Aktuelle Evidenz und klinische Implikationen

Neuromodulation bei Suchterkrankungen

Suchterkrankungen gehören mit einer globalen Prävalenz von rund 2,2% zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und sind mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden; die DALY (disability-adjusted life year) durch Drogenkonsumstörungen sind seit 1990 um fast 75% gestiegen. Trotz etablierter pharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlungsoptionen bleiben Rückfallraten hoch, sodass augmentierende Verfahren gesucht werden, die gezielt suchtassoziierte Craving- und Kontrollnetzwerke modulieren. Neurobiologisch liegt der Sucht ein Ungleichgewicht zwischen hyperaktivem mesolimbischem Belohnungssystem und hypoaktiver präfrontaler Top-down-Kontrolle zugrunde, woraus sich Zielregionen für nichtinvasive (rTMS, tDCS, fokussierter Ultraschall) und invasive (tiefe Hirnstimulation, DBS) Neuromodulationsverfahren ableiten. Der vorliegende Beitrag gibt, gegliedert nach Sucht-erkrankung, einen Überblick über den aktuellen Stand der Evidenz: rTMS verfügt über die reifste Evidenzbasis und ist mit deep-TMS als einziges transkranielles Verfahren FDA-zugelassen, spezifisch zur Tabakentwöhnung; bei Alkohol-, Opioid-, Kokain- und Methamphetaminkonsumstörung zeigen rTMS und tDCS überwiegend kleine bis moderate Effekte auf das Craving, weniger konsistent auf den Konsum, während DBS therapierefraktären Einzelfällen vorbehalten bleibt und fokussierter Ultraschall noch in einem frühen, experimentellen Stadium ist. Bei Cannabiskonsumstörung ist die Datenlage am geringsten. Aktuelle Entwicklungstrends umfassen individualisierte, konnektivitätsbasierte Zielbestimmung, verkürzte Theta-Burst-Protokolle, den frontopolaren Kortex als transdiagnostisches Stimulationsziel sowie die Kombination von Neuromodulation mit Psychotherapie und Pharmakotherapie. Ausserhalb der Indikation Tabakentwöhnung fehlen bislang grosse konfirmatorische multizentrische randomisiert kontrollierte Studien (RCT), sodass der klinische Einsatz bei anderen Suchterkrankungen weiterhin off-label und mit eingeschränktem Erstattungszugang erfolgt.

Schlüsselwörter: Substance-Related Disorders, Transcranial Magnetic Stimulation, Transcranial Direct Current Stimulation, Deep Brain Stimulation, High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Craving, Electric Stimulation Therapy

von Volodymyr Polishchuk[1], Eva-Maria Pichler[1,2], Matthias Hilpert[1], Marc Walter[1,3], Maxim Zavorotnyy[1]

Einleitung

Suchterkrankungen (Substance Use Disorders, SUD) gehören mit einer globalen Prävalenz von rund 2,2% – angeführt von der Alkoholkonsumstörung (1,5%), gefolgt von Cannabis-, Opioid- und Amphetaminkonsumstörungen – zu den häufigsten psychischen Erkrankungen; auch in der Schweiz bleibt insbesondere die Alkoholkonsumstörung von hoher klinischer Relevanz, bei wachsender Versorgungslast durch Opioid- und Cannabiskonsumstörungen (1). Die sozioökonomische Bedeutung ist entsprechend hoch: Die absoluten DALY durch Drogenkonsumstörungen (ohne Alkohol) stiegen zwischen 1990 und 2021 um fast 75%, vor allem getrieben durch Opioid- und Kokainkonsumstörungen, mit einer nahezu vierfach erhöhten DALY-Rate in Regionen mit hohem soziodemografischem Index gegenüber dem globalen Durchschnitt (2). Trotz etablierter pharmakologischer (u. a. Opioidagonistentherapie, Acamprosat, Naltrexon, Nalmefen, Disulfiram, Vareniclin) und psychotherapeutischer Optionen bleiben Rückfallraten hoch, sodass ein klinischer Bedarf an augmentierenden Behandlungsansätzen besteht, die gezielt suchtassoziierte Craving- und Kontrollnetzwerke modulieren.

