reduktion till förmån för aktiv stimulering ($t = -2,9$, $p = 0,025$, medelskillnad 4,9 poäng, 95 % CI = 0,8–8,9 inklusive individuellt resultat). Det fanns ingen signifikant skillnad i MADRS-reduktion ($t = -1,1$, $p = 0,30$, medelskillnad 3,4 poäng, 95 % CI = -3,7–10,5). Efter 1 års öppen stimulering och en kurs av ERP-baserad KBT, var medelminskningen av YBOCS $17,4 \pm 2,0$ poäng ($\chi^2(11) = 39,9$, $p = 3,7 \times 10^{-5}$) utan statistiskt signifikant ($\chi^2(11) = 39,9$, $p = 3,7 \times 10^{-5}$) skillnad. Sju deltagare svarade enligt definitionen av 35 % YBOCS-reduktionskriteriet, med en genomsnittlig procentuell minskning över kohorten på $49,6 \pm 23,7$. ERP-baserad KBT påbörjades i genomsnitt $10,1 \pm 2,6$ månader efter DBS med en genomsnittlig YBOCS-reduktion på $4,8 \pm 3,9$ poäng ($t = -3,5$, $p = 0,011$, 95% CI.0). Den genomsnittliga reduktionen i MADRS var $10,8 \pm 2,5$ poäng ($\chi^2(11) = 26,7$, $p = 0,0051$) med ålder ($t = -2,7$, $p = 0,0084$) och baslinjen MADRS ($t = 13,4$, $p = 2,0 \times 10^{-16}$) vara signifikanta varianter. Sex deltagare svarade enligt definitionen av 50 % MADRS-reduktionskriteriet, med en genomsnittlig procentuell minskning över kohorten på $54,7 \pm 27,2$. (23)

4.1.4 Slutsats: Slutsatsen kring denna studie påvisar att DBS har en inverkan på behandlingsresistent tvångssyndrom. Att undersöka gränssnittet mellan BNST/NAcc tyder på en förbättring i OCD. Genom studien undersöktes dessa patienter noga samt enligt resultaten i studien tyder det på att det visade skillnad mellan gruppen som fick effektiv behandling till skillnad från kontrollgruppen. De personer med aktiv DBS påvisade också en större mottaglighet för KBT efter avslutad behandling.(23)

4.2 Artikel 2: Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive Disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design.

4.2.1 Syfte: Syftet med studien var att undersöka resultatet av djup hjärnstimulering i den främre delen av Capsula interna i fall med svåra tvångssyndrom.

Det specifika målet i denna studie, hänvisat till den ventrala kapseln /ventrala striatum (VC/VS), valdes delvis på positiva erfarenheter av gammaknivskapsulotomi av Brown University-gruppen. Dessa studier, som var gjorda under två operationssessioner över tid, visade att tillförsel av en mer ventral regionskada av den inre kapseln, som påverkade ventral striatum, förbättrade resultatet. Denna erfarenhet var viktig för att förfina och välja ett lämpligt mål för DBS.(24)

4.2.2 Metod: I denna pilotstudie hade sex vuxna patienter (2 män; 4 kvinnor) som uppfyllde kriterier för svår och behandlingsrefraktär OCD. DBS-elektrodupsättningar placerade bilateralt i ett område som sträcker sig över den ventrala främre delen av den inre kapseln och intilliggande ventral striatum, hänvisad till som den ventrala kapseln/ventral striatum. Med hjälp av en randomiserad design med förskjutet debut stimulerades patienterna antingen 30 eller 60 dagar efter operationen under blinda förhållanden. Alla försökspersoner var vuxna som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för OCD med ett minimumpoäng på 28 på Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (8,9). Försökspersonerna måste ha haft minst 5 års historia av behandlingsrefraktära OCD-symtom sedan 18 års ålder, och sjukdomen måste ha orsakat betydande lidande såväl som en minskning av patientens funktion. (24)

