

Repetitive transkranielle Magnet- stimulation in der Depressionsbehandlung

M. Kiebs¹, R. Hurlemann^{1, 2}, C. Mielacher¹

¹Sektion für Medizinische Psychologie,
Universitätsklinikum Bonn;

²Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Karl-Jaspers-Klinik,
Universitätsmedizin Oldenburg

Depression – Hirnstimulation – Therapie

internistische praxis 63, 120–129 (2020)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Bereits vor ca. 2.400 Jahren beschrieb Hippokrates von Kos als Teil seiner Temperamentenlehre die Melancholie, einen Zustand andauernder Angst und Niedergeschlagenheit, der in abgewandelter Form noch heute eines der Kernsymptome der Depression darstellt. Von den frühen medizinischen Texten bis hin zu aktuellen Diagnosekriterien wurden wiederkehrend tiefe Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Anhedonie und negative Gedanken als zentrale Symptome der Depression beschrieben [1]. In der aktuellen Fassung der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) [2] sind gedrückte oder depressive Stimmung, Interessen- und Freudlosigkeit sowie eine Verminderung des Antriebs, die zumeist mit erhöhter Ermüdbarkeit einhergeht, die Kernsymptome einer depressiven Episode, welche über einen Zeitraum von mindestens 14 Tage vorliegen müssen. Ferner beschreiben die Patienten häufig schnell nachlassende Konzentrationsfähigkeit, welche für Mühe bei einfachen Tätigkeiten sorgt. Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit sowie eine pessimistische Sicht auf die Zukunft sind häufig Teil persistierender Grübelns und Gedankenkreisens, das kaum unterbrochen werden kann. Diese anschauliche historische Konsistenz hinsichtlich der beschriebenen Symptome steht im Kontrast zu der nach wie vor verbreiteten Konzeptualisierung von Depressionen als Befindlichkeitsstörung und der damit einhergehenden Abgrenzung zu somatischen Erkrankungen. Diese Differenzierung widerspricht allerdings dem modernen Bild der Depression aus der Perspektive der biologischen Psychiatrie und einer Realität, in welcher Kliniker verschiedenster Fachrichtungen mit dem Thema konfrontiert werden [3, 4]. Aktuelle epidemiologische Zahlen geben Anlass zur Besorgnis: Die Lebenszeitprävalenz unipolarer Depression beträgt in Österreich und Deutschland vergleichbar zwischen 7 und 8% und die 12-Monats-Prävalenz je nach Studie zwischen 6 und 9%, wobei Frauen in etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [5–7]. Extrapoliert auf die Weltbevölkerung belegte die unipolare depressive Störung im Vergleich mit allen be-

kannten Erkrankungen bereits im Jahr 2004 den dritten Platz bei den beeinträchtigungsbereinigten Lebensjahren (disability-adjusted life year [DALY]), einem Kennwert für Krankheitslast (burden of disease), der die durch frühzeitigen Tod verlorenen sowie durch eine Erkrankung eingeschränkten Lebensjahre berücksichtigt [6, 8]. Die depressive Störung ist damit für über 200 Millionen DALYs und mehr als 300 Millionen Patienten weltweit verantwortlich [9]. Die WHO geht zudem davon aus, dass die unipolare Depression bis 2030 für die größte Krankheitslast weltweit verantwortlich sein wird [8].