[1] Psychiatrische Dienste Aargau AG (PDAG), Klinik für Erwachsenenpsychiatrie und Psychotherapie, Königsfelderstrasse 1, Windisch
[2] Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg (A)
[3] Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK) Basel

ABSTRACT

Substance use disorders (SUDs) are among the most common psychiatric conditions, with a global prevalence of approximately 2.2%, and are associated with a substantial disease burden; DALYs due to drug use disorders have risen by nearly 75% since 1990. Despite established pharmacological and psychotherapeutic treatment options, relapse rates remain high, driving interest in augmentative approaches that specifically target craving- and control-related brain networks. Neurobiologically, addiction is characterized by an imbalance between a hyperactive mesolimbic reward system and hypoactive prefrontal top-down control, providing target regions for non-invasive (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, transcranial direct current stimulation, tDCS, focused ultrasound) and invasive (deep brain stimulation, DBS) neuromodulation techniques. This review summarizes the current evidence by substance use disorder: rTMS has the most mature evidence base and, as deep-TMS, is the only transcranial modality with FDA clearance for an addiction indication (smoking cessation); in alcohol, opioid, cocaine, and methamphetamine use disorders, rTMS and tDCS show mostly small to moderate effects on craving, with less consistent effects on consumption, while DBS remains reserved for treatment-refractory individual cases and focused ultrasound is still at an early, experimental stage. Evidence is sparsest for cannabis use disorder. Current developmental trends include individualized, connectivity-based target selection, shortened theta-burst protocols, the frontopolar cortex as a transdiagnostic stimulation target, and the combination of neuromodulation with psychotherapy and pharmacotherapy. Outside the smoking-cessation indication, large confirmatory multicenter randomized controlled trials are still lacking, so clinical use in other substance use disorders remains off-label and reimbursement access limited.

Keywords: Substance-Related Disorders; Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Direct Current Stimulation; Deep Brain Stimulation; High-Intensity Focused Ultrasound Ablation; Craving; Electric Stimulation Therapy

Nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren (NIBS) sind in der Behandlung affektiver Störungen bereits breit etabliert – rTMS ist bei therapieresistenter unipolarer Depression durch zahlreiche randomisierte, sham-kontrollierte Studien belegt (3–5), seit 2008 FDA-zugelassen (6) und wird in mehreren Ländern erstattet; in der Schweiz ist ab 1. Januar 2028 gemäss Angaben des Bundesamts für Gesundheit (BAG) eine obligatorische Kostenübernahme für rTMS bei mittelgradiger bis schwerer unipolarer sowie bipolarer Depression vorgesehen, geknüpft an definierte Therapieresistenz-Kriterien (in der Regel Nichtansprechen auf mindestens zwei Antidepressiva plus eine Augmentationstherapie) und an bestimmte, von den Kassen vergütete Hochfrequenz- bzw. Niederfrequenz-Protokolle. Vor diesem Hintergrund rückt die Übertragung von Neuromodulationsverfahren – nicht invasiv (rTMS, tDCS, fokussierter Ultraschall) und invasiv (DBS) – auf Suchterkrankungen zunehmend in den Fokus der klinischen Forschung (7). Neben dem klassischen DLPFC rückt dabei zunehmend auch der frontopolare Kortex als potenzielles transdiagnostisches, substanzübergreifendes Stimulationsziel in den Fokus. Der vorliegende Beitrag gibt, gegliedert nach Erkrankung, einen Überblick über den aktuellen Stand der Evidenz hierzu.

Neurobiologie der Suchterkrankungen und Ansatzpunkte für NIBS und DBS

Neurobiologisch liegt der Sucht ein Ungleichgewicht zwischen hyperaktivem mesolimbischem Belohnungssystem (ventrales Tegmentum, Nucleus accumbens, Amygdala) und hypoaktiver präfrontaler Top-down-Kontrolle zugrunde: Der linke dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) ist über fronto-striatale Bahnen funktionell mit dem NAc verknüpft und moduliert Craving sowie Impulskontrolle, während frontopolarer Kortex und anteriores cinguläres/mediales präfrontales System an Selbstreferenz und Cue-Reaktivität beteiligt sind (7,8). Diese Zielstrukturen sind der zentrale Ansatzpunkt der Neuromodulation: oberflächliche kortikale Areale (DLPFC, frontopolarer Kortex) sind direkt durch rTMS/tDCS adressierbar, während subkortikale Strukturen wie der NAc nur invasiv (DBS) oder mittels fokussierten Ultraschalls erreichbar sind.

