

Therapeutischer Einsatz nicht invasiver Stimulationsverfahren bei psychiatrischen Erkrankungen

Neurostimulationsverfahren werden zunehmend im klinisch-psychiatrischen Alltag eingesetzt und können medikamentöse und psychotherapeutische Behandlungen sinnvoll ergänzen. Prinzipiell unterscheidet man zwischen invasiven Verfahren wie Tiefenhirnstimulation und nicht invasiven Methoden wie transkranielle Magnetstimulation (TMS), transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und Elektrokonvulsionstherapie (EKT). In diesem Übersichtsartikel werden TMS und tDCS und deren Anwendung bei affektiven und psychotischen Störungen allein und in Kombination mit Psychotherapie vorgestellt. Das Ansprechen auf die nicht invasiven Verfahren hängt von verschiedenen Faktoren ab. Aktuelle Studien setzen es sich zum Ziel, A-priori-Marker für therapeutisches Ansprechen zu identifizieren und somit eine individualisierte Therapieplanung zu ermöglichen.



Niklaus Denier



Sebastian Walther



Tobias Bracht

von Niklaus Denier, Sebastian Walther
und Tobias Bracht

Transkranielle Magnetstimulation

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird mittels eines Stromflusses in einer Spule über das Prinzip der elektromagnetischen Induktion ein zu den Spulen orthogonales Magnetfeld induziert, welches wiederum intrakraniell einen Stromfluss an der Oberfläche des Neokortex erzeugt. Es existieren verschiedene Spulen, wobei sich die sogenannten «Butterfly-Spulen» bewährt haben, da diese nach einem additiven Prinzip im Zentrum der Spule magnetische Flussdichten von bis zu 3 Tesla erreichen. Die Tiefe der intrakraniellen Wirkung beträgt bis zu 5 cm. Hierdurch können sehr gezielt spezifische Hirnareale durch Beeinflussung der neuronalen Erregbarkeit aktiviert oder gehemmt werden (Abbildung 1).

In der klinischen Anwendung wird die Magnetspule am Kopf des Patienten über der Zielregion platziert und fixiert. Die Platzierung der Spule wird entweder basierend auf manueller Ausmessung oder über MRT-(Magnetresonanztomografie)-basierte Neuronavigation vorgenommen. In Abhängigkeit von der Frequenz, mit der die Magnetfelder induziert werden, kann intrakraniell ein aktivierender oder ein hemmender Einfluss auf die Neurone ausgeübt werden. Niederfrequente Stimulationen mit einem langen Interstimulusintervall von zirka ≤ 1 Hz führen zu einer Hemmung, während hochfrequente Stimulationen mit einem kurzen Interstimulusintervall (2–40 Hz) zu einer Aktivierung der Neurone führen (1). Die Wahl des Stimulationsprotokolls und der Hemmung oder Aktivierung von Zielregionen hängt vom pathophysiologischen Modell der Erkrankung ab. Beispielsweise geht man bei depressiven Syndromen von einer Hypoaktivierung des linken und von einer Hyperaktivierung des rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) aus (2). Mit einem aktivierenden TMS-Protokoll soll die verminderte Aktivität des linken DLPFC

aufgehoben werden, es sollen also Neurone des linken DLPFC erregt werden. Es gibt auch duale Stimulationen, bei denen gleichzeitig der linke DLPFC erregt und der rechte DLPFC gehemmt wird (3).

Die TMS-Behandlung gilt insgesamt als sehr sicher, sofern Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie und Schädel-Hirn-Traumata ausgeschlossen werden. Um Komplikationen zu vermeiden, ist vor Beginn der Behandlung die Erhebung eines MRT und eines EEG (Elektroenzephalogramm) zum Ausschluss von strukturellen Anomalien sowie zerebraler Übererregbarkeit indiziert. Insgesamt sind keine lang anhaltenden Nebenwirkungen bekannt. Eine häufige Nebenwirkung sind durch die Mitstimulation der Kopfmuskulatur vorübergehend auftretende Kopfschmerzen. Vorübergehend können gelegentlich auch Übelkeit und Schwindel auftreten.