■ Depressionsbehandlung und Therapieresistenz

Entsprechend der langen Historie und der hohen Prävalenz depressiver Störungen gibt es für Betroffene eine Reihe von Behandlungsoptionen, die sich in klinischen Studien und der therapeutischen Praxis bewährt haben. Die vier primären Säulen in der Depressionsbehandlung sind hierbei die Psychotherapie, verschiedene psychopharmakologische Interventionen (sowie deren Kombination) und niederschwellige psychosoziale Interventionen, welche als Erstbehandlung indiziert sind und deren Wirksamkeit bestätigt wurde [6]. Obwohl diese primären Therapieverfahren aufgrund einer relativ niedrigschwelligeren Verfügbarkeit vielen Patienten Abhilfe verschaffen, sind die Remissionsraten in der Erstbehandlung häufig ernüchternd. Im Anschluss wird nicht selten eine komplexe Kombination von therapeutischen Interventionen erforderlich, welche mit erhöhtem Vernetzungsaufwand zwischen den Leistungserbringern einhergeht. Die bis dato umfangreichste Sequenzstudie zur Wirksamkeit von Antidepressiva (sequenced treatment alternatives to relieve depression study [STAR*D-Studie]) untersuchte 4.041 ambulante Patienten über einen mehrstufigen Behandlungsprozess. Das Design der STAR*D bestand aus vier Therapiestufen. Auf der ersten Ebene erhielten alle Patienten einen typischen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Citalopram). Die Patienten, die unter dieser ersten Behandlungsstrategie keine Remission erlangen konnten, wurden unter Berücksichtigung

der Patientenpräferenz in einen von fünf Armen mit einem neuen Antidepressivum randomisiert. Durch die erste Intervention konnte eine Remissionsrate von 37 % erzielt werden. Im zweiten Behandlungsschritt sank der respektive Anteil an Patienten in Remission auf 31 %. Mit dem dritten und vierten Therapieschritt sank der relative Anteil an remittierten Patienten immer weiter, sodass nur noch 14 % bzw. 13 % der Patienten der jeweiligen Phase remittierten. Aus diesen Ergebnissen lässt sich die ernüchternde Erkenntnis ziehen, dass zwar 56 % der Patienten auf das erste oder zweite Antidepressivum respondieren; dass aber gleichzeitig von den übrigen 44 % weniger als ein Viertel auf einen oder zwei weitere Therapieveruche ansprechen. Dies entspricht der gängigen Konvention, nach zwei gescheiterten psychopharmakologischen Behandlungsversuchen von Therapieresistenz zu sprechen. Einige Studien schätzen die Prävalenz therapierefraktärer Depression auf rund 50 % der Patienten, obwohl hier nur wenig verlässliche Zahlen vorliegen. Darüber hinaus besteht kein eindeutiger Konsens über die Anzahl gescheiterter Therapieveruche, die Therapieresistenz konstituieren soll [10, 11]. In jedem Fall wird ersichtlich, dass herkömmliche Behandlungsstrategien in ihrer Funktion als Erstbehandlung eine wichtige Rolle erfüllen, jedoch nicht allen Patienten helfen können, sodass ein großer Bedarf an neuen innovativen Therapieverfahren vorhanden ist.

■ Risikogruppen

Obwohl Patienten nicht selten über unerwünschte Effekte der Antidepressivaeinnahme klagen (wie bspw. Gewichtszunahme oder Orgasmusstörungen), ist aus Metaanalysen bekannt, dass das Sicherheitsprofil der meisten Antidepressiva als sehr gut eingeschätzt werden kann. Bei modernen typischen Antidepressiva, wie den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), zeigen sich in randomisierten und kontrollierten Studien hinsichtlich der Drop-Out-Raten zumeist keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe [13]. Nichtsdestoweniger gibt es verschiedene Risikogruppen, bei denen vor der Verordnung eine gründliche

Risiko-Nutzen-Analyse vorgeschaltet sein sollte. Ein Beispiel dafür sind schwangere und stillende Patientinnen, bei denen behaviorale und neurophysiologische Effekte und Risiken durch begleitende Einnahme von Antidepressiva noch nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass frühe Exposition gegenüber antidepressiven Wirkstoffen zu histologischen und behavioralen Veränderungen führt [14]. Die Translation dieser Befunde wird durch die Konfundierung durch Stressexposition der Mutter und der Vielfalt der Effekte, welche durch Antidepressiva ausgelöst werden können, erschwert. Auch wenn die Kausalität nicht eindeutig belegt ist [15], wird aufgrund des robusten Zusammenhangs von pränataler Antidepressivaexposition und kardiovaskulären Malformationen [16] diskutiert, diese Befunde in die Patientenaufklärung mit einzubinden.