4.2.3 Resultat: Det fanns signifikanta minskningar av Y-BOCS-poäng över tid [$F(12,55) = 2,02$, $p = .0392$; med minskning av $15,67 \pm 11,60$ efter 12 månaders aktivering. Medan gruppeffekten inte var signifikant [$F(1,4) = .02$, $p = .9040$] med Y-BOCS-reduktioner på $5,33 \pm 11,67$ för tidig grupp och $-,67 \pm 2,52$ för sena grupp vid månad 2. Kategorisk respons och antalet patienter som uppnår ett Y-BOCS-poäng ≤ 16 för de 12 månaderna av DBS-aktivering. Fyra av sex patienter uppfyllde kriterierna för en responderstatus (Y-BOCS ≥ 35 % förändring från baslinjen och Y-BOCS ≤ 16) efter 12 månaders DBS. Tre av fyra nådde dessa kriterier efter 2 till 3 månaders aktiv DBS. De återstående svararen visade ingen förbättring i vare sig OCD eller humör förrän en andra kontakt aktiverades efter månad 8 och spänningen höjdes. Inom 2 månader efter dessa inställningsändringar minskade Y-BOCS-poängen från 33 till 10 och denna förbättring bibehölls. (24)

4.2.4 Slutsats: Resultatet visar på en förbättring i YBOCS efter undersökning med DBS kring områden Capsula interna och ventrala kapseln /ventrala striatum. Det i sin tur ger en indikation på att DBS kring dessa område har en positiv inverkan på tvångssyndrom. Majoriteten påvisade förbättring efter 12 månaders behandling samt uppföljning.(24)

4.3 Artikel 3: Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming

4.3.1 Syfte: Syftet med studien var att undersöka den främre delen av den Capsula interna och nucleus accumbens vid djup hjärnstimulering (DBS) vilket använts vid behandling av medicin-refraktär tvångssyndrom (OCD). Denna region har tidigare utforskats med lesionsterapi, men med tillkomsten av DBS finns det möjlighet att övervaka de akuta och kroniska effekterna av elektrisk stimulering. De stimuleringsinducerade fördelarna och biverkningarna kan appliceras reversibelt och blint på en mängd olika platser i denna region. Att utforska de akuta effekterna av DBS i den främre delen av den inre kapseln och nucleus accumbens-regionen.(25)

4.3.2 Metod: Fem patienter med kronisk och svår behandlingsrefraktär OCD testades. Patienterna undersöktes 30 dagar efter DBS-placering och fick antingen "sken"-testning eller faktiska tester av de akuta effekterna av DBS. Under flera programmeringssessioner som följde testades patienterna individuellt vid varje avledning (n=10) och varje kontakt (0, 1, 2 och 3) vid 0, 2, 4, 6 och 8 V (pulsbredd på 210 μ s vid varje kontakt) med användning av monopolar DBS. Stimuleringsfrekvensen hölls konstant vid 135 Hz. Stimuleringsamplituden ökades systematiskt hos varje patient från startvärdet 0 V, i ett försök att få ett akut beteendesvar som kunde registreras. Testningen upprepades sedan, först vid en pulsbredd på 90 μ s och sedan vid en pulsbredd på 450 μ s. Små variationer påträffades i antalet utförda provningar av patientsäkerhetsskäl. Om neurologen registrerade en oacceptabel biverkning, avbröts försök med högre stimuleringsamplituder vid den kontakten. (25)

4.3.3 Resultat: Svar på stimulering vid olika spänningsnivåer (0, 2, 4, 6 och 8 V) visade en effekt. Högre spänningsnivåer visade ett signifikant samband med ökade sensoriska (t.ex. lukt och smak) hallucinationer (p=0,001). Fysiologiska svar på akut stimulering över de fem spänningsnivåerna, även om de var variabelt fördelade, visade ett signifikant större intervall av svar från 6 till 8 V (p=0,001; 92/375 försök=24 % kombinerat autonomt svar på högspänningsstimulering (6–8 V) 8 V); 16/301 försök, 5,3 % kombinerat autonomt svar på lågspänningsstimulering (0–4 V)). Kombinerade autonoma svar (svettning, illamående och panik) sågs vanligare på denna nivå (oddskvot 5,79, 95 % KI 3,4 till 9,8). (25)

Slutsats: Studien visar på en förbättring av tvångssyndrom med djup hjärnstimulering. Genom att undersöka Capsula interna och nucleus accumbens visade resultatet att vid en högre spänningsnivå mellan 6-8V fanns det en förbättring hos patienterna. Dock visade också att vid dessa spänningsnivåer förekom också hallucinationer av olika slag. Patienterna upplevde en positiv inverkan på tvångssyndromet trots att vissa hallucinationer upplevdes. (25)