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die Gleichstromstimulation ist eine weitere Methode zur transkraniellen Beeinflussung des Gehirns. Mittels eines schwachen und konstanten Gleichstroms mit einer Stromdichte von 1 bis 4 mA wird durch den Schädelknochen die elektrische Ladung der Nervenzellmembran beziehungsweise deren Ruhemembranpotenzial verändert. Intrakraniell entspricht die Stromdichte etwa 50 Prozent des applizierten Stroms, bei 2 mA also etwa 1 mA. Es werden grosse Schwammelektroden (ca. 20 cm²) verwendet, wobei durch die Lage von Anode und Kathode die Verstärkung und Dämpfung der neuronalen Aktivität bestimmt wird (Abbildung 2). Bei einer anodalen tDCS erfolgt an der Zielregion eine Depolarisation, bei einer kathodalen tDCS eine Hyperpolarisation. Insgesamt hängen die tDCS-Effekte von der Grösse und Position der Elektroden sowie von der Intensität, Dauer und Polarität des elektrischen Stromes ab. Die Behandlung ist komplett schmerzfrei, sehr einfach in der Anwendung und erfolgt in der Regel über 2 Wochen bis zu 60 Minuten täglich.

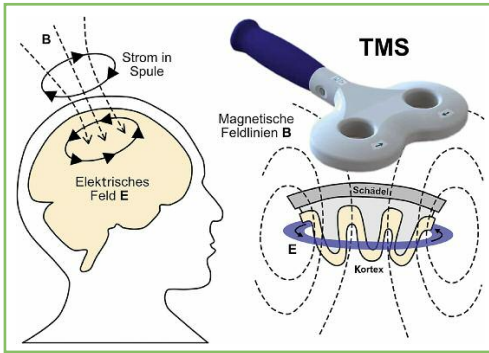


Abbildung 1: Transkranielle Magnetstimulation (TMS): Bei der TMS wird mittels eines Stromflusses in einer Spule über das Prinzip der elektromagnetischen Induktion ein zu den Spulen orthogonales Magnetfeld induziert, welches wiederum intrakraniell einen Stromfluss an der Oberfläche des Neokortex erzeugt. Die Tiefe der intrakraniellen Wirkung beträgt bis zu 5 cm. Hierdurch können sehr gezielt spezifische Hirnareale durch Beeinflussung der neuronalen Erregbarkeit aktiviert oder gehemmt werden.

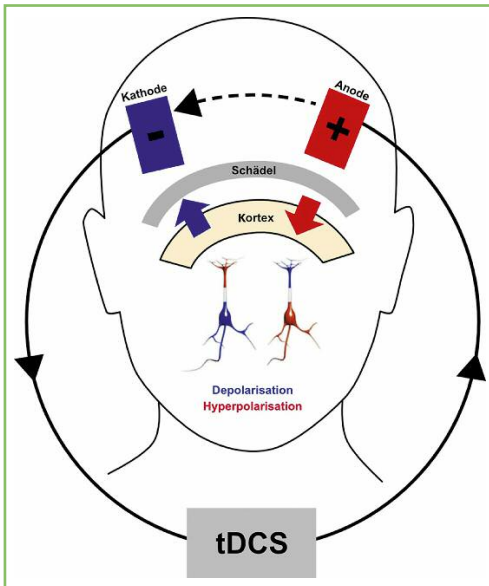


Abbildung 2: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Mittels eines schwachen und konstanten Gleichstroms mit einer Stromdichte von 1 bis 4 mA wird durch den Schädelknochen die elektrische Ladung der Nervenzellmembran beziehungsweise deren Ruhemembranpotenzial verändert. Intrakraniell entspricht die Stromdichte etwa 50 Prozent des applizierten Stroms, bei 2 mA also etwa 1 mA. Es werden grosse Schwammelektroden (ca. 20 cm²) verwendet, wobei durch die Lage von Anode und Kathode die Verstärkung und Dämpfung der neuronalen Aktivität bestimmt wird. Bei einer anodalen tDCS erfolgt an der Zielregion eine Depolarisation, bei einer kathodalen tDCS eine Hyperpolarisation.

Veränderungen in der kortikalen Aktivierung konnten noch bis zu 90 Minuten nach der Behandlung festgestellt werden (4). Während die Durchführung von TMS sehr personaufwendig ist, könnte die tDCS theoretisch und bei sichergestellt korrekter Anwendung auch selbstständig von den Patienten zu Hause angewandt werden.

Insgesamt ist die Behandlung sehr sicher und nebenwirkungsarm, wobei Kopfschmerzen oder Übelkeit je nach Platzierung der Elektroden auftreten können. Übelkeit ist beispielsweise mit einer Platzierung von Elektroden über dem Mastoid assoziiert. Epileptische Anfälle sind im Gegensatz zu TMS nie beobachtet worden, wobei Patienten, welche zu epileptischen Anfällen neigen, ausgeschlossen werden.