Über die substanzspezifischen Netzwerke hinaus deuten konnektom-basierte und koordinatenbasierte Metaanalysen auf ein transdiagnostisches, substanzübergreifendes Craving-Netzwerk hin, das Salienz-, subkortikale und Default-Mode-Regionen umfasst und Craving unabhängig von der konsumierten Substanz vorhersagt; dies deckt sich mit den bei verschiedenen Suchterkrankungen übereinstimmend beschriebenen frontostriatalen Dysregulationen (9). Diese gemeinsame Neurobiologie des Cravings liefert die Rationale für den frontopolaren Kortex als aufkommendes, transdiagnostisches Stimulationsziel, für das über mehrere Substanzklassen hinweg konsistente Effekte auf Cue-Reaktivität und Craving beschrieben wurden, wenngleich eine künftige netzwerk- statt diagnosebasierte Zielauswahl noch nicht in grossen RCT validiert ist (8). Konvergierende Evidenz aus Läsions-Mapping-Studien, funktionellen Netzwerkanalysen und Dosis-Wirkungs-Daten positioniert den frontopolaren Kortex dabei als potenziell wirksamere Zielregion als den klassischen DLPFC (8).

Überblick über die Verfahren

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) stimuliert mittels magnetischer Induktion fokal oberflächliche kortikale Areale (v. a. DLPFC, frontopolarer Kortex) nicht invasiv und wiederholt über mehrere Sitzungen; es ist das am besten untersuchte Verfahren und als einziges transkranielles Verfahren für eine suchtbezogene Indikation (Tabakentwöhnung, deep-TMS) FDA-zugelassen (11).

Als Weiterentwicklung erlauben Theta-Burst-Protokolle (iTBS zur Exzitation, cTBS zur Inhibition) dieselbe kortikale Zielregion in unter drei Minuten statt 30–40 Minuten zu stimulieren, bei vergleichbarer Wirksamkeit (12).

Transkranielle Elektrostimulation (tES) fasst als Oberbegriff mehrere Verfahren mit schwachem elektrischem Strom über Oberflächenelektroden zusammen. Die am besten untersuchte tES-Variante ist die **transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**: Sie appliziert einen konstanten Gleichstrom, der kortikale Erregbarkeit je nach Polung anodal erhöht oder kathodal senkt, ist kostengünstig, gut verträglich und ambulant/häuslich anwendbar, bleibt aber bislang ohne Zulassung (13,14). Eine zweite tES-Variante ist die **transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)**, die mit oszillierendem Strom gezielt neuronale Netzwerkoszillationen (z. B. Theta-Band-Synchronisation zwischen frontalen und parietalen Arealen) moduliert; die Evidenz hierzu ist bislang auf einzelne kleine Studien beschränkt (15).

Tiefe Hirnstimulation (engl. Deep Brain Stimulation, DBS) erfordert die operative Implantation von Elektroden in subkortikale Zielstrukturen (v. a. NAc) und bleibt aufgrund der Invasivität therapierefraktären Einzelfällen vorbehalten (16,17). **Fokussierter Ultraschall (low-intensity focused ultrasound, LIFUS)** ermöglicht als einziges nicht invasives Verfahren eine Modulation tiefer, subkortikaler Strukturen, befindet sich jedoch noch in einem frühen, überwiegend explorativen Entwicklungsstadium (18,19).

Alkoholkonsumstörung

Bei der Alkoholkonsumstörung liegt die breiteste Evidenz über mehrere Verfahren vor. Für konventionelles hochfrequentes rTMS über dem DLPFC ist die Datenlage uneinheitlich, mit positiven wie negativen sham-kontrollierten RCT (20,21); eine substanzübergreifende Metaanalyse von 26 RCT zeigt jedoch einen moderaten craving-reduzierenden Effekt von exzitatorischem rTMS über dem linken DLPFC mit positiver Dosis-Wirkungs-Beziehung zur Pulszahl (22). Modifizierte Protokolle – Deep-TMS über medialem präfrontalem/anteriorem cingulärem Kortex (23) – zeigten signifikante Reduktionen von Craving und «heavy drinking days», mit einer aktuellen monozentrischen RCT (n = 50), die unter cTBS über dem rechten DLPFC ein signifikant geringeres Rückfallrisiko über 12 Monate zeigte, korreliert mit Veränderungen der funktionellen Netzwerkkonnektivität (24). Eine aktuelle Metaanalyse über 20 RCT zu nicht invasiver Hirnstimulation (rTMS und tDCS) bestätigt insgesamt einen statistisch signifikanten, jedoch kleinen Effekt auf die Craving reduktion gegenüber Sham (SMD –0,21), signifikant nur für tDCS (25).