4.4 Artikel 4: Effects of deep brain stimulation on prepulse inhibition in obsessive-compulsive disorder

4.4.1 Syfte: Syftet med den aktuella studien var att undersöka om DBS påverkar PPI (Generaliserad psykofysiologisk interaktion) . Om förändringar i PPI observeras efter att basalgangliernas funktion har modulerats med DBS, kan detta kasta ytterligare ljus över DBS verkningsätt och dess terapeutiska effekt vid OCD. Eftersom PPI-kretsen och dess moduleringar är väl förstått, kan denna kunskap, om den erhålls, hjälpa till att ytterligare reda ut de neurala mekanismer som ligger till grund för fördelaktiga effekter av NAcc-DBS vid OCD. Den primära hypotesen är att PPI kommer att minska hos OCD-patienter jämfört med friska kontrollpersoner (26)

4.4.2 Metod: Åtta patienter (fyra män) med OCD och DBS i NAcc (tr-OCD-gruppen; åtta OCD-patienter (sju män) med farmakologisk behandling (OCD-grupp) och åtta friska kontroller utan en historia av psykiatrisk sjukdom (fyra män) deltog i studien. Grupper matchades för ålder . Alla patienter som ingår har diagnostiserats med OCD enligt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Stimuleringsparametrar valdes för bästa kliniska resultat, baserat på patienternas rapport. PPI-sessioner var motbalanserade (fyra på först) inom gruppen tr-OCD-patienter. Även om det planerades att stänga av stimuleringsenheten i 12 till 24 timmar, tolererade vissa patienter inte denna tidsram. För att säkerställa stabiliteten hos PPI-data över tid testade vi också om en majoritet av våra kontrollpersoner (n=6); två kontrollpersoner deltog inte i den andra sessionen. (26)

4.4.3 Resultat: Eftersom Shapiro–Wilk-testet gav P-värden $>0,1$ för de flesta datadistributioner, bestämdes det att tillämpa metoder för normal data, som sannolikt är mer kraftfulla än alternativa icke-parametriska metoder. I en multifaktoriell, linjär GEE-modell av PPI-nivå var både huvudgruppen och PPI-tillståndet ($P<0,001$) såväl som deras interaktion ($P=0,005$) statistiskt signifikanta. Mer specifikt var det övergripande PPI-värdet signifikant olika mellan grupperna ($F(3,23)=5,3$, $P=0,007$). Jämförelser visade att tr-OCD-gruppen med DBS avstängd ($47,3\pm 12,8$, $P=0,001$) och OCD-gruppen ($46,9\pm 20,2$, $P=0,009$) båda hade signifikant minskad PPI jämfört med kontrollgruppen ($71,3\pm 13,2$) . Genom att analysera de olika SOA separat, avslöjade den linjära modellen en signifikant effekt av gruppen för PPI60 ($F(3,23)=4,8$, $P=0,001$), PPI120 ($F(3,23)=4,3$, $P=0,015$) och PPI200 ($F(3,23)=7,3$, $P=0,001$). Jämförelser av PPI60 indikerade signifikanta PPI-minskningar i alla tre grupperna jämfört med kontrollgruppen (tr-OCD-grupp med DBS avstängd ($32,1\pm 27,2$, $P=0,015$), tr-OCD-grupp med DBS på ($40,4\pm 22,8$, $P=0,042$); OCD-grupp ($33,7\pm 17,3$, $P=0,003$); kontrollgrupp ($61,3\pm 15,1$)). (26)

Slutsats: Studien undersökte om PPI hade inverkan på tvångssyndrom hos patienter med aktiv DBS till skillnad från kontrollgrupper utan aktiv DBS. Enligt patienterna med aktiv DBS upplevdes en minskning i PPI i jämförelse med kontrollgruppen. Patienterna skattade att välmåendet förbättrades efter behandling.(26)

4.5 Artikel 5: Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive Disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design