Zielsyndrome affektiver Störungen

Zur Behandlung depressiver Störungen, insbesondere der Kernsymptomatik wie depressive Stimmung, Anhedonie, Antriebsminderung und psychomotorische Verlangsamung, wird der linke DLPFC mittels eines aktivierenden Protokolls stimuliert. Die repetitive Magnetstimulation (rTMS) hat gemäss S3-Leitlinien von 2017 einen Empfehlungsgrad von 0 (Kann-Empfehlung). Gemäss den kanadischen Leitlinien (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments [CANMAT]) besteht für Patienten, die auf mindestens eine pharmakologische Behandlung nicht angesprochen haben, eine Evidenz vom Level I («first line») (5).

Die Wirksamkeit der Behandlung ist durch zahlreiche doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien sehr gut belegt. Ergebnisse von Metaanalysen werden unter anderem in aktuell publizierten Konsensusempfehlungen zusammengefasst (6). Im Vergleich zu einer Scheinbehandlung mit einer Placebo-TMS-Spule zeigen sich mittlere Effektstärken (Cohens $d = 0,55$) mit einer Number Needed to Treat (NNT) von 6 für ein Ansprechen und mit einer NNT = 8 für das Erreichen einer Remission (7, 8).

Andere gross angelegte Übersichtsarbeiten zeigen je nach Stimulationsart Wirkstärken mit einer Odds-Ratio von 2,5 bis 4,6 (3).

Bei dem am häufigsten verwendeten und am besten validierten Protokoll mit rTMS-Stimulation wird der linke DLPFC mittels eines hochfrequenten, aktivierenden Protokolls stimuliert. Die Behandlung erfolgt in vielen Zen-

tren täglich von Montag bis Freitag über 3 Wochen. Bei den meisten Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, zeigt sich bereits nach 2 bis 3 Wochen eine Besserung der Symptomatik (6, 9). In einigen Fällen (z.B. bei einem Teilansprechen und guter Verträglichkeit) kann es sinnvoll sein, die Serie über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen fortzuführen. Bezüglich der Erhaltungstherapie gibt es nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen, sodass eine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit noch ausstehend ist. Auch die Frequenz der Erhaltungstherapie unterscheidet sich. Manche Zentren führen wöchentliche Erhaltungstherapien in niedrigerer Frequenz (2-mal pro Woche) durch, eine mögliche Alternative ist eine monatliche Erhaltungstherapiesserie (5-mal pro Woche innerhalb eines Monats) (10–13).

Die Dauer des rTMS-Protokolls beträgt 37 Minuten. Eine alternative Behandlungsmöglichkeit stellt die Verwendung des intermittierenden Theta-Burst-(iTBS-)Protokolls dar. Dieses Protokoll wurde unter anderem mit dem Ziel entwickelt, die Behandlungsdauer deutlich zu verkürzen. In einer gross angelegten Studie konnte gezeigt werden, dass diese Behandlung genauso wirksam ist wie die rTMS-Behandlung, aber die Behandlungsdauer ist mit 3 Minuten deutlich kürzer als die rTMS mit 37 Minuten (14).

Auch die tDCS wird häufig in der Behandlung von Depressionen eingesetzt, zeigt in Metaanalysen jedoch nur moderate Effekte (15), die besser sind als Placebo, aber schwächer als Escitalopram bei der Behandlung akuter Depressionen (16).

Zielsyndrome psychotischer Störungen

Neben der Anwendung bei affektiven Störungen kommt die TMS zunehmend auch bei psychotischen Symptomen wie akustischen Halluzinationen zum Einsatz. Stimmenhören, ein Kernsymptom schizophrener Erkrankungen (25–30% der Patienten), kann bei Patienten trotz gut eingestellter antipsychotischer Medikation persistieren. Neurostimulationsverfahren wie TMS oder tDCS können einem Teil dieser Patienten helfen. Seit Längerem ist bekannt, dass akustische Halluzinationen mit einer zerebralen Überaktivierung im linken Temporalkortex, insbesondere im Heschlschen Gyrus, zusammenhängen (17). Bei der TMS wird ein inhibitorisches, niederfrequentes Stimulationsprotokoll mit einer Frequenz von 1 Hz über dem linkshemisphärischen temporoparietalen Übergang angewendet. Die Behandlung erfolgt in den meisten Zentren über 3 Wochen, wobei typischerweise an 5 Tagen pro Woche stimuliert wird. Nur ein Teil der Patienten spricht gut auf die Behandlung an. Nach erfolgreicher TMS-Behandlung konnten Kindler et al. eine Reduktion des primär erhöhten zerebralen Blutflusses im linken primär auditiven Kortex sowie im Broca-Areal nachweisen (18). Homan et al. konnten zudem zeigen, dass der zerebrale Blutfluss im linken superior-temporalen Gyrus vor Therapie ein Marker für das Ansprechen auf TMS bei akustischen Halluzinationen ist (19).

