

Djup hjärnstimulering kan bryta ond cirkel vid tvångssyndrom

Long Long Chen, ST-läkare, Psykiatri Nordväst, Stockholms läns landsting

Gastón Schechtmann, med dr, biträdande överläkare, neurokirurgiska kliniken

Patrik Ring, specialistläkare, neuroradiologiska kliniken; båda Karolinska universitetssjukhuset

Diana Djurfeldt, med dr, överläkare, Psykiatri Sydvest, Stockholms läns landsting
● Diana.Djurfeldt@ki.se

Tvångssyndrom (obsessive compulsive disorder, OCD) är en underdiagnostiserad sjukdom som debuterar tidigt i livet och har ett kroniskt progredierande förlopp [1].

Prevalensen uppskattas till ca 2 procent, och sjukdomen medför en omfattande funktionsnedsättning avseende socialt liv, familjebildning och arbetsliv [2], vilket innebär ett stort lidande inte bara för patienten utan även för de närstående [3, 4]. I Sverige får många patienter med tvångssyndrom hjälp inom sjukvården men en mindre grupp har svåra kvarstående symtom trots adekvat behandling.

Djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS) är en etablerad neurokirurgisk behandling för neurologiska sjukdomar, exempelvis Parkinsons sjukdom, essentiell tremor och dystoni. Behandlingen har sedan 1990-talet även visat sig vara effektiv som behandling för tvångssyndrom [5]. I denna artikel vill vi belysa den kunskap vi i dagsläget har om DBS som behandlingsmetod för svårt terapirefraktärt tvångssyndrom och hur effekten kan förstås ur ett neurobiologiskt perspektiv.

Tvångssyndrom enligt DSM-5

Tvångssyndrom har fått ett eget kapitel tillsammans med relaterade tillstånd i DSM-5 (Fakta 1) [6]. Sjukdomen yttrar sig som tvångstankar och/eller tvångshandlingar. Tvångstankar beskrivs som återkommande tankar, impulser eller inre bilder som upplevs som obehagliga, påträngande och oönskade, vilket medför stark ångest och lidande. Tvångshandlingar är repetitiva konkreta eller mentala handlingar som syftar till att lindra ångesten. Tvångstankar och tvångshandlingar kan ha olika teman, exempelvis skada, smuts/smita, förbjudna tankar eller magiskt tänkande. Symtomdimension, svårighetsgrad och behandlings-svar kartläggs med skattningsskalan Yale-Brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS) [7].

Behandlingsrekommendationer

Tvångssyndrom kan behandlas med psykoterapi och läkemedel, var för sig eller i kombination. Exponering med ritualprevention (ERP) är en form av KBT specifikt utvecklad för tvångssyndrom [8]. Behandlingen innebär att patienten gradvis utsätter sig för fruktade situationer samt avstår från ritualer. Förstahandsmedicinering för tvångssyndrom är selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). För de patienter som inte svarar på SSRI kan klomipramin övervägas, alternativt tillägg av låg dos antipsykotiskt läkemedel, vilket har visat sig vara speciellt effektivt om patienten även har tics [9, 10].

Terapirefraktärt tvångssyndrom

Ca 10 procent av patienterna med svårt tvångssyn-

drom blir inte hjälpta av tillgängliga behandlingsalternativ [11, 12]. Om patienten inte blir bättre efter adekvat ERP-behandling, flera försök med SSRI och klomipramin med tillägg av låg dos antipsykotiskt läkemedel betecknas fallet som terapirefraktärt [13]. Dessa patienter är målgruppen för DBS inom ramen för forskningsstudier.

Djup hjärnstimulering

DBS är sedan ett par decennier en kliniskt väletablerad behandling vid rörelserubbningar som Parkinsons sjukdom, dystoni och essentiell tremor [14]. Elektrodena opereras in i ett specifikt målområde i hjärnan med hjälp av stereotaktisk kirurgi, vilket innebär att en mätram fixeras i skallbenet varvid ett koordinatsystem skapas. Koordinaterna för det specifika målområdet bestäms före operationen med hjälp av magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan. Elektrodena kopplas till en batteridrivnen stimulator liknande en pacemaker som placeras vid nyckelbenet eller i bukväggen. Till skillnad från lesionell kirurgi är DBS reversibel. Den optimala stimuleringspunkten kan testas under operationen, och både stimuleringspunkt och stimuleringsparametrar kan individanpassas postoperativt genom omprogrammering av stimulatorn [15].