4.5.1 Syfte: Syftet med studie var att undersöka resultatet av djup hjärnstimulering vid den ventrala främre extremiteten av capsula interna och ventral striatum för 4 patienter med behandlingsresistent OCD. Olika områden av den kortiko-striatal-thalamiska-kortikala (CSTC)-slingan, som antas vara relaterad till OCD, har varit målinriktad för stimulering, vilket rapporterats i flera studier. Även om ett tydligt mål för DBS ännu inte har identifierats, inkluderar ett av de lovande målen den ventrala främre delen av den inre kapseln och intilliggande ventral striatum (VC/VS), som i sin tur innehåller nucleus accumbens (NA) (27)

4.5.2 Metod: Patienter var kvalificerade för inkludering om de var mellan 18 och 60 år och hade fått en primär diagnos av OCD, definierad enligt kriterierna i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, med en sjukdomslängd på mer än 5 år och en poäng på Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) på mer än 28. Ytterligare inklusionskriterier var bristande svar på läkemedelsbehandling efter adekvat administrering av minst fyra olika mediciner, bristande svar på KBT under loppet av 1 års behandling eller efter 20 sessioner, normal kognitiv status och förmåga att förstå och följa med instruktioner för flera terapier och god allmän hälsa. Därefter valdes 4 personer att ingå i undersökningen. Initiala värden som användes för NA-lokalisering var 8 mm lateralt från mittlinjen, 4 mm främre till den bakre gränsen för främre kommissur (AC) och 2 mm sämre än AC-PC-linjen. Slutliga målkoordinater bestämdes med en kombination av initiala målkoordinater och bana, som passerade delen av huvudet av caudate nucleus och delen av den främre delen av den inre kapseln. (27)

4.5.3 Resultat: Under DBS minskade Y-BOCS-poängen från $37,0 \pm 1,8$ till $14,8 \pm 5,0$. När Y-BOCS-poängen kategoriserades baserat på procentuell förbättring, uppfyllde alla fyra patienterna kriterierna för fullt svar (Y-BOCS-förändring på minst 35 % från baslinjen) med en förbättringsgrad på $59,7 \pm 14,6$ % efter 24 månaders DBS. Poängen från 24-månaders bedömningen av patient 1 och 3 uppfyllde kriterierna för återhämtning respektive remission. Vid baslinjen var HAM-D-poängen $21,0 \pm 4,8$. Depressionspoängen minskade till $9,3 \pm 3,9$ med 3 månader, vilket motsvarar en minskning med minst 42 % från baslinjen. Efter 24 månader var HAM-D-poängen $7,0 \pm 1,4$, vilket motsvarar en minskning med minst 50 %. (27)

slutsats: Resultatet av studien där området kring den ventrala främre extremiteten av capsula interna och ventral striatum påvisar en minskning i YBOCS under behandlingen gång. Personerna medverkande i denna studien har under en lång tid haft en behandlingsresistent tvångssyndrom, vilket inte minskat med terapi eller mediciner. Samtliga medverkande i studien sänkte sitt YBOCS till skillnad från innan DBS sattes in. Det indikerar att DBS har en positiv inverkan vid stimulering kring capsula interna. (27)

4.6 Artikel 6: Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases

4.6.1 Syfte: Syftet med studien var att undersöka om djup hjärnstimulering (DBS) som ett sista behandlingsalternativ till kapsulotomi vid behandlingsrefraktär tvångssyndrom (OCD) Kliniska bevis tyder på förbättring i cirka 50 % av dessa annars svårlösta fall genom kapsulotomi 11–15. Irreversibel förstörelse av hjärnvävnad är fortfarande en uppenbar nackdel men uppvägs av den potentiellt fördelaktiga terapeutiska effekten för den förtvivlade patienter med svår, kronisk, behandlingsrefraktär OCD (28)

4.6.2 Metod: Prospektiv enfallsbaserad design med utvärdering av DBS inverkan på känslor, beteende, personlighetsdrag och exekutiv funktion hos tre patienter med OCD. Alla patienter lider av långvarig, svår, starkt handikappande OCD och uppfyller kriterierna för OCD (300,30), enligt Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders. Neurokirurgen implanterade kvadripolära elektroder bilateralt i de främre extremiteterna av de inre kapslarna, i identiska målområden som för främre kapsulotomi (28)