Eine weitere Therapiemöglichkeit zur Behandlung von akustisch verbalen Halluzinationen kann tDCS sein. Von 7 randomisierten, kontrollierten Studien konnten 4 eine signifikante Reduktion von akustischen Halluzinationen aufzeigen, wobei 3 keinen eindeutigen Effekt im Vergleich zur Scheinbehandlung zeigten (20).

Kombination kognitive Verhaltenstherapie und TMS

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ist bei modifiziert kognitiven Verzerrungen und dysfunktionalen Verhaltensweisen in der Depressionsbehandlung sehr gut wirksam (21). Wenig erforscht ist die Kombination von Neurostimulationsverfahren und KVT, insbesondere die Frage, ob die Kombination effektiver ist als die jeweiligen Monotherapien. In einer naturalistischen Studie von Donse et al. führte die Kombination von TMS und KVT bei 66 Prozent von 196 Patienten zu einem Ansprechen und bei 56 Prozent zu einer Remission (22). Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich der potenzierten Wirksamkeit in kombinierten Verfahren jedoch sehr schwach und bedarf einer Untersuchung durch randomisierte, kontrollierte Studien.

Prädiktion von Therapieansprechen

Personalisierte Medizin (engl. Precision Medicine) ist in der Psychiatrie ein zukunftsweisendes Feld, welches auf einzelne Patienten zugeschnittene Behandlungen und medizinische Entscheidungen erlauben soll. Neben Werkzeugen wie der molekularen und genetischen Diagnostik eignen sich die Analyse von Hirnbildgebungsverfahren (z.B. funktionelles und strukturelles MRT) und elektrophysiologische Verfahren (EEG) für die Identifizierung von Biomarkern. So wurden als Prädiktoren für ein erfolgreiches TMS-Ansprechen bei depressiver Symptomatik unter anderem eine erhöhte metabolische Aktivität im linken DLPFC (23), ein erhöhtes Volumen und ein erhöhter Glukosemetabolismus im anterioren Cingulum (24) und eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen linkem DLPFC und Striatum (25) beschrieben. Neben der Identifizierung von Biomarkern wird in verschiedenen medizinischen Disziplinen zunehmend maschinelles Lernen für die Prädiktion und Klassifikation von Krankheiten und Therapie erforscht (26). Statistische Verfahren wie Support Vector Machines (SVM) können aus Beispielen typische Muster einer Gruppe ermitteln und das erlernte Wissen zur Identifizierung auf neue Daten anwenden. Im Zusammenhang mit TMS und tDCS wurden bis anhin nur sehr wenige Analysen mit maschinellem Lernen durchgeführt. Al-Kaisy et al. verwendeten das Wirkleistungsspektrum (engl. Power Spectral Density) verschiedener EEG-Frequenzbänder, um mit drei Klassifikationsalgorithmen (u.a. SVM) das Ansprechen von tDCS bei Depression vorauszusagen (27). So konnten Stimmungsveränderungen mit einer Genauigkeit von 76 Prozent und die kognitiven Veränderungen mit einer solchen von 92 Prozent vorhergesagt werden. Auch mittels SVM konnten Erguzel und Tarhan anhand von quantitativem EEG vor der TMS-Therapie die klinische Remission der depressiven Symptomatik voraussagen (28).

Zusammenfassung

Nicht invasive Neurostimulationsverfahren, insbesondere die TMS-Behandlung, stellen eine empirisch gut belegte und nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit für depressive Syndrome dar. Weitere Anwendungsbereiche wie zum Beispiel akustische Halluzinationen, psychomotorische Verlangsamung oder Störungen der nonverbalen Kommunikation werden zurzeit intensiv beforscht und zeigen vielversprechende

Ergebnisse. Somit stellen Neurostimulationsverfahren sehr interessante Alternativen beziehungsweise Ergänzungen zu klassischen medikamentösen oder psychotherapeutischen Ansätzen in der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen dar. Auch die Kombination mit Psychotherapie stellt ein sehr interessantes neues Feld in der Behandlung von Depressionen dar. Eine Hauptherausforderung zukünftiger Studien ist eine A-priori-Identifizierung von Patienten, die von diesen Therapieformen profitieren können. Erste Studien weisen darauf hin, dass neurobiologische Marker einen prädiktiven Wert für ein Therapieansprechen haben können. Insbesondere statistisch-algorithmische Ansätze aus dem maschinellen Lernen stellen vielversprechende Werkzeuge dar, wenn es darum geht, künftig – im Sinne von personalisierter Medizin – individuelle Therapieentscheidungen zu treffen. Insgesamt sind für die abschliessende Beurteilung der neuen Behandlungsmethoden jedoch noch deutlich mehr kontrollierte, randomisierte Studien notwendig. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Tobias Bracht

