

Tabelle: Studienlage: Repetitive niedrigfrequente transcraniale Magnetstimulation bilateral und simultan über der supplementären Motorarea (SMA) versus Scheinstimulation zusätzlich zu Pharmakotherapie bei Patienten mit pharmakotherapieresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Arumugham et al. (2018) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Indien	Randomeisierte kontrollierte Studie	TN randomisiert, n=40	<p>Arm 1: rTMS (100% RMT, 1Hz, 1200 Stimuli tgl., einmal pro Tag, 6 Tage pro Woche bilateral über SMA) PLUS weiterlaufende Pharmakotherapie für 3 Wochen</p> <p>Randomisiert hinsichtlich Behandlung, n=20 Von der Analyse ausgeschlossen, n=1 Analysiert n=19 Drop-outs vor Abschluss, n=1</p> <p>Arm 2: Scheinstimulation PLUS weiterlaufende Pharmakotherapie für 3 Wochen Randomisiert für die Behandlung, n=20 Von der Analyse ausgeschlossen, n=3 Analysiert=17 Drop-outs vor Abschluss, n=1</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Werte: Analysen mit Messwiederholung zeigten, dass es einen signifikanten Effekt der Zeit auf die YBOCS Werte gab, aber keine signifikante Gruppe x Zeit Interaktion. Die Effektgröße (partial η^2) für die Interaktion war 0.023. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Prozentreduktion im YBOCS über die 3 Behandlungswochen zwischen aktiven und Scheingruppen (23.54 [20.08] vs 15.24 [24.41], t = 1.12, P = 0.27).</p> <p>Response ($\geq 35\%$ Abnahme im YBOCS Gesamtwert) Sechs Patienten (32%) in der aktiven rTMS Gruppe und 3 (18%) in der scheinstimulierten Gruppe erzielten das Responsekriterium am Behandlungsende; der Unterschied was nicht statistisch signifikant (P = 0.451, Fisher exact test).</p> <p>Sekundäre Outcomes: Clinical Global Impression – Severity Scale (Skala der Symptomschwere): CGI-S Hamilton Anxiety Rating Scale: HAM-A Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D Die sekundären Outcomevariablen einschließlich CGI-S und HAM-A zeigten ähnliche Ergebnisse mit signifikantem Zeiteffekt und nicht-</p>	<p>Randomisierte Studie Geheimhaltung Verblindung Scheinkontrollbedingung 18 rTMS Sitzungen Niedrige Drop-out Rate ITT Analyse Powerkalkulation</p>	<p>Relativ kleine Stichprobe. Untermächtige Studie (initial geplante Größe war 70) Unklar, ob der Bediener des rTMS verblindet gegenüber der Intervention war (Im Text nicht spezifiziert). Scheinstimulation produziert keine normalen Klopfempfindungen wie bei TMS (Risiko der Offenlegung der Verblindung) Keine Beurteilung des Erfolgs der Verblindung. Keine prospektive Beurteilung der Behandlung. Resistenz gegen Pharmako-therapie. Unvollständige Beschreibung der Pharmako-therapieregimes. Die Ergebnisse mögen nicht generalisierbar sein.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>signifikanter Zeit x Gruppe Interaktion. HAM-D Werte zeigten weder einen signifikanten Zeiteffekt noch eine Zeit x Gruppe Interaktion.</p> <p>Adverse Ereignisse (Events): Keine der Patienten hatte irgendwelche schwere adverse Ereignisse, auch keine epileptischen Anfälle. Die am häufigsten berichteten adversen Ereignisse waren im Behandlungsverlauf Kopfweg, Mattigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und aussetzendes Gedächtnis. Die Prävalenz adverser Ereignisse war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (P > 0.05).</p>		<p>Hinweise auf eine hochrefraktäre Gruppe. Kurze Dauer der aktiven Behandlung (20-30 Sitzungen könnten notwendig sein um Effektivität und langfristige Zugewinne in chronisch kranken Patienten zu erzielen). Begrenztes Follow up (12 Wochen) Die Anwendung einer Medikation könnte die Schwelle für rTMS verändert haben, in dem sie Änderungen in der corticalen Erregbarkeit verursacht. Keine Beurteilung von Teilresponse- und Remissions-Raten. Der Gebrauch eines kernspintomographischen Navigators könnte die Ortung des Zieles präzisiert haben. Keine Beurteilung von Händigkeit oder Lateralität. Evaluation von rTMS rein als Add-on.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Keine Evaluation von rTMS allein.
<p>- TN Teilnehmer HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; OFC: Orbitofrontaler Cortex; RMT: Ruhe-Motorschwelle; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Kommentar: Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation bleibt ohne Auswirkungen auf durch Furcht erhöhte Startleresponse bei Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Baas et al. (2014) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Niederlande	Aufbauend auf der randomisierten kontrollierten Studie von Denys et al. (2010) (Randomisierte kontrollierte Studie (Double-Blind) Cross-over design)	TN randomisiert, n=8 DBS, n=4, Scheinstimuliert, n=4	Arm 1 (Intervention) Tiefenhirnstimulation (DBS) der ventralen Capsula interna (nahe der Stria terminalis – BNST) für 2 Wochen, dann Scheinstimulation für 2 Wochen Aufgenommen, n=4 Completer, n=4 Dropouts, n=0 Analysiert, n=4 Arm 2 (Vergleich) Scheinstimulation - zuerst – Tiefenhirnstimulation (DBS) der ventralen Capsula interna, dann Scheinstimulation Aufgenommen, n=4 Completer, n=4 Dropouts, n=0 Analysiert, n=4 Die Studie basiert auf selektierten 8 Patienten von einer umfassenderen Studie zu DBS von Denys et al. (2010)	Abschalten des Stimulators während der Cross-over Phase resultierte in signifikanten Zunahmen der OCD-Symptome verglichen zum Mittel und zur „ON“-Sitzung [Y-BOCS ON 17.3 (SD 10.8), OFF 28.5 (SD=10.9), Unterschied $t(7) = 2.9, p = 0.025$]. Angstsymptomatik [HAMA ON 12.3 (SD=4.7), OFF 24.3 (SD=8.5), Unterschied $t(7) = 5.4, p = 0.001$], und hinsichtlich depressiver Stimmung [HAM-D ON 11.6 (SD=5.5), OFF 23.8 (SD=9.6), Unterschied $t(7) = 5.2, p = 0.001$]. FURCHT-POTENTIERTES STARTLE Die Gesamtanalyse der Startle-Daten zeigte die erwarteten Wirkungen auf Furcht. Mittlere Effekte des Kontextes [Neutraler Kontext; "Schock nach Hinweisreiz" (vorhersagbarer Kontext); und "Schock wann immer" (nicht vorhersagbarer Kontext)] $t [F(2,12) = 9.1; p = 0.004]$ und Hinweisreiz [$F(1,6) = 5.7; p = 0.064$] waren (im Trend) signifikant, wie auch deren Interaktion [$F(2,12) = 7.7; p = 0.007$]. Tiefenhirnstimulation (DBS, ON, OFF) interagierte mit keinem dieser Faktoren [DBS_Kontext $F(2,12) = 0.4, p = 0.681$; DBS_Hinweisreiz $F(2,12) = 0.1, p = 0.722$; DBS_Kontext_Hinweisreiz $F(2,12) = 0.2, p = 0.822$]. Auch – wie schon in der Baseline-Analyse	Randomisierung Cross-over Design Keine Dropouts Post-hoc Analysen mit Bonferroni-Holm Korrekturen für die p-Werte.	Sehr kleine Stichprobe. Teilweise verloren-gegangene Daten. Zum Teil mögliche Konfundierungen mit depressiver Symptomatik, da Depression gegenläufige Effekte auf Furcht-potentierte Startleresponses haben mag als Angst. Anwendung von Elektroschock als Drohrefize statt symptomrelevanter Drohrefize, was sich in unterschiedlicher Reaktivität bei Zwangsstörung auswirken mag.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>gefunden – hatte die Manipulation des DBS-Wechsels nach ON oder OFF keine Auswirkung auf die Startle-Response [$F(1,6) = 0.3, p = 0.596$].</p> <p><u>Einziges Trend-Ergebnis:</u></p> <p>Als einziger Parameter unterschied sich – im Trend – die subjektive Angst zwischen ON und OFF Stimulationsbedingungen (mehr Angst bei OFF) ($F(1,5) = 4.9, p = 0.078$).</p> <p>DBS der ventralen Capsula interna – die mit dem BNST verbunden ist – verbessert klar die Angstsymptomatik von OCD-Patienten (Denys et al., 2010), aber wirkt sich nicht auf kontextbezogene Angst oder andere Startle-Parameter in einem experimentellen Furcht-potenziierten Startle-Paradigma aus.</p>		
<p>- TN: Teilnehmer. OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Scale for Depression. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Hochfrequente (20 Hz) repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über dem linken dorsolateralen präfrontalen Cortex in medikamentöse naiven und SSRI-behandelten Patienten mit Zwangsstörungen

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Badawy et al. (2010) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Ägypten	Teilweise randomisierte kontrollierte Studie	TN randomisiert, n= 40, nicht randomisiert, n=20 3 Gruppen mit jeweils n=20; Gruppe 1: scheinstimuliert, n=20; Gruppe 2: hochfrequent mit 20 Hz stimuliert, n=20; Gruppe 3: hochfrequent mit 20 Hz stimuliert und zusätzlich weitergeführte SSRI-Therapie, n=20.	Arm 1 (Kontrolle) Scheinstimulation für 3 Wochen á 5 Tage Aufgenommen, n=20 Completer, n=20 Dropouts, n=0 Analysiert, n=20 Arm 2 (rTMS) repetitive transkranielle Magnetstimulation mit 20 Hz Aufgenommen, n=20 Completer, n=20 Dropouts, n=0 Analysiert, n=20 Arm 3 (rTMS + Add-on SSRI-Therapie) repetitive transkranielle Magnetstimulation mit 20 Hz + Add-on SSRI-Therapie Aufgenommen, n=20 Completer, n=20 Dropouts, n=0 Analysiert, n=20	Alter der Gruppe von Arm 1, 2, 3: 28.9±5.7, 26±5.582, 27.7±7.83 0.37 Jahre (Mittelwert und Standardabweichung) Krankheitsdauer von Arm 1, 2, 3: 6.3±3.063, 5.8±4.948, 7.4±5.13 0.52 Männer versus Frauen (Arm 1, 2, 3): 7(35%) 13(65%), 10(50%) 10(50%), 12(60%) 8(40%) (nicht signifikant unterschiedlich) Der Unterschied zwischen den 3 Gruppen war signifikant (p=0.006). Ebenso der Unterschied zwischen der Add-on und der scheinstimulierten Gruppe (p=0.001) und auch der zwischen nur rTMS und zusätzlich Add-on Therapie (p=0.05). Nach der letzten Sitzung erbrachte die rTMS im YBOCS eine signifikante Abnahme in der Add-on Gruppe (p=0.001). Vor Behandlung lag der YBOCS-Wert bei 25.85±4.88, danach bei 20.60±4.30. Zwischen den anderen Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied. rTMS erhöhte die motorische Schwelle in beiden behandelten Gruppen. Vor Behandlung lag der Wert in der reinen rTMS-Gruppe bei 71±8.8, danach bei 80.15±8.34 (p=0.002). Bei der Add-on Gruppe erhöhte er	Teilweise Randomisierung Vergleich von 3 Gruppen und einer höheren Patientenzahl	Weniger Details spezifiziert als in anderen Studien, z.B. kein Hinweis auf adverse Ereignisse. Kurze Versuchsdauer. Wenig zur Selektion der Patienten geschrieben. Nur teilweise Randomisierung. Keine exakten Altersangaben, nur Mittelwerte. Kein Follow-up. Keine Geheimhaltung der Randomisierung beschrieben. Keine Verblindung des Anwenders der Spule. Erfolg der Verblindung der Patienten nicht überprüft. Die Art der Scheinstimulation ist nicht beschrieben. Patienten mit chronischer Erkrankung können nicht nur 15, sondern bis zu 30

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					sich von 63.90±8.1 auf 69.50±7.6 Punkte (p=0.03). Adverse Ereignisse: nicht berichtet.		Sitzungen brauchen.
<p>- TN Teilnehmer Adjustiertes (adj.) OR (odds ratio); adjustiertes (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall. rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation (20 Hz); YBOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Kommentar: Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung. Die gegenwärtige Studie ist eine schwache RCT (sie kann zumindest auf 2b (2009)) herabgestuft werden).</p>							

Tabelle: Studienlage: Klinische und elektrophysiologische Ergebnisse tiefer Tiefenhirnstimulation (TMS) über den medialen präfrontalen und anterior cingulären Cortices bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Carmi et al. (2018) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Israel	Randomeisierte kontrollierte Studie (Double- Blind)	TN randomisiert, n= 41 Dauer: aktive Phase-5 Woche Danach Follow-Up: ein Monat	<p>Arm 1 HF (20 Hz) D(deep)rTMS des medialen präfrontalen Cortexes (mPFC) und des anterioren cingulären Cortexes (ACC) 100% des Bein-RMT, HF (20 Hz) Sitzungen bestanden aus 50 Trains von jeweils 2 s Dauer, mit einem Inter-train Intervall von 20 s (2000 Pulse insgesamt), 5 Tage pro Woche für 5 Wochen (25 Behandlungen) Aufgenommen, n=18 Drop-outs, n=2 Completer n=16</p> <p>Vergleich: Arm 2 LF (1 Hz) Deep rTMS des mPFC und des ACC 110% des Bein-RMT Sitzungen, bestehend aus 900 konsekutiven Pulsen pro Sitzung an 5 Tagen pro Woche für 5 Wochen (25 Behandlungen) Aufgenommen, n=8 Completer n=8</p> <p>Vergleich: Arm 3 Scheinspule, Schein-</p>	<p>INTERIMANALYSE: Innerhalb der ersten 5 Behandlungswochen zeigte sich ein fast-signifikante Gruppe x Zeit Wechselwirkung (F8, 80 = 1.81, p < 0.08) und ein fast-signifikanter Prä- versus Post-Effekt für die HF-Gruppe (F1, 20 = 5.38, p = 0.055), nicht aber die LF-Gruppe (F1, 20 = 1.23, p = 0.28) im Vergleich zur scheinstimulierten Gruppe, die dann eliminiert wurde. Da es in der LF-Gruppe keinen Ergebnistrend gab und 2 der 8 Pat. einen höheren YBOCS Wert nach der Behandlung hatten, sowie angesichts der Ressourcenbegrenztheit und der langsam verlaufenden Rekrutierungsrate, wurde der LF Arm weggelassen.</p> <p>16 Teilnehmer der HF Gruppe und 14 der Scheingruppe komplettierten alle Stadien der Studie und wurden in die Endanalyse aufgenommen.</p> <p>ENDANALYSE: Klinische Ergebnisse: Primärer Outcome: Prozentuale Veränderung der YBOCS-Werte. Signifikante Gruppe x Zeit Wechselwirkung (F4, 112 = 7.81, p < 0.001) und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu den Wochen 4 (p < 0.01) und 5 (p < 0.01). Antwortkriterien (30% Abnahme im YBOCS gegenüber Baseline) waren weit höher in der</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Erfolgsbeurteilung der Verblindung</p> <p>25 Behandlungen</p> <p>Provokationsaufgabe</p> <p>Scheinbedingung</p>	<p>Relativ kleine Gruppe</p> <p>Multiple Bias-Quellen</p> <p>Substantiell weniger Pat. in die LF Gruppe aufgenommen n=8 (Completer, n=8) als in die HF Gruppe Aufgenommen n=19 (Completer, n=16)</p> <p>Keine ITT Analyse</p> <p>Selektives Outcome Berichten</p> <p>Hohe Verlustraten im Follow-up der HF und LF rTMS 1 Woche und 1 Monat nach Beenden der Behandlung (berichtet im Supplementary material) (zu Woche 1, Scheingruppe, 7%, LF 21%, HF35% und nach 1 Monat Scheingruppe 35%,</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>DTMS des mPFC und des ACC 5 Tage pro Woche für 5 Wochen (25 Behandlungen) Aufgenommen, n=15 Drop-out, n=1 Completer=14</p> <p>Vor jeder Sitzung wurde vom Bediener der Spule eine Provokation angewandt. Für jeden Pat. wurden bei der ersten Besprechung von einem Kliniker Provokationen ausgewählt. Diese Provokationen wurden gewählt, um einen Selbstberichtswert zwischen 4 und 7 auf einer von 1 bis 10 reichenden Visuellen Analog Skala (VAS) zu erzielen. Diese Provokationen wurden in die Fallberichte (case report forms; CRFs) aufgenommen.</p>	<p>HF-Gruppe (7 Patienten = 43,75%) gegenüber einem (=7.14%) in der scheinstimulierten Gruppe nach 5 Wochen Behandlung. Bei 35% Reduktions-Kriterium waren es immer noch 5 Patienten (29,42%) in der HF-Gruppe gegenüber einem (7.14%) in der Scheingruppe. Nach 1 Monat Follow-up verlor sich die Signifikanz.</p> <p>Im CGI-I (Clinical Global Impressions of Improvements) Wert erreichten 11 Teilnehmer (64,7%) – im Vergleich zu einem in der Scheingruppe (7,1%) die Antwortkriterien nach 5 Wochen Behandlung ($c2 = 11.80, p < 0.001$).</p> <p><u>EEG und Stroop:</u></p> <p>In der EEG-Analyse während des Stroop-Tests korrelierte die Symptomschwere mit der Behandlung bei der HF Gruppe ($r = 0.63, p < 0.01$), nicht aber bei der Scheingruppe ($r = 0.63, p < 0.01$).</p> <p>Adverse Ereignisse (AEs): Es gab keine schweren Adversen Ereignisse (AEs); die Behandlung wurde von den meisten Teilnehmern gut toleriert.</p> <p>AEs waren primär Kopfschmerzen und Müdigkeit (3 Patienten in Gruppe HF, einer in der scheinstimulierten Gruppe)</p>		<p>LF 50%, HF 43%.</p> <p>Unterschiede in der Anzahl zugefügter Pulse.</p> <p>Idiosynkratische Wahl des Responsekriteriums, das sich auf den Y-BOCS bezog: 30%</p> <p>Sponsor-Bias</p> <p>Anatomische Koordinaten wurden für die rTMS Applikation benutzt (statt eines kernspintomographisch basierten Neuronavigationssystemes).</p>
<p>TN: Teilnehmer; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Scale for Depression; RMT: Resting Motor Threshold (Ruhe-motorischer Schwellenwert); HF = High Frequency; LF: Low Frequency; Pat.: Patient(en). * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei schwergradiger therapieresistenter Zwangsstörung bei einer Kohorte von 19 Patienten

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Chabardes et al. (2020) *Level 2b (2009) Level 3 (2011)	Frankreich	Follow-up (Außerdem kamen 4 Patienten von der Studie von Mallet al. (2008), weswegen hier auch von einer Erweiterung dieser Studie gesprochen werden kann.).	TN n= 19 (alle mit DBS Chirurgie)	Tiefenhirnstimulation (DBS) des non-motorischen Anteils des Nucleus subthalamicus Aufgenommen, n=19 Completer, n=19 Dropouts, n=0 Analysiert, n=19	Baseline-Werte in YBOCS und GAF waren 33.31 (3.54) und 34.52 (3.89) [hier und im Folgenden jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern]. Nach 6, 12 und 24 Monaten sanken die YBOCS-Werte: nach 6 Monaten: 18.63 (9.42), nach 12 Monaten: 17.38 (10.71), nach 24 Monaten: 15.83 (9.61). Der GAF-Wert verbesserte sich nach 24 Monaten auf 66.47 (27.48). (95% CI 56.7–76.1; Verbesserung um 92%) zum Follow-up nach 24 Monaten (p=0.0003). Kein Patient verschlechterte sich nach Stimulation zwischen Baseline und 24 Monate Follow-up. Nach 24 Monaten 14 von 19 Patienten wurden als Responder gewertet, wobei 5, 5 und 4 Patienten sich um 75%, 50% und mindestens 35% verbesserten. (Als Responder galt, wer sich um mindestens 35% verbesserte.) Adverse Ereignisse (AEs) Die meisten AEs bezogen sich auf Simulation (Hypomanie in 3 Patienten und Angstreaktionen in 3 weiteren). Impulsivität, Reizbarkeit und Enthemmung wurden am häufigsten postoperativ beobachtet. Vier Patienten zeigten kontralaterale Dyskinesie bei Parametererhöhung. Ein Patient zeigte eine durch den Eingriff bedingte Infektion, die behandelt wurde. Zwei Patienten hatten zeitweise Selbstmordideen. Nach Ende der Analysen, d.h. nach 3 und 5 Jahren	Follow-up mit 19 Patienten. Intensive Messungen, auch der AEs.	Mischung weniger älterer (aus erster Studie) und neuer Patienten. Keine Traktographie zur möglichst exakten Elektrodenplatzierung.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					begingen 2 Patienten tatsächlich Selbstmord, die erste wegen Depression (ihr YBOCS war nach 2 Jahren um 90% verbessert), der zweite Patient zeigte keine YBOCS Verbesserung und suchte in einem anderen europäischen Land Selbstmordunterstützung.		