4.6.3 Resultat: Två patienter upplevde varaktig förbättring av OCD-symtom med DBS. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) sjönk 12 poäng och 23 poäng till baslinjen och Y-BOCS självskattningsskalan (Y-BOCS-SRS) och Profile of Mood States (POMS) för depression och spänning minskade med ökande stimuleringsamplitud. Totalt feljusteringspoäng på Brief Psychiatric Rating Scale minskade med 44 och 59 % till baslinjen. Minskningen av psykopatologin upprätthölls under kontinuerlig stimulering. Ingen skadlig inverkan av DBS på neuropsykologiska tester eller personlighetsdrag uppmätt på en självskattad personlighetsinventering upptäcktes. Fall 1 rapporterade en Y-BOCS-SRS-poäng på 40/40 under hela protokollet, oavsett stimuleringsparametrar. Effekten av stimuleringsamplitud på Y-BOCS-SRS för fall 2 och 3. Minskningen av tvångstankar och tvångshandlingar med högre amplitud motsvarade förbättringen av POMS-subskalor. Poäng för humörtillstånd Depression (fall 2: $r=0,6242$, $P=0,004$ och fall 3: $r=0,642$, $P=0,045$) och spänning (fall 2: $r=0,6597$, $P=0,02$ och fall 3: $r=0,8157$, $P=0,004$) var starkt korrelerade med Y-BOCS-SRS. Vigor-underpoäng minskade med förbättring av Y-BOCS-SRS för fall 2 ($r=0,6324$, $P=0,037$), men ökade för fall 3 ($r=-0,8704$, $P=0,001$) (28)

Slutsats: Studien undersökte om DBS är ett behandlingsalternativ till kapsuloromi vid tvångssyndrom. Studien innehöll endast tre patienter vilket alla hade lite olika resultat. Två av patienterna påvisade en minskning i YBOCS, en förbättring i sitt tvångdyndrom efter behandling med DBS. En patient hade samma YBOCS resultat efter avslutad behandling och upplevde därmed ingen specifik skillnad under eller efter behandling. (28)

5. Diskussion

Alla analyserade studier visade en positiv förändring i de målområden i hjärnan där DBS sattes in. De fanns fler målområden för DBS i studierna, dock fokuserade majoriteten av dessa på området kring Capsula interna. Alla studier som fokuserade på detta område visade positiva förändringar efter olika stimulering om just det området. Artikel 2, 3 och 5 hade alla dessa capsula interna och områdena runt omkring som målområde för respektive studie, dock fanns det delar där de inte delade fokus. Artikel 2 hade endast fokus på capsula interna medan artikel 3 också undersökte nucleus accumbens samt att artikel 5 hade ventral striatum inkluderat i sin studie. Resultat kring dessa tre påvisade förändring kring capsula interna efter avslutade studier. Alla patienter i studierna påvisade en minskning av YBOCS. Alla medverkande hade diagnosticerats med behandlingsresistent tvångssyndrom, vilket i sin tur visar på att andra behandlingar inte hade någon större effekt på deras mående och tvångssyndrom. Enligt artikel 5 tyder resultatet på att DBS av VC/VS-mål kan inducera långsiktig förbättring av tvångsmässiga och depressiva symtom tillsammans med märkbar funktionell förbättring. DBS tolererades väl och majoriteten av biverkningarna var tidsbegränsade och gick att åtgärda genom att justera inställningarna på impulserna. Långtidsresultatet av VC/VS, visade 65 % av patienterna som genomgick stimulering svarade efter 2 års stimulering med bättre resultat observerade med elektroder implanterade till posterior VS. Artikel 1 syftade på området kring gränssnittet mellan BNST/NAcc där de senare hade en uppföljning med KBT för att se om DBS i detta fallet påverkade behandlingsresistensen så att individerna senare var mer mottagliga för behandling genom KBT. Även i denna studie påvisades det en signifikant skillnad av YBOCS efter avslutade studier och uppföljning. En positiv påverkan på tvångssyndrom och tvångstankar efter DBS där patienterna blev mer mottagliga för mer klassisk behandling för sjukdomen. Artikel 1 var den enda artikel som fokuserade på detta målområde i hjärnan vilket gör att bilden av hur bra det fungerade lite oklar. Att undersöka endast nio deltagare gör det svårt att föreslå hur det generellt skulle fungera på personer med tvångssyndrom, och därmed behövs ytterligare forskning för att få en mer övergripande bild om det har samma effekt på ytterligare personer med behandlingsresistent tvångssyndrom. Författarna själva kom fram till att det är viktigt att undersöka flera områden för att det ska klassas som ett tydligt jag eller nej om behandlingen fungerar.