Neurobiologisk förklaringsmodell

Beteenden, tankar och emotioner uppstår genom komplex växelverkan mellan högre kortikala regioner och subkortikala kärnor. Nervsignalerna mellan kortext och subkortikala kärnor går via capsula interna och återkopplas via talamus tillbaka till kortext, vilket bildar ett nätverk. Dessa nätverk kallas kortiko-striato-talamo-kortikala (CSTC)-kretsar (Figur 1). Limbiska, associativa och motoriska CSTC-kretsar är anatomiskt och funktionellt segregerade i parallella system

HUVUDBUDSKAP

- Tvångssyndrom drabbar ca 2 procent av befolkningen. 10 procent av dessa patienter lider av svårt terapirefraktärt tvångssyndrom.
- Djup hjärnstimulering (DBS) är en reversibel och beprövad behandlingsmetod för motoriska sjukdomar i hjärnan.
- Vid tvångssyndrom kan DBS inverka på de dysfunktionella hjärnkretsarna genom stimulering av specifika målområden i den kortiko-striato-talamo-kortikala kretsen.
- 60 procent av patienterna med svårt terapirefraktärt tvångssyndrom får en signifikant minskning av sina symtom och ökad livskvalitet med DBS.

FAKTA 1. Tvångssyndrom (300.3) enligt DSM-5.

En förkortad version godkänd av Pilgrim Press för återgivning.

1. Tvångstankar eller tvångshandlingar eller bådaddera.
2. Tvångstankarna eller tvångshandlingarna är tidskrävande (till exempel tar mer än 1 timme om dagen) eller orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion socialt, i arbete eller inom andra viktiga funktionsområden.
3. Symtomen kan inte tillskrivas fysiologiska effekter av någon substans (till exempel illegala droger eller läkemedel) eller något annat medicinskt tillstånd.
4. Störningen förklaras inte bättre med symptom på någon annan form av psykisk ohälsa (till exempel överdriven oro vid generaliserat ångestsyndrom; fixering vid utseendet vid dysmorfofobi; svårigheter att kassera eller skiljas från ägodelar vid samlarsyndrom; hårplockning vid trikotillomani etc).

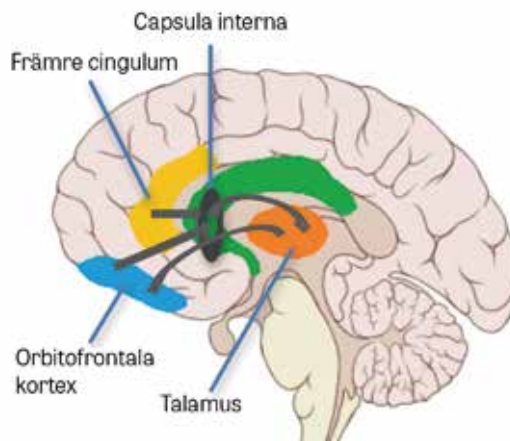
Specificera om insiktsgrad och om det förekommer tics-relaterade symptom.

[16]. En dysfunktionell koppling mellan orbitofrontala kortex, främre cingulum samt de basala ganglierna har kunnat påvisas hos patienter med tvångssyndrom; dessa är hjärnområden inom en CSTC-krets [17, 18]. Förenklat genererar orbitofrontala kortex (OFC) känslomässig motivation till beteendeförändring genom värdering av yttre stimuli [19, 20]. Främre cingulum (anterior cingulate cortex, aCC) skapar en fel-signal när förväntat och faktiskt utfall av ett planerat beteende inte överensstämmer, vilket skapar en känsla av att behöva göra om och göra rätt [21]. I de basala ganglierna, där accumbenskärnan och subalamiska kärnan ingår, integreras informationen och här sker urvalet av beteenden [22]. Sammantaget resulterar det i att patienter med tvångssyndrom uppvisar svårigheter att avbryta repetitiva beteenden trots att de inte längre är ändamålsenliga eftersom det annars framkallar obehag, så kallad kognitiv inflexibilitet [23]. Elektrisk stimulering av specifika delar inom CSTC-kretsar torde därmed kunna minska symptomen vid både rörelserubbningar och kognitiva/affektiva sjukdomar som tvångssyndrom.