Für tDCS über dem DLPFC liegen ebenfalls mehrere, teils gegenläufige RCT sowie zwei Metaanalysen zu bilateralen Protokollen (anodal rechts-, kathodal links-DLPFC) mit kleinen, aber signifikanten Effekten auf Craving und Konsum vor (26); eine grosse triple-blinde Multizenter-RCT (REDSTIM, 14 Zentren, n = 337) fand über 24 Wochen eine signifikante, moderate Reduktion der «heavy drinking days», jedoch keinen signifikanten Effekt auf den Gesamtalkoholkonsum (27). Die Kombination mit Alkohol-Cue-Inhibitionstraining zeigte in Pilot-RCTs höhere Abstinenzraten (28), während eine aktuelle Pilotstudie zu präfrontaler tDCS die präregistrierten Craving-Endpunkte verfehlte und nur explorativ Effekte auf Reward-Craving und depressive Symptome fand (29). tDCS gilt insgesamt als gut verträglich, die Effektgrössen sind jedoch gering und die Studienlage heterogen.

Auf invasiver Ebene zeigte eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische DBS-Studie am Nucleus accumbens (NAc) signifikant geringere Anhedonie und Craving unter früher aktiver Stimulation gegenüber verzögerter Sham-Stimulation, mit Konvergenz beider Gruppen nach Entblindung (17). Eine kleinere Pilotstudie fand reduzierten NAc-Metabolismus und reduzierte Cue-induzierte Striatumaktivität als mögliches Wirkprinzip (30). Eine Metaanalyse über 16 DBS-Studien zeigte insgesamt grössere Effekte bei Alkohol- und Opioidkonsumstörung als bei Tabakkonsumstörung sowie bei Personen über 45 Jahren (16).

Opioidkonsumstörung

rTMS über dem linken DLPFC (10 Hz wie auch 1 Hz) reduzierte in einer RCT bei 112 Männern mit Heroinkonsumstörung das Cue-induzierte Craving gegenüber einer Wartelisten-Kontrolle, mit Effekten bis zu 60 Tage nach Behandlung (31). Eine randomisierte tACS-fMRT-Studie zeigte zudem, dass eine Theta-Band-frontoparietale Synchronisation die Cue-induzierte Aktivität in Striatum, Amygdala und ventralem Tegmentum selektiv reduziert – allerdings ohne signifikante Craving-Veränderung, sodass der klinische Nutzen noch offen bleibt (15).

Bei therapierefraktärer Opioidkonsumstörung zeigte eine NAc-DBS-Sicherheits- und Machbarkeitsstudie bei vier Personen gute Verträglichkeit ohne schwerwiegende Nebenwirkungen, mit anhaltender Abstinenz über > 1150 bzw. > 520 Tage bei zwei Teilnehmern (32). Ein fünfjähriges Langzeit-Follow-up bei Heroinkonsumstörung legt eine umgekehrt-U-förmige Dosis-Wirkungs-Beziehung nahe: moderate stimulationsinduzierte psychiatrische Response sagt anhaltende Abstinenz voraus, während fehlende oder übermässig starke Response mit Rückfall assoziiert ist (33).

Niedrigintensiver fokussierter Ultraschall (LIFUS) erlaubt im Gegensatz zu TMS eine nichtinvasive Modulation subkortikaler Zielstrukturen wie des NAc; erste offene Studien bei Opioidkonsumstörung mit sehr kleinen Fallzahlen deuten auf Reduktion von Craving und Konsum hin, sham-kontrollierte Studien an grösseren Kohorten stehen jedoch noch aus (18,19). Eine kleine offene Studie bei schwerer Opioidkonsumstörung mit weiteren Substanzkonsumstörungen (n = 8) zeigte unter LIFUS am NAc gute Verträglichkeit sowie eine über 90 Tage anhaltende Craving-Reduktion, allerdings bislang ohne Sham-Kontrolle (34). Perkutane Nervenfeldstimulation (NSS-2 Bridge) ist eine weitere FDA-zugelassene Neuromodulationstherapie im Suchtbereich, zugelassen zur Linderung akuter Opioidentzugssymptome, jedoch nicht als Ersatz für die etablierten Therapien (35–37).

Kokain- und Methamphetaminkonsumstörung
Für die Kokainkonsumstörung fand ein systematischer Review von acht RCT die deutlichsten Effekte für hochfrequentes rTMS über dem linken DLPFC auf Craving und Impulsivität (38). Eine multizentrische, doppelblinde, sham-kontrollierte RCT (n = 80) zeigte hingegen in beiden Gruppen eine Abnahme von Craving und Konsum ohne Gruppenunterschied, unter aktiver Stimulation jedoch eine stärkere Besserung depressiver Symptome (39). Für Methamphetaminentzug zeigte eine RCT Verbesserungen von Schlafqualität, Depression und Angst (40). Eine weitere RCT bei Frauen mit Methamphetaminkonsumstörung zeigte, dass tDCS über dem DLPFC kombiniert mit computergestützter kognitiver Suchttherapie das Cue-induzierte Craving nach vier Wochen stärker reduzierte als Sham-tDCS oder Standardversorgung allein, mit zusätzlicher Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung – ein frühes Beispiel für die gezielte Kombination von Neuromodulation und Psychotherapie (41).