Artikel 4 hade en helt annan synvinkel på DBS hos personer med behandlingsresistent tvångssyndrom då de undersökte om DBS påverkade PPI (Generaliserad psykofysiologisk interaktion) vilket i sin tur inte handlar om målområdet i hjärnan utan patienter överlag välmående. Dock undersöktes NAcc som deras primära del av hjärnan, för att se om PPI förbättrades genom elektroder i just den delen. Deras hypotes innan behandling med DBS var att det skulle visas en minskning i PPI efter att behandlingen sattes in. Deras hypotes visade att den stämde då det fanns en positiv inverkan på PPI efter avslutad behandling där de med aktiv behandling påvisade ett större välmående i förhållande till kontrollgruppen. PPI-försämringar har rapporterats i olika psykiatriska

störningar som har en förlust av kognitiv, motorisk eller sensorisk gating gemensamt. Teorier om sensorisk gating och skyddet av uppmärksam bearbetning antyder att filtrering av indata möjliggör oavbruten behandling av information. Som i vardagslivet inträffar, det kan visa förbättrad PPI, vilket kan leda till mer kontinuerlig tanke eller handling, vilket i sin tur kan leda till klinisk förbättring hos OCD-patienter. Artikel 6 hade sitt primära fokus på att undersöka om djup hjärnstimulering (DBS) som ett sista behandlingsalternativ till kapsulotomi vid behandlingsrefraktär tvångssyndrom (OCD) Kliniska bevis tyder på förbättring i cirka 50 % av dessa annars svårlösta fall genom kapsulotomi 11–15. Irreversibel förstörelse av hjärnvävnad är fortfarande en uppenbar nackdel men uppvägs av den potentiellt fördelaktiga terapeutiska effekten för den försvivade patienter med svår, kronisk, behandlingsrefraktär OCD. I denna studien var det endast tre medverkande. Två av dessa påvisade en förändring i livskvalitet och YBOCS skönt signifikant till skillnad från hur det skattades från början innan behandlingen sattes in. Dock var det endast tre medverkande i denna studien, vilket är lite för få för att få en större generell bild av om det verkligen uppnås en förändring med DBS av denna delen av hjärnan. Sammanfattningsvis kan neurokirurgi för psykiska störningar ha en selektiv men inte desto mindre viktig roll i behandlingen av svår, långvarig och behandlingsrefraktär OCD. Dock är en omfattande och kontinuerlig utvärdering av resultatet tillsammans med forskning för tillämpning av mindre destruktiva, justerbara och reversibla tekniker en klinisk och etisk skyldighet. Därmed kan DBS bli ett mer reversibelt sista utvägsalternativ för behandlingsrefraktär OCD.

Överlag påvisade all litteratur för en positiv förändring i välmående och livskvalitet efter de genomgått DBS. Hur detta fungerar på lång tid är ännu oklart då det kommer behövas fler studier och forskning på ämnet för att hitta det specifika stället i hjärnan där DBS gör störst nytta samt ger individerna ett lättare liv med mindre tvångstankar och tvångshandlingar.

Som ovan nämns området kring capsula interna som ett bra målområde för djup hjärnstimulering vid tvångssyndrom. Detta område är det mest utformade område hittills och har där med ett större övergripande resultat, till skillnad från andra delar av hjärnan där de endast finns lite forskning som därmed inte kan ge en lika klar bild på om DBS har någon påverkan på de flesta med tvångssyndrom. De personer som testats är för få till antalet för att kunna uttala sig om det skulle vara ett bra mål för DBS i framtiden. Det behövs därför mer forskning av dessa delar av hjärnan för att komma fram till vad det optimala målområdet i hjärnan skulle vara. Detta för att vara säkra på att just det stället är där elektroder borde implanteras.