Målområden för DBS vid tvångssyndrom

Patienter med svårt tvångssyndrom, definierat som hög sjukdomsburda mätt med Y-BOCS, har inkluderats i studier för DBS-behandling. För att utesluta placebo-effekt är det etiskt mest accepterade tillvägagångssättet att utvärdera behandlingssvar när stimuleringen är på respektive av utan att patient eller behandlare vet om det. Behandlingssvar har i studier bedömts som en minskning av Y-BOCS-poäng med minst 25-35 procent, vilket motsvarar en kliniskt signifikant förbättring av tvångssymptomen [24, 25].

I en multicenterstudie fick 26 patienter DBS i främre delen av capsula interna (anterior limb of the internal capsule, ALIC) och följdes i 3 år. Två tredjedelar av patienterna bedömdes svara på behandlingen (Figur 2) [26]. Accumbenskärnan (nucleus accumbens, nAC), som ingår i kroppens belöningsystem, är ett närliggande område till ALIC. I en dubbelblindad placebo-kontrollerad studie svarade 9 av 16 patienter på behandlingen [27]. Även patienter vars tvångssymtom



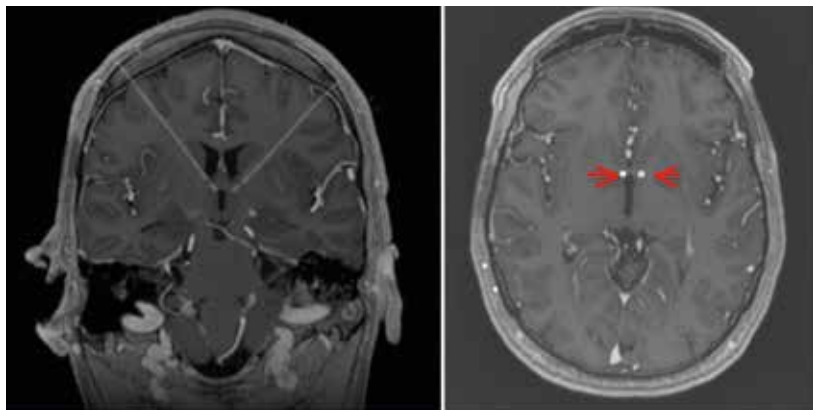
Figur 1. Schematisk bild över en kortiko-striato-talamo-kortikal (CSTC)-krets. Vid tvångssyndrom kan både signaleringen från kortex till basala ganglierna och/eller återkopplingen från basala ganglierna tillbaka till kortex vara påverkad och leda till tvångstankar och tvångshandlingar. Nervimpulserna går genom capsula interna, som illustreras med ringen i striatum som är det gröna området. Orbitofrontala kortex är markerat med blå färg. Främre cingulum är markerat med gul färg.

inte minskade hade bättre livskvalitet vid en långtidsuppföljning, vilket kan bero på att stimulering av nAC minskade de depressiva symptomen hos patienterna [28]. Dessutom kunde patienterna tillgoda göra sig KBT bättre efteråt [29]. Subalamiska kärnan (nucleus subthalamicus, STN) är en struktur i basala ganglierna som är viktig för reglering av motorik, kognition och emotion [23, 30]. DBS i dorsolaterala delen av STN visar bäst effekt vid Parkinsons sjukdom avseende motoriska symptom, medan DBS i den limbiska delen av STN, alltså den frontomediala delen, kan minska tvångssymtom [31]. 9 av 17 patienter svarade på behandlingen i en dubbelblindad placebokontrollerad studie från 2008 [24, 32]. Det finns inga studier som har jämfört effekten av DBS i olika områden.

Elektrisk stimulering av målområdena för DBS vid tvångssyndrom i djupa delar av hjärnan påverkar blodflöde och metabolism i frontala kortikala områden som OFC och aCC [33, 34]. Det finns således stöd för att den elektriska stimuleringen påverkar funktionen i berörda hjärnområden inom den limbiska CSTC-kretsen [35].