TN: Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall. OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; CGI: Clinical Global Impression; YBOCS: Yale and Brown Obsessive–Compulsive Scale; GAF: Global Assessment Functioning. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörung mittels kathodaler oder anodaler tDCS (transkranieller Gleichspannungsstimulation) über dem prä-SMA (bilateral) zusätzlich zu Medikamentengabe

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
D'Urso et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Italien	Randomisierte kontrollierte Studie Teilweise Cross-over-Design mit Messwiederholung.	<p>Patienten, die nach Einschlusskriterien gescreent wurden, n=155. Patienten, die vor Studienaufnahme ausgeschlossen wurden, n=110. Patienten, die für die Studie geeignet waren zugeordnet (n=45):</p> <p>Patienten, die zufällig zugeordnet wurden (n=12):</p> <p>Arm 1: Behandlung mit 10 Sitzungen anodaler (n = 6) und 10 weiteren Sitzungen kathodaler tDCS (n = 4) [zusätzlich zu diversen Medikamenten] oder</p> <p>Arm 2: Behandlung mit 20 Sitzungen kathodaler tDCS (n = 6) [zusätzlich zu diversen Medikamenten]</p> <p>Arm 1 Drop-out Rate 33,3 % (n = 2) Arm 1 Drop-out wegen adverse events: 0. Arm 1 Completer (n = 4) Arm 1 analysiert (n = 6)</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Medikamenten und 10 x anodaler und 10 x kathodaler tDCS für insgesamt 4 Wochen (10 + 10 Sitzungen)</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Medikamenten und 20 x kathodaler tDCS für insgesamt 4 Wochen (20 Sitzungen)</p> <p>Teilweise Cross-over-Design mit Messwiederholung. 12 OCD Patienten erhielten initial täglich 10 anodale (n= 6) oder kathodale (n= 6) konsekutive 2mA/20 min tDCS Sitzungen, bei denen die aktive Elektrode bilateral über dem prä-SMA appliziert war. 11 der 12 Pat. waren über die Sitzungen weiterhin unterschiedlich mediziert*. Bei Symptomgleichstand oder Symptomverbesserung wurde der Strom für 10 weitere Sitzungen beibehalten. Bei</p>	<p>Primärer Outcome: Drop-out Rate: 2 in Arm 1, 0 in Arm 2.</p> <p>10 (mittleres Alter 37.9, SD = 10.2) der 12 Pat. beendeten die Studie. 2 der initial anodalen Gruppe verließen die Gruppe vor Ende. 2 der verbleibenden 4 Pat. wechselten zu kathodalem Strom wegen Symptomverschlechterung (mittlere YBOCS Zunahme = 3 [8.8%]) und 2 blieben bei anodal (1 verbesserte sich von YBOCS 30 zu 26, einer blieb gleich bei 29).</p> <p>Nach Phase 2 verbesserten sich beide kathodal stimulierten Pat. um 5.5 Punkte [=14.9%]), die beiden anodalen um 2.5 [8.5%] Punkte. Von den 6 kathodal stimulierten, verbesserten sich 5 um im Mittel 4.6 [17.5%] YBOCS Punkte, einer blieb unverändert (27 Punkte). Insgesamt war kathodale Reizung signifikant effektiver als anodale (Koeffizient = -6.67, SE = 1.42, P < .01). Die stärkste und signifikante Reduzierung im YBOCS war bei den Pat. mit kathodaler Stimulation.</p> <p>SDS-Werte nahmen nach anodaler Stimulation zu (M=1.07, SE=1.65), nach kathodaler ab (M=4.2, SE=1). Keine signifikanten Änderungen in der TAP/Aufmerksamkeit.</p> <p>Kaum Nebenwirkungen.</p> <p>Sekundärer Outcome: -</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Universitätsspital</p>	<p>Sehr kleine Stichprobe</p> <p>Cross-over design könnte zu einem Bias am Behandlungsende geführt haben</p> <p>2 Pat., die von anodal nach kathodal wechselten, wurden als Drop-outs eingestuft.</p> <p>Nur prä-SMA wurde getestet, nicht z.B. orbitofrontal oder Kleinhirn.</p> <p>Unzureichende Outcome-Kriterien (Outcome Kriterien stimmen nicht mit den Konsensusrichtlinien von Pallanti (2006) oder Mataix-Cols et al. (2016) überein)</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2: kathodale tDCS Patienten aufgenommen ($n = 6$) Arm 2 Drop-out Rate 0 % ($n = 0$) Arm 2 Drop-out wegen Adverser Ereignisse: 0. Arm 2 Completer ($n = 6$) Arm 2 analysiert ($n = 6$)</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 4 Wochen (= 20 Sitzungen)</p>	<p>Symptomverschlechterung wurde die Polarität für 10 weitere Sitzungen umgekehrt, um einen polaritätsabhängigen Effekt zu testen. Jeder Pat. erhielt deswegen 20 Sitzungen. Die Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) und die Sheehan Disability Scale (SDS) wurden 14-tägig gegeben um Veränderungen in der Symptomschwere zu untersuchen. Nach 10 Sitzungen wurden 50% der Patienten, die initial anodal stimuliert worden waren, nach kathodal umgepolt, während 100% der Pat., die initial kathodal stimuliert worden waren, hiermit fortführen. 36 Beobachtungen wurden angestrebt. * Fluvoxamin, Oxcarbazepin, Clomipramin, Haloperidol, Chlordesmethyl-Diazepam, Amitriptylin, Paroxetin, Clonazepam, Aripiprazol, Lamotrigin, Risperidon, Clozapin,</p>			

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				Sertralin, Levomepromazin, Quetiapin, Mirtazapin.			

* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. tDCS: transkraniale Gleichstromstimulation; Pat.: Patienten; SDS: Sheehan Disability Score; TAP: Test zur Aufmerksamkeitsleistung, prä-SMA: präsupplementäre motorische Area.

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörung mittels EEG-Biofeedbacktherapie zusätzlich zu Sertralin und Kognitiver Verhaltenstherapie Ab Initio

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen																								
Deng et al. (2014) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	VR China	Rando- misierte kon- trollierte Studie (Outpatient + Inpatient)	<p>Patienten, die nach Einschlusskriterien gescreened wurden, n=125.</p> <p>Patienten, die vor Studienaufnahme ausgeschlossen wurden, n=56.</p> <p>Patienten, die zufällig zugeordnet wurden (n=76):</p> <p><u>Arm 1:</u> Behandlung mit EEG-Biofeedbacktherapie + Sertralin + Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) (n = 40) oder <u>Arm 2:</u> Sertralin + CBT (n = 39)</p> <p><u>Arm 1: Behandlung mit EEG-Biofeedbacktherapie + Sertralin + Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) n = 40</u> Drop-out rate 7,5 % (n = 3) Arm 1 Drop-out wegen Adverser Ereignisse (AEs): 0. Completer (n = 37) Arm 1 analysiert (n =</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit EEG-Biofeedbacktherapie 5X/Woche + Sertralin 50-200mg/d + Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) (wöchentlich) für 8 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Sertralin 50-200mg/d + Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) (wöchentlich) für 8 Wochen</p>	<p>Primäre Outcome Maße: Drop-out Rate: gleich zwischen Arm 1 und Arm 2 ($\chi^2 = 0.19$, $p=0.666$).</p> <p>Teilnahme an CBT: gleichartig zwischen Arm 1 und Arm 2 ($t=1.45$, $p=0.149$).</p> <p>Biofeedbacksitzungen: hohe Teilnahme: 24 nahmen an allen 40 Sitzungen teil; 9 an 39, 1 an 38, 1 an 37 und 2 an 36 Sitzungen. Gesamtteilnahme an Biofeedbacksitzungen: 98.5%.</p> <p>YBOCS: Kein Gruppenunterschied zu Woche 0 ($p=0.975$). Kein signifikanter Gesamtunterschied, aber zu Ende der 6. und 8. Woche stärkerer YBOCS Score-Abfall in Arm 1 gegenüber Arm 2 ($p=0.008$ und 0.003):</p> <p>Varianzanalyse mit Messwiederholung (Y-BOCS-Werte):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm 1</th> <th>Arm 2</th> <th>Signifkz.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor Behandlung:</td> <td>25.22</td> <td>25.20</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Ende 2. Woche:</td> <td>23.41</td> <td>23.69</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Ende 4. Woche:</td> <td>18.51</td> <td>19.34</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Ende 6. Woche:</td> <td>14.97</td> <td>16.40</td> <td>$p=0.008$</td> </tr> <tr> <td>Ende 8. Woche:</td> <td>10.78</td> <td>12.00</td> <td>$p=0.003$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Behandlung wurde als erfolgreich gewertet für 32 der 37 (86.5%) Teilnehmer der EG und für 22 der 35 (62.9%) der KG ($\chi^2=5.36$, $p=0.021$).</p>		Arm 1	Arm 2	Signifkz.	Vor Behandlung:	25.22	25.20	n.s.	Ende 2. Woche:	23.41	23.69	n.s.	Ende 4. Woche:	18.51	19.34	n.s.	Ende 6. Woche:	14.97	16.40	$p=0.008$	Ende 8. Woche:	10.78	12.00	$p=0.003$	Randomisierung	<p>1) Keine Beschreibung der Methode von Geheimhaltung der Randomisierung</p> <p>2)Keine Plazebokontrolle der EEG Biofeedbacktherapie.</p> <p>3) Die 2-wöchige Wash-out Periode kann die Symptome verstärkt haben;</p> <p>4) Kleine Stichprobe</p> <p>5) Sowohl In- wie Outpatienten</p> <p>6) Keine Intention-to-treat-Analyse</p> <p>7) Keine chinesischen Normen für die RBANS.</p> <p>8) Unzureichende Outcome-Kriterien (Outcome Kriterien stimmen nicht mit den Konsensrichtlinien von</p>
	Arm 1	Arm 2	Signifkz.																												
Vor Behandlung:	25.22	25.20	n.s.																												
Ende 2. Woche:	23.41	23.69	n.s.																												
Ende 4. Woche:	18.51	19.34	n.s.																												
Ende 6. Woche:	14.97	16.40	$p=0.008$																												
Ende 8. Woche:	10.78	12.00	$p=0.003$																												

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>37)</p> <p>Arm 2 Sertralin + CBT Patienten aufgenommen ($n = 39$) Drop-out rate 10,26 % ($n = 4$) Drop-out wegen AEs: 0. Completer ($n = 35$) Arm 2 analysiert ($n = 35$)</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 8 Wochen</p>		<p>Zu Ende: YBOCS Wert-Veränderungen korrelierten signifikant mit denen des Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) Gesamtwertes in der EG ($r=0.433$, $p=0.007$), aber nicht in der KG ($r=0.17$, $p=0.327$).</p> <p>Sekundärer Outcome: RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</p> <p>RBANS-WERTE (Neuropsychologie);</p> <p>Kurzzeitgedächtnisgedächtnis, visuo-konstruktive Fähigkeiten, Sprache, Aufmerksamkeit, verzögertes Gedächtnis und Gesamtwert unterschieden sich fast alle hochsignifikant ($p<0.001$) zwischen Arm 1 und Arm 2 (zugunsten von Arm 1). Die signifikanten Unterschiede fanden sich als Gruppeneffekt, Effekt der Zeit und Effekt der Interaktion zwischen Gruppe x Zeit.</p>		<p>Pallanti (2006) oder Mataix-Cols et al. (2016) überein</p> <p>9) Die Augmentation von Sertralin ab initio könnte die Ergebnisse konfundiert haben</p> <p>10) Suboptimale Dauer des Sertralin Versuchs</p> <p>11) Keine Gruppe nur mit Sertralin oder nur mit Kognitiver Verhaltenstherapie</p>
<p>*Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. n.s.: nicht signifikant; EG: Experimentalgruppe; KG: Kontrollgruppe.</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation des Nucleus accumbens bei behandlungsresistenter Zwangsstörung**

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Denys et al. (2010) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Niederlande	Open Phase für 8 Monate Nach einer Abnahme des Y-BOCS um 6 Punkte im Mittel wurde Einzel-Kognitive Verhaltenstherapie gegeben (60 Minuten/ Woche für 24 Wochen) Danach Double-Blind randomisierte Phase Cross-over design: 2 x 2 Wochen Aufrechterhaltungsphase („main-	TN gescreened n=100 TN aufgenommen, n=16 (DBS, n=16) 2 Teilnehmer weigerten sich an der randomisierten Phase teilzunehmen Double blind Phase n=14 randomisiert N=16 nahmen dann bis zum Schluss (21 Monate) weiter an der Studie teil.	Arm 1 (Intervention) ON – OFF Tiefenhirnstimulation (DBS) des Nucleus accumbens** für 2 Wochen, dann Scheinstimulation für 2 Wochen Aufgenommen, n=7 Completer, n=7 Dropouts, n=0 Arm 2 (Vergleich) Scheinstimulation - zuerst – Tiefenhirnstimulation (DBS) des Nucleus accumbens** danach Aufgenommen, n=7 Completer, n=7 Dropouts, n=0 Die Studie teilt sich in 3 Abschnitte: (1) Elektrodenimplantation und 8 Monate Stimulation; zusätzlich ab ca. dem 3. Monat Kognitive Verhaltenstherapie. („OPEN PHASE“) (2) Dann 1 Monat	Die Darstellung der Hauptergebnisse und deren Aufteilung in Primäre und Sekundäre Outcomes basiert darauf, dass sich die Studie in 3 Phasen aufteilte und sich über 21 Monate hinzog. Primärer Outcome: Y-BOCS. Patienten wurden als Responder klassifiziert, wenn sie mindestens eine 35%ige Verringerung des Y-BOCS Wertes zeigten. Sekundäre Outcomes: HAM-D, HAM-A, Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS), Sheehan Disability Scale (SDS) Primärer Outcome in der 8 Monate „Open phase“ (DBS + Kognitive Verhaltenstherapie): Mittlere YBOCS Wert-Abnahme um 15.7 (10.8) (95% confidence interval [CI], 9.9-21.5) Punkte (46%) ($P<.001$). <u>Responder</u> : Eine kategorielle Analyse zeigte für 9 Patienten eine mindestens 35% Abnahme im YBOCS (Mittelwert: 23.7 (7.0) Punkte (72%) verglichen mit 5.4 (3.1) (24%) in der Gruppe der Nonresponder. In der <u>Open phase</u> erreichten 6 von 16 Patienten einen Y-BOCS Endwert unter 10 (mittlere Abnahme, 81%), 3 Patienten zwischen 10 und unter 20 (Mittel, 51%), 3 Patienten zwischen 20 und 30 (Mittel, 22%), und 4 über 30 (Mittlere Abnahme, 10%).	Randomisierung Cross-over Design. Sehr lange Beobachtungs- und Behandlungszeiten. Stringentes Outcome-Response Kriterium hinsichtlich des Y-BOCS-Wert: Beurteilung von depressiven und Angstsymptomen, die nicht auf die Zwangsstörung bezogen sind. Disability-Evaluierung. Powerkalkulation. Statistische Analysen. Abschätzung von Carry-over Effekten.	Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung. Die Double-blind Periode war mit 2 Wochen sehr kurz (intendiert waren 3 Monate). Dadurch mögliche Unterschätzung der Stimulations-effekte. Der Verblindungsstatus wurde in der Phase der Scheinstimulation für die meisten Patienten aufgehoben (wg. Hypomanie oder Symptomverschlechterung) Ratingskalen wie die YBOCS reflektieren möglicherweise nicht ausreichend die Symptomverbesserung bei schwer zwangsgestörten Patienten. (Z.B. können maximal 4

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
		tenance“) 12 Monate Gesamtdauer der Studie: 21 Monate		<p>Double-blind Phase mit 2 Wochen DBS ON, 2 Wochen DBS OFF (=Scheinstimulation) und umgekehrt.</p> <p>(3) Dann 12 Monate DBS für alle („Aufrechterhaltungstherapie“)</p> <p>**Während es hier (auch im Titel) heißt, dass der Nucleus accumbens (bilateral) stimuliert wurde, wird in der späteren Studie von Denys et al. (2020) – die auch die hier untersuchten 16 Patienten enthält – darauf abgehoben (auch im Titel der Arbeit), dass der anteriore ventrale der Capsula interna stimuliert wurde (allerdings mit Elektrodenspitze im Nucleus accumbens).</p> <p>Stimulationsparameter: Frequenz: 130 Hz Spannung: bis 5 V (Mittel: 4.3 V)*** Pulsweite: 90 µsec. ***Höhere Spannungen senken</p>	<p>Kein Patient verschlechterte sich unter Stimulierung.</p> <p>Sekundärer Outcome in der 8 Monate „Open phase“ (DBS + Kognitive Verhaltenstherapie):</p> <p>Baseline Werte, Endpunktwerte und mittlere Änderungen in HAM-A, HAM-D, BABS und Sheehan Disability Scale zeigten signifikante Abnahmen in allen Outcome Maßen. Patienten mit egosyntonschen OCD-Symptomen (z.B. Perfektionismus, Symmetrieabhängigkeit, Horten) zeigten eine mittlere Y-BOCS Verminderung um 10%. Diese Patienten waren zur Baseline signifikant höher gewesen im BABS (11.5 vs. 6.5 (P=.04) Punkte.</p> <p>Primärer Outcome in der Double-blind, Scheinstimulations-kontrollierten Phase (DBS 2 Wochen, Schein 2 Wochen) + Kognitive Verhaltenstherapie:</p> <p>2 Patienten weigerten sich, eine Scheinbehandlung zu bekommen, so dass nur 14 Patienten in Phase 2 der Studie Eingang fanden. Diese Phase musste ohnehin von geplanten 3 Monaten heruntergekürzt werden, nachdem die Patienten in der Open phase die Wirkung der Stimulation erkannt hatten.</p> <p>Die mittlere Y-BOCS Wert Differenz zwischen aktiver und Scheinstimulation war 8.8 (9.1) (95% CI, 3.6-14.1) Punkte (P=.003). Nach Korrekturen zu Zeiteffekten ergab sich für die Behandlung eine statistisch</p>		<p>Punkte für eine Zwangssymptombdauer von bis zu 8 Std. vergeben werden, während ein Teil der Patienten 14-16 Stunden täglich unter Zwangssymptomen litt. Deswegen fallen Verminderungen um mehrere Stunden bei derartigen Patienten nicht ins Gewicht).</p> <p>Keine Auswaschphase</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>die Lebensdauer der Batterien, die bei 3.5 V rund 2 Jahre beträgt.</p>	<p>signifikante Reduktion (Mittelwert, 8.3 [2.3] Punkte [25%]) and eine signifikante ($P=.004$) Reduktion im Y-BOCS Gesamtwert. Hinzufügen des Prärandomisierungs-Y-BOCS Wertes als Kovariate wirkte sich nicht auf den Behandlungseffekt aus.</p> <p>Sekundärer Outcome in der Double-blind, Scheinstimulations-kontrollierten Phase (DBS 2 Wochen, Schein 2 Wochen + Kognitive Verhaltenstherapie):</p> <p>Die mittlere Differenz in den HAM-A Werten zwischen aktiver und Schein-stimulation war 12.1 (9.1) (95% CI, 6.8-17.3) ($P<.01$); die mittlere Differenz in den HAM-D Werten war 11.3 (7.2) (95% CI, 7.1-15.5) $P<.01$). <u>Wegen Hypomanie oder abrupter Symptomverschlechterung musste der Verblindungsstatus für alle außer 4 Patienten vorzeitig aufgehoben werden.</u></p> <p>Primärer Outcome in der 12-monatigen Aufrechterhaltungsphase:</p> <p>Alle Maße zeigten gegenüber der Baseline eine Abnahme.</p> <p>Die Y-BOCS Werte während der Studie und am Ende waren signifikant mit den Werten der HAM-A ($p=0.772$) und HAM-D ($p=0.745$) assoziiert ($P=.001$ für beide), was für eine starke Beziehung zwischen der Veränderung im Zwangsverhalten und Symptomen von Angst und Depression spricht.</p> <p>Sekundärer Outcome in der 12-monatigen</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Aufrechterhaltungsphase:</p> <p>Symptome von Angst und Depression halbierten sich zwischen Beginn und Ende der Studie.</p> <p>Adverse Ereignisse (events) (AEs):</p> <p>Es gab eine größere Zahl adverser Ereignisse, von denen die meisten aber nicht Bestand hatten. Die adversen Ereignisse wurden unterteilt in solche bezogen auf (a) die Operation, (b) das Stimulierungsgerät und (c) die Stimulierung.</p> <p>In Gruppe (a) hatte ein Patient eine Wundinfektion an der Einschnittstelle, 4 litten unter Müdigkeit, 7 verspürten Taubheit an der Einschnittstelle, 1 unter Nausea, 2 unter Kopfschmerz und 2 unter einem Anstieg depressiver Symptome. In Gruppe (b) gab es bei 7 Patienten stressbezogene Gefühle bzgl. der Drahtenden und bei dreien das Gefühl von elektrischem Strom um den Neurostimulator herum, oder den Neurostimulator in der Brust zu spüren (dieses Gefühl bestand im Gegensatz zu den anderen oben genannten permanent). In Gruppe (c) gab es 20 unterschiedliche Symptome, am häufigsten transiente hypomane Symptome (8 Patienten) und permanente Libidozunahme (7 Patienten) sowie leichte Vergesslichkeit (5 Patienten). Wortfindungsprobleme traten bei 3 Patienten auf.</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
<p>TN Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall. OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; BABS: Brown Assessment of Beliefs Scale; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Scale for Depression; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; OCD: Zwangsstörung. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation der Capsula interna bei Zwangsstörung bei einer Kohorte von 70 Patienten**

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Denys et al. (2020) *Level 2b (2009) Level 3 (2011)	Niederlande	Follow-up (einmal der 16 Patienten von Denys et al. (2010), zum anderen von zusätzlichen 54 Patienten mit DBS Chirurgie).	TN n= 70 (alle mit DBS Chirurgie) Aufgenommen, n=70 Completer, n=70 Dropouts, n=0 Analysiert, n=70	Bilaterale Tiefenhirnstimulation (DBS) der ventralen Capsula interna (nahe der Striae terminalis – BNST)** (zusätzlich Kognitive Verhaltenstherapie bei 57 der 70 Patienten) Normale Stimulationsparameter: Spannung 3.0 V Pulseweite, 90 µs Frequenz, 130 Hz **Es ist anzumerken, dass es in der ersten Publikation (Denys et al., 2010) heißt, dass die Stimulation im Nucleus accumbens erfolgte, während hier auf die ventrale anteriore Capsula interna abgehoben wird. In ihrer Figure 1 wird aber erwähnt, dass die Elektroden spitzen den Nucleus accumbens erreichten.	Primäre Outcomes: Baseline-Werte in der YBOCS und HAMD waren 34 (SD=3) und 21 (SD=6). Komorbiditäten vor allem depressiver Störungen (43%) und Zwangsstörungen (10%). 86% der Patienten erhielten zur Baselinemessung Pharmakotherapie. Die 12 Monate DBS ließen die Y-BOCS Werte um 13,5 Punkte (40% Reduktion) sinken. Es gab eine signifikante Wirkung der Stimulation auf die Y-BOCS -Werte (b=29.54, 95% CI=211.98, 27.11, p<,0.001), ebenso wie der Zeit auf die Y-BOCS Werte (b=20.34, 95% CI=20.57, 20.11, p=0.004). Monaten DBS wurden 36 Patienten als Responder klassifiziert (52%) mit mittlerer Abnahme der Y-BOCS-Werte um 20,9 Punkte (62%). 12 Patienten waren partielle Responder (17%) mit mittlerer Y-BOCS-Abnahme um 9,9 Punkte (29%) und 22 Patienten waren Nicht-Responder (31%) (3,3 Punkte Abnahme). Sekundäre Outcomes: Zwischen Baseline und den 12 Monaten Follow-up nahm der HAM-A um 13,4 Punkte (SD=9.7) (55%; Cohen's d=1.4) ab und der mittlere HAM-D Wert sank um 11,2 Punkte	Follow-up mit 70 Patienten. Intensive Messungen, auch der AEs.	Weitgefasste Inklusionskriterien Schwere Komorbiditäten Mischung der 16 alten (randomisierten) mit den 54 neuen Patienten. Keine exakte Abschätzbarkeit der Placebowirkungen. Keine Traktographie zur möglichst exakten Elektrodenplatzierung.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>(SD=8.8) (54%; Cohen's d=1.3). Stimulation wirkte sich auf die HAM-A (b=212.94, 95% CI=215.27, 210.61, p,0.001) und HAM-D (b=29.23, 95% CI=211.13, 27.33, p,0.001). Werte aus.</p> <p>Adverse Ereignisse (AEs) Stimulationsbezogene AEs waren transiente hypomane Symptome (39%), einschließlich Ruhelosigkeit (33%), Agitation (30%; 3% permanent), Impulsivität (19%), und Schlafstörungen (46%; 7% permanent). Weitere AEs waren Kopfweg (36%), Schmerzen um die Bohrlöcher (17%), Fühlen des Pulsgenerators in der Brust (16%), Ziehen der Kabel (30%) und Parästhesie (20%).</p>		
<p>TN: Teilnehmer; 95% (CI): Konfidenzintervall; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Scale for Depression. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Repetitive Transkraniale Magnetstimulation über rechtem dorsolateralem präfrontalem Cortex für die Behandlung von OCD – zusätzlich zu weiterlaufender medikamentöser Behandlung (SSRI oder TZA) oder keiner medikamentösen Behandlung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Elbeh et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Ägypten	Randomeisierte kontrollierte Studie	TN randomisiert (n=45) (TN ausgewertet: n=60; TN ausgeschlossen: n=15)	Arm 1 Real 1 Hz rTMS über rechtem dorsolateralem präfrontalem Cortex TN randomisiert, n=15 TN, die behandelt wurden, n=15 Completer, n=15 Analysiert, n=15 TN, die aufhörten oder ausfielen, n=0 (0,00%) Arm 2 Real 10 Hz rTMS über rechtem dorsolateralem präfrontalem Cortex TN randomisiert, n=15 TN die behandelt wurden, n=15 Completer, n=15 Analysiert, n=15 TN die aufhörten oder ausfielen wurden, n=0 (0,00%) Arm 3 scheinbehandelte Gruppe	Primäre Outcomes: Veränderung im Y-BOCS Wert 3 Monate nach Behandlungsende. In Gruppe 1 (Arm 1, 1Hz rTMS) zeigte sich eine hochsignifikante Abnahme im YBOCS Wert nach Sitzungsende (= nach 14 Tagen) und diese Verbesserung erhielt sich über 3 Monate. In Gruppe 2 (Arm 2, 10 Hz rTMS) gab es nach Sitzungsende eine signifikante Verbesserung (P=0.004), die sich nach 3 Monaten aber nicht mehr nachweisen ließ (P=0.174). In der scheinbehandelten Gruppe veränderten sich die Y-BOCS Werte nicht (Gruppe 3 oder Arm 3), weder zu Sitzungsende noch nach 3 Monaten. Sekundäre Outcomes: HAM-A In Gruppe 1 (Arm 1, 1 HZ rTMS) ergab sich eine hochsignifikante Abnahme im HAM-A Wert nach Sitzungsende und diese Verbesserung erhielt sich über die nächsten 3 Monate (P<0.01). In Gruppe 2 (Arm 2) zeigte sich eine signifikante Verbesserung nach Sitzungsende (P=0.002), die aber nicht über 3 Monate bestehen blieb (P=0.196). In den Y-BOCS Werten zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in der scheinbehandelten Gruppe, weder nach Sitzungsende noch nach 3 Monaten.	Randomisierung. Akademische Institution. TMS mit 10 Sitzungen (5 Sitzungen sind gewöhnlich mindestens erforderlich, um Plastizität zu erreichen und Symptome langfristig zu verbessern) Detaillierte Beschreibung der TMS Parameter. Keine Dropouts oder Ausfälle 3 Monate post session im Follow-up	Unvollständige Beschreibung der Geheimhaltungsprozedur (allocation concealment); Einschlusskriterien unvollständig unbeschrieben. Keine Beschreibung der Ausschlusskriterien im Text; Erfolg der Verblindung nicht beurteilt; kleine Stichprobe; begrenztes Follow-up (3 Monate.) Response- und Remissionsraten nicht beschrieben. Keine Beurteilung der depressiven Symptomatik. Keine Beschreibung der Antidepressiva, deren Dosierung und deren Behandlungsdauer.