Vad det gäller behandlingsresistent tvångssyndrom tyder ovanstående studier på att djup hjärnstimulering har en positiv inverkan på behandlingsresistensen. Det efter att elektroderna vid DBS varit igång under en tid, samtliga personer i de olika studierna minskade sina resultat vid skattningsskalor samt var mer mottaglig för de vanligaste behandlingarna vid tvångssyndrom. Dock varierade resultatet i hur mycket det påverkade behandlingsresistensen från person till person. Vissa upplevde en större effekt samt kunde se en förändring i sina tvångstankar och handlingar. Medan andra endast upplevde en mindre påverkan, dock inte negativt. En del kunde se direkt att det

påverkade medan för andra tog det längre tid samt att styrkan av de elektriska impulserna behövde justeras vid flertalet försök för att hitta den rätta styrkan.

Djup hjärnstimulering används idag på patienter med Parkinson för att minska på skakningarna som upplevs vid sjukdomen. I fallet med DBS hos dessa patienter är det helt andra delar av hjärnan som är målområdet. Idag finns det mer forskning på Parkinson och DBS i jämförelse till tvångssyndrom och därmed finns det en större förståelse hur det påverkar hjärnan vid skakning.

För det första, är subthalamuskärnan (STN) eller globus pallidus internus (GPi) det ideala målet vid Parkinson. Sammanfattningsvis är båda målen lika effektiva för att förbättra de motoriska symtomen vid PD. STN tillåter en större reduktion, medan GPi utövar en direkt effekt. Ventral intermediär nucleus DBS har betydande långsiktiga fördelar för tremorkontroll men adresserar otillräckligt andra motoriska egenskaper hos PD. De vanligaste målen för DBS är den interna globus pallidus (GPi) och subthalamic nucleus (STN), även om pedunculopontine nucleus (PPN) och posterior subthalamic area (PSA) enligt uppgifter effektiva mål för parkinsonska tremorkontroll. Det finns dock ingen universell konsensus om det bästa målet för DBS hos patienter med Parkinsons sjukdom.

De begränsningar som fanns vid denna litteraturstudien var bland annat tillgången till artiklar på ämnet. Därför blev antalet tillgängliga artiklar mer begränsade när studier exkluderats av olika anledningar. Resultaten i de olika studierna var rätt eniga om att DBS funkar mot behandlingsresistent tvångssyndrom, dock ger det endast en liten bild hur det faktiskt funkar på olika spectrum av sjukdomen då de inkluderade studierna i detta arbete endast hade några få deltagare. På grund av detta är det svårt att veta om DBS skulle fungera generellt, deltagarna i de respektive studier var individer som blivit utsedda och gått igenom en process för att se om det var lämpliga kandidater att testa djup hjärnstimulering. Det behövs därför en större och bredare forskning på hur detta skulle fungera för andra personer med andra variationer av behandlingsresistent tvångssyndrom.

6. Konklusion

För att svara på frågeställningen om DBS faktiskt har en inverkan på tvångssyndrom är svaret preliminärt ja, studier påvisar goda resultat för de individer som varit med i de respektive studierna. Dock finns det för lite generell forskning om detta område vilket i sin tur gör att det är svårt att bilda sig en helt klar bild om det skulle fungera för alla dem med behandlingsresistent tvångssyndrom med olika typer av varianter av sjukdomen. Därför bör resultaten tas med viss försiktighet för att inte komma fram till att det skulle fungera generellt bara för att det påvisade en god effekt för de som var med i dessa studier. För att komma fram till ett definitivt svar gällande detta behövs det ytterligare forskning med större grupper av medverkande individer för att kunna göra sig en klarare bild av hur DBS kan utgöra god behandling för behandlingsresistens tvångssyndrom.