Universitäre Psychiatrische Dienste (UPD)

Universität Bern

Hochschulstrasse 4

3012 Bern

E-Mail: tobias.bracht@upd.unibe.ch

Merkmale:

- **Neurostimulationsverfahren werden prinzipiell in invasive Verfahren wie die Tiefenhirnstimulation und nicht invasive Methoden wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) unterschieden.**
- **Nicht invasive Neurostimulationsverfahren stellen eine empirisch gut belegte und nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit für depressive Syndrome dar. Weitere Anwendungsbereiche wie zum Beispiel akustische Halluzinationen, psychomotorische Verlangsamung oder Störungen der nonverbalen Kommunikation werden zurzeit intensiv beforscht und zeigen vielversprechende Ergebnisse.**
- **Die Kombination mit Psychotherapie stellt ein sehr interessantes neues Feld in der Behandlung von Depressionen dar.**
- **Herausfordernd ist die A-priori-Identifizierung von Patienten, die von diesen Therapieformen profitieren können. Erste Studien weisen darauf hin, dass neurobiologische Marker einen prädiktiven Wert für ein Therapieansprechen haben können.**

Literatur:

1. Siebner HR and Rothwell J: Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res*, 2003. 148(1): p. 1–16.
2. Grimm S et al.: Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2008. 63(4): p. 369–76.
3. Brunoni AR et al.: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2017. 74(2): p. 143–152.
4. Batsikadze G et al.: Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*, 2013. 591(7): p. 1987–2000.
5. Milev RV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*, 2016. 61(9): p. 561–575.
6. McClintock SM et al.: Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*, 2018. 79 (1): 16cs10905.
7. Berlim MT et al.: Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*, 2014. 44(2): p. 225–239.
8. Kedzior KK et al.: Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety*, 2015. 32(3): p. 193–203.
9. O'Reardon JP et al.: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 2007. 62(11): p. 1208–1216.
10. Benadhira R et al.: A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Res*, 2017. 258: p. 226–233.
11. Richieri R et al.: Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis. *J Affect Disord*, 2013. 151(1): p. 129–135.
12. Pridmore S et al.: Early relapse (ER) transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment resistant major depression. *Brain Stimul*, 2018. 11(5): p. 1098–1102.
13. Philip NS et al.: Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study. *Brain Stimul*, 2016. 9(2): p. 251–257.
14. Blumberger DM et al.: Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2018. 391(10131): p. 1683–1692.
15. Meron D et al.: Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015. 57: p. 46–62.
16. Brunoni AR et al.: Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*, 2017. 376(26): p. 2523–2533.
17. Dierks T et al.: Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 1999. 22(3): p. 615–621.
18. Kindler J et al.: Reduced neuronal activity in language-related regions after transcranial magnetic stimulation therapy for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry*, 2013. 73(6): p. 518–524.
19. Homan P et al.: Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations. *Transl Psychiatry*, 2012. 2: p. e189.
20. Mondino M, Sauvanaud F and Brunelin J: A Review of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Hallucinations in Patients With Schizophrenia. *J ECT*, 2018. 34(3): p. 164–171.
21. Maund E et al.: Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review. *Ann Fam Med*, 2019. 17(1): p. 52–60.
22. Donse L et al.: Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul*, 2018. 11(2): p. 337–345.
23. Fitzgerald PB et al.: A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol*, 2007. 27(5): p. 488–492.
24. Baeken C et al.: HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET brain imaging. *CNS Spectr*, 2009. 14(8): p. 439–448.
25. Avissar M et al.: Functional connectivity of the left DLPFC to striatum predicts treatment response of depression to TMS. *Brain Stimul*, 2017. 10(5): p. 919–925.
26. Iniesta R, Stahl D and McGuffin P: Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychol Med*, 2016. 46(12): p. 2455–2465.
27. Al-Kaysi AM et al.: Predicting tDCS treatment outcomes of patients with major depressive disorder using automated EEG classification. *J Affect Disord*, 2017. 208: p. 597–603.
28. Erguzel T and Tarhan K: Machine Learning Approaches to Predict Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment Response in Major Depressive Disorder. 2016. SAI Intelligent Systems Conference 2016 September 20-22, 2016, London, UK.