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>TN randomisiert, n=15 TN die behandelt wurden, n=15 Completer, n=15 Analysiert, n=15 TN die aufhörten oder ausfielen, n=0 (0,00%)</p> <p>Gesamte Behandlungsdauer: 2 Wochen mit 5 Sitzungen pro Woche. Alle Gruppen erhielten pro Sitzung 2000 Pulse.</p>	<p>CGI-S</p> <p>Es zeigte sich eine signifikante Veränderung in Gruppe 1 (Arm 1 1 Hz), nicht aber in den anderen beiden Gruppen. Es gab eine signifikant größere prozentuale Veränderung (pre-3 Monate Follow up/ pre x100) in Gruppe 1 (Arm 1) im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.</p> <p>Adverse Ereignisse:</p> <p>Alle Patienten tolerierten die rTMS gut. Zwei Patienten aus den aktiven Stimulationsgruppen hatten transienten Kopfschmerzen.</p>		

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale, CGI-S: Clinical Global Impression-Severity Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.

Tabelle: Studienlage: Repetitive niedrigfrequente transkraniale Magnetstimulation bilateral und gleichzeitig über der präsupplementären motorischen Area (pre-SMA) appliziert versus Scheinstimulation mit oder ohne weitergeführte Pharmakotherapie bei Patienten mit pharmakotherapieresistanter Zwangsstörung (OCD)

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Gomes et al. (2012) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Brasilien	Randomeisierte kontrollierte Studie	TN randomisiert, n=22	<p>Arm 1 rTMS (pre-SMA, bilateral und simultan, 1-Hz, 20-Minuten Blöcke (1200 Pulse/Tag) bei 100% des RMT, einmal täglich, 5 Tage pro Woche für 2 Wochen) plus oder minus Pharmakotherapie Randomisiert n=12 Abgeschlossen, n=12</p> <p>Arm 2 Scheinstimulation plus oder minus Pharmakotherapie, einmal täglich, 5 Tage pro Woche für 2 Wochen Randomisiert, n=10 Abgeschlossen, n=10 Aktive Phase 2 Wochen Gesamtdauer, 14 Wochen</p>	<p>Ergebnisse nach 2 Wochen Primäre Outcomes: Y-BOCS Aktive und scheinstimulierte Gruppe unterschieden sich nicht signifikant in den Baseline klinischen Ratings. ANOVA des YBOCS Gesamtwerts zeigte einen nichtsignifikanten Gruppeneffekt (F[1, 19.4]=3.16 ; p=0.091), einen hoch signifikanten Effekt der Zeit (F[2, 18.4]=28.2; p<0.0001), und eine signifikante Zeit x Gruppe Interaktion (F[2, 18.4]=20.6; p <0.0001). Für den YBOCS ergab eine ANOVA mit Messwiederholung einen signifikanten Haupteffekt von Zeit X Behandlung zum Zeitpunkt 2 Wochen (F[1, 20]=8.8; p=0.0076). Im Schnitt hatten Patienten der aktiven Gruppe eine Verminderung um 15.3 (SD: 2.4) Punkte im Y-BOCS (t[20]=-8.5; p<0.0001), und die scheinstimulierte Gruppe um 5.3 (SD: 2.6) Punkte (t[20] = -0.9; ns) innerhalb von 2 Wochen.</p> <p>Sekundäre Outcomes: Y-BOCS–Self- Rating (Y-BOCS–SR), Response (≥25% Y-BOCS Verminderung) Hamilton Rating Scale für Depression, 24-item (Ham-D–24) Hamilton Rating Scale für Angst, 14-item (Ham-A–14), Beck Depression Inventory–II (BDI–II), Beck Anxiety Inventory (BAI), Und CGI–Severity (CGI–S).</p>	Randomisierung 10 Sitzungen rTMs 14 Wochen Follow -up. Striktere Definition von Pharmakotherapie-resistenter OCD	Kleine Teilnehmerzahl. Keine Beschreibung der Zuordnungsverschleierung zur Randomisierung. DerTMS-Bediener war nicht blind hinsichtlich der Intervention. Keine ideale Schein-Bedingung (keine Generierung einer Tipp- oder Klopfempfindung auf der Kopfhaut) Keine Bewertung des Erfolgs der Verblindung Keine prospektive Beurteilung der Behandlungsresistenz gegenüber Pharmako-therapie. Die Ergebnisse können nicht unbedingt generalisiert werden. Verdacht auf eine hochgradig refraktäre Gruppe. Kurze Dauer der aktiven Behandlung (20-30 Sitzungen könnten notwendig

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Für Angst (Ham-A-14 and BAI) ANOVA mit Messwiederholung erbrachte einen signifikanten Haupteffekt der Zeit X Gruppe Interaktion nach 2 Wochen ($t[20] = -5.1$; $p=0.026$ und $t[38.1] = -2.2$, $p=0.029$). Im Durchschnitt hatten Patienten in der aktiven Gruppe eine Verminderung um 19.6 (SD: 2.9) Punkten in der Ham-A-14 ($t[38] = -6.6$; $p,0.0001$) und die scheinstimulierte Gruppe um 9.5 (SD: 3.2) Punkte ($t[38] = -2.91$; $p=0.006$) innerhalb von 2 Wochen. Für Depression (Ham-D-24), ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen innerhalb von 2 Wochen ($t[38.1] = -1.19$; ns).</p> <p>Für CGI-S, erbrachte eine ANOVA mit Messwiederholung einen hochsignifikanten Haupteffekt von Zeit x Behandlung nach 2 Wochen ($t[38.2] = -5.0$; $p<0.0001$).</p> <p>Die Analyse der 22 Completer zeigte nach 2 Wochen eine Antwortrate (Y-BOCS) von 42% bei aktiver und von 12.% bei Schein-rTMS ($p<0.001$).</p> <p>Ergebnisse nach 14 Wochen Primäre Outcomes: Eine ANOVA Analyse des Y-BOCS Gesamtwerts über die Zeit (3 Beobachtungen: Baseline, nach rTMS Behandlung und 14 Wochen nach Ende der rTMS Behandlung erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen aktiver und Scheinstimulation bis Woche 14 nach Ende der rTMS ($t[18.5] = -5.5$; $p<0.0001$).</p> <p>Im Durchschnitt hatten Patienten der aktiven Gruppe eine Verminderung um 12.7 (SD: 2.4) Punkte im Y-BOCS ($t[18.4] = -8.6$; 18.4; $p,0.0001$) und um 2.0 (SD: 2.7) Punkte in der</p>		<p>sein, um effektiv zu sein und langzeitige Verbesserungen in chronisch kranken Patienten zu erzielen) Der Gebrauch von Medikation könnte die Schwelle für rTMS beeinflusst haben, indem es Veränderungen in der corticalen Erregbarkeit bedingt. Hoher Prozentsatz begleitender Benzodiazepin-nutzung. Hoher Prozentsatz an Depression Keine Beurteilung von "full response Raten" und Remissionsraten Keine Anwendung eines Kernspin-Navigators</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>scheinstimulierten Gruppe ($t[18.5] = -0.4$; ns) nach 14 Wochen.</p> <p>Sekundäre Outcomes: Für Angst (Ham-A-14) gab es keinen signifikanten -Unterschied zwischen den Gruppen nach 14 Wochen ($t[38.3] = -1.1$; ns). Für Depression (Ham-D-24) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nach 14 Wochen ($t[38.3] = -0.4$; NS) Für CGI-S erbrachte eine ANOVA mit Messwiederholung einen hochsignifikanten Haupteffekt von Zeit x Behandlung nach 14 Wochen ($t[18.5] = -4.5$; $p < 0.0001$). Im Durchschnitt hatten Patienten in der aktiven Gruppe eine Reduktion um 2.75 (SD: 0.37) Punkten in der CGI-S ($t[38.5] = -7.39$; $p < 0.0001$) und 0.25 in der scheinstimulierten Gruppe (SD: 0.41) ($t[38.6] = -0.61$; NS) nach 14 Wochen. Nach 14 Wochen war die Antwortrate (Y-BOCS) in denselben 22 Completern 35% mit aktiver und 6.02% mit Schein-rTMS ($p < 0.001$).</p> <p>Zeit x Gruppe Interaktion im Y-BOCS und YBOCS- SR blieb signifikant nach Kontrolle für Baseline Ham-D-24 ($t[18.3] = -5.4$; $p < 0.0001$). Veränderungen hinsichtlich Depression korrelierten nicht mit YBOCS Veränderungen von der Baseline ($r = 0.30$). Korrelationen waren signifikant zwischen OCD Symptomen und Angst ($r = 0.50$; $p = 0.024$) und zwischen Y-BOCS und Clinical Global Improvement (CGI-S; $r = 0.7$; $p = 0.0001$)</p> <p>Adverse Ereignisse/Events:</p>		

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Die hauptsächlichen Nebenwirkungen waren Kopfweh (n=3) und lokaler Kopfhautschmerz (n=2).		
<p>TN Teilnehmer; RMT: Resting Motor Threshold, Y-BOCS: Yale-Brown Obsessions Compulsions Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation (DBS) über der ventralen Kapsel/ dem ventralen Striatum (VC/VS) bei Patienten mit schwergradigen und behandlungsresistenten Zwangsstörungen

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Goodman et al. (2010) *Level 2b (2009) Level 3 (2011)	USA	Teilweise randomisierte kontrollierte Studie Um den Bias zu mildern, wurden die Patienten randomisiert (nach einer einmonatigen post-chirurgischen Stabilisationsperiode gab es aktive oder Scheinstimulation in einer doppelblinden Form)	TN randomisiert, n= 6, davon 3 ab dem 2. Monat nach Implantation für 12 Monate stimuliert, 3 ab dem 3. Monat nach Implantation ebenfalls für 12 Monate stimuliert. Zusätzlich weitergeführte, nicht näher spezifizierte Medikation, n=6.	Arm 1 (DBS) ab dem 2. Monat nach Implantation für 1 Jahr Aufgenommen, n=3 Completer, n=3 Dropouts, n=0 Analysiert, n=3 Arm 2 (1-monatige Kontrolle Scheinstimulation) DBS ab dem 3. Monat nach Implantation für 1 Jahr. Aufgenommen, n=3 Completer, n=3 Dropouts, n=0 Analysiert, n=3	DBS Drahtlokation: Einzelner Drahtkontakt ("monopolar setting") für die ersten 6 Monate. Danach multiple Stimulation In den 3 Nonrespondern, von denen einer daraufhin eine starke Symptombesserung zeigte. Scheinstimulation: keine Verbesserungen Primärer Outcome: Signifikante Abnahmen in den Y-BOCS-Werten über die Zeit [F(12,55) = 2.02, p = .0392; hierbei Abnahme um 15.67 ± 11.60 Punkte nach 12 Monaten Aktivierung]. 4 (67%) der 6 Patienten erreichten die Kriterien eines Responderstatus (Y-BOCS ≥35% Veränderung von der Baseline und Y-BOCS von 16 Punkten) nach 12 Monaten DBS. Drei der 4 Responder erreichten diese Kriterien Monaten nach 2-3 Monaten aktiver DBS. Der übriggebliebene Responder zeigte erst nach Aktivierung des zweiten monopolaren Kontakts 8 Monaten und höherer Spannung eine Abnahme, die zu Monat 10 sich von 33 auf 10 YBOCS-Werte gesenkt hatte und so bestehen blieb. Sekundärer Outcome: Hamilton Rating Scale für Depression nahm für die Gesamtgruppe signifikant über die 12 Monate DBS ab [F(12,50) = 2.22, p = .0249]. POMS-V (vigor/Stärke-Aktivität) nahm zu und POMS-F (Fatigue - Inertia) nahm über die Zeit signifikant ab [F(7,20) = 4.21, p = .0053; F(7,20) = 3.08, p = .0228]. Der SF-36-V (Vitalität) Wert nahm signifikant zu [F(9,22) = 3.50, p = .0079].	Randomisierung zu Anfang Umfassende Dokumentation, auch neuropsychologisch. Detailgenauigkeit Lange Versuchsdauer Akademische Institution Stringentes Response-Kriterium Stringentes Kriterium fuer Die Definition der behandlungsgesistenten Zwangsstörungen	Kleine Patientenzahl. Keine eigentliche (durchgängige) Kontrollgruppe. Relativ kurze (60-Tage) Double-blind Periode mit Vergleich zwischen aktiver und Scheinstimulation Kein Cross-over Design Methoden der Randomisierung und Geheimhaltung der Randomisierung werden nicht beschrieben Die Wirksamkeit der Verblindungsprozedur kann kontaminiert sein durch frühere intraoperative Tests. Risiko eines Übungseffekts – 6 neuropsychologische Tests innerhalb eines

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Neuropsychologische Tests Die Ergebnisse wiesen auf eine klinische Wirksamkeit der DBS hin. Die meisten (77.4%) Vergleiche erbrachten keine Leistungsänderungen, weder nach 6 noch nach 12 Monaten DBS.</p> <p>Adverse Ereignisse Keine unerwarteten Adversen Ereignisse (AEs). Unerwünschte emotionale, somatische oder wahrnehmungsbezogene Erfahrungen traten Sekunden bis Minuten nach DBS Beginn auf und konnten umgekehrt werden – in der Regel innerhalb von Sekunden und immer innerhalb von Minuten, u.z. durch Ändern der Stimulationsparameter. Schwierigkeiten einzuschlafen traten häufig auf, konnten aber durch Sedativa-Hypnotika oder durch Stimulationsparameteranpassung behoben werden.</p>		Jahres
<p>TN: Teilnehmer. DBS: Tiefenhirnstimulation. VC/VS: ventrale Kapsel/ventrales Striatum; YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; AE: Adverses Ereignis. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Transkraniale Gleichstromstimulation (tDCS) mittels anodaler Stimulation der Präsupplementären Motor-Area (pre-SMA) versus Scheinstimulation zusätzlich zu weiterlaufender Pharmakotherapie bei Patienten mit Pharmakotherapie (SRI)-resistenter Zwangsstörung (OCD)

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Gowda et al. (2018) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Indien	Rando- misierte kontrollierte Studie PLUS Open-Label Extensions- (OLE) Phase	TN randomisiert, n=25 TN OLE, n=19	<p>RCT Teil Intervention: Arm 1 Verum tDCS (anodale Stimulation, links pre-SMA) zweimal tgl. für 5 Tage PLUS weiterlaufende SRI randomisiert, n=12 Erhielten verum tDCS, n=12 Ausfall bei Follow-up oder wegen Dropout, n=0 Analysiert, n=12 Zugewiesen zur OLE, n=7</p> <p>Vergleich: Arm 2 Scheinstimulation zweimal tgl. für 5 Tage PLUS weiterlaufende SRI Randomisiert, n=13 Erhielten Schein-tDCS, n=13 Ausfall bei Follow-up oder wegen Dropout, n=0 Analysiert, n=13 Zugewiesen zur OLE, n=11</p> <p>OLE (“open-label extension”) Zeit-abschnitt</p> <p>Arm A Verum tDCS (anodale Stimulation, linke pre-SMA) zweimal tgl. für 5 Tage PLUS weiter-laufende SRI n=19, (n=7, Non-Responder von Arm 1, n=11, Non-Responder von Arm 2)</p>	<p>Primäre Outcomes/Ergebnisse:</p> <p>Das primäre Outcome-Maß war “Response” auf Behandlung. Patienten, die eine mindestens 35%ige Reduktion im YBOCS Gesamtwert zusammen mit einem CGI-I Wert von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (verbessert) aufwiesen, wurden als „Responder“ kategorisiert. Vier von 12 Patienten in der verum-tDCS Gruppe waren Responder im Vergleich zu Niemandem in der Schein-tDCS [4/12 vs. 0/13; Fisher’s exact Test p = 0.04; Zahl zu Behandelnder/number needed to treat (NNT) = 3].</p> <p>Sekundäre Outcomes/Ergebnisse:</p> <p>YBOCS Gesamtwerte YBOCS Obsession Subskalenwerte, YBOCS Compulsion Subskalenwerte Hamilton Anxiety Rating Scale: HARS Hamilton Depression Rating Scale: HDRS Am Ende der RCT [randomisierter Kontrollversuch] Phase lag die Reduktion (in Prozenten) in den YBOCS Obsession, Compulsion und Gesamtwerten in der verum-Gruppe bei jeweils 17.75 (21.64), 27.68 (30.24) und 22.06 (24.33) im Vergleich zur scheinoperierten Gruppe – 12.27 (9.69), 12.3 (11.16) und 12.04 (6.26). RMANOVA ergab eine signifikante tDCS-Typ x Zeit-Interaktion mit einer signifikant größeren Reduktion des YBOCS</p>	<p>Randomisierung (im ersten Teil) Anwendung von Schein-tDCS. tDCS versus Schein-anwender waren blind gegenüber der Behandlung. Strikte Definition der Outcome-Response zur Behandlung (Jene Patienten, die zumindest eine 35%ige Reduktion im YBOCS Gesamtwert zusammen mit einem CGI-I Wert von 1 [sehr stark verbessert] oder 2 [verbessert] wurden als “Responder” kategorisiert.) Keine Dropouts oder Verluste der Follow -up Fälle während der Anfangsphase.</p>	<p>Kleine Teilnehmerzahl. Kurze Dauer der Behandlung und des Follow-up. Clomipramin wurde unter SSRIs gelistet. Kein reiner verum-tDCS Arm (alle Patienten erhielten weiterhin Medikation). Keine formelle Beurteilung des Erfolgs der Verblindung. Die Definition des Widerstands gegen Behandlung mit SSRI ist nicht eindeutig genug (adäquate Behandlung mit zumindest einem SSRI für eine minimale Periode von 3 Monaten als Definition). Weiterhin wurde CMI (Clomipramin) unter den SSRIs gelistet. Keine prospektive Analyse der</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Compulsion Wertes [F (1,22) = 5.46, p=0.03, partial-η^2 = 0.20] und Gesamtwertes [F (1,22)=4.95, p=0.04,partial η^2 =0.18] in der verum-tDCS Gruppe im Vergleich zur scheinstimulierten Gruppe nach Kontrolle für Alter. Die Autoren kontrollierten für Alter wegen eines signifikanten Interaktionseffekts des Alters mit dem YBOCS-Gesamtwert (F = 5.29, p =0.032).</p> <p>In den Einsichtswerten wurde eine signifikante Verbesserung für die verum-tDCS Gruppe (p = 0.01), aber nicht für die scheinstimulierte Gruppe beobachtet.</p> <p>Bezüglich des HARS-Wertes gab es keine signifikante tDCS-Typ x Zeitpunkt Interaktion hinsichtlich der Reduktion des Angst-Ratings [F(1,22) =1.46; p = 0.24; partial-η^2 = 0.06] oder des Ratings depressiver Symptome basierend auf dem HDRS Wert [F (1,22) = 1.54,p = 0.23; partial-η^2 =0.07].</p> <p>Open-label extension (OLE) Phase Von den 13 scheinstimulierten Teilnehmern in der RCT Phase, gelangten 11 in die OLE Phase. Für diese Personen beobachteten die Autoren jedoch keinen signifikanten Unterschied in der prozentualen Reduktion des YBOCS Gesamtwertes zwischen der RCT Phase [11.7% (6.8%)] und der OLE [8.4% (8.1%)] Phase (t = 1.05; p =0.32) und keine der Personen wurde zum Responder. Von den Teilnehmern, die verum Stimulation in the RCT Phase erhielten, gingen 7 in die OLE Phase ein, weil sie keine Response gezeigt hatten. Zu Ende der OLE Phase ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der prozentualen Verminderung des YBOCS</p>		<p>Resistenz gegenüber SSRI (nur retrospektive Beurteilung). Keine Beurteilung der Adhärenz hinsichtlich der medikamentösen Behandlung. Für ein präziseres Neuro-targeting wäre eine High-Definition tDCS die geeignetere Option. Ein kathodaler Effekt kann nicht ausgeschlossen werden.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Gesamtwerts zwischen der RCT Phase [7.75% (5.50%)] und der OLE Phase [15.29% (8.68%)](t = 2.67; p = 0.04) für diese Teilnehmer. Jedoch erreichte kein Teilnehmer den "Responder" Status.</p> <p>Adverse Ereignisse: Es gab keine Drop-outs wegen adverser Wirkungen.</p>		
<p>TN: Teilnehmer; CGI-I: Clinical Global Impression Improvement, HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale, HRDS: Hamilton Depression Rating Scale, Y-BOCS: Yale-Brown Obsessions Compulsions Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Langzeitergebnisse zu Tiefenhirnstimulation des ventralen Teils des vorderen Arms der Capsula interna bei einer Kohorte von 50 Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Graat et al. (2020/21) *Level 2b (2009) Level 3 (2011)	Niederlande	Follow-up von früheren Studien (z.B. Denys et al., 2010).	TN n= 50 (alle mit DBS Chirurgie)	<p>Tiefenhirnstimulation (DBS) des ventralen Teils des vorderen Arms der Capsula interna</p> <p>Aufgenommen, n=50 Completer, n=50 Dropouts, n=0 Analysiert, n=50</p> <p><u>Keine Kontrollstichprobe, nur Follow-up von Patienten früherer Studien der Arbeitsgruppe.</u></p>	<p>Klinisches Outcome</p> <p>Hier wurde eine lineare Mixed-model Analyse durchgeführt, um die Y-BOCS, HAM-A, and HAM-D Werte zu vergleichen.</p> <p>Die mittlere Follow-up Länge betrug 6,8 ±3 Jahre.</p> <p>Ein Haupt-Stimulationseffekt wurde für alle 3 Maße gefunden [Y-BOCS ($\beta = -15,2$; 95% Konfidenzintervall, -17,6 bis -12,7; $p < .001$), HAM-A ($\beta = -12,9$; 95% Konfidenzintervall, -14,9 zu -10,9; $p < .001$) und HAM-D ($\beta = -10,8$; 95% Konfidenzintervall, -12,6 zu -8,9; $p < .001$).</p> <p>Die mittleren Y-BOCS Werte nahmen von der Baseline von $33,6 \pm 3$ auf $20,5 \pm 9,9$ zum letzten Follow-up ab (39% Abnahme)].</p> <p>HAM-A Werte nahmen um 48% von Anfangs- zu Endmessung ab [$24,8 \pm 7,7$ zu $13,2 \pm 10,3$] und</p> <p>HAM-D Werte um 50% [$20,6 \pm 5,7$ zu $10,4 \pm 7,9$].</p> <p>7 Patienten (14%) erzielten eine Komplettremission zu Studienende.</p> <p>Responder</p> <p>Die meisten Patienten, die Responder waren, waren dies ab dem ersten Jahr der Stimulation. Acht Patienten, die zum letzten Follow-up Nonresponder waren, waren Responder gewesen und 5 weitere Nonresponder waren Partielle Responder zwischen Baseline und letztem Follow-up gewesen. Die Autoren fanden jedoch keinen signifikanten</p>	<p>Follow-up mit 50 Patienten.</p> <p>Intensive Messungen, auch der AEs.</p> <p>Teilweise sehr langes Follow-up (bis zu 13 Jahre).</p>	<p>Nichtkontrollierte Kohortenstudie.</p> <p>Keine Verblindung.</p> <p>Keine Kontrollgruppe.</p> <p>Teilweise gab es Ergebnisdaten nur für 42, bzw. 28 Patienten.</p> <p>Teilweise Medikations- und Behandlungswechsel über die Zeit.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Unterschied in der Zahl der (Partiellen) Responder und Nonresponder zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten ($\chi^2_3 = 4.00, p = .261$).</p> <p>Lebensqualität und funktionelle Outcomes</p> <p>Alle Maße (World Health Organization Quality of Life Scale–Brief Version [WHOQOL-BREF], Global Assessment of Functioning [GAF] Skala, Sheehan Disability Skala [SDS]) zeigten eine signifikante Verbesserung von Baseline zu Studienende.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Vorübergehende Stimulations-induzierte hypomane Symptome zeigten sich anfangs und nach Stimulationsparameterwechsel bei 18 von 38 Patienten, verschwanden aber innerhalb einer Woche. 14 Patienten zeigten transiente Impulsivität, 16 Gewichtszunahme. 21 hatten ein oder mehrere kognitive Probleme im Stimulationsverlauf. Diese waren subjektiv und ließen sich nicht in neuropsychologischen Tests bestätigen. 21 Patienten zeigten Müdigkeit / Fatigue.</p> <p>Postchirurgische Komplikationen</p> <p>Bei 6 Patienten mussten die Elektroden re-implantiert werden, weil sie sich nicht an der optimalen Stelle befanden. Bei einem Patienten führte eine Infektion zu Explantation und Re-implantation der Elektroden.</p> <p>Am häufigsten (bei 4 Patienten) waren die Elektroden zu tief und damit tief im Nucleus accumbens statt im ventralen anterioren Arm der Capsula interna. Hier kann angemerkt werden, dass in der ersten Studie (=</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					bei den ersten 16 der hier vermutlich mit analysierten Patienten) explizit eine Elektrodenplatzierung im Nucleus accumbens gewollt wurde (Artikeltitle: „Deep brain stimulation of the nucleus accumbens ...“), später dann aber die Capsula interna als Zielgebiet gewählt wurde.		
<p>TN: Teilnehmer; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; HAM-A: Hamilton Anxiety Scale; HAM-D: Hamilton Scale for Depression; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; WHOQOL-BREF: World Health Organization Quality of Life Scale–Brief Version; GAF: Global Assessment of Functioning Scale; SDS: Sheehan Disability Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation der ventralen Capsula interna/des ventralen Striatums bei Zwangsstörung: Ergebnisvergleich von Zentren in den USA und Belgien.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen																					
Greenberg et al. (2010) *Level 2b (2009) Level 3 (2011)	USA und Belgien	Teilweise verblindete Studie; teilweise Cross-over design	TN, n= 26	<p>Tiefenhirnstimulation (DBS) der ventralen Capsula interna /des ventralen Striatums über unterschiedliche Zeiträume; anfangs teilweise Scheinstimulation.</p> <p>Aufgenommen, n=26 Completer, n=26, teilweise weniger über die Zeit Analysiert, n=26</p> <p>Stimulationsdrähte waren für alle Zentren identisch (US Centers: Model 3387IES; LV: Pisces Quad Compact Model 3887; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA)</p>	<p>Mittlere Präimplantations-Baseline: YBOCS Wert (\pms.e.m.) war 34.0 ± 0.5.</p> <p>Nach Implantation, aber vor Stimulationsbeginn: YBOCS Wert von 31.50 ± 1.2 (nur für 15 Patienten gemessen).</p> <p>3 Monate nach Stimulationsbeginn: 21.0 ± 1.8.</p> <p>36 Monate nach Stimulationsbeginn: 20.9 ± 2.4 ($c^2 = 20.35$; $p = 0.002$).</p> <p>Durchschnittliche 12.5 ± 1.4 Punkte Abnahme von Stimulationsbeginn zu Behandlung ($c^2 = 19.59$; $p < 0.001$).</p> <p>Behandlungseffekte (YBOCS-Werte) < 25% Behandlungsverbesserung und Zahl der Patienten:</p> <table border="1"> <tr> <td>1 Monat</td> <td>17 (68%)</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>3 Monate</td> <td>11 (42%)</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>6 Monate</td> <td>9 (37.5%)</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>12 Monate</td> <td>7 (33%)</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>24 Monate</td> <td>3 (17.5%)</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>36 Monate</td> <td>3 (25%)</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Letzter Follow-up</td> <td>7 (27%)</td> <td>26</td> </tr> </table> <p>(jeweils Anzahl der verbesserten Patienten und wieviel % dies waren, gemessen an der Gesamtzahl der Patienten [rechts stehender Wert])</p>	1 Monat	17 (68%)	25	3 Monate	11 (42%)	26	6 Monate	9 (37.5%)	24	12 Monate	7 (33%)	21	24 Monate	3 (17.5%)	17	36 Monate	3 (25%)	12	Letzter Follow-up	7 (27%)	26	<p>Daten von 3 US-Zentren und von Belgien [Löwen/Leuven und Antwerpen].</p> <p>Langzeituntersuchung</p> <p>Umfassende Begleitdokumentation.</p>	<p>Keine durchgängige Verblindung</p> <p>Unterschiedliche Patientenzahlen für verschiedene Auswertungen</p>
1 Monat	17 (68%)	25																										
3 Monate	11 (42%)	26																										
6 Monate	9 (37.5%)	24																										
12 Monate	7 (33%)	21																										
24 Monate	3 (17.5%)	17																										
36 Monate	3 (25%)	12																										
Letzter Follow-up	7 (27%)	26																										