Komplikationsrisker

Möjliga komplikationer kan delas in i stimuleringsrelaterade, tekniska och kirurgiska [36]. Stimuleringsrelaterade biverkningar är övergående eller kan åtgärdas genom att ändra stimuleringsparametrarna. Exempel på sådana biverkningar är hypomani, ångest och lindrig minnesstörning [24]. Tekniska komplikationer kan vara kabelbrott och elektroder som flyttar sig, vilket kräver justering eller reoperation [37]. Frukade komplikationer vid neurokirurgiska ingrepp är blödningar och infektioner. Risken för blödning vid DBS-implantation är ca 0,9 procent, varav hälften av blödningarna är asymtomatiska; infektionsrisken varierar mellan kliniker och är i genomsnitt 3,2 procent [38, 39]. De flesta infektioner är ytliga sårinfektioner och kan behandlas framgångsrikt med antibiotika,



Figur 2. Koronal (till vänster) och axial (till höger) magnetresonansbild på elektroder inopererade i hjärnan. Elektroden är placerade i främre delen av capsula interna på indikationen svårt terapiresistent tvångssyndrom.

men i vissa sällsynta fall av djupare infektioner behöver implantat avlägsnas.

Etiska överväganden

Forskare och kliniker inom psykiatri och neurokirurgi över hela världen har enats om etiska riktlinjer för DBS-behandling vid svåra psykiatriska tillstånd [40]. Detta är av stor vikt med tanke på psykokirurgins tidigare historia [41]. För patienter med svårt terapiresistent tvångssyndrom finns i dagsläget ingen ytterligare hjälp att få med konventionella metoder. Samtidigt har DBS utvecklats till en säker behandling som kan utföras med hög precision. Forskningsresultaten pekar mot att behandlingens vinster överväger riskerna, även om erfarenheten och därmed evidensläget är under uppbyggnad [36]. Tvångssyndrom är en av de mest funktionsnedsättande psykiatriska diagnoserna enligt WHO och det innebär, utöver lidandet, betydande samhällsekonomiska kostnader att inte behandla patienter där andra behandlingsalternativ uttömts [42, 43]. I USA har DBS vid svårt terapiresistent tvångssyndrom godkänts av FDA (Food and Drug Administration) som »humanitarian device exemption«,

och metoden har dessutom fått CE-märkning i Europa [44]. I Nederländerna är DBS godkänd som klinisk indikation för behandling av tvångssyndrom.

DISKUSSION

Tvångssyndrom är en hjärnsjukdom med väl karakteriserade symtom. Den drabbar unga människor i arbetsför ålder och medför ett påtagligt lidande för både patient och familj samt en ökad risk för sekundär depression [45]. För patienter med svårt terapiresistent tvångssyndrom kan DBS erbjudas. Hittills har ca 120 patienter över hela världen genomgått DBS-operation för tvångssyndrom [36]. Mer än hälften av dessa patienter har fått en signifikant minskning av sina symtom. Resultaten är sammantaget positiva, men antalet patienter som erbjudits denna behandling är relativt litet om man jämför med antalet patienter som fått DBS för motoriska sjukdomar, där mer än 120 000 patienter opererats. En viktig orsak till skillnaden är svårigheter med rekrytering av patienter, delvis på grund av en försiktighet inom den psykiatriska vården och i samhället beträffande kirurgiska ingrepp inom psykiatri. Därför är det viktigt att professionen och allmänheten informeras om var forskningen står i dag och att samarbetet mellan psykiatri och neurokirurgi utvecklas avseende handläggningen av patienter med svårt terapiresistent tvångssyndrom.