Tabakentwöhnung
Die einzige FDA-freigegebene suchtbezogene Indikation für transkranielle Neuromodulation ist deep-TMS (mit der sogenannten H4-Spule) zur Tabakentwöhnung, basierend auf der multizentrischen RCT von Zangen et al., die signifikant höhere Abstinenzraten unter aktiver 10-Hz-Stimulation versus Sham zeigte (kontinuierliche Abstinenz über vier Wochen bis Woche 18: 19,4 % vs. 8,7 %, Intention-to-treat Analyse) (11). Diese Zulassung bleibt bislang die am besten abgesicherte regulatorische Grundlage im gesamten Feld.

Cannabiskonsumstörung
Die Evidenzlage ist hier bislang am schwächsten: rTMS über dem posterioren cingulären Kortex reduzierte in einer kleinen Studie die Reaktivität auf selbstrelevante, nicht jedoch auf cannabisspezifische Cues, was die Grenzen der bisherigen Evidenz für diese Substanzgruppe verdeutlicht (42). In einer zweizentrischen, sham-kontrollierten RCT (n = 72) reduzierte rTMS über dem linken DLPFC, kombiniert mit motivationaler Kurzintervention, zwar nicht das Craving, wohl aber in einem sekundären Endpunkt die Konsumtage pro Woche in den letzten zwei Wochen der Nachbeobachtung (43). Eine laufende Pilotstudie untersucht tDCS über dem rechten DLPFC kombiniert mit kognitivem Reappraisal-Training, nachdem eine vorangehende Einzelsitzung mit tDCS allein bereits eine stärkere Cravingreduktion als Sham gezeigt hatte (44).

Sicherheit und Verträglichkeit
Die schwerwiegendste, wenn auch seltene Nebenwirkung von rTMS ist die Auslösung eines epileptischen Anfalls durch die kortikale Stimulation; aktuelle Multizenterdaten über mehr als eine halbe Million Behandlungssitzungen zeigen bei Einhaltung der publizierten Sicherheitsparameter ein Risiko von lediglich etwa 0,31 pro 10 000 Sitzungen (≈1:32 000) (45). Dies steigt jedoch bei vorbestehender Anfallsneigung, anfallsschwellensenkenden Medikamenten und – suchtmedizinisch besonders relevant – bei akutem Alkoholkonsum, Alkohol- oder Benzodiazepinentzug, Stimulanzienkonsum sowie Schlafentzug. Dies ist gerade für die Zielpopulation der Suchtmedizin bedeutsam, da viele Betroffene zum Behandlungszeitpunkt noch im Entzug oder rückfallgefährdet sind.

Substanzübergreifend liegen inzwischen zwei aktuelle systematische Übersichtsarbeiten zur Sicherheit von rTMS bei Menschen mit SUD vor: Eine Analyse von 141 kontrollierten Studien mit 4299 Teilnehmern fand überwiegend milde, selbstlimitierende Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Beschwerden unter der Spule, Schwindel) und keine auf aktive rTMS zurückführbaren epileptischen Anfälle (46). Eine weitere Metaanalyse von 47 Studien (2865 Teilnehmer) zeigte eine Nebenwirkungsprävalenz unter aktiver rTMS, die mit Sham vergleichbar oder teils niedriger war (Nackenschmerzen, kognitive Beeinträchtigung häufiger unter Sham) (47).

Diese Befunde deuten auf ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil von rTMS bei Menschen mit SUD hin – eine Einschätzung, die zuvor vor allem auf Expertenmeinung beruhte. Allerdings sind die verfügbaren Sicherheitsdaten aufgrund heterogener Studienpopulationen und einer teilweise unvollständigen Erfassung unerwünschter Ereignisse nur eingeschränkt auf einzelne klinische Risikosituationen übertragbar. Insbesondere bei akuter Intoxikation oder Entzug ist eine individuelle Risikobeurteilung erforderlich (46,47). Angesichts der begrenzten Teilnehmerzahlen und der Heterogenität der Studienpopulationen lässt sich ein sehr seltenes Anfallsrisiko zudem nicht sicher ausschliessen, womit ein Screening auf Anfallsrisikofaktoren sowie der Verzicht auf eine Stimulation bei Zeichen akuter Intoxikation oder akuten Entzugs integraler Bestandteil der klinischen Routine bleiben.

tDCS gilt ebenfalls als gut verträglich, ist jedoch bislang für keine Indikation FDA-zugelassen (14).