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen																																										
					<p>Behandlungseffekte (YBOCS-Werte) $\geq 25 < 35\%$ Behandlungsverbesserung:</p> <table> <tr><td>1 Monat</td><td>1 (4%)</td><td>25</td></tr> <tr><td>3 Monate</td><td>2 (8%)</td><td>26</td></tr> <tr><td>6 Monate</td><td>4 (16.5%)</td><td>24</td></tr> <tr><td>12 Monate</td><td>4 (19%)</td><td>21</td></tr> <tr><td>24 Monate</td><td>3 (17.5%)</td><td>17</td></tr> <tr><td>36 Monate</td><td>2 (25%)</td><td>12</td></tr> <tr><td>Letzter Follow-up</td><td>3 (11.5%)</td><td>26</td></tr> </table> <p>(jeweils Anzahl der verbesserten Patienten und wieviel % dies waren, gemessen an der Gesamtzahl der Patienten [rechts stehender Wert])</p> <p>Behandlungseffekte (YBOCS-Werte) $\geq 35\%$ Behandlungsverbesserung:</p> <table> <tr><td>1 Monat</td><td>7 (28%)</td><td>25</td></tr> <tr><td>3 Monate</td><td>13 (50%)</td><td>26</td></tr> <tr><td>6 Monate</td><td>11 (46%)</td><td>24</td></tr> <tr><td>12 Monate</td><td>10 (48%)</td><td>21</td></tr> <tr><td>24 Monate</td><td>11 (65%)</td><td>17</td></tr> <tr><td>36 Monate</td><td>7 (58%)</td><td>12</td></tr> <tr><td>Letzter Follow-up</td><td>16 (61.5%)</td><td>26</td></tr> </table> <p>(jeweils Anzahl der verbesserten Patienten und wieviel % dies waren, gemessen an der Gesamtzahl der Patienten [rechts stehender Wert])</p> <p>Global Assessment of Functioning Scale:</p> <p>Vor Implantation hatten die Patienten Werte von 40 oder weniger (Patienten von Florida nicht gemessen; 34.8 ± 1.1 im Mittel für 21 der 26 Pat.), nach 3 Monaten Stimulation:</p>	1 Monat	1 (4%)	25	3 Monate	2 (8%)	26	6 Monate	4 (16.5%)	24	12 Monate	4 (19%)	21	24 Monate	3 (17.5%)	17	36 Monate	2 (25%)	12	Letzter Follow-up	3 (11.5%)	26	1 Monat	7 (28%)	25	3 Monate	13 (50%)	26	6 Monate	11 (46%)	24	12 Monate	10 (48%)	21	24 Monate	11 (65%)	17	36 Monate	7 (58%)	12	Letzter Follow-up	16 (61.5%)	26		
1 Monat	1 (4%)	25																																															
3 Monate	2 (8%)	26																																															
6 Monate	4 (16.5%)	24																																															
12 Monate	4 (19%)	21																																															
24 Monate	3 (17.5%)	17																																															
36 Monate	2 (25%)	12																																															
Letzter Follow-up	3 (11.5%)	26																																															
1 Monat	7 (28%)	25																																															
3 Monate	13 (50%)	26																																															
6 Monate	11 (46%)	24																																															
12 Monate	10 (48%)	21																																															
24 Monate	11 (65%)	17																																															
36 Monate	7 (58%)	12																																															
Letzter Follow-up	16 (61.5%)	26																																															

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>53.9±2.4.</p> <p>Am Schluss: 59.0±3.3 (p = 0.006).</p> <p>Ko-morbide depressive Symptome und nicht-OCD-spezifische Angst</p> <p>Ko-morbide depressive Symptome und nicht-OCD-spezifische Angst waren typisch für die untersuchten Patienten. Trotz in den Zentren unterschiedlicher HAM-D Versionen hatten zur Baseline alle außer 1 der 26 Patienten Wert von 11 oder höher und damit Werte über die Grenze für Depressionsremission (Wert ist 7). Nach 36 Monaten DBS reduzierten sich die Werte um 43.2% ($c^2 = 20.36$; P = 0.002). HAM-D Werte waren <7 in 14 der 26 Pat. (im Mittel: 52.8±6.2%). Durchschnittlich gab es eine 40.0±5.9%ige Abnahme zwischen Baseline und den Behandlungsphasen ($c^2 = 16.76$; P < 0.001).</p> <p>HAM-A: Patienten hatten zur Baseline häufig signifikante Angstsymptome. 19 der 21 mit dem HAM-A untersuchten Pat. hatten Werte ≥ 13 und damit über dem vorgeschlagenen Remissionswert (≤ 10). Nach 36 Monaten waren die Werte um 58.7% reduziert ($c^2 = 18.33$; P = 0.006). Im Mittel war der Wert um 52.6±4.5% niedriger zwischen Baseline und den Behandlungsphasen ($c^2 = 18.23$; P < 0.001).</p> <p>Schwere Adverse Ereignisse (AEs): 23 in 11 Patienten (42.3%).</p> <p>Es gab 23 schwere AEs bei 11 Patienten (42.3%) über eine Periode, die 52 Patientenjahre an Erfahrung in dieser</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Kohorte entspricht.</p> <p>2 der 26 Patienten (7.7%) hatten kleine intrazerebrale Blutungen nach der Drahtimplantation.</p> <p>1 Patient (7.7%) brauchte Drahterneuerung.</p> <p>Stärkere Depression/ Selbstmordgedanken bei 3 Patienten (11.5%) nach Stimulierung.</p> <p>Stimmungsänderungen traten relative häufig auf.</p> <p>Leichtere sensorische, motorische und kognitive Veränderungen (in der Regel transient) nach Stimulation.</p>		
<p>TN: Teilnehmer; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Scale for Depression; Pat.: Patienten; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Niedrigfrequente (1Hz) Repetitive Transkraniale Magnetstimulation (rTMS) über der Supplementären Motor Area (SMA) (gleichzeitig und bilateral) für die Behandlung von OCD – zusätzlich zu weiterlaufender medikamentöser Behandlung oder keiner medikamentöser Behandlung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Hawken et al. (2016) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Bulgarien, Türkei	Randomeisierte kontrollierte Studie	TN aufgenommen, n=23	<p>Arm 1 rTMS (1 Hz, 110% des RMT, für 20 min (5 min Trains mit 2 min Intervall zwischen den Trains) bilateral und gleichzeitig über der Supplementären Motor Area (SMA), zusätzlich zu weitergeführter Medikation oder keiner Medikation, fünf Sitzungen pro Woche für die ersten 4 Wochen, 3 Sitzungen in Woche 5 und 2 Sitzungen in Woche 6 (25 Sitzungen). TN aufgenommen, n=10</p> <p>Arm 2 Scheinstimulation zusätzlich zu weitergeführter Medikationsbehandlung oder keiner medikamentösen Behandlung. TN aufgenommen, n=12</p>	<p>Primäre Outcome Maße: Y-BOCS Werte: Zu jedem der 7 Testtermine (Baseline; Tag 1 und Wochen 2, 4, und 6 der Behandlung; und 2 und 6 Wochen nach Behandlung) wurde die Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) benutzt. Zu Ende der 6 Wochen der rTMS, zeigten Patienten in der AKTIVEN Gruppe in den YBOCS-Werten eine klinisch signifikante Abnahme im Vergleich sowohl zur Baseline als auch zur SCHEIN-Gruppe. Dieser Effekt hielt sich 6 Wochen nach Behandlungsende.</p> <p>Die AKTIVE, behandelte Gruppe, die rTMS erhielt, zeigte eine klinisch signifikante Abnahme in den Y-BOCS Werten über die 5 Testtermine (vor der rTMS Behandlung (Termin 1) bis genau nach der letzten Woche der rTMS-Behandlung (Termin 5); eine Termin x Behandlung ANOVA erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten als Effekt der Termine, $F(1,20) = 11.86$, $p < 0.003$, und innerhalb der Patienten (Termin x Behandlung Interaktion, $F(1,20) = 7.12$, $p < 0.015$). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den behandelten Gruppen ($F(1,20) = 0.84$, $p = 0.369$). Es gab keine signifikante Abnahme in den mittleren Y-BOCS Werten für die SCHEIN-Gruppe von Termin 1 bis Termin 5 ($t(11) = -0.432$, $p = 0.674$). Weiterhin, am ersten Termin (Baseline), waren die mittleren Y-BOCS Werte der AKTIVEN gegenüber der</p>	Placebo (Schein) kontrolliert Benutzung einer Schein-Spule Geschlechter gleichwertig repräsentiert Zwei Orte TMS mit 25 Sitzungen	<p>Der rTMS Anwender war möglicherweise nicht gegenüber der Behandlungsbedingung verblindet (Risiko des Verblindungsverlusts).</p> <p>Der Patient war möglicherweise nicht gegenüber der Behandlungsbedingung verblindet (Risiko des Verblindungsverlusts).</p> <p>Erfolg der Verblindung wurde nicht formell beurteilt.</p> <p>Keine Beschreibung von Geheimhaltung oder Randomisierungs-zuordnung.</p> <p>Outcome Kriterien sind nicht klar und inklusiv genug.</p> <p>Kleine Stichprobe.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>SCHEINgruppe nicht signifikant unterschiedlich ($t(20) = -0.626, p = 0.075$). Zu Termin 5 (25 Behandlungen) wurde ein signifikanter Effekt der rTMS Behandlung evident ($t(20) = 2.46, p = 0.023$).</p> <p>Zwischen "Obsessions" und "Compulsions" gab es eine ähnliche Reduktion (mittlere Wertereduktion von 7 ± 5, bzw. 8 ± 5) in der AKTIVEN Gruppenach den 25 rTMS Behandlungen ($t(10) = -1.45, p = 0.187$).</p> <p>Klinische Antwortrate, definiert als Y-BOCS Reduktion von $\geq 25\%$, war 80% (8 von 10) in der AKTIVEN und 8% (1 von 12) in der SCHEINgruppe.</p> <p>Zum 6-Wochen-Follow-up blieben die YBOCS Werte signifikant gegenüber der AKTIVEN Gruppe reduziert ($t(13) = 5.90, p < 0.001$).</p> <p>Sekundäre Outcomes: Hamilton Depression Rating Scale 21 (HDRS-21) und Clinical Global Impression Scale (CGI) Sowohl die mittleren HDRS-21 als auch die mittleren CGI Werte in der AKTIVEN Gegenüber der SCHEINgruppe nahmen zu Behandlungsende ab (Termin 5; HDRS-21: signifikante zwischen Individuen-Interaktion (Termin x Behandlung; $F(1,20) = 7.90, p = 0.011$; und ein signifikanter Zwischen-Subjekten Effekt der Behandlung $F(1,20) = 6.32, p = 0.021$; CGI: ein Trend in Richtung Signifikanz zwischen dem Subjekt-Effekt des Termins $F(1,20) = 3.82, p = 0.065$; ein Trend in Richtung Signifikanz bei der Interaktion von Termin x Behandlung $F(1,20) = 4.23, p = 0.053$). Werte beider Messungen blieben</p>		<p>Keine Information über Interrater-reliabilität.</p> <p>Follow-up Daten wurden nur von der bulgarischen Seite über 6 Wochen gesammelt. Dies begrenzt das Ausmaß, in dem wir die Dauer rTMS-Wirkung verallgemeinern können.</p> <p>Die türkischen Teilnehmer hatten eine signifikant längere Dauer der OCD gegenüber denen aus Bulgarien ($F(1,18) = 6.23, p = 0.022$). Sie können deswegen eine eher behandlungs-resistente Stichprobe darstellen.</p> <p>rTMs wurde nur als zusätzliche Behandlungsmethode genommen.</p> <p>Die Anwendung eines MRT-Navigators könnte</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					stabil im 2-wöchigen Follow-up, aber waren nicht länger signifikant.		<p>die Präzision und Lokalisation des Areal, das zu stimulieren war, erhöht haben.</p> <p>Keine prospektive Beurteilung der Behandlungsresponse auf Pharmako-therapie.</p> <p>Gleichzeitige Administration von Medikation mit bekanntem Effekt auf die Erregbarkeit des Gehirns (z.B. Benzodiazepine).</p> <p>Horten als einziges OCD Symptom wurde nicht ausgeschlossen.</p> <p>Keine Beschreibung Adverser Ereignisse oder von Nebenwirkungen.</p>
<p>TN: Teilnehmer; CGI: Clinical Global Impression; HDRS-21: Hamilton Rating Scale for Depression 21 items; RMT: Resting Motor Threshold (motorische Schwelle in Ruhe); SMA: Supplementäre Motor Area; YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; OCD: Zwangsstörung (Obsessive-compulsive disorder).</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation des Nucleus accumbens versus Scheinstimulation bei Patienten mit schwergradiger und behandlungsresistenter Zwangstörung: Outcome nach einem Jahr