Neben den unerwünschten Nebenwirkungen sollte selbstverständlich auch der Nutzen abgeschätzt werden. Einige Studien belegen hierzu einen Zusammenhang zwischen unbehandelter peripartaler Depression und verändertem fötalem Herzrhythmus, Elektroenzephalogramm(EEG)-Asymmetrien bei Neugeborenen sowie emotionalen als auch behavioralen Problemen in der Adoleszenz [17].

Vorbestehende körperliche Erkrankungen wie Nieren- und Leberkrankungen, Epilepsie, koronare Erkrankungen, Diabetes oder Hypertonie können eine Kontraindikation oder ein Risiko für Antidepressiva-einnahme darstellen und sollten ebenfalls gründlich abgewogen werden.

■ **Elektrokonvulsionstherapie**

Die genannten Risikogruppen sowie der beschriebene substanzielle Anteil an therapieresistenten Patienten stellen die moderne Psychiatrie und ihre Forschung vor eine schwierige Herausforderung. Neben psychotherapeutischen und psychopharmakologischen Verfahren werden auch Verfahren zur Hirnstimulation wie die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) und repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) in der

Behandlung affektiver Störungen eingesetzt. Die EKT ist das älteste somatische Therapeutikum der modernen Psychiatrie. Die EKT wurde von Ugo Cerletti und Lucio Bini in den 1930er-Jahren entwickelt und stellte seinerzeit das erste wirksame Verfahren für Psychosen und therapieresistente Depressionen dar. Durch die Entwicklung von Neuroleptika, den ersten Antidepressiva und die sich in den 1960er-Jahren entwickelnde Antipsychiatriebewegung nahm die Verwendung der EKT in Europa dann allerdings stark ab und erlebte erst in den letzten Dekaden einen neuen Aufschwung. Verschiedene Metaanalysen haben die Wirksamkeit der EKT bestätigt und in den deutschen sowie US-amerikanischen Leitlinien für die Behandlung therapieresistenter Depression wurde das Verfahren mit dem Empfehlungsgrad A versehen [6, 18, 19]. Die Wirksamkeit der EKT steht jedoch im Kontrast zur Häufigkeit, mit der sie in der klinischen Routine eingesetzt wird. Im internationalen Vergleich liegen Österreich und Deutschland nur im unteren Mittelfeld [20]. Als mögliche Gründe dafür werden häufig eine überwiegend negative mediale Darstellung und eine gesellschaftliche Wahrnehmung als »entbehrlich« und »umstritten« angeführt [21, 22]. Des Weiteren ist eine EKT-Serie mit logistischem Aufwand verbunden: Über eine typische stationäre Behandlungsdauer von 4–6 Wochen werden mindestens zweimal pro Woche eine Anästhesie und entsprechende Behandlungs- und Aufwachräume benötigt.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die meisten Patienten die EKT unabhängig vom Behandlungserfolg als wirksames Therapieverfahren bewerten und mit der Behandlung zufrieden sind [23]. Es ist ein sehr sicheres Verfahren und strukturelle Hirnschäden sind nach *lege artis* durchgeführter EKT nicht beschrieben worden. Typische temporäre Nebenwirkungen beinhalten postiktale Konfusion, Kopf- und Muskelschmerzen, Übelkeit und selten auch neuropsychologische Störungen wie Aphasien, Apraxien oder Agnosien [24]. Kognitive Nebenwirkungen können Schwierigkeiten bei der Orientierung, der Konzentrationsleistung oder Gedächtnisstörungen beinhalten. Insbesondere

die retrograden Gedächtnisstörungen werden von vielen Patienten als störend empfunden, sind aber zumeist vorübergehender Natur. Persistierende Gedächtnisstörungen wurden nur in seltenen Fällen beschrieben [25]. Trotz der gut belegten Wirksamkeit der EKT bei therapieresistenten Patienten und ihrer Unverzichtbarkeit bei lebensbedrohlichen Katatonien und verstärkter Suizidalität motivierten das Nebenwirkungsprofil, die erforderliche Anzahl an Anästhesien und die Bedenken einiger Patienten die Suche nach einer »sanfteren« Alternative zur EKT [26].

■ Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Ein solches Verfahren, das in den vergangenen Jahren im deutschsprachigen Raum als auch weltweit zunehmende Verbreitung erfahren hat, ist die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). Das Verfahren wurde 1985 von Anthony Barker als eine nichtinvasive Methode zur Stimulation des menschlichen Motorkortex durch ein magnetisches Feld beschrieben [27].

Die rTMS-Methode wurde daraufhin in unterschiedlichsten Anwendungsbereichen erforscht. Bereits 1987 entdeckte Reginald Bickford per Zufall einen stimmungsaufhellenden Effekt der kortikalen Stimulation durch TMS [28] und in frühen Studien zur hemisphärischen Dominanz reagierten einige Probanden überraschend emotional auf die Stimulation, woraus Höflich und Kollegen [26] als erste auf eine mögliche Anwendung in der Depressionsbehandlung schlossen. Pascual-Leone und Kollegen veröffentlichten 1996 die erste randomisierte und kontrollierte Studie mit 17 Patienten, in der die antidepressive Wirkung von zehn Sitzungen rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex gezeigt werden konnte [29]. Die Autoren berichteten darüber hinaus ein sehr positives Nebenwirkungsprofil. 2007 und 2010 folgten zwei randomisiert-kontrollierten Studien mit insgesamt knapp 500 Patienten, welche die Überlegenheit der rTMS gegenüber einer Sham-Behandlung demonstrieren konnten [30, 31]. Es zeigte sich ein gemäßigtetes Nebenwirkungsprofil, das transiente Kopfschmerzen während und nach der Behand-

lung (ca. 30%) und unangenehme Empfindungen auf der Kopfhaut während der Behandlung (ca. 17%) beschränkte [31]. Diese beiden Studien lieferten die Grundlage für eine Zulassung für die Depressionsbehandlung durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA. Diverse Metaanalysen konnten mittlerweile die Wirksamkeit gegenüber einer Sham-Behandlung belegen [32, 33].

Von einem europäischen Konsortium wurde daraufhin der rTMS bereits das Evidenzniveau »definitive Wirksamkeit« zugesprochen [34]. In der deutschen S3-Leitlinie »Unipolare Depression« wird die rTMS als »Kann«-Empfehlung angeführt, die für Patienten geeignet ist, die nicht primär auf eine antidepressive Pharmakotherapie respondiert haben [6]. Im aktuellen Konsensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und biologische Psychiatrie wird die rTMS ebenfalls als Option zur Behandlung therapieresistenter Depression genannt [35].

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit der rTMS für unipolare Depression sollte beachtet werden, dass die Teilnehmer in den bisherigen Wirksamkeitsstudien einen hohen Grad an Therapieresistenz aufwiesen. Dies lässt sich durch eine kürzlich erschienene Metaanalyse belegen, die zeigte, dass nur 5% der evaluierten Studien (n=41 Patienten) auch Patienten einschlossen, die bisher auf keine anderen Therapieformen reagiert haben. Die überwiegende Mehrheit der Studien schlossen nur Patienten mit mindestens zwei gescheiterten Therapieversuchen ein [33, 36].

Wie beschrieben stellen auch die verschiedenen Risikogruppen eine Herausforderung für die pharmakologische Behandlung dar. Insbesondere schwangere Patientinnen könnten von einer nichtsystemischen Behandlung wie der rTMS profitieren. Bereits 2010 untersuchten Garcia et al. [37] bei neun schwangeren Patientinnen die Wirkung von rTMS. In dieser offenen Pilotstudie erreichten acht Patientinnen Remission und dieser Effekt hielt über drei Monate an. Wieder wurden nur transiente Kopfschmerzen und ein Missempfindungen am Stimulationsort beschrie-



Abb. 1 | rTMS-Gerät für sitzende Patienten; bestehend aus Kondensator, Bedienelement und Achterknoten-Magnet-spule (links). Die Behandlung kann mit dem Fußpedal gestartet werden; mit freundlicher Genehmigung von Magstim Company Ltd.

ben und die Patientinnen beschrieben das Verfahren als sehr gut tolerierbar und sicher. Die Überlegenheit der rTMS gegenüber Sham-Stimulation sowie die gute Verträglichkeit wurde 2019 in einer randomisierten kontrollierten Studie mit 22 Patientinnen bestätigt [38].