DBS-Evidenz bleibt substanzübergreifend durch kleine, meist unkontrollierte Fallserien limitiert (48,49). Zusätzlich zu den stimulationsbezogenen Risiken ist bei DBS die Risiko-Nutzen-Abwägung durch den neurochirurgischen Eingriff selbst zu ergänzen: Wie bei anderen stereotaktischen Elektrodenimplantationen sind intrakranielle Blutung, Infektion des Implantats sowie Elektrodenfehllage mit nachfolgend unzureichender oder fehlplatzierter Stimulation mögliche, wenn auch insgesamt seltene Komplikationen, die bei der Indikationsstellung für therapierefraktäre Einzelfälle zu berücksichtigen sind (48,49).

Da Menschen mit Substanzkonsumstörungen ein deutlich erhöhtes Suizidrisiko haben, sollte zudem die Suizidalität vor und während der Behandlung strukturiert erfasst werden; bei DBS gilt dies besonders, da nach Implantation in anderen Indikationen ein erhöhtes Suizidrisiko beschrieben ist (50).

Aktuelle Trends und Ausblick

Methodisch zeichnet sich ein Trend zur neuroimaging-gestützten Präzisions-TMS ab, bei der die individuelle funktionelle Konnektivität (DLPFC, medialer präfrontaler Kortex, Insula) zur patientenspezifischen Zielbestimmung genutzt wird, um Ansprechraten zu verbessern (42). Eine aktuelle Modellierungs-Metaanalyse über 71 RCT stützt diesen Ansatz. Wie stark die Stimulation im Zielgebiet tatsächlich ankommt, hängt wesentlich von der individuellen Kopf- und Hirnanatomie ab. Dieses Ausmass der tatsächlich im DLPFC wirksamen Stimulation erklärt einen relevanten Anteil der Unterschiede im klinischen Ansprechen auf Craving und Konsum, mit zusätzlichem Beitrag des dorsomedialen präfrontalen Kortex (51). Das spricht dafür, Elektroden bzw. Spule künftig individuell so zu platzieren, dass die Stimulation tatsächlich im Zielareal ankommt, statt sich allein an starren anatomischen Landmarken zu orientieren (51). Theta-Burst-Protokolle (iTBS/cTBS) verkürzen zudem die Sitzungsdauer von 30–40 Minuten auf unter drei Minuten gegenüber konventionellem rTMS, was die klinische Praktikabilität deutlich erhöht (12). Der frontopolare Kortex rückt, wie oben beschrieben, zunehmend als alternatives, transdiagnostisches Stimulationsziel in den Fokus, gestützt durch konvergente Läsions-, fMRT- und Dosis-Wirkungs-Daten (8). Erste Daten deuten zudem auf mögliche Prädiktoren des Therapieansprechens hin – etwa höhere Pulszahlen, die Wahl des linken DLPFC bzw. frontopolaren Kortex als Zielregion sowie die individuelle Cue-Reaktivität; eine individualisierte, biomarkergestützte Patientenselektion ist jedoch noch nicht klinisch validiert (8,52).

Mehrere multizentrische Studien, die über die bisher überwiegend kleinen Einzelzentrumsdesigns hinausgehen, befinden sich aktuell in Rekrutierung. Die VICTORY-Studie prüft linksseitige DLPFC-gerichtete iTBS bei bis zu 120 Personen mit Opioidkonsumstörung unter Buprenorphin-Erhaltungstherapie an einem akademischen Zentrum und in einer ambulanten TMS-Praxis (53). Nach der oben beschriebenen Sicherheits- und Machbarkeitsstudie zur NAc-DBS bei therapierefraktärer Opioidkonsumstörung wird zudem eine randomisierte, sham-kontrollierte Folgestudie in einer grösseren Kohorte initiiert (32). Solche pragmatischeren, versorgungsnäheren Studiendesigns dürften entscheidend sein, um die bisherige Pilotevidenz in belastbare, leitlinienrelevante Empfehlungen zu überführen.