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Huff et al. (2010) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Deutschland	Randomeisierte kontrollierte Studie (Double-Blind) Cross-over design	TN randomisiert, n=10 (DBS, n=10, scheinstimuliert, n=10) [Cross-over, 3 + 3 Monate]	Arm 1 (Intervention) On-Off Tiefenhirnstimulation (DBS) des rechten Nucleus accumbens und bilateral des vorderen Glieds der Capsula interna zuerst für 3 Monate, dann Scheinstimulation für 3 Monate Aufgenommen, n=5 Completer, n=5 Dropouts, n=0 Analysiert, n=5 Arm 2 (Vergleich) Off-On Scheinstimulation - zuerst für 3 Monate – dann Tiefenhirnstimulation (DBS) des rechten Nucleus accumbens und bilateral des vorderen Glieds der Capsula interna für 3 Monate Aufgenommen, n=5 Completer, n=5 Dropouts, n=0 Analysiert, n=5	Primärer Outcome: Von den 5 Patienten von Arm 1 zeigten 2 substantielle Verbesserungen im YBOCS Wert während der ON-Phase (Stimulation). 2 Patienten blieben stabil in der OFF-Phase, aber zeigten im 6-monatigen Follow-up substantielle Verbesserungen. Insgesamt unterschied sich der mittlere Y-BOCS Summenwert der 10 Patienten signifikant zwischen Baseline (32.2±4.0) und der ON--Stimulationsperiode (27.9±6.4, p = 0.033), aber nicht zwischen der OFF-Stimulation (31.1±5.0) und ON-Stimulation (27.9±6.4, p = 0.205). Nur 1 Patient zeigte eine Volle Response nach 1 Jahr (= Reduktion im YBOCS um 35%), 4 erzielten eine Teilresponse (25-35% im YBOCS) und 6 keine. Die mittleren YBOCS-Werte sanken in einem Jahr von 32.2 (±4.0) auf 25.4 (±6.7). Sekundäre Outcomes: BDI nahm nach 12 Monaten signifikant ab (22.7 (±10.1) → 15.9 (±9.5) (p = 0.033). HDRS nahm nach 12 Monaten signifikant ab 21.6 (±5.9) → 16.6 (±8.2) (p = 0.012). STAI verbesserte sich nicht (56.4±13.6 → 50.7±15.3, p = 0.139). HARS für Angstsymptome nahm nicht signifikant ab (21.2±6.7 → 15±8.5, p = 0.066). SCL-90-R "Global Severity Index (GSI)",	Cross-over Design. Lange Beobachtungs- und Behandlungszeiten. Dauer der Cross-over Phase Alle primären Outcome-Kriterien wurden nach Konsensus (nach Pallanti et al., 2006) operationalisiert und berichtet Multiple sekundäre Outcome-Maße Akademische Institution	Keine Beschreibung der Randomisierung Der Verblindungsstatus wurde nach 6 Monaten für die Stimulation (DBS) aufgehoben. Keine Beurteilung des Erfolgs der Verblindung. Keine Periode explorativer Stimulation. Feste Parameter für alle Patienten. Kleine Stichprobe. Keine Auswaschperiode während der Cross-over Phase.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>Die Studie teilt sich in 2 Abschnitte: (1) Elektroden-implantation und 6 Monate Stimulation und Scheinstimulation (oder umgekehrt); (2) Dann 6 Monate Follow-up mit DBS.</p> <p>Alle Patienten hatten zuvor umfassend Pharmakotherapie und kognitive Verhaltenstherapie erhalten.</p>	<p>blieb stabil (1.3 ± 0.7 Baseline zu 1.2 ± 0.8 nach 12 Monaten, $p = 0.575$).</p> <p>Globale Funktionsleistungen (GAF) verbesserten sich signifikant von $36.6 (\pm 3.0)$ zu $53.1 (\pm 9.3)$ ($p = 0.012$) und Quality of life (MSLQ) verbesserte sich signifikant von $41.3 (\pm 15.8)$ zu $53.2 (\pm 19.8)$ ($p = 0.038$).</p> <p>Testergebnisse kognitiver Funktionen verbesserten sich nicht statistisch signifikant (ToL—Anzahl korrekter Antworten: $8.5 [\pm 3.2]$ zu $10.3 [\pm 1.2]$, $p = 0.197$; VFE—Summenwert von 4 Buchstaben: $56.3 [\pm 10.3]$ zu $75.3 [\pm 21.1]$, $p = 0.075$). Keine statistisch signifikante Verbesserung im CPT für Symbole ($1.77 [\pm 0.61]$ zu $2.17 [\pm 1.14]$, $p = 0.128$), aber für Zahlen ($0.99 [\pm 0.53]$ zu $1.56 [\pm 0.79]$, $p = 0.028$).</p> <p>Adverse Ereignisse:</p> <p>Während der Chirurgie gab es keine adversen Ereignisse (AEs), Nach Implantation des Neurostimulators berichtete 1 Patient von Dysästhesien in der subclaviculären Region, die mehrere Wochen andauerten. Vier Patienten erfuhren eine transiente Agitation und tagelang anhaltende Angst nach einer Zunahme der Spannung; die Effekte verschwanden, nachdem die Spannung reduziert wurde. Zwei der Patienten entwickelten einen hypomanen Status, der mehrere Tage anhielt und spontan remittierte. Ein weiterer Patient berichtete von Konzentrations-schwierigkeiten und aussetzendem Gedächtnis, aber diese Nebenwirkungen verschwanden, nachdem die Stimulationsparameter geändert worden waren. Eine Patientin entwickelte nach 6 Monaten</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Suizidgedanken, so dass sie in ein Krankenhaus eingewiesen wurde. Die behandelnden Ärzte waren sich dieser Tendenzen bewusst vor Implantation bewusst gewesen, aber es gab sie nicht in den letzten 2 Jahren vor Implantation. Die Medikationen der Patienten wurden modifiziert und sie konnte entlassen werden ohne dass die Suizidgedanken wiederkehrten. Ein Patient berichtete von einer Kopfschmerzzunahme im Jahr nach der Implantation. Ein anderer berichtete von reduziertem Schlaf und einer leichten Zunahme innerer Spannungen. Zwei Patienten erlitten eine Gewichtszunahme von weniger als 5 kg im Laufe des ersten Jahres.</p>		
<p>TN: Teilnehmer. OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), State and Trait Inventory (STAI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Symptom Checklist 90 (SCL-90-R), Global Assessment of Functioning Scale (GAF), Modular System of Quality of Life (MSLQ), Tower of London Task (ToL), Continuous Performance Test (CPT); Verbal Fluency Examination (VFE). * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Hochfrequente repetitive transcraniale Magnetstimulation über dem linken und danach dem rechten dIPFC versus Scheinstimulation (zusätzlich zu standardisierter SSRI oder Clomipramin Medikation in therapeutischen Dosen und Kognitiver Verhaltenstherapie [CBT – cognitive behavior therapy] [Sitzungen zu jeweils 60 min, 1–2 mal/Woche; Gruppentherapie]): Cross-Over Design und Scheinbedingung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Jahangard et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie mit Cross-over Design; Single blind (=rTMS-Applikation)	TN randomisiert (n=10) (TN ausgewertet: n= 10; TN ausgeschlossen: n=0)	<p>Arm 1: 'rTMS-first-sham-second' rTMS 20 Hz (Pulse total 750, 25 trains) mit einer Dauer von 1.5 s zu 100% der Ruhe-Motor-Schwelle (RMT), über dem linken und danach rechten dIPFC TMS für 2 Wochen (5x pro Woche), danach 2 Wochen Scheinstimulation. TN randomisiert, n=5 TN die behandelt wurden, n=5 Completer, n=5 Analysiert, n=5 TN, die aufhörten oder ausfielen, n=0 (0,00%)</p> <p>Arm 2: 'sham-first-rTMS-second' 2 Wochen Scheinstimulation, danach rTMS für 2 Wochen TN randomisiert, n=5 TN die behandelt wurden, n=5 Completer, n=15 Analysiert, n=5 TN die aufhörten oder ausfielen</p>	<p>Primäre Outcomes: Veränderung im Y-BOCS Wert vor Behandlung, nach 2 und nach 4 Wochen.</p> <p><u>Arm 1:</u> 31.00±6.52; 21.20*±7.76; 20.00*±6.52 (*: 2. und 3. Messzeit-punkt signifikant niedriger als 1.)</p> <p><u>Arm 2:</u> 31.00±2.25; 30.00±8.80; 21.60*±10.12 (*: 3. Messzeitpunkt signifikant niedriger als 1. und 2.)</p> <p>Sekundäre Outcomes: CGI-Severity: Die Symptomschwere nahm über die Zeit hin ab (niedrigere Werte geben niedrigere Symptomschwere an): rTMS-first – sham second: Baseline: 4.60±1.52; nach 2 Wochen: 2.60±1.52; nach 4 Wochen: 2.40±1.14 [Mittelwerte ±S.D.] (Gruppeneffekt: p<0.05; Zeiteffekt: p<0.001; Gruppe x Zeit Interaktion: p<0.01.)</p> <p>Dabei war der Baselinewert signifikant höher als der Zu den Wochen 2 und 4, während die Werte zu Wochen 2 und 4 sich nicht</p>	TMS mit 10 Sitzungen (5 Sitzungen sind gewöhnlich mindestens erforderlich, um Plastizität zu erreichen und Symptome langfristig zu verbessern) Detaillierte Beschreibung der TMS Parameter. Keine Dropouts oder Ausfälle.	Kleine Stichprobe Kein Follow-up. Keine Beschreibung der Geheimhaltung (allocation concealment) Nur Single-blind Keine ideale Schein-stimulationsbedingung, da teilweise corticale Auswirkungen nicht ausgeschlossen werden können; Scheinstimulation macht nicht gleichen Empfindungen auf der Kopfhaut wie eine aktive rTMS). Die Anwendung eines MRT-Navigators könnte die Präzision und Lokalisation des Areals, das zu stimulieren war, erhöht haben. Die begleitend stattgefunden habende Kognitive

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>wurden, n=0 (0,00%)</p> <p>Gesamte Behandlungsdauer: 4 Wochen mit 5 Stimulationen pro Woche.</p>	<p>signifikant unterschieden.</p> <p>CGI -Improvements: (höhere Werte geben stärkere Verbesserungen an) rTMS-first - sham second: Woche 2: 6.00±0.71; Woche 4: 4.40±0.55. Hier war nur die Gruppe x Zeit Interaktion signifikant (p<0.001). Sham-first – rTMS second: Woche 2: 4.20±0.45; Woche 4: 6.20±0.84</p> <p>Cognitive Performance Testing:</p> <p>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT),</p> <p>Short-term verbal memory test,</p> <p>Digit-symbol substitution test (DSST).</p> <p>Signifikante mittlere Unterschiede zeigten sich zum zweiten Testzeitpunkt – also nach 2 Wochen – mit größeren Verbesserungen in der rTMS als in der Scheingruppe (primär visuelle und auditive Informationsverarbeitungs-geschwindigkeit).</p>		<p>Verhaltens-therapie könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Begleitender Gebrauch von Antidepressiva. Nur begrenzte kognitive Testungen. Eventuell Übungseffekte bei 2. und 3. Testung.</p>
<p>TN: Teilnehmer; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; dlPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex; SSRI = selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer; CMI = Clomipramin; CGI-I: Clinical Global Impressions Scale – Improvements; CGI-S: Clinical Global Impressions Scale – Severity. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Repetitive (niedrigfrequente) transcraniale Magnetstimulation mit sequentieller Anwendung über dem rechten präfrontalen Cortex (dorsolateralen präfrontalen Cortex) und der supplementären Motorarea versus Scheinstimulation, zusätzlich zu weitergeführter Pharmakotherapie bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Kang et al. (2009) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Südkorea	Randomeisierte kontrollierte Studie	Aufgenommen, n=21 (Dropouts, n=1)	<p>Arm 1:</p> <p>rTMS PLUS weitergeführter SRI (allein oder plus Benzodiazepine) einmal täglich über 2 Wochen (10 Sitzungen)</p> <p>rTMS DLPFC: 110 % RMT, 1 Hz, für 10 Minuten (1200 Stimuli pro Tag)</p> <p>rTMS SMA: 100 % RMT, 1Hz, für 10 Minuten (1200 Stimuli pro Tag)</p> <p>TN Aufgenommen, n=11</p> <p>TN Im Follow-up verloren, n=1 (9,09 %) (hatte nachträglich Zustimmung entzogen)</p> <p>TN Completer, n=10</p> <p>TN analysiert, n=10</p> <p>Arm 2:</p> <p>Scheinstimulation</p>	<p>Primärer Outcome:</p> <p>Y-BOCS</p> <p>Response auf Behandlung: definiert als ≥ 25 % Reduktion im Y-BOCS Gesamtwert von Baseline bis 4 Wochen.</p> <p>Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung über alle Teilnehmer ergab einen signifikanten Effekt der Zeit im Gesamt-Y-BOCS Wert ($F=5.48$, $P=0.009$), jedoch keine signifikanten Gruppe x Zeit Interaktionen im Y-BOCS ($F=0.03$, $P=0.94$).</p> <p>Eine Individualanalyse der Daten über 4 Wochen zeigte Responder nach den Y-BOCS Kriterien (≥ 25 % Reduktion im Y-BOCS Gesamtwert) in beiden Gruppen ($\chi^2=0.00$, $P=1.00$)</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Werte für:</p> <p>MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</p> <p>Behandlungsresponse für MADRS wurde definiert als ≥ 50 % Reduktion im MADRS von Baseline zu 4 Wochen.</p> <p>HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale</p> <p>Behandlungsresponse für HARS wurde</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Testung des Einhaltens der Verblindung</p>	<p>Keine Beschreibung der Zuordnung zur Geheimhaltung zur Randomisierung. Der Bediener der rTMs wusste, welche Gruppe aktiv und welche scheinbehalten wurde.</p> <p>Diese Scheinstimulation könnte Limitierungen haben hinsichtlich corticaler Stimulations-effekte (obwohl berichtet worden war, dass sie nur minimale intracorticale Aktivität hervorruft). Die Schein-Bedingung mit 45° Spulendrehung könnte ein potenciales Risiko hinsichtlich Verblindung bieten, da sie zu unterschiedlichen Skalp-empfindungen führt</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>(Schein) PLUS weitergeführte SRI (allein oder plus Benzodiazepine) einmal täglich über 2 Wochen (10 Sitzungen)</p> <p>TN Aufgenommen, n=10</p> <p>TN Im Follow-up verloren, n=0</p> <p>TN Completer, n=10</p> <p>TN analysiert, n=10</p>	<p>definiert als ≥ 50 % Reduktion im HARS von Baseline zu 4 Wochen.</p> <p>Ein signifikanter Effekt der Zeit auf den Gesamt-MADRS ($F=6.55$, $P=0.004$) und HARS ($F=11.82$, $P<0.001$) fand sich in Analysen mit Messwiederholung über alle Teilnehmer. Es gab keine signifikante Gruppe x Zeit Interaktion in den MADRS ($F=0.09$, $P=0.67$) und HARS ($F=3.9$, $P=0.06$) Werten. Eine individuelle Analyse der Daten über 4 Wochen zeigte als einzigen Responder nach MADRS-Kriterien 1 Patienten in der aktiven rTMS Gruppe. Nach HARS-Kriterien gab es 2 Responder in der aktiven rTMS Gruppe und keinen in der Scheingruppe.</p> <p>BDI: Beck Depression Inventory</p> <p>Die BDI Werte ($F=0.20$, $P=0.89$) waren über 4 Wochen nicht signifikant reduziert.</p> <p>STAI-S: State-Trait Anxiety Inventory-State</p> <p>Die STAI-S Werte ($F=0.89$, $P=0.47$) waren über 4 Wochen nicht signifikant reduziert.</p> <p>Kognitive Funktionen:</p> <p>Stroop Task</p> <p>Die Gesamtleistung in der Stoop task zeigte über die Zeit keine signifikanten Änderungen (Genauigkeit: $F=2.89$, $P=0.07$; Reaktionszeit: $F=2.80$, $P=0.07$).</p>		<p>und sich auch visuell äußern könnte.</p> <p>Keine Daten zu Händigkeit oder Lateralisierung.</p> <p>Kleine Stichprobe</p> <p>Keine prospektive Beurteilung des Behandlungswiderstands hinsichtlich Pharmako-therapie</p> <p>Die Ergebnisse mögen nicht generalisierbar sein. Hinweise auf eine hochrefraktäre Gruppe. Kurze Dauer der aktiven Behandlung (20-30 Sitzungen könnten notwendig sein um Effektivität und langfristige Zugewinne in chronisch kranken Patienten zu erzielen). Die Anwendung einer Medikation könnte die Schwelle für rTMS verändert haben, in dem sie Änderungen in der corticalen</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Adverse Ereignisse (AEs): Es gab keine Anfälle, nur vorübergehend Kopfschmerzen (n=2) und lokale Skalpschmerzen (n=1) unter den Patienten, die mit aktiver rTMS behandelt worden waren.		Erregbarkeit verursacht. Der Gebrauch eines kernspinbasierten Navigators könnte die Genauigkeit im Auffinden der stimulierten Area Erhöht haben, wurde aber nur als Add-on Intervention benutzt.
<p>TN: Teilnehmer; BDI: Beck Depression Inventory; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; RMT: Ruhe-Motorschwelle; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; SMA: Supplementäre Motorarea; STAI-S: State-Trait Anxiety Inventory-State; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Cortex. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Vorhersage der Behandlungsresponse und der Wirkung von unabhängigem Komponenten-Neurofeedback („Independent Component Neurofeedback“) bei Zwangsstörung. Randomisierte, scheinkontrollierte, doppel-blinde Studie.

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Koprivova et al. (2013) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Tschechien	Randomierte kontrollierte Studie (Double-Blind)	TN gescreened: n=55 TN ausgeschlossen n=35 TN randomisiert, n= 20 Arm 1 (Neurofeedback): aufgenommen n=10 Completer: n= 8, Analysiert: n= 8; Drop-out Rate: 2/10 (20%) Arm 2 (Schein/ Placebo): aufgenommen n=10 Completer: n=10 Drop out Rate 0/10 (0%)	Arm 1: Neurofeedback plus evtl. SSRIs n= 10; 2 TN zogen nach 2, bzw, 3 Sitzungen ihre Zustimmung zur Teilnahme zurück; Completer: n=8, Analysiert: n= 8; Drop-out Rate: 2/10 (20%) Arm 2: Scheinneurofeedback plus evtl. SSRI-Gabe n=10 Completer: n=10, Drop out Rate 0/10 (0%). Alle Patienten waren hospitalisiert und nahmen an einem sechswöchigen Behandlungsprogramm mit Kognitiver Verhaltenstherapie teil und an 25 30 minütigen (3x10 min) Sitzungen mit Neurofeedback oder Scheinneurofeedback.	Primärer Outcome Primäres Outcome Maß war die Veränderung in EEG-Frequenzbändern vor und nach Behandlung. Hier gab es insgesamt keinen Gruppenunterschied . Lediglich der Zwangswert („compulsion score“) verbesserte sich leicht in der Neurofeedbackgruppe im Vergleich zur Scheingruppe. Sekundärer Outcome: Die Absolutwerte für subjektiv berichtete Angst und Depression (Beck-Angst-Inventar [BAI] und Beck-Depressions-Inventar [BDI]) waren nach Behandlung nur in der Schein-Gruppe verbessert (p = 0.047). Die wichtigsten Symptome von „Obsession und Compulsion“ verbesserten sich nach Behandlung in beiden Gruppen ähnlich (p<0.05). EEG-Aktivitätsbänder Patienten, die vor Behandlung stärkere Delta- (1-6 Hz) und niedrige Alpha-Aktivitäten aufwiesen, sowie eine geringere hohe Beta-Aktivität, erwiesen sich als behandlungsresistenter. Adverse Ereignisse (AEs) Auf AEs wird nicht eingegangen.	Randomisierung Double-blind.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Relativ kurze Behandlungsdauer 2) Sehr kleine aktive Stich-probe (n=8) 3) Auch kleine Kontrollstichprobe (n=10) 4) 14 von 18 Teilnehmern waren Frauen, was trotzdem nicht signifikant unterschiedlich sein soll. In Arm 1 gab es nur 1 Frau und 7 Männer. 5) Es ist unklar, welche Behandlung die Patienten im Einzelnen zusätzlich bekamen, es heißt an einer Stelle Kognitive Verhaltenstherapie, an einer anderen, dass 15 der ursprünglich 20 Patienten SSRIs erhielten. 6) Es ist unklar, inwieweit die Verbesserungen in beiden Armen der Verhaltenstherapie und den SSRI-

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Medikamenten zuzuschreiben sind.

TN: Teilnehmer. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.

Tabelle: Studienlage: Langzeitfollow-up (≥ 4 Jahre) von Tiefenhirnstimulation im Nucleus Striae terminalis (engl.: Bed nucleus of the stria terminalis) und der Capsula interna.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Luyten et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)/ Level 2b (2009) Level 3 (2011)	Belgien	Randomisierte kontrollierte Studie und Kohort Studie (Follow-up)	24 Teilnehmer (TN) rekrutiert, zu Anfang ≤ 3 Monate randomisiert (ON-OFF, OFF-ON Cross-over design) Analysiert 24 Completer 24 Allerdings nicht alle Maße zu allen Zeitpunkten erhoben. Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - während Cross-over Phase, - nach 4 Jahren, - zum letzten Follow-up. 	Tiefenhirnstimulation vs. Scheinstimulation	24 wurden nach strikten Kriterien ausgewählt (Altersmedian bei Implantation: 39 Jahre; Median Y-BOCS: 35, Median GAF: 35). 17 davon schlossen das vorgesehene double-blind cross-over Design (3 Monate Stimulation, 3 Monate Scheinstimulation) ab (9 Pat. ON-OFF und 8 Patienten OFF-ON). 18 Pat. wurden für ≥ 4 Jahre nachverfolgt. 6 Pat. wurden kürzer nachverfolgt (2 Pat. wegen Stimulationsbeendigung, 3 Pat. wegen Elektrodenentfernung wegen Kapsulotomie, 1 Pat. wegen zusätzlicher Implantation einer Elektrode im Nucleus subthalamicus). 82% der Pat. wurden im N. striae terminalis und/oder in der Capsula interna (41%) oder deren anteriorem Ast (35%) stimuliert. 5 Pat. bilateral in NST, 1 Pat. unilateral in NST, 2 Pat. unilateral in NST plus in der CI der anderen Hemisphäre, 2 Pat. bilateral in CI oder in benachbarten präreticulären Zone, 5 Pat. bilateral im vorderen Knie der CI und 2 Patienten im NST und im anterioren Ast der CI. Der NST stellte sich als der effektivere Stimulusbereich heraus (im Vergleich zur CI). Psychiatrisches Outcome. 4 Jahre nach Implantation zeigten sich signifikante Verbesserungen: Y-BOCS: 66% HAM-A: 58%	Fallzahlplanung und Powerkalkulation Symptomreduktion (Y-BOCS, HAM-A, HAM-D, GAF)	Die Scheinstimulation konnte nicht wie geplant bei allen Pat. für 3 Monate durchgehalten werden (bei 7 nicht). Unterschiedliche lange Follow-up (jenseits von den 4 Jahren).