7. Referenser

1. Magnusson Österberg.J. OCD – Tvångssyndrom [Internet]. Stockholm: Region Stockholm; 2021. [Citerad: 2022-03-18] Hämtad från: <https://psykiatristod.se/omraden/psykisk-halsa/ocd-och-relaterade-syndrom/tvangssyndrom->
2. Naesström.M. Djup hjärnstimulering vid psykiska sjukdomar visar lovande resultat. Läkartidningen 2016; 113(40): 5-1
3. Bejerot.S. Tvångssyndrom (OCD) [Internet]. Örebro; 2021. [Citerad: 2022-03-19] Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/psykiatri/tvangssyndrom-ocd/>
4. Cleveland Clinic. Obsessive-Compulsive Disorder [Internet]. Cleveland Ohio; 2020. [Citerad: 2022-03-25] Hämtad från: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/9490-obsessive-compulsive-disorder>
5. Anholt.G et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive scale. Front. Psychiatry.2010; 1(18): 7-1
6. Kekäläinen.R. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Inventory Scale Y-BOCS [Internet]. Ort okänd; 2020. [Citerad: 2022-03-22] Hämtat från: <https://www.fbanken.-se/form/38/yale-brown-obsessive-compulsive-inventory-scale>
7. StoneRidge Centers. How obsessive compulsive disorder affects the brain [Internet]. Arizona [okänt år]. [Citerad: 2022-04-04] Hämtad från:<https://pronghornpsych.com/how-ocd-affects-the-brain/>
8. Mayo Clinic. Obsessive-compulsive disorder (OCD) [Internet]. Minnesota [okänt år] [Citerad: 2022-04-03] Hämtad från: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obsessive-compulsive-disorder/diagnosis-treatment/drc-20354438>
9. Khan. L et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. Front. Psychiatry. 2021; 12(56): 13-1

10. NHS. Symptoms - Obsessive compulsive disorder (OCD) [Internet]. England; 2019. [Citerad: 2022-04-15] Hämtad från: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/obsessive-compulsive-disorder-ocd/symptoms/>
11. International OCD Foundation. How is OCD Treated? [Internet]. Boston; [okänt år]. [Citerad: 2022-04-17] Hämtad från: <https://iocdf.org/about-ocd/ocd-treatment/>
12. Shamir R. Typical deep brain stimulation setup [Internet]. Ort okänd; 2014. [Citerad: 2022-04-17] Hämtad från: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Typical_-_deep_brain_stimulation_setup.jpg
13. Nakao.T. Treatment-refractory OCD and its biological pathophysiology. National library of medicine. 2013; 115(9): 981-9
14. Rapp. E et al. Evidence-Based Assessment of Obsessive–Compulsive Disorder I: J Cent Nerv Syst Dis. [Internet]. Los Angeles: National library of medicine; 2016. [Citerad: 2022-04-19] Hämtad från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994744/>
15. Demyttenaere. K What is treatment resistance in psychiatry? A “difficult to treat” concept. National library of medicine.2019; 18(3): 355–354
16. Elks. J. The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data, Structures and Bibliographies. [Internet]. Easton; 1990. [Citerad: 2022-04-21] Hämtad från https://books.google.se/books?id=0vXTBwAAQBAJ&pg=PA299&redir_esc=y#v=one-page&q&f=false
17. American Society of Health-System Pharmacists. Fluoxetine [Internet] Okänd ort; 2022. [Citerad: 2022-04-22] Hämtad från <https://www.drugs.com/monograph/fluoxetine.html>
18. U.S food and drog association. Fluvoxamine Maleate Information [Internet] Okänd ort; 2015. [Citerad: 2022-04-22] Hämtad från <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fluvoxamine-maleate-information>
19. Australien production information. Paroxitine Santos [Internet] Okänd ort; 2021 [Citerad: 2022-04-22] Hämtad från <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-03771-3&d=20220418172310101>
20. Pharma KB. Sertraline Pathway, Pharmacokinetics [Internet] Okänd ort; 2020 [Citerad: 2022-04-22] Hämtad från <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166181117>

21. Great. I et al. Neurotransmitter Dysregulation in OCD [Internet] Oxford; 2017. [Citerad: 2022-04-28] Hämtad från <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780190228163.001.0001/med-9780190228163-chapter-25>
22. Bergman. L. Montgomery Åsberg Depression Rating Scale [Internet] Okänd ort; 2020. [Citerad: 2022-04-28] Hämtad från <https://fbanken.se/form/14/montgomery-asberg-depression-rating-scale>
23. Mosley.P et al. A randomised, double-blind, sham-controlled trial of deep brain stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(190): 17-1
24. Goodman. K 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
25. Okun. L et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 310-314.
26. Khol. S et al. Effects of deep brain stimulation on prepulse inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*. 2015; 5(11): 6-1
27. Roh. D et al. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder I. *Psychiatry Research*. 2012; 200(2-3): 1070-1067