Ein weiterer, bislang nur unzureichend erforschter Ansatz ist die zeitlich gekoppelte Kombination von Neuromodulation mit Psychotherapie (cue-exposure-basiert, kognitiv-behavioral): NIBS reduziert vor allem Craving und bottom-up-getriebene Reaktivität, während Psychotherapie primär Motivation und Coping-Strategien stärkt, sodass top-down- und bottom-up-Mechanismen der Sucht komplementär adressiert werden; Neuromodulation kann zudem die durch Psychotherapie angestossenen neuroplastischen Veränderungen verstärken (54,55). Über die oben genannten Studien bei Methamphetamin- und Cannabiskonsumstörung (41,44) hinaus wird dieser Ansatz sowohl im aktuellen Mini-Review als auch in der Übersicht zu den Regelkreisen der Sucht explizit als zukünftiger Therapieansatz, nicht als etablierter Standard, eingeordnet (54,56). Analog dazu deutet eine aktuelle Metaanalyse auf einen zusätzlichen Nutzen der Kombination von NIBS mit medikamentöser Suchtbehandlung (v. a. Opioidagonisten) hin, mit einer signifikanten zusätzlichen Cravingreduktion gegenüber alleiniger Pharmakotherapie, wenngleich die Studienbasis noch klein und heterogen ist (10).

Zusammenfassende Einordnung

Über alle Erkrankungen hinweg verfügt rTMS über die reifste Evidenzbasis, mit FDA-Zulassung zur Tabakentwöhnung (deep-TMS) und konsistenten Craving-reduzierenden Effekten bei Alkohol-, Opioid-, Kokain- und Methamphetaminkonsumstörung, besonders bei DLPFC- oder frontopolarer Zielregion (8,11,24,31). tDCS liefert bei Alkohol- und Methamphetaminkonsumstörung moderate, substanzspezifisch variable Effekte bei guter Verträglichkeit und geringen Kosten, jedoch ohne Zulassung (13). DBS zeigt in kontrollierten Pilotstudien bei therapierefraktärer Alkohol- und Opioidkonsumstörung ermutigende Ergebnisse, bleibt jedoch ein invasives Verfahren der letzten Wahl mit begrenzter Studienlage (16,17). Fokussierter Ultraschall befindet sich bei Opioidkonsumstörung noch in einer frühen, überwiegend präklinischen und explorativen Phase (18,19). Bei Cannabiskonsumstörung ist die Datenlage für alle Verfahren sehr begrenzt (42,44). Ausserhalb der TMS-Indikation zur Tabakentwöhnung fehlen bislang grossangelegte, konfirmatorische Multicenter-RCTs mit biochemisch verifizierten Endpunkten, die für eine breitere Leitlinienempfehlung erforderlich wären; eine Kostenübernahme ist zudem meist an den Zulassungsstatus gekoppelt, sodass der klinische Zugang ausserhalb von Studien oder Selbstzahlerkontext derzeit eingeschränkt bleibt (7,11,52). Für die Tabakentwöhnung wurde Deep-TMS von der FDA in den USA zugelassen; ebenfalls FDA-zugelassen, jedoch spezifisch zur Linderung akuter Opioidentzugssymptome, ist die perkutane Nervenfeldstimulation (NSS-2 Bridge). In Europa erfolgt die regulatorische Bewertung entsprechender Medizinprodukte hingegen im Rahmen der CE-Kennzeichnung. Für die Tabakentwöhnung sind CE-gekennzeichnete TMS-Systeme verfügbar. (7,11,52).

Die vorliegende Evidenz unterliegt dabei mehreren übergreifenden methodischen Einschränkungen: Die meisten Studien weisen kleine Stichproben und monozentrische Designs auf, Stimulationsprotokolle (Frequenz, Pulszahl, Sitzungsanzahl) und Zielregionen sind zwischen den Studien heterogen, und als primärer Endpunkt dient überwiegend das subjektive Craving anstelle biochemisch verifizierter Abstinenz oder Konsummenge. Zudem stammt ein relevanter Teil der Studien aus China, häufig aus stationären Settings, in deren Rahmen Personen mit psychiatrischer Komorbidität oder weiteren Substanzkonsumstörungen oder Personen mit Suizidalität teils ausgeschlossen

wurden. Die Übertragbarkeit auf die überwiegend ambulante, häufig opioidagonistengestützte Versorgung in der Schweiz ist daher begrenzt. Diese Limitationen schränken die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ein und relativieren die Reichweite der oben beschriebenen Effekte. Die Tabelle 1 fasst den Stand der Evidenz je Erkrankung und bestes verfügbares Verfahren für die klinische Praxis zusammen.