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>HAM-D: 67% GAF: 30 Punkte</p> <p>Psychiatrisches Outcome. 4 Jahre nach Implantation zeigten sich signifikante Verbesserungen (18 Pat.): Y-BOCS: 66% HAM-A: 58% HAM-D: 67% GAF: 30 Punkte Y-BOCS Wert nach 4 Jahren korrelierte hoch mit dem ON-Wert des Cross-over Versuchs (Spearman's R = 0.83, P< 0.001).</p> <p>Follow-up war: für 3 Patienten nach 4 Jahren für 6 Pat. nach weniger als 4 Jahren Postimplantation für 15 Pat. nach mehr als 4 Jahren (54-171 Monate). Follow-up Verbesserungen (24 Pat.): Y-BOCS: 45% HAM-A: 45% HAM-D: 49% GAF: 30 Punkte. 16 Pat. (67%) erreichten das Responder-Kriterium ($\geq 35\%$ Abnahme im Y-BOCS Wert).</p> <p>Neuropsychologische Testungen (dreimal: vor Chirurgie, in ON- und in der OFF-Phase) Tiefenhirnstimulation verbesserte die Werte</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>im Stroop-Test und im Trail Making Test und in Subtests des Auditiven Lern- und Gedächtnistests.</p> <p>7 Patienten schlossen aus unterschiedlichen Gründen die Cross-over Phase nicht ab, oder nahmen erst gar nicht daran teil.</p> <p>Adverse Ereignisse (AEs): Schwerwiegende AEs 25 schwerwiegende AEs zeigten sich während 180 Patientenjahren Follow-up in den 24 Pat. Ein Pat. mit tonisch-klonischem Anfall hatte ein früher vorausgegangenes Schädel-Hirn-Trauma und war unter 5 Einheiten Alkoholeinfluss und Schlafdeprivation. Ein anderer Pat. hatte moderaten Alkoholabusus (2-3 Einheiten pro Tag). Eine Pat. zeigte Absenzen unter Stimulation, ein anderer Anfälle, wenn die Stimulation unterbrochen wurde. 11 Pat. wurden 23mal krankheitsbezogen hospitalisiert, teilweise bei schwierigen Familienverhältnissen.</p> <p>Stimulator- und Elektrodenbezogene AEs Es gab mehrere Geräte-/Elektrodenbezogene Ausfälle, aber keine lebensbedrohlichen AEs (trotz meist notwendiger Operationen). 5 Patienten hatten Geräteausfälle. 1 Stimulator wurde ersetzt, ein anderer neu positioniert (wegen Gewichtsverlust mit Hautatrophie). Bei 3 Patienten musste der Stimulator (zeitweise)</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>ausgeschalten werden.</p> <p>Andere AEs</p> <p>Es gab eine Vielzahl von AEs. In mindestens 10 Pat. traten die folgenden auf: unkomfortable Gefühle um die Kabelenden (12 Pat.), Fatigue (18 Pat.), subjektive Gedächtnisstörungen (16 Pat.), Enthemmung (12 Pat.), erhöhtes Durchsetzungsvermögen (12 Pat.), Logorrhö (10 Pat.), Hyperaktivität (10 Pat.). Wahrscheinlich stimulierungsbezogen waren: Gewichtszunahme, Insomnie, Reizbarkeit, Nervosität, Familienprobleme gab es bei 12-16 Pat. Wahrscheinlich nicht stimulusbezogen traten Selbstmordgedanken, depressive Gefühle und Kopfweh bei 11, 12, und 13 Pat. auf.</p>		
<p>Y-BOCS: Yale-Brown Obsessions-Compulsions Scale; GAF: Global Assessment of Functioning Skala; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; CI: Capsula interna; NST. = Nucleus striae terminalis; Pat. = Patienten; AE_ Adverses Ereignis. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörung mit rTMS (α TMS) zusätzlich zu SSRIs oder keiner Medikation.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Ma et al. (2014) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Volksrepublik China	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Gescreent: n=52. Ausgeschlossen: n=4 oder n=6.</p> <p>Patienten zufällig zugeordnet (n=46)</p> <p>Arm 1 Behandlung mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (αTMS) (n = 25)</p> <p>Arm 2 Plazebo-Therapie (n = 21)</p> <p>Arm 1 αTMS Patienten aufgenommen (n = 25) Arm 1 Drop-out Rate 8% (n = 2) Arm 1 Drop-out wegen adverser Ereignisse/events [AEs] (n=0) Arm 1 Completer (n =23) Arm 1 analysiert (n = 23)</p> <p>Arm 2 (Kontrolle) Plazebo Patienten aufgenommen (n =21) Arm 2 Plazebo Drop-out Rate 9,5 % (n =2) Arm 2 Plazebo Drop-out wegen AEs (n=0) Arm 2 Plazebo Completer (n = 19)</p>	<p>Arm 1 (Intervention): αTMS bilateral DLPFC, 80% MT, für 20 Minuten (jede Minute schloss 4 Sekunden aktiver Stimulation und 56 Sekunden Ruhe ein), täglich 5 Sitzungen pro Woche für 2 aufeinander folgende Wochen.</p> <p>Arm 2 (Vergleich): Placebo (=ScheintMS) bilateral im DLPFC für 2 Wochen</p>	<p>Primäre und sekundäre Outcomes:</p> <p>Baseline Schwere der Symptome, gemessen mittels YBOCS, HRSD, HAMA und CGI waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen der aktiven und der Scheingruppe.</p> <p>ANOVA des YBOCS Wertes mit Messwiederholung der Zeit erbrachte einen signifikanten Effekt der Zeit ($F=49.32, P <0.01$) und eine Interaktion von Behandlung und Zeit ($F=7.30, P <0.01$). Das Ergebnis zeigte, dass der Gruppenunterschied in der Behandlung x Zeit Interaktion zu Woche 2 der Behandlung begann ($F=17.89, P <0.01$) und signifikant blieb bis zum Ende der ersten Woche des Follow-up ($F=8.84, P <0.01$).</p> <p>Die Teilwerte für Obsession zeigten signifikante Effekte der Zeit ($F=7.64, P <0.01$) und der Behandlung mal Zeit Interaktion ($F=47.32, P <0.01$). Das Ergebnis zeigte einen Gruppenunterschied in der Behandlung mal Zeit Interaktion nach zweiwöchiger Behandlung ($F=15.85, P <0.01$) sowie in der ersten Woche des Follow-ups ($F=6.30, P <0.05$).</p> <p>Die Subskalenwerte für Kompulsionen zeigten signifikante Effekte der Zeit ($F=13.06, P <0.01$) und der Behandlung x Zeit Interaktion ($F=1.67, P >0.05$). Dennoch gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen</p>	<p>Randomisierung.</p> <p>Geheimhaltung der Randomisierung.</p> <p>Akademische Institution</p> <p>Response und Remission werden definiert</p> <p>Bewertung von Angst und Depressions-symptome</p> <p>10 TMS Sitzungen (≥ 5, aber ≤ 20)</p>	<p>Errfolg der Verblindung nicht untersucht.</p> <p>Keine Beurteilung des Ausmaßes, in dem der nicht-verblindete Operateur, die rTMS und die Scheinstimulation durchführte,</p> <p>Mehrere Patienten waren medikationsfrei während der Studie, während andere begleitende Behandlung mit unterschiedlichen SSRIs in verschiedener Dosierung erhielten.</p> <p>Keine Information über die SSRI Versuche.</p> <p>Kleine Gruppen.</p> <p>Kurze Dauer des Follow-up</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 Plazebo Analysiert ($n = 19$)</p> <p>Dauer der Behandlung Studie: 2 Wochen</p> <p>Dauer der Behandlung Studie: 3 Wochen (= eine Woche Follow-up)</p>		<p>Response und Remission Raten:</p> <p>Ein Patient wurde als Responder behandelt, wenn sein CGI Wert 1 oder 2 war und es eine $\geq 35\%$ Reduktion im YBOCS Wert gab, und es galt als Remission wenn der YBOCS Wert < 16 war.</p> <p>Response Raten (bei einem CGI Wert von 1 oder 2 und $\geq 35\%$ Reduktion im YBOCS Wert): Neun Personen in der αTMS Gruppe und keine in der Kontrollgruppe zeigte eine Response auf Behandlung ($\chi^2=9.11$, $P < 0.01$) nach 2 Wochen Behandlung. Am Ende des einwöchigen Follow-ups waren es 6 Patienten in der αTMS Gruppe und 0 in der Kontrollgruppe als übrigbleibenden Responder ($\chi^2=5.80$, $P < 0.05$).</p> <p>Remission (YBOCS Wert < 16):</p> <p>12 Patienten in der αTMS Gruppe und 6 in der Kontrollgruppe zeigten eine Remission ($\chi^2=1.81$, $P > 0.05$) nach zweiwöchiger Behandlung. 13 Patienten in der αTMS Gruppe und 7 in der Kontrollgruppe verblieben in Remission nach einwöchigem Follow-up. Keiner der Test war statistisch signifikant ($P > 0.05$) zwischen den Gruppen.</p>		
<p>* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. AE: Adverses Ereignis; DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Cortex; CGI: Clinical Global Impressions Scale; HAMA: Hamilton Rating Scale for Anxiety; HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression.</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus versus Scheinstimulation bei Patienten mit schwergradiger Zwangsstörung.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Mallet et al. (2008) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Frankreich (Multi-center)	Randомisierte kontrollierte Studie (Double-Blind) Cross-over design Initial: Open label für 3 Monate nach Chirurgie Dann gefolgt von randомisierter double-blind kontrolliertem Studienteil (Cross-over Design) für 7 Monate. Gesamtdauer 10 Monate.	TN aufgenommen n = 18 1 gab vor Chirurgie auf, 1 bekam seine Elektroden wieder vor Randomisierung entfernt TN randomisiert, n= 16 (Bei 2 Patienten unilaterale Stimulation, sonst bilateral) Arm 1 (ON – OFF) Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus für 3 Monate. Dann 1 Monat Wash-out Periode Danach Scheinstimulation für 3 Monate Aufgenommen, n=8 Completer, n=8 Dropouts, n=0 Analysiert, n=8 Arm 2 (OFF – ON) Scheinstimulation für 3 Monate Wash-out Periode von 1 Monat DBS für 3 Monate	Arm 1 (Intervention) Tiefenhirnstimulation (DBS) des Nucleus subthalamicus für 3 Monate, dann 1 Monat Wash-out, dann Scheinstimulation für 3 Monate Arm 2 (Vergleich) Scheinstimulation - zuerst für 3 Monate – dann Wash-out Periode von 1 Monat, dann Tiefenhirnstimulation (DBS) des Nucleus subthalamicus für 3 Monate Die Studie hatte folgenden Ablauf: Operation – 3 Monate Reizparameter adjustieren, dann 3 Monate Stimulation getestet – oder 3 Monate Scheinstimulation – dann 1 Monat Washout und zum Schluss 3 Monate	Primärer Outcome: Veränderung des Y-BOCS Wertes am Ende jeder Periode: Response hinsichtlich Y-BOCS und GAF Werten waren eine mindestens 25%ige Abnahme im Y-BOCS und eine mindestens 25%ige Zunahme im GAF am Ende der ersten Phase (6 Monate nach Chirurgie). Ein zusätzliches Response-Kriterium des GAF war ein Wert höher als 51, was "moderaten Symptomen oder einer moderaten Schwierigkeit in sozialem und berufsbezogenen Funktionieren" bedeutet. Y-BOCS Werte waren signifikant niedriger zu Ende der aktiven Stimulation (on-stimulation Periode) als zu Ende der Scheinstimulation (off stimulation Periode) (<u>Mittelwert</u> , 19±8 vs. 28±7; <u>P = 0.01</u>), unabhängig von Gruppe und Periode. Es gab keinen signifikanten Übertragungseffekt (carryover effect) der Y-BOCS Werte (P = 0.71), was bedeutet, dass die Effekte der ersten Behandlungsperiode nach der Washoutperiode nicht bestehen blieben. Patienten der ‚on–Stimulation – off–Stimulation‘ Gruppe zeigten größere Behandlungseffekte im YBOCS als die der ‚off–Stimulation – on–Stimulation‘ Gruppe (P=0.06 für den Periodeneffekt). (Mittlerer Wert am Ende der aktiven Stimulation, 56±14 vs. 43±8; P=0.005).	Randomisierung Cross-over Design. Powerkalkulation. Akademische Institutionen. Dauer der randomisierten Phase Wash-out Phase , um Carry-over Effekte zu minimieren. Beurteilung von Angst und depressiven Symptomen. Beurteilung der Funktionalität Neurokognitive Untersuchungen	Relativ kleine Stichprobe. Stimulationsparameter waren relativ eingegrenzt. Es ist in Frage zu stellen, ob mit 8 Personen parametrisches Rechnen gerechtfertigt ist. Zumindest hätte man überprüfen sollen, ob die Voraussetzungen hierfür gegeben sind. Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung. Erfolg der Verblindung wurde nicht überprüft. Risiko des Aufdeckens der Verblindung (3 Patienten der ON-OFF Phase hatten hypomane Symptome).

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Aufgenommen, n=8 Completer, n=8 Dropouts, n=0 Analysiert, n=8	<p>Scheinstimulation oder aktive Stimulation.</p> <p>Evaluierungen fanden statt: bei Aufnahme, weniger als 2 Monate vor Chirurgie, 3 Monate nach Chirurgie, vor aktiver oder Scheinstimulation, 6 Monate nach Chirurgie, am Ende der ersten Randomisierungsperiode, 7 Monate nach Chirurgie, am Ende der einmonatigen Washout-Periode und 10 Monate nach Chirurgie, d.h. am Ende der zweiten Randomisierungsperiode</p> <p>Alle Patienten in der ON-OFF Gruppe hatten zuvor umfassend Pharmakotherapie und kognitive Verhaltenstherapie erhalten. Sie standen weiterhin unter Pharmakotherapie. Sechs Patienten in OFF-ON hatten weitergeführte Pharmakotherapie.</p> <p>Medikation wurde über die 10 Monate der Beobachtungszeit konstant gehalten</p>	<p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>GAF Wert (höhere Werte zeigen höheres Funktionslevel an) war signifikant höher nach aktiver als nach Scheinstimulation (56 ± 14 vs. 43 ± 8; $P = 0.005$).</p> <p>Der CGI Wert (niedrigere Werte zeigen geringere Krankheitsschwere an) war signifikant niedriger am Ende der aktiven gegenüber der Scheinstimulation (Unterschied in der ON – OFF-Gruppe [Mittelwert [95% (CI)]: -3] vs. OFF – ON-Gruppe [Mittelwert [95% (CI)]: -0.3]; $P = 0.008$).</p> <p>Werte im MADRS, Brief Scale for Anxiety, neuropsychologischen Ratings und der Sheehan Disability Scale waren unverändert zwischen aktiver und Scheinstimulation.</p> <p>Am Ende der ersten Phase (d.h. 3 Monate nach Randomisierung) zeigten <u>6 der 8 Pat. (75%) eine Response im Y-BOCS Wert und 8 der 8 hatten eine Response gemessen mit der GAF nach aktiver Stimulation; im Vergleich hatten nur 3 der 8 (38%) im Y-BOCS und in der GAF nach Scheinstimulation.</u></p> <p>Außerdem hatten 5 von 8 Patienten (62%) einen GAF-Wert-Zuwachs auf 51 nach aktiver Stimulation, gegenüber nur 1 (von 8) Patienten (12%) nach Scheinstimulation.</p> <p>Neuropsychologische Tests Benutzt wurden die folgenden Tests zu allen</p>		Die Kriterien der Response hinsichtlich des Y-BOCS waren weniger stringent (mindestens 25%ige Abnahme im Y-BOCS).

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>(außer einer vorübergehenden Erhöhung der Benzodiazepintherapie bei 3 Patienten – 2 während der Periode der ON-Stimulation und 1 während der OFF-Stimulation); außerdem gab es eine Agmentation der neuroleptischen Behandlung in 1 Patienten (OFF-Periode) wegen gesteigertem Angstempfinden.</p> <p>Alle 16 Patienten beendeten sowohl Arm 1 als auch Arm 2.</p>	<p>Testzeitpunkten, erbrachten jedoch alle keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse: Hopkins Verbal Learning Test – Zahl der Wörter, Trail Making Test A, Trail Making Test B–A, Stroop Test, Zahlenordnen, Zahlen-Symbol-Test, Lexikalische Flüssigkeit. (Anmerkung: Eigentlich sollte es durch die siebenfache Anwendung Übungseffekte geben – die waren aber offensichtlich gering.)</p> <p>Elektrodenplatzierung 27 von 34 implantierten Elektroden (79%) wurden zentral abwärts geführt. Von den 32 Elektroden der 16 Completer 4 Elektroden in 4 Patienten erreichten nicht den Nucleus subthalamicus (NST) (trotzdem hatte jeder dieser Patienten zumindest eine korrekte Platzierung). Von den fehlgeführten Elektroden waren 3 medial vom NST in der Zona incerta und im Feld H2 von Forel und 1 war lateral des NST in der Capsula interna.</p> <p>Eine anatomische Postrandomisierungsanalyse zeigten, dass von den 33 für die therapeutische Stimulation gewählten Kontakten 24 den anteromedialen Teil des NST erreichten, je 4 die Zona incerta und die Capsula interna, 3 die Substantia nigra und 2 das Feld H2 von Forel (Kontakte an der Grenze von 2 Regionen wurden doppelt gezählt).</p> <p>Strom wurde für 27 Elektroden durch einen Draht geführt, für 3 Elektroden (bipolare Stimulation) durch 2 Drähte. Die mittlere Spannung betrug 2.0 ± 0.8 V.</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Adverse Ereignisse (AEs):</p> <p>Es gab eine Reihe von adversen Ereignissen (15 schwerwiegende), von denen 4 auf die Operation zurückzuführen waren. Schlimmster AE war eine parenchymale Hirnblutung mit Fingerlähmung bei 1 Patienten. 7 zeigten transiente motorische und psychiatrische Symptome durch die aktive Stimulation (im 1. Monat der Stimulation, verschwanden spontan oder schnell nach Gerätesettingadjustierung). Vier schwerwiegende AEs, die nichts mit der Operation zu tun hatten, zeigten sich bei 1 Patienten vor der Operation und bei 2 Patienten während der Washout und Scheinstimulationsphasen. 23 wenig schwerwiegende adverse Ereignisse zeigten sich bei 10 Patienten. 7 Verhaltensbezogene AEs zeigten sich während aktiver Stimulation bei 5 Patienten.</p>		
<p>TN: Teilnehmer; 95% (CI): Konfidenzintervall; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; CGI: Clinical Global Impression Scale; GAF: Global Assessment of Functioning Scale; Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS); Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörungen mittels hochfrequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) über rechtem dorsolateralen präfrontalen Cortex versus Schein-rTMS.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Mansur et al. (2011) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Brasilien	Randомisierte kontrollierte doppelblinde Studie	<p>Patienten, die für Aufnahmekriterien der Studie zugewiesen wurden, n=38. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden, n=8. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden n=30:</p> <p>Arm 1 Behandlung mit rTMS [zusätzlich zu weitergeführter Therapie] (n = 15) oder Arm 2 Schein-rTMS [zusätzlich zu weitergeführter Therapie] (n = 15)</p> <p>Arm 1 rTMS Patienten aufgenommen (n = 15) Arm 1 rTMS Drop-out Rate 13,3% (n = 2) Arm 1 Drop-out wegen adverser Events/Ereignisse [AEs] (n=0) Arm 1 Completer (n =13) Arm 1 rTMS analysiert (n = 13)</p> <p>Arm 2 (Kontrolle) Scheinstimulierte Patienten aufgenommen (n =15) Arm 2 Schein-rTMS</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit rTMS [zusätzlich zu weitergeführter Therapie] für 6 Wochen</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Scheinstimulation [zusätzlich zu weitergeführter Therapie] für 6 Wochen</p> <p>Die Spule hatte die Figur einer Acht.</p> <p>Es gab 30 Anwendungen mit 110% der motorschen Ruheschwelle. Stimulation mit 10 Hz. Tägliche Stimulation mit 40 Trains/Sitzung; 5 s pro Train mit 25 s Intertrainintervall.</p>	<p>Primäre Outcomes:</p> <p>Positive Response ($\geq 30\%$ Verbesserung im YBOCS, zusammen mit 'much improved' or 'very much improved' in der CGI – Improvement scale rating): Jeweils 1 Patient in <u>jeder Gruppe</u> (p=1.00).</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Für alle Skalen gab es über die 12 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für alle Skalen – außer SD-36 [s.u.] – gab es über die 12 Wochen hochsignifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen (p<0.002 oder höher).</p> <p>Skalen waren: Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; HAMD-17, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; HAMA-14, 14-item Hamilton Anxiety Rating Scale; SF-36, Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey.</p> <p><u>Resultate im Einzelnen:</u></p> <p>YBOCS, Messungen zu Wochen 0, 2, 6, 8, 12: F=0.142, p<0.710 zwischen den Gruppen; F=4.685, p<0.002 innerhalb der Gruppen.</p> <p>CGI-S, Messungen zu Wochen 0, 2, 6, 8, 12:</p>	<p>Randomisierung, Verblindung; Zuordnungs- geheimhaltung. Evaluierung des Erfolgs der Verblindung. Akademische Institution Stringente Definition von behandlungsresistente OCD 30 rTMS Sitzungen</p>	<p>Kleine Stichprobe; Keine ITT Analyse Retrospective Beurteilung der Behandlungs- resistenz gegenüber Pharmako-therapie. Anatomische Koordinaten wurden für die rTMS Applikation benutzt (statt eines kernspintomo- graphisch basierten Neuronaviga- tionssystems).</p>

Tabelle: Studienlage: Repetitive niedrigfrequente Transkraniale Magnetstimulation über dem SMA (bilateral und gleichzeitig) versus Scheinstimulation, zusätzlich (add-on) zu weitergehender Pharmakotherapie und/oder Psychotherapie bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Mantovani et al. (2010) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA Setting: Out-patient	Randomierte kontrollierte Studie Double-Blind	TN randomisiert, n=18	<p>Arm 1: rTMS (1 HZ, 100% RMT, 1 Sitzung tgl., 5 Tage pro Woche plus weitergeführte Pharmakotherapie und/ oder Psychotherapie für 4 Wochen (verblindet) n=9</p> <p>Drop-outs wegen AE: n=0 (nach Randomisierung; davor 2)</p> <p>Completer, n= 9,</p> <p>Analysiert, n=11</p> <p>DANACH: weitere 4 Wochen rTMS, nur 4 TN (nicht verblindet)</p> <p>DANACH: Follow-up nach 3 Monaten</p> <p>Arm 2: Scheinstimulation für 4 Wochen (verblindet)</p>	<p>Primäre und sekundäre Outcomes:</p> <p>Primärer Outcome:</p> <p>Y-BOCS Score:</p> <p>Response auf Behandlung wurde definiert als eine $\geq 25\%$ Abnahme der Werte der Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS). Zwischen Versuchsbeginn und -ende,</p> <p>Messzeitpunkt nach 2 Wochen: Responserate der Gesamtstichprobe: 36% (4/11) mit aktiver und 10% (1/10) mit Schein-rTMS. Nach 4 Wochen war die Responserate in der gesamten Stichprobe 54% (6/11) mit aktiver und 20% (2/10) mit Schein-rTMS. Die Analyse der 18 Completer zeigte bei 2 Wochen eine Responserate von 44% (4/9) mit aktiver und 11% (1/9) mit Schein-rTMS (Fisher's exact test, $p=0.294$). Zu Woche 4 war die Responserate bei den 18 Completern 67% (6/9) mit aktiver und 22% (2/9) mit Schein-rTMS (Fisher's exact test, $p=0.153$).</p> <p>Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Zeit (YBOCS, YBOCS-SR), der Angst (HAMA-14, Zung-SAS), der globalen Beurteilung (CGI-S, PGI) und der Depression (BDI-II). Einzig</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Scheinbedingung</p> <p>ITT Analyse</p> <p>Akademische Institution</p> <p>20 rTMS Sitzungen während der Phase 1</p> <p>Follow-up Dauer gut</p> <p>Beurteilung von Depression, Angst und Funktionalität</p>	<p>Kleine Stichprobe.</p> <p>Keine Beschreibung von Geheimhaltung der Randomisierung</p> <p>Die benutzte Spule zur Scheinstimulation bringt nicht das gleiche Gefühl wie eine echte Stimulation.</p> <p>Keine Beurteilung, inwieweit der nicht-verblindete Bediener, der rTMS oder Scheinstimulation vornahm, subjektive Biase oder Erwartungen induzierte</p> <p>Anatomische Koordinaten wurden für die rTMS Applikation benutzt (statt eines kernspintomographisch basierten Neuronavigationssystems).</p> <p>Weniger stringentes Kriterium für Response als in anderen Studien</p> <p>Erlaubnis zur gleichzeitigen SSRI-Medikation (könnte einen synergistischen Effekt mit der Medikation haben und die corticale Erregbarkeit ändern).</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>TN randomisiert, n=9</p> <p>Drop-outs wegen AE: n=0 (nach Randomisierung; davor 1)</p> <p>Completer, n= 9,</p> <p>Analysiert, n=10</p> <p>DANACH: 4 Wochen rTMS, 8 TN (nicht verblindet)</p> <p>DANACH: Follow-up nach 3 Monaten</p>	<p>nicht signifikant war der HAMD-24. Zeit x Gruppe Interaktionen zeigten nur für YBOCS-SR and CGI-S signifikante Effekte; dies auch nach Kontrolle für den Baseline HAMD-24 (F=2.6, d.f.=4, p=0.043). Durchschnittlich zeigte die aktive Gruppe eine 25% Reduktion im YBOCS zu Woche 4 und für die Schein-rTMS eine 12% Reduktion. Für den YBOCS-SR zeigte die aktive Gruppe eine 30% Reduktion zu Woche 4 und für die Scheingruppe eine 8% Reduktion.</p> <p>Veränderungen in Depression und Angst korrelierten nicht mit YBOCS and CGI-S Änderungen von der Baseline. Korrelationen waren signifikant zwischen OCD Symptomen und klinischer globaler Verbesserung in selbst- und fremdgerateten Skalen (R=0.6, p=0.004 and R=0.7, p=0.001).</p> <p><u>OPEN LABEL (Phase 2):</u> Von den 15 Patienten, die die Studie fortsetzten, nahmen 12 bis zum Ende an der Open-label Phase teil. Die 4 Patienten, die zur ursprünglich aktiven rTMS-Gruppe gehörten, zeigten weitere Verbesserungen zwischen Woche 4 und 8 im YBOCS (von 17.7±2.6 zu 14.5±3.6) und im YBOCS-SR (von 17.2±2.2 zu 14.7±2.9; F=10.7, d.f.=2, p=0.010). Die 8, die erst in der Schein-rTMS Gruppe waren, zeigten nach weiteren 4 Wochen keine signifikanten Verbesserungen (YBOCS von 25.6±7 zu 26.3±8.5, YBOCS-SR von 27±7.3 zu 25.3±8.2).</p> <p>Die Schein-rTMS zu aktiver rTMS Gruppe verbesserte sich hinsichtlich Angst (HAMA-14: F=3, d.f.=4, p=0.033; Zung-SAS: F=3.8, d.f.=4, p=0.013), aber nicht hinsichtlich Depression.</p>		<p>Die Hälfte der Stichprobe hatte komorbide Depression.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Durchschnittlich zeigte die Gruppe, die 8 Wochen aktive rTMS erhielt, eine 49% Reduktion im YBOCS (28.2±5.8 zu 14.5±3.6), im Vergleich zu 5% Reduktion im YBOCS (27.6±5.2 zu 26.3±8.5) für die, die 4 Wochen Schein- und dann 4 Wochen aktive rTMS erhalten hatten. Die Gruppe, die 8 Wochen aktive rTMS erhalten hatten, zeigte auch eine 45% Reduktion im YBOCS-SR (26.5±6 zu 14.7±2.9), während die Gruppe, die erst Schein- und dann aktive Stimulation erhalten hatten, eine 10% Reduktion im YBOCS-SR (28.1±6.9 zu 25.3±8.2) zeigte. Der CGI-S nahm von schwer nach mild ab in der rTMS Gruppe und zeigte keine Änderung in der Schein-rTMS Gruppe.</p> <p><u>3-Monate Follow-up:</u> Die 8 Responder (2 mit 4-Wochen aktiver rTMS, 4, die 8 Wochen aktive rTMS und 2, die 4 Wochen Schein- und 4 Wochen aktive rTMS Stimulation erhielten), hatten weiterhin die Response-Kriterien erfüllt. Die 5 Responder, die active rTMS erhalten hatten, zeigten eine 51% Abnahme von der Baseline YBOCS (t=2.7, d.f.=8, p=0.023), eine 64% YBOCS-SR Wertabnahme (t=4.3, d.f.=8, p=0.002), und eine stabile CGI-S Verbesserung (t=3.5, d.f.=8, p=0.008) nach 3 Monaten. Signifikante Verminderungen von Depression und Angst blieben bestehen (t=2.8, d.f.=8, p=0.023; t=4.5, d.f.=8, p=0.002).</p> <p>Adverse Ereignisse (AEs): Die TMS Sitzungen wurden gut toleriert. Es gab keine Anfälle, neurologische Komplikationen, oder subjektive Beschwerden über Gedächtnis oder</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Konzentration. Zwischen Schein- und aktiver rTMS gab es hinsichtlich AEs keine Unterschiede.		
<p>TN: Teilnehmer; rTMS, Repetitive transcraniale Magnetstimulation; SRI, Serotoninwiederaufnahmehemmer; MDD, Major depressive disorder; YBOCS, Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale ; YBOCS-SR, YBOCS-Self-rating; HAMD-24, Hamilton Depression Rating Scale – 24-item; BDI-II, Beck Depression Inventory – II ; HAMA-14, Hamilton Anxiety Rating Scale – 14-item; Zung-SAS, Zung Self- Administered Scale; CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; PGI, Patient Global Impression. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung</p>							