Det pågår just nu flera multicenterstudier runt om i världen som utvärderar de mest lovande målområdena för DBS vid tvångssyndrom. Satsningar och samarbeten nationellt och internationellt är en förutsättning för en snabbare utveckling av kunskapsläget kring DBS för tvångssyndrom – en ännu inte helt kartlagd men lovande behandling för många patienter som i nuläget saknar hopp om att få leva ett vanligt liv. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Gastón Schechtman och Diana Djurfeldt deltar i två internationella multicenterstudier finansierade av Medtronic respektive Boston Scientific.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DXMM

SUMMARY

Obsessive-compulsive disorder (OCD), characterized by repetitive intrusive thoughts and ritualized behaviors, is a highly debilitating disorder with an estimated lifetime prevalence of about 2 %. Approximately 10 % of these patients have severe symptoms despite having received all available treatments, thus considered treatment refractory. Deep brain stimulation (DBS), a reversible, safe and adaptive method widely used for movement disorders, enables specific targeting of deep brain structures of relevance in OCD. About 60% of the patients with treatment refractory OCD show ameliorated symptoms and improved quality of life with DBS. Taking ethical aspects into consideration DBS is a viable option for patients with treatment refractory OCD though further studies are needed to fully understand and individualize this treatment.

REFERENSER

1. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2002;360:397-405.
2. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, et al. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15:53-63.
3. Torres AR, Hoff NT, Padovani CR, et al. Dimensional analysis of burden in family caregivers of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66:432-41.
4. Grover S, Dutt A. Perceived burden and quality of life of caregivers in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66:416-22.
5. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999;354:1526.
6. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
7. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-11.
8. Abramowitz JS. The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry*. 2006;51:407-16.
9. National Collaborating Centre for Mental Health. NICE National clinical practice guideline No 31. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Leicester: British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists; 2006. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg31/evidence/full-guideline-194883373>
10. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11:622-32.
11. Skoog G, Skoog I A. 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:121-7.
12. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29:553-84, xi.
13. Seibell PJ, Hollander E. Management of obsessive-compulsive disorder. *F1000prime Rep*. 2014;6:68.
14. Larson PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics*. 2014;11:465-74.
15. Welter ML, Burbaud P, Fernandez-Vidal S, et al. French Stimulation dans Trouble Obsessionnel Compulsif (STOC) Study Group. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry*. 2011;1:e5.
16. Draganski B, Kherif F, Kloppel S, et al. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human basal ganglia. *J Neurosci*. 2008;28:7143-52.
17. Burguière E, Monteiro P, Mallet L, et al. Striatal circuits, habits, and implications for obsessive-compulsive disorder. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:59-65.
18. Posner J, Marsh R, Maia TV, et al. Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:2852-60.
19. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:691-702.
20. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*. 2008;321:421-2.
21. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000;4:215-22.
22. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*. 2003;26:317-30.
23. Gillan CM, Pappmeyer M, Morein-Zamir S, et al. Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168:718-26.
24. Kiseley S, Hall K, Siskind D, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44:3533-42.
25. Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One*. 2015;10:e0133591.
26. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010;15:64-79.
27. Denys D, Mantione M, Figue M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:1061-8.
28. Ooms P, Mantione M, Figue M, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorders: long-term analysis of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:153-8.
29. Mantione M, Nieman DH, Figue M, et al. Cognitive-behavioural therapy augments the effects of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2014;44:3515-22.
30. Accolla EA, Dukart J, Helms G, et al. Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:5083-92.
31. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*. 2002;360:1302-4.
32. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008;359:2121-34.
33. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, et al. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg*. 2006;104:558-65.
34. Le Jeune F, Verin M, N'Diaye K, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2010;68:1016-22.
35. Figue M, Luigjes J, Smolders R, et al. Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive-compulsive disorder. *Nat Neurosci*. 2013;16:386-7.
36. Saleh C, Fontaine D. Deep brain stimulation for psychiatric diseases: what are the risks? *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17:33.
37. Blomstedt P, Hariz MI. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir*. 2005;147:1061-4; discussion 1064.
38. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, et al. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg*. 2012;116:84-94.
39. Jourdain VA, Schechtman G. Health economics and surgical treatment for Parkinson's disease in a world perspective: results from an international survey. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92:71-9.
40. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1003-8.
41. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. 2010;29:E1.
42. Hankin CS, Koran L, Sheehan DV, et al. Patients with obsessive-compulsive disorder vs depression have comparable health care costs: a retrospective claims analysis of Florida Medicaid enrollees. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23:285-96.
43. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96.
44. Youngerman BE, Chan AK, Mikell CB, et al. A decade of emerging indications: deep brain stimulation in the United States. *J Neurosurg*. 2016;1-11.
45. Fontenelle LF, Hasler G. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1-15.