Tabelle 1. Überblick über Neuromodulationsverfahren bei Suchterkrankungen – Funktionsprinzip, Zielregion, Evidenzlage und Zulassungsstatus

Konsumstörung	Bestuntersuchtes Verfahren	Evidenzgrad	Zulassungs-/Erstattungsstatus
Tabak	Deep-TMS (DLPFC/Insula)	robust: konfirmatorischer Multicenter-RCT, regulatorisch zugelassene Indikation	FDA-Freigabe (USA), CE-Kennzeichnung (Europa); in der Schweiz keine Regelerstattung
Alkohol	rTMS/cTBS (DLPFC); tDCS als Alternative; DBS bei Therapieresistenz	moderat: mehrere kontrollierte Studien, Metaanalysen	Off-Label, keine Regelerstattung
Opioide	rTMS (DLPFC) bei Opioidkonsumstörung; perkutane Nervenfeldstimulation (NSS-2 Bridge) bei Opioidentzug; DBS bei Therapieresistenz	limitiert bis moderat: überwiegend kleine Studien; NSS-2 Bridge mit kontrollierten Entzugsdaten	rTMS/DBS: Off-Label, DBS experimentell; NSS-2 Bridge: FDA-Freigabe (USA) zur Linderung akuter Opioidentzugssymptome, keine Regelerstattung in der Schweiz
Kokain	rTMS (DLPFC)	limitiert: systematischer Review von 8 RCTs positiv, grössere Multicenter-RCT (n=80) jedoch ohne Gruppenunterschied im primären Endpunkt	keine
Methamphetamin	rTMS/tDCS, ggf. in Kombination mit Psychotherapie	limitiert: nur kleine Einzelstudien zu Entzugssymptomen und Craving	keine
Cannabis	tDCS in Kombination mit Psychotherapie	limitiert: bislang nur Pilotdaten	eine

Fazit für die Praxis

- rTMS verfügt unter allen Neuromodulationsverfahren über die reifste Evidenzbasis und ist mit deep-TMS als einziges transkranielles Verfahren für eine suchtbezogene Indikation FDA-freigegeben, spezifisch zur Tabakentwöhnung. Für andere Suchterkrankungen besteht derzeit weder in Europa noch in der Schweiz eine entsprechende Zulassung (11).
- Ebenfalls FDA-freigegeben, jedoch nur zur Linderung akuter Opioidentzugssymptome (nicht zur Behandlung der Opioidkonsumstörung selbst), ist die perkutane Nervenfeldstimulation (NSS-2 Bridge) (7,11,52).
- tDCS ist eine kostengünstige, gut verträgliche Alternative mit moderaten, substanzspezifisch variablen Effekten, bislang jedoch ohne Zulassung (13).
- DBS bleibt therapierefraktären Einzelfällen bei Alkohol- und Opioidkonsumstörung vorbehalten; die Evidenzbasis ist noch begrenzt (16,17).
- Fokussierter Ultraschall befindet sich in einem frühen, experimentellen Entwicklungsstadium ohne belastbare kontrollierte Daten (18,19).
- Für Alkohol-, Opioid-, Kokain- und Methamphetaminkonsumstörungen liegen vielversprechende Daten vor. Aufgrund fehlender konfirmatorischer Multizenterstudien erfolgt die Anwendung derzeit jedoch überwiegend im Rahmen von Forschungsprojekten oder als Off-Label-Behandlung (7,52). □

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Maxim Zavorotnyy, MHBA
Psychiatrische Dienste Aargau AG (PDAG)
Lehrspital der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
Klinik für Erwachsenenpsychiatrie und Psychotherapie
Königsfelderstrasse 1
5210 Windisch
E-Mail: Maxim.Zavorotnyy@pdag.ch

Referenzen:
1. Castaldelli-Maia JM et al.: Analysis of global prevalence of mental and substance use disorders within countries: focus on sociodemographic characteristics and income levels. International Review of Psychiatry. 2022;34(1):6-15. doi:10.1080/09540261.2022.2040450
2. Zhu DT et al.: Global burden of disease due to opioid, amphetamine, cocaine, and cannabis use disorders, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. PLoS One. 2025;20(8):e0328276. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0328276
3. 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):1208-1216. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.018
4. George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder: A Sham-Controlled Randomized Trial. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(5):507-516. doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2010.46
5. Mutz J et al.: Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2019;364:1079. doi:10.1136/BMJ.L1079
6. Horvath JC et al.: The NeuroStar TMS Device: Conducting the FDA Approved Protocol for Treatment of Depression. J Vis Exp. 2010;(45):e2345. doi:10.3791/2345
7. Volkow ND et al.: Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. World Psychiatry. 2023;22(2):203-229. doi:10.1002/WPS.21073
8. Soleimani G et al.: Converging Evidence for Frontopolar Cortex as a Target for Neuromodulation in Addiction Treatment. Am J Psychiatry. 2024;181(2):100-114. doi:10.1176/appi.ajp.20221022

Vollständige Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.psychatrie-neurologie.ch