Tabelle: Studienlage: Prospektive internationale Multicenterstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tiefenhirnstimulation bei resistenten Zwangsstörungen [Kohorte von rund 30 Patienten]

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Menchon et al. (2019) *Level 2b (2009) Level 3 (2011)	8 Zentren in Europa und 1 Zentrum in Israel	Follow-up von [30 Patienten] mit DBS Chirurgie.	TN n= 30 (alle mit DBS Chirurgie)	Tiefenhirnstimulation (DBS) der anterioren Capsula interna Aufgenommen, n=32 Completer, n=29 Dropouts, n=3 Analysiert, n=29	31 Patienten wurden in 8 Zentren in Europa und Israel rekrutiert, von denen 30 Implantate zur Tiefenhirnstimulation erhielten. Die Patienten waren zur Hälfte weiblich und im Schnitt 41 Jahre alt. Die große Mehrheit hatte massive Defizite im sozialen und Arbeitsbereich; ihr mittlerer Global Assessment of Functioning (GAF) Wert war zur Baseline 39,0, der mittlere Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) Gesamtwert war 34,7, was für eine äußerst starke Zwangssymptomatik spricht. Der mittlere Y-BOCS Gesamtwert der implantierten Patienten nahm vor Stimulationsaufnahme von 34,9 (34,7?) auf 30,0 (= 14%) ab. 3 Monate nach Beginn der Stimulation der Y-BOCS Wert auf 22,3, dann nach 6 Monaten auf 19,8 und blieb auf diesem Niveau (20,0) auch nach 12 Monaten. 17 von 30 Patienten konnten zu Monat 3 als Responder klassifiziert werden ($\geq 35\%$ Reduktion im Y-BOCS von Baseline) und 21, bzw. 18 zu den Monaten 6 und 12. Neurostimulatormodell: Kinetra™ (27 der 30 Patienten = 90%) Adverse Ereignisse (AEs): Alle Patienten hatten AEs (insgesamt 195), davon waren 102 (52%) leicht oder moderat (73, 37%). 123 (63%) waren Geräte-bezogen (Prozedur oder elektrische Stimulation). Die Hälfte der Patienten (Pat.) hatte jeweils 1-5 AEs, der Rest 6 oder mehr (3 Pat. >10 AEs).	Relativ große Anzahl an Patienten mit DBS. 1 Jahr Follow-up. 8 Zentren	Nicht randomisiert, nicht verblindet. Möglicherweise größere Varianz / Unterschiede durch Multicenterstudie, insbesondere in der Elektrodenplatzierung.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Median-Zeit für deren Auflösung betrug 22 Tage (für alle AEs). Es traten hauptsächlich Angststörungen auf, dann neurologische Störungen und Kopfschmerzen.</p> <p>„Progammierung und Stimulation“ hatte die höchste Inzidenz (26 Pat.; 84%), gefolgt von „Neue Krankheit, Verletzung: 13, 42%“, „schon vorher existierende Bedingung, Verschlechterung, Exazerbation“ (11, 35%), „Einschneideort/Trakt der Apparatur“ (11, 35%), „Medikation“ (10, 32%) und „Unbekannt“ (10, 32%).</p> <p>Schwere AEs (SAEs)</p> <p>36 SAEs wurden von 16 Pat. (52%) berichtet. Am meisten eine OCD-Verschlechterung (10 SAEs bei 9 Pat., 29%), gefolgt von Anfällen (5 SAEs bei 4 Pat., 13%), Angst und Hypomanie (2 SAEs bei 2 Pat., 6%). Manche Untersucher betrachteten „OCD-Verschlechterung“ als bezogen auf den vorangegangenen Besuchstermin, andere als auf die Baseline bezogen. Ein Pat. mit im dorsalen Nucleus caudatus fehlgelandeten Elektroden hatte 2 generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Ein Pat. hatte eine ähnliche Episode 48 h nach Elektrodenimplantation, zusammen mit einem Zustand der Konfusion. Bei einem Pat. geschah ein Anfall im Zusammenhang mit einer intrakraniellen Infektion. Bei einem Pat. kam es zu einem einzelnen Anfall 6 Monate nach Implantation, als die Elektrodenparameter modifiziert wurden. Zu betonen ist, dass 8 der 36 SAEs bei einem einzelnen Pat. auftauchten; sein Stimulationssystem wurde 5.4 Monate nach Implantation entfernt. Keiner der SAEs führte zum Studienabbruch, aber es kam zu 12</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Aussetzungen bei 8 Pat. Nur 9 SAEs (5% von allen SAEs) bestanden auch bei Ende des Follow-ups.		
<p>TN: Teilnehmer; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; Pat.: Patienten. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Repetitive niedrigfrequente transcraniale Magnetstimulation über dem rechten orbitofrontalen Cortex (OFC) versus Scheinstimulation zusätzlich zu weiterlaufender Pharmakotherapie oder keine Pharmakotherapie bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Naucznyel et al. (2014) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Frankreich	Randomierte kontrollierte Studie Cross-over Design	Aufgenommen, n=21	Arm 1 (Intervention) rTMS – zuerst – Scheinstimulation-danach [rTMS-Sch] PLUS weiterlaufende Pharmakotherapie oder keine Pharmakotherapie (1 Woche rTMS, 1 Monat Wash-out, 1 Woche Scheinstim.) rTMS (rechter OFC, 1 HZ, 120% RMT, 1200 pro Sitzung, 2 Sitzungen täglich, 5 Tage pro Woche für eine Woche) TN aufgenommen, n=11 TN die rTMS-zuerst Intervention erhielten, n=11 TN die Scheinstimulation als zweite Intervention erhielten, n=11 TN die im Follow-up (2 Monate) verloren gingen, n=2 TN die PET Scanning erhielten, n=5 TN analysiert, n=10 TN die für die PET-Scan Substudie analysiert wurden, n=5	Primärer Outcome: Y-BOCS Wert An Tag 7 wurde eine signifikante Abnahme im Y-BOCS Wert gefunden (verglichen mit der Baseline), sowohl nach aktiver (P<0.01) als auch nach Scheinstimulation (P = 0.02). Diese Abnahme schien nach aktiver Stimulation größer als nach Scheinstim. zu sein: -6 (-29, 0) Punkte versus -2 (-20, 4) Punkte (P = 0.07). Am Tag 35 fanden sich keine Unterschiede in der Abnahme des Y-BOCS Baseline zwischen aktiver und Scheinstimulation: -1 (-15, 5) Punkte versus 0 (-14, 6) Punkte (P = 0.94). Sekundäre Outcomes: Keine spezifische Änderung in den MADRS Werten. Adverse Ereignisse (Events): Keine bedeutenden adversen Effekte. PET Scan Daten: In der aktiven Stimulationsbedingung gab es eine signifikante Abnahme im Hirnstoffwechsel des rechten Frontallappens (superiorer Gyrus [Brodmann Area, BA 9], im mittleren Gyrus [BA 10], orbitalen Gyrus [BAs 47 und 11]), im linken anterioren cingulären Gyrus [BA 25], im linken Frontallappen (orbitaler Gyrus [BA 11]) und im linken Putamen. Insgesamt zeigte sich eine bilaterale Stoffwechselabnahme in den	Randomisierte Studie Cross-over Design Verblindung Plazebo-kontrolliert 10 rTMS Sitzungen Anwendung von funktionellem Neuroimaging um neurale Korrelate der Reizung zu erfassen Benutzung einer Doppel-Kegelspule Keine Dropouts während der aktiven Phase	Kleine Stichprobe. Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Zuordnung zur Randomisierung. Unklar, ob der Bediener der Spule verblindet war gegenüber der Art der Intervention (auch keine Beschreibung im Supplementary material). Statistisch signifikante Responses in der schein-stimulierten Gruppe (unvollständiges Verblinden) Keine Beurteilung des Erfolgs der Verblindung Keine prospektive Beurteilung der Behandlungs-resistenz gegenüber Pharmako-therapie Ergebnisse mögen nicht generalisierbar sein. Hinweise auf hochgradig

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>Arm 2 (Vergleich) Zuerst Scheinstimulation – rTMS danach [Sch-rTMS] PLUS weiterlaufende Pharmakotherapie oder keine Pharmakotherapie (1 Woche Scheinstim., 1 Monat Wash-out, 1 Woche rTMS) TN aufgenommen, n=11 TN die zuerst Scheinstim. erhielten, n=11 TN die danach rTMs Intervention erhielten, n=11 TN die im Follow-up verloren gingen (2 Monate), n=0 TN die PET Scanning erhielten, n=5 TN analysiert, n=9 TN die für die PET Scan Substudie genommen wurden, n=5</p>	Orbitofrontallappen lobes, die rechts ausgeprägter war.		<p>refraktäre Gruppe. Kurze Dauer der aktiven Behandlung (20-30 Sitzungen könnten nötig sein, um effektive und langfristige Verbesserungen in chronisch kranken Patienten zu beommen). Wash-out Periode war zu kurz Keine Powerberechnung Die Medikation könnte die Schwelle für die rTMS beeinflusst haben in dem sie die corticale Erregbarkeit beeinflusste. Keine Erfassung von Response- und Remissionsraten. Keine Angabe zur Händigkeit oder Lateralität der Patienten.</p>
<p>- TN: Teilnehmer; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; OFC: Orbitofrontaler Cortex; RMT: Ruhe-Motorschwelle; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; PET: Positronenemissionstomographie; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale. . *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung</p>							

Tabelle: Studienlage: Tiefenhirnstimulation bei Zwangsstörungen – Langzeitanalyse der Lebensqualität

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Ooms et al. (2014) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Niederlande	Aufbauend auf der randomisierten kontrollierten Studie von Denys et al. (2010) (Double-Blind; Cross-over design.)	Aufbauend auf Denys et al. (2010): TN randomisiert, n= 16 (DBS, n=16, Scheinstimuliert, n=16) [Cross-over, 2 x 2 Wochen]	Langzeituntersuchung (nach 3-5 Jahren aktiver Stimulation) von Funktionen der Lebensqualität 3 Untersuchungszeitpunkte: T0: 1 Monat vor Stimulationsbeginn T1: 8 Monate nach Stimulationsbeginn T2: 3-5 Jahre nach Stimulationsbeginn T0: Aufgenommen, n=16 Completer 1 Monat vor Stimulationsbeginn (=T0), n=15 Dropouts, n=1 Analysiert, n=15 T1: Aufgenommen, n=15 Completer 8 Monate nach Stimulationsbeginn (=T0), n=14 Dropouts seit T0, n=2 Analysiert, n=14 T2: Aufgenommen, n=14 Completer 3-5 Jahre nach Stimulations-	Allgemeinwerte: Eine ANOVA mit Messwiederholung über die Zeit erbrachte signifikante Verbesserungen in Y-BOCS, HAM-A, HAM-D und SDS Werten. Es ergab sich eine signifikante Verbesserung (p>35%) von T0 nach zu T1 : 9 der 16 Patienten konnten als Responder eingestuft werden; zu T2 galten 11 der 16 Patienten als Responder. Kriterium für Responder: $\geq 35\%$ Abnahme im Y-BOCS Wert. Lebensqualität Baseline-Werte: WHOQOL-BREF Werte von Patienten mit Zwangsstörungen waren signifikant niedriger (p<0.01) in allen WHOQOL-BREF Bereichen (verglichen mit einer niederländischen Normpopulation). Die größten Unterschiede fanden sich in physischen und psychologischen Domänen (mittlere Unterschiede: jeweils 5,5 Punkte). Hinsichtlich sozialer Lebensbereiche gab es in der DBS-Gruppe im Vergleich zu einer gesunden Population 3,9 Punkte, und hinsichtlich der Umweltdomäne 3,2 Punkte Unterschied. Längsschnitt-Outcome: Eine Analyse mit Messwiederholung erbrachte eine signifikante Verbesserung über die Zeit im Gesamt-WHOQOL-BREF Wert (F 13.229 df	Sehr lange Beobachtungs- und Behandlungszeiten. Umfassende Begleitdokumentation.	Der Verblindungsstatus wurde in der Phase der Scheinstimulation für die meisten Patienten aufgehoben (wg. Hypomanie oder Symptomverschlechterung)

Studie (LoE)	Land	Studententyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>beginn (=T0), n=13 Dropouts seit T0, n=3 Analysiert, n=13</p>	<p>2, p<0.001) und in den physischen (F 9.67, df 2, p=0.001), psychologischen (F 16.936, df 2, p<0.001) und Umweltdomänen (F 6.751 df 2, p=0.005). Die soziale Domäne blieb insignifikant (F 1.883 df 2, p=0.173).</p> <p>Repeated measures analysis (Messwiederholungsanalyse) (n=14), Zeitpunkte T0 (n=16), T1 (n=14), T2 (n=15):</p> <p>Y-BOCS 33.75 (3.62,) 20.71 (10.25), 18.00 (9.20) [df 2, F 24.496, p<0.001] HAM-A 20.88 (5.92), 13.29 (6.64), 13.20 (8.94) [df 2, F 8.132, p=0.002] HAM-D 19.50 (6.70,) 13.00 (6.41), 11.40 (8.72) [df 2, F 11.063, p<0.001] SDS work 8.94 (1.06) 6.29 (3.05) 6.07 (3.22) [df 2, F 9.600, p<0.001] SDS social 9.00 (0.97) 5.36 (2.82) 5.33 (3.11) [df 2, F 15.845, p<0.001] SDS family 7.88 1.50) 5.43 (2.82) 4.67 (2.74) [df 2, F 12.631, p<0.001]</p> <hr/> <p>SDS soc.: social functioning; SDS fam.: family relations</p> <p>Zwischen T0 und T1 zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Gesamtwert und in den physischen, psychologischen und Umweltdomänen des WHOQOL-BREF (p<0.05; paired samples t-test). Diese Verbesserungen in den physischen und psychologischen Domänen blieben zwischen T1 und T2 bestehen (p<0.05).</p> <p>Zwischen T0 und T2 gab es eine signifikante Verbesserung im Gesamtwert und in allen Domänen außer der sozialen (p<0.05).</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>T0 zu T1: Y—BOCS Verbesserungen korrelierten mit Verbesserungen in physischen ($rs=-0.576$, $p<0.05$) und Umweltdomänen ($rs=-0.676$, $p<0.05$). Dies galt auch für den HAM-D: Korrelation mit physischen ($rs=-0.626$, $p<0.05$) und Umweltdomänen ($rs=-0.600$, $p<0.05$). HAM-A Abnahme korrelierte ebenfalls mit Verbesserungen in physischen ($rs=-0.697$, $p<0.05$) und Umweltdomänen ($rs=-0.592$, $p<0.05$).</p> <p>T0 zu T2: Abnahmen im HAM-A korrelierten mit Verbesserungen in physischen ($rs=-0.591$, $p<0.05$) und psychologischen Domänen ($rs=-0.613$, $p<0.05$). Gleiches galt für den HAM-D: physische ($rs=-0.672$, $p<0.05$) und psychologische Domänen ($rs=-0.590$, $p<0.05$).</p> <p>Zu T2 zeigte der Gesamtwert des WHOQOL-BREF eine Gesamtverbesserung von 90%.</p> <p>Nach 3-5 Jahren zeigte sich, dass die Verbesserungen in physischen und psychologischen Bereichen zurückzuführen waren auf weniger Angst- und weniger depressive Symptome, aber nicht auf weniger Zwangssymptome.</p>		
<p>TN: Teilnehmer; OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; YBOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Scale for Depression; SDS: Sheehan Disability Scale; WHOQOL-BREF: WHO Quality of Life Scale – Brief Version. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Repetitive niedrigfrequente Transkraniale Magnetstimulation bilateral und simultan über der prä-SMA (prä-supplementäre motorische Area) versus Scheinstimulation, hinzugefügt zu weiter fortgeführter Pharmakotherapie bei Patienten mit behandlungsresistenten Zwangsstörungen

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Pelissolo et al. (2016) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Frankreich	Randomeisierte kontrollierte Studie	TN randomisiert, n=39 (rTMS, n=20, Scheinstimulation, n=19)	<p>Intervention Arm 1: Aktive rTMS (bilateral und simultan über dem prä-SMA, 1Hz, 26 -min. Sitzungen; vier 5-minütige Sequenzen mit einem Intertrain Intervall von 2 min., 1500 Pulse pro Tag), bei 100 % des RMT (resting motor threshold; motorische Ruheschwelle) einmal täglich, 5 Tage pro Woche für 4 Wochen, plus weiterlaufende Pharmakotherapie TN randomisiert, n=20 TN die mit der Behandlung begannen, n=20 Dropouts, n=1 (5%) W4 (Woche 4) Completer, n=19 Analysiert, n=20 Follow-up Drop-out, n=3 (15,79%) W12 (Woche 12) Completer, n=16</p> <p>Vergleich: Arm 2: Scheinstimulation plus weiterlaufende</p>	<p>Primärer Outcome: Y-BOCS Werte zwischen Baseline und Woche 4 :</p> <p>Der Vergleich zwischen Baseline und Woche 4 der Y-BOCS Werte ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Arm 1 und 2. Responder unterschieden sich zu W4 nicht zwischen den beiden Gruppen (rTMS 10.5% vs Schein 20%; P = .63). Die Sekundäranalyse in W4 hinsichtlich der Completer (n = 34) zeigte keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen hinsichtlich der Gesamt-Y-BOCS Werte (Median-Variation über 4 Wochen von 0 in rTMS vs -1 bei den zum Schein Stimulierten; P = .47).</p> <p>Sekundäre Outcomes: Die Veränderung zwischen Baseline und W4 (Week 4) erbrachte keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichen bei allen Skalen (Y-BOCS Obsession- und Compulsion-Subskalen, MOCI, OTL, CGI-S, CGI-I, GAF, MADRS, BAS).</p> <p>Andere Sekundäre Outcomes: Der Vergleich der Variation des Geamt-Y-BOCS Wertes über 12 Wochen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der Gesamtwert verkleinerte sich um 0.27 (Standardfehler: 0.14) Punkte pro Woche in der rTMS Gruppe und um 0.3 (Standardfehler: 0.11) Punkte pro Woche in der Scheinstimulationsgruppe. Die Autoren führten eine lineare Regression</p>	<p>Randomisierung ITT Analyse Gebrauch eines kernspinbasierten based Neuro-navigationsystems, um die Präzision der rTMS-Anwendung zu erhöhen. Dauer der aktiven Behandlung (4 Wochen) und Follow-up (12 Wochen)</p>	<p>Inwieweit die Verblindung erfolgreich war wurde nicht erfasst (dies angesichts dessen, dass die Scheinstimulation nicht den gleichen Pulsierungseffekt auf der Haut [Skalp] hat, wie die rTMS). Keine Beurteilung des Ausmaßes, in dem der nicht-verblindete Operateur, die die Scheinstimulation durchführte, Biase oder Erwartungen hatte. Keine ideale Schein-stimulationsbedingung, da teilweise corticale Auswirkungen nicht ausgeschlossen werden können; Scheinstimulation macht nicht gleichen Empfindungen auf der Kopfhaut wie eine aktive rTMS). Keine daten zur</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				Pharmakotherapie TN randomisiert, n=19 Frühe Dropouts, n=3 TN die die Behandlung begannen, n=16 Dropouts, n=1 (6,25%) W4 (Woche 4) Completer, n=15 Analysiert, n=16 Follow-up Dropouts, n=0 (0, 00%) W12 (Woche 12) Completer, n=15 Dauer der aktiven Phase: 4 Wochen Follow-up: 12 Wochen	durch um zu messen, ob die Änderung im Y-BOCS Gesamtwert zwischen Randomisierungszeit und W4 assoziiert war mit Alter, Krankheitsdauer, oder Gesamtwert des Y-BOCS bei Baseline. Sie untersuchten, ob der Behandlungseffekt vom Alter abhängen könnte, in dem sie einen Interaktionsterm bildeten (Alter x Behandlung). Keiner der Faktoren hatte Auswirkungen auf die Behandlung. Adverse Ereignisse/Events: Es zeigten sich während der Studie keine signifikanten adversen Ereignisse. Am häufigsten war Kopfweh – ohne signifikante Gruppenunterschiede (50% in der rTMS Gruppe, 37.5% in der Schein-Gruppe; P = .5).		Geheimhaltung der Verblindung. Die Ergebnisse sind eventuell nicht generalisierbar wegen der langen Krankheitsdauer (19–25 Jahre) und des hohen Anteils an depressiver Komorbidität (75%). Hoher Anteil an Behandlungen mit Clomipramin (n = 12) spricht für eine hohe behandlungsresistente Gruppe, Keine klare Beschreibung der Ausschlusskriterien. Relativ kleine Stichprobe. Vollständige Responderaten wurden nicht berichtet. Keine Definition von Remission. Remissionsraten wurden nicht berichtet. Die Anwendung von psychotroper Medikation könnte die Schwelle für rTMS verändert haben, u.z. aufgrund von

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Änderungen in der corticalen Erregbarkeit. Keine prospektive Beurteilung der Behandlungsresistenz gegenüber Pharmako-therapie. Kleine Teilnehmerzahl.
<p>- TN Teilnehmer BAS :Beck Anxiety Rating Scale:, CGI-S and CGI-I: Clinical Global Impression-Severity Scale, GAF: Global Assessment of Functioning, MADRS :Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MOCI: Maudsley Obsessive Compulsive Inventory, OTL: Obsessive Thoughts List, Y-BOCS:Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Registerbasiertes 13-43jähriges Follow-up von 70 Patienten mit Zwangsstörungen, die mit Capsulotomie behandelt wurden.

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Rück et al. (2017) Level 2b (2009) Level 3 (2011)	Schweden	Registerbasierte Langzeit-Follow-up Kohorten-Studie	70 Teilnehmer	<p>Capsulotomie</p> <p>Identifizierte Personen, n=106 Analysiert, n=70</p> <p>Genommen wurden aus dem schwedischen Patientenregister Patienten aus der Epoche 1970-2007.</p> <p>Untersucht wurde die psychiatrische und somatische Versorgung der Patienten vor und nach Capsulotomie.</p> <p>Mortalität – mit unterliegender Ursache – wurde untersucht und für über 98% verifiziert.</p>	<p>Von 70 Patienten hatten 54 eine Thermocapsulotomie (44 bilateral, 4 unilateral, 6 unbekannte Lateralität) und 16 Gamma-Capsulotomie mit dem Leksell Gamma-Messer (14 bilateral, 2 unbekannte Lateralität). 7 Patienten mit Thermocapsulotomie und 5 mit Gamma-Messer-Capsulotomie erhielten diese Behandlung ein zweites Mal.</p> <p>29 der 70 Patienten waren bis zum Jahre 2013 im Durchschnittsalter von 68 Jahren gestorben (beträchtlich niedriger als Lebenserwartung zu der Zeitperiode in Schweden); 2 oder 3 Patienten machten Selbstmord und 1 Pat. wurde ermordet (Selbstmordrate doppelt so hoch wie Durchschnitt in Schweden).</p> <p>70% der Pat. wurden 5 Jahre vor (59 [49] Pat.) oder 5 Jahre nach der chirurgischen Operation (61 [59] Pat.) hospitalisiert, davon die meisten – in eckiger Klammer – in psychiatrischen Kliniken. 7-10 unternahmen vor der Operation einen Selbstmordversuch und 2-3 danach.</p>	<p>Wohl nahezu vollständige Population von Schweden mit Capsulotomie zwischen 1970 und 2007.</p> <p>Weltweit größte Gruppe.</p> <p>Wohl längste Follow-up Zeit mit bis zu 43 Jahren.</p> <p>Kaum Ermittlungsbias, da über nationales Register erfasst.</p> <p>Todesursachen, Hospitalisationen und Arzneimittelverschreibungen erfasst.</p>	<p>Aus Datenschutzgründen konnten keine detaillierten klinischen Patientendaten (wie Schwere der Zwangs-symptome) erhoben werden.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Die meisten Pat. (>80%) nahmen eine Reihe Medikamente (Antiepileptika, Benzodiazepine, Antipsychotika, Hypnotika, Sedativa, Antidepressiva), davon die meisten (73% im Jahre 2012) mehrere gleichzeitig.		
Pat. Patienten und Patientinnen							

Tabelle: Studienlage: Repetitive niedrigfrequente Transkraniale Magnetstimulation über dem linken orbitofrontalen Cortex (OFC) versus Scheinstimulation zusätzlich (add-on) zu weitergehender Pharmakotherapie bei Patienten mit pharmakotherapieresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Ruffini et al. (2008) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Italien	Randomierte kontrollierte Studie	Aufgenommen, n=23 (keine Dropouts)	<p>Arm 1 (Intervention)</p> <p>rTMS (1 HZ, 80 % RMT, 1 Sitzung tgl., 5 Tage pro Woche) Plus weitergeführte Pharmakotherapie (SSRI ± weitere Medikation) für 3 Wochen)</p> <p>Aufgenommen, n=16</p> <p>Completers, n=16</p> <p>Analysiert, n=16</p> <p>Dropouts, n=0</p> <p>Arm 2 (Vergleich)</p> <p>Scheinstimulation plus weitergehende Pharmakotherapie (SSRI ± weitere Medikation) für 3 Wochen</p> <p>Aufgenommen, n=7</p> <p>Completers, n=7</p> <p>Analysiert, n=7</p>	<p>Primärer Outcome:</p> <p>Y-BOCS Score:</p> <p>Veränderungen in den Y-BOCS Werten mit 2-way Varianzanalyse für wiederholte Messungen für insgesamt 8 Beobachtungen (vor rTMS, nach Behandlung und alle 2 Wochen für 12 Wochen Follow-up): signifikante Abnahme der YBOCS Werte für aktive vs. Scheinbehandlung über 10 Wochen nach Ende des rTMS (P<.02), mit Verlust der Signifikanz nach 12 Wochen (P<.06).</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Die Reduktion der Angst- und Depressionssymptome in der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und der Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) war zwischen beiden Gruppen insignifikant.</p>	<p>Keine Dropouts</p> <p>15 Sitzungen rTMS</p> <p>Posthoc Analysen</p> <p>Die Stichprobe war gut gematcht hinsichtlich Komorbidität und kürzlichen Änderungen in der Medikation.</p>	<p>Kleine Stichprobe</p> <p>Keine Verblindung.</p> <p>Keine Beurteilung, inwieweit der nicht-verblindete Bediener, der rTMS oder Scheinstimulation vornahm, subjektive Biase oder Erwartungen induzierte.</p> <p>Die Ergebnisse sind möglicherweise nicht generalisierbar. Vermutlich stark refraktäre Stichprobe. Kurze Behandlungs-dauer (20-30 Sitzungen sind vermutlich notwendig für eine Wirksamkeit und für langfristige Verbesserungen bei chronisch kranken Patienten).</p> <p>Anatomische</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				Dropouts, n=0			<p>Koordinaten wurden für die rTMS Applikation benutzt (statt eines kernspintomographisch basierten Neuronavigationssystems).</p> <p>Die Medikation könnte die Schwelle für rTMS verändert haben, die für eine corticale Erregung relevant ist.</p> <p>Selektiver Outcome Bericht: Remission wurde nicht definiert.</p> <p>Remissionsraten wurden nicht berichtet.</p> <p>Es gab keine Neuroimaging-technik um Korrelationen zwischen neuronalen Mustern und klinischer Verbesserung aufzuzeigen.</p> <p>Gebrauch einer 8-artig gewundenen Spule erlaubt nur eine sehr oberflächliche Stimulation (2 cm), wobei der OFC tief</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							unter dem Schädel liegt (eine doppelte Kegelspule hätte eine tiefere Stimulation ermöglicht).
<p>HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; OFC: Orbitofrontaler Cortex; RMT: Resting Motor Threshold; Y-BOCS: Yale-Brown- Obsessive-Compulsive Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p> <p>-</p>							

Tabelle: Studienlage: Repetitive Transkraniale Magnetstimulation über rechtem dorsolateralem präfrontalem Cortex für die Behandlung von OCD – zusätzlich zu weiterlaufender medikamentöser Behandlung (SSRI oder CMI, oder SSRI + CMI)

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Sarkhel et al. (2010) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Indien	Randomeisierte kontrollierte Studie	TN randomisiert (n=42) (TN ausgewertet: n=42; TN ausgeschlossen: n=0)	Arm 1: 10 Hz, zu 110% des MT (motorischen Schwellenwerts), 4 s pro Train, 20 Trains pro Sitzung über dem rechten dIPFC TMS plus SRI für 2 Wochen (5x pro Woche). TN, n=21 Arm 2: Scheinstimulation und SRI TN randomisiert, n=21	Primäre Outcome Maße Es gab einen signifikanten Unterschied zur Baseline zwischen den beiden Gruppen in den HAM-A Werten ($t = 2.39, p = .021$), während die YBOCS, HAM-D und CGI-S Werte vergleichbar waren. Für YBOCS Werte ergab eine ANOVA mit Messwiederholung einen signifikanten Haupteffekt der Behandlung (Pillais Trace $F = 110.38, df = 2/39, p < .001$), aber keinen Behandlungs-über-die-Zeit Effekt (Pillais Trace $F = 1.39, df = 2/39, p = .262$); dies gilt sowohl für den Obsessions- (Pillais Trace $F = .33, df = 2/39, p = .719$) als auch für den Compulsions Teilwert (Pillais Trace $F = 1.99, df = 2/39, p = .15$). Selbst nach Einbeziehen der HAM-D Werte blieb eine ANOVA mit Messwiederholung insignifikant hinsichtlich Behandlung x Zeit Effekt für den YBOCS Gesamtwert wie auch für die Obsession und Compulsion Teilwerte. Auch für die CGI-S Werte erbrachte eine ANOVA mit Messwiederholung keinen Behandlungs x Zeit Effekt (Pillais Trace $F = 1.51, df = 2/39, p = .233$). Sekundäre Outcome Maße Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Behandlungs-über-die-Zeit Effekt sowohl die HAM-D (Pillais Trace $F = 3.67, df = 2/39, p = .035$) als auch für die HAM-A Werte (Pillais Trace $F = 5.22, df = 2/39, p = .01$). Die Effektstärke (η^2) für die Behandlungs x Zeit Interaktion für die HAM-D und HAM-A Werte war 0.158, bzw. 0.211. Eine weitere Analyse der HAM-D Werte	Scheinstimulierte Kontrolle Keine Dropouts oder Ausfälle. TMS mit 10 Sitzungen Gleichverteilung der Geschlechter.	Keine Beschreibung des Verbergens der Zuordnung. Keine Beschreibung der Geheimhaltung (allocation concealment).. Keine wirklich zufällige Auswahlzuordnung. Keine doppelte Verblindung. Der Bewerter ("rater") war nicht verblindet gegenüber der Behandlungszuordnung. Erfolg der Verblindung der Patienten wurde nicht beurteilt. Keine Benutzung einer Schein-Spule. Die Scheinbedingung mit einer 45-Grad Neigungs-Methode (Tilt) könnte das Risiko des Aufdeckens der Verblindung erbringen, und zwar

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>erbrachte, dass 16 (76.2%) Patienten, die aktive rTMS erhalten hatten, partielle Responder (25% Reduction der HAM-D Werte von der Baseline) waren, im Vergleich zu 14 (66.7%) der scheinstimulierten Gruppe.</p> <p>Ähnlich zeigte sich bei einer Analyse der HAM-A Werte, dass 10 (47.6%) Patienten, die eine aktive rTMS erhalten hatten, partielle Responder waren (25% Reduktion in den HAM-A Werten von der Baseline), im Vergleich zu 11 (52.4%) der scheinstimulierten Gruppe.</p>		<p>wegen unterschiedlicher Kopfhautempfindungen und visueller Auswirkungen im Vergleich zur richtigen Stimulation.</p> <p>Kleine Stichprobe.</p> <p>Keine prospektive Bewertung der Behandlungs-Response gegenüber Pharmakotherapie.</p> <p>Kurze Dauer der aktiven Behandlung (20-30 Sitzungen könnten notwendig sein für eine Wirksamkeit und Langzeitgewinne bei chronisch kranken Patienten). Der Gebrauch eines Kernspin-Navigators könnte die präzise Lokalisation des stimulierten Areals verbessert haben. rTMs wurde nur als Add-on-Intervention gebraucht.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Wegen des somatischen Bias könnten HAMD-D und HAM-A nicht optimal sein um behandlungsspezifische Veränderungen im klinischen Bild zu erfassen.
<p>TN Teilnehmer Adjustiertes (adj.) OR (odds ratio); adjustiertes (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall Y-BOCS:Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; dlPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex; SSRI = selektive Serotoninwiederaufnahmemhemmer; CMI = Clomipramin. HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression; HAM-A: Hamilton Rating Scale for Anxiety; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity Kommentar: Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung. Die gegenwärtige Studie ist eine schwache RCT (sie kann zumindest auf 2b (2009)) herabgestuft werden).</p>							

Tabelle: Studienlage: Niedrigfrequente (1Hz) Repetitive Transkraniale Magnetstimulation über dem rechten DLPFC versus Scheinbehandlung, zusätzlich zu weiterlaufender Pharmakotherapie bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Seo et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Südkorea	Randomisierte kontrollierte Studie	Aufgenommen, n=27 (rekrutiert, n=28 Dropouts, n=1 vor Behandlungsbeginn)	<p>Arm 1: rTMS, 1 Hz, 20-min. Sequenzen (1200 Pulse/ Tag) zu 100% der motorischen Ruheschwelle (MT), einmal tgl. für 5 Tage pro Woche. PLUS weiterlaufende Pharmakotherapie für 3 Wochen TN aufgenommen, n=14 TN behandelt, n=14 TN Completer, n=14 TN analysiert, n=14 TN Drop-out oder verloren im Follow -up, n=0</p> <p>Arm 2: Scheinstimulation PLUS weitergeführte Pharmakotherapie für 3 Wochen TN aufgenommen, n=14 TN behandelt, n=13 TN Completer, n=13 TN analysiert, n=13 TN Dropout oder verloren im Follow -up n=1 (7,14%)</p>	<p>Primärer Outcome: (Mittlere) YBOCS Werte Nach 3 Wochen Behandlung ergab sich bei den Patienten der "aktiven" Gruppe, eine mittlere Abnahme um 10,7 Pkte. (SD, 8,2 Pkte.), während die scheinbehandelte Gruppe eine mittlere Abnahme um 3,7 Pkte. zeigte (SD, 3,7 Pkte.). Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen nicht-signifikanten Gruppeneffekt ($F=0.328$, $p=0.572$), einen hochsignifikanten Effekt der Zeit ($F=22.502$, $p < 0.001$), und eine signifikante Zeit x Gruppe Interaktion ($F=4.751$, $p=0.005$). <i>Post hoc</i> Analysen erbrachten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zu Woche 3 ($F=4.217$, $p=0.008$).</p> <p>Sekundäre Outcomes: HAMD, HAMA, BDI und CGI-S Werte Eine ANOVA mit Messwiederholung erbrachte für die HAMD und CGI-S Werte einen signifikanten Effekt der Zeit (jeweils $p < 0.001$ und $p < 0.001$) und eine signifikante Gruppe x Zeit Interaktion ($p=0.028$, bzw. $p=0.030$). <i>Post hoc</i> Analysen zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der HAMD in Woche 2 und in der CGI-S in Woche 3 ($F=2.557$, $p=0.009$ bzw. $F=2.900$, $p=0.008$). Die HAMA und BDI Werte zeigten einen signifikanten Effekt nur für die Zeit ($p=0.001$ bzw. $p=0.003$) ohne signifikante Gruppe oder Gruppe x Zeit Interaktionseffekte. Response: Patienten mit einer Reduktion</p>	Randomization 15 Sessions	Unvollständige Verblindung: der Kliniker, der die rTMS versus Scheinstimulation anwandte, war nicht blind gegenüber der Prozedur. Keine Bewertung, inwieweit der nicht verblindete Gerätbediener (der rTMS oder Scheinstimulation durchführte) einen subjektiven Einfluss oder Erwartungen vermittelte. Der Erfolg der Verblindung wurde nicht beurteilt (die Scheinstimulation generiert nicht die gleichen Klopfreize auf dem Skalp wie die echte, aktive rTMS Reizung). Gebrauch anatomischer Koordinaten für die rTMS Anwendung (statt eines kernspin-basierten Neuro-navigations-systems zur Erhöhung der

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>≥25% in ihrem YBOCS Wert wurden als Responder klassifiziert.</p> <p>Eine Analyse der prozentualen Verminderung der YBOCS Werte nach rTMS Behandlung zeigte, dass 7 Patienten der aktiven Gruppe (50.0%) und 3 der scheinstimulierten Gruppe (23.1%) als Responder bezeichnet werden konnten ($p=0.148$).</p> <p>Vergleiche zwischen Respondern und Nicht-Respondern in der aktiven Gruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede in demographischen Charakteristika, Medikation und Baselinewerte von YBOCS, HAMD, HAMA, BDI und CGI-S.</p> <p>Adverse Ereignisse (adverse events): Es wurden keine bedeutenden adversen Ereignisse nach rTMS oder Scheinbehandlung berichtet.</p> <p>Die am häufigsten berichtete Beschwerde nach active Behandlung war lokaler Kopfhautschmerz (n=3), der jedoch nach Stimulationsende nicht anhielt. Kopfschmerz wurde von 2 Patienten in der aktiven Gruppe berichtet, der jedoch spontan innerhalb von Stunden nach Behandlungsende verschwand.</p>		<p>Präzision der rTMS Anwendung).</p> <p>Keine ideale Scheinstimulation (partielle kortikale Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden; keine gleichartigen Klopfensensationen bei Scheinstimulation wie bei rTMS.</p> <p>Keine Daten zur Geheimhaltung der Randomisierung.</p> <p>Keine ITT Analyse.</p> <p>Gebrauch von Benzodiazepinen, die den Schwellenwert für rTMS beeinflussen konnten, in dem Veränderungen in der kortikalen Erregbarkeit induziert worden sein könnten.</p> <p>Keine Typusbeschreibung für die begleitend gegebenen Antidepressiva, Antipsychotika oder stimmungsstabilisierende Medikation.</p> <p>Die Anwendung prokonvulsiver</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>Medikationen (z.B. Bupropion, Maprotilin, trizyklische Antidepressiva, klassische Antipsychotika) wurde nicht explizit ausgeschlossen. Kurze Behandlungs-dauer, bzw. Follow-up (20-30 Sitzungen können für Wirksamkeit und langfristige Verbesserungen bei chronisch kranken Patienten notwendig sein). Unvollständige Beschreibung der Behandlungs-resistenz. Keine prospektive Beurteilung der Behandlungs-resistenz gegenüber Pharmako-therapie. Komorbide Depression wurde nicht ausgeschlossen. Selektiver Outcome-Bericht: Vollständige Response Raten wurden nicht berichtet.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Remission wurde nicht definiert. Remissionsraten wurden nicht berichtet.
<p>- TN Teilnehmer Adjustiertes (adj.) OR (odds ratio); adjustiertes (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, HAM-A : Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, CGI-S: Clinical Global Impression-Severity Scale, BDI: Beck Depression Inventory, DLPFC: Dorsolateraler Präfrontaler Cortex. *Kommentar: Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Vergleichende Tiefenhirnstimulation der ventralen Kapsel und des Nucleus subthalamicus anteromedialis bei Patienten mit Zwangsstörung. Klinische und Bildgebungsevidenz für dissoziative Effekte.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Tyagi et al. (2019) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Großbritannien	Randomeisierte kontrollierte Studie (Double- Blind) Cross-over design	TN randomisiert, n= 6 (DBS, n=6) [Cross-over, 12 Wochen + 12 Wochen]	<p>Arm 1: Tiefenhirnstimulation (DBS) des Nucleus subthalamicus für 12 Wochen, dann Stimulation der Ventralen Kapsel (VC) und des Ventrales Striatum (VS) für 12 Wochen</p> <p>Aufgenommen n=3 Completer n=3 Dropouts n=0 Analysiert n=3</p> <p>Arm 2: Tiefenhirnstimulation (DBS) der ventralen Kapsel und des Ventralen Striatums (VS/VS) für 12 Wochen</p> <p>Aufgenommen n=3 Completer n=3 Dropouts n=0 Analysiert n=3</p> <p>Die Studie hatte folgenden Ablauf: Operation – 12 Wochen Stimulation von NST und 12 Wochen Stimulation VC/VS oder in umgekehrter</p>	<p>Primärer Outcome (Y-BOCS):</p> <p>Insgesamt beträchtliche Abnahme des Y-BOCS Wertes über die Zeit unabhängig vom Stimulationsort:</p> <p>Mittelwert \pm SEM:</p> <p>Baseline: 36.17 ± 0.75</p> <p>NST-Stimulation: 19.83 ± 4.32</p> <p>VC/VS-Stimulation: 17.00 ± 3.57</p> <p>Kombiniert NST+VC/VS--Stimulation: 14.17 ± 3.18</p> <p>OPT Phase: 14.33 ± 1.69</p> <p>AdCBT (OPT plus adjunktive CBT Phase): 9.33 ± 3.21</p> <p>Es gab signifikante Verbesserungen im Y-BOCS Wert ($\chi^2_2 = 9.0, p = .017$), MADRS Wert ($\chi^2_2 = 10.33; p = .017$) und bei EDS Fehlern ($\chi^2_2 = 7.00, p = .03$) nach DBS. Die Y-BOCS Werte verbesserten sich</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Cross-over Design</p> <p>Beobachtungs- und Behandlungszeiten länger als in vielen anderen Cross-over DBS Studien.</p>	<p>Sehr kleine Stichprobe.</p> <p>Die Autoren rechnen zwar mit dem nichtparametrischen Friedman Test, benutzen dann aber (parametrisch) Mittelwerte und Standardfehler.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				Reihenfolge; dann 12 Wochen kombinierte Therapie von NST und VC/VS plus 2 weitere derartige Phasen, dann danach kognitive Verhaltens-therapie/ Expositions- und Reaktionsprävention und weiterhin DBS.	<p>signifikant sowohl nach anteromedialer STN als auch nach VC/VS DBS (Baseline vs. amSTN: $p < .001$; Baseline vs. VC/VS: $p < .001$; amSTN vs. VC/VS: $p = 1.00$).</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>VC/VS die dorsalsten Elektrodenkontakte waren am effektivsten, was nahelegt, dass Stimulation des ventralen anterioren Gliedes der Capsula interna (VC), eher als die am VS/Nucleus accumbens, den klinischen Effekt von OCD verbesserte, ebenso wie die Stimmung. Dies wurde durch das Volumen der Gewebsaktivierung bestätigt, das sich um die VC befindet.</p> <p>Änderungen in den MADRS Werten unterschieden sich nach DBS signifikant von den Baseline-Werten – sowohl für NST wie für VC/VS.</p> <p>Die Werte unterschieden sich signifikant von der Baseline sowohl für die NST und VC/VS DBS. Das Ausmaß des NST Effekts war signifikant größer als das nach VC/VS Stimulation (Baseline vs. NST: $p = .023$; Baseline vs. VC/VS: $p < .001$; NST vs. VC/VS: $p = .001$). Veränderungen in den EDS Fehlern waren signifikant für NST aber nicht für VC/VS DBS (Baseline vs. NST: $p = .003$; Baseline vs. VC/VS: $p = .157$; NST vs. VC/VS: $p = .018$).</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Adverse Ereignisse (AEs):</p> <p>Keine operationsbedingte AEs. Hypomanie am häufigsten.</p> <p>Optimale Stimulationssettings</p> <p>Für VC/VS produzierten die dorsalsten Kontakte die optimale klinische Response für alle Patienten und die mittlere Stimulationsamplitude war 5.85 ± 1.2 V. Für den anteromedialen NST waren die tiefgelegensten Kontakte am effektivsten (mittlere Stimulationsamplitude: 1.56 ± 0.82 V). Das durchschnittliche Volumen der Gewebsaktivierung im VC/VS lag in der weißen Masse des ventralen Teils des vorderen Glieds der Capsula interna and berührte leicht den Nucleus accumbens, den Kopf des Nucleus caudatus, sowie Globus pallidus und Putamen. Für den anteriomedialen NST wurde die vordere mediale Grenze in Richtung der Ventralen tegmentalen Area erreicht.</p>		
<p>AE: Adverse Ereignisse; TN Teilnehmer; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Scale; Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery Intra-Extra Dimensional Set-Shift (IED) task to evaluate cognitive flexibility. OCD: Zwangsstörung; DBS: Tiefenhirnstimulation; NST = Nucleus subthalamicus; VC/VS = ventrale Kapsel/Ventrales Striatum; OPT = optimales kombiniertes Stimulationssetting; CBT= Kognitive Verhaltenstherapie; EDS: Extradimensionale set-shifting Aufgabe, Stadium 8 (set-shifting: flexibel zwischen Aufgaben, Tätigkeiten oder mentalen Zuständen zu wechseln). * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 05/2013

Überarbeitung von: 06/2022

Nächste Überprüfung geplant: 06/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**