Wie wirkt die rTMS bei Depressionen?

Transkranielle Magnetstimulation basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Die Entladung eines Kondensators erzeugt einen starken Stromfluss in der Stimulationsspule, wodurch ein transientes Magnetfeld (200–600 μ s) mit einer Stärke von mehreren Tesla entsteht. Über die tangential an den Schädel gelegte Spule induziert dieses zeitlich rasch veränderliche Ma-

gnetfeld parallel zur Spulenebene einen Stromfluss, der die Axone an der kortikalen Oberfläche des Gehirns depolarisiert und damit Aktionspotenziale auslöst (► Abb. 1).

Werden so Aktionspotenziale, welche elektromyografisch abgeleitet werden können, im motorischen Kortex ausgelöst, kann dies zu einer Bewegung in den Extremitäten führen. Diese motorisch evozierten Potenziale lassen sich bereits durch einen einzelnen TMS-Puls auslösen. In der Neurologie kann so beispielsweise die Nervenleitgeschwindigkeit in der Diagnostik der Multiplen Sklerose bestimmt werden.

Neben der diagnostischen Anwendung einzelner Pulse eröffnet eine wiederholte Applikation von TMS-Pulsen mit einer festen Frequenz therapeu-

tische Möglichkeiten. So konnte gezeigt werden, dass eine repetitive Stimulation mit einer Frequenz von 1–20 Hz zu neuronalen Veränderungen führt, die über die Dauer der Anwendung hinaus für mehrere Minuten bis Stunden anhalten können [39, 40]. Werden derartige rTMS-Sitzungen regelmäßig über einen gewissen Zeitraum – meist tägliche Anwendungen über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen – durchgeführt, lassen sich damit Effekte erzeugen, die über Wochen anhalten. Dieser Ansatz ermöglicht den Einsatz der rTMS als Therapieverfahren in verschiedensten psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen [34].

Die genauen Effekte einer solchen repetitiven Stimulation hängen von verschiedenen Faktoren, wie der Frequenz, der Stimulationsintensität, der Anzahl und Art der Magnetpulse sowie der Position und Orientierung der Magnetspule, ab. In dem ersten von der FDA zugelassenen Behandlungsprotokoll wurden zum Beispiel insgesamt 3.000 Pulse in 75 Salven bei einer Frequenz von 10 Hz abgegeben. In der Forschung werden mittlerweile weitere Protokolle eingesetzt, die sich in den bereits beschriebenen und weiteren Parametern zum Teil stark unterscheiden.

In der Depressionsbehandlung hat sich der linke dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) als vielversprechendstes Stimulationsziel erwiesen. Die Ratio der dorsolateralen Stimulation liegt in dem Befund begründet, dass Patienten mit einer unipolaren Depression häufig neurophysiologische und neurochemische Auffälligkeiten in präfrontalen Arealen und dem subgenualen anterioren Cingulum (Cg25) aufweisen [41]. Insbesondere eine funktionelle Hypoaktivität im linken DLPFC scheint mit typischen Depressionssymptomen wie einem veränderten Emotionserleben, Apathie, psychomotorischer Verlangsamung oder gestörten Exekutivfunktionen assoziiert zu sein [42, 43]. Diese soll durch rTMS wieder ausgeglichen werden. Diese Annahme konnte durch den Befund, dass die spezifische Stimulation präfrontaler Regionen mit niedriger metabolischer Aktivität zu einem signifikant besseren klinischen Ergebnis geführt hat, unterstützt werden [44]. Es wird auch davon ausgegangen,

dass die metabolische Aktivität des Cingulums und seine strukturelle und funktionelle Konnektivität mit dem DLPFC für den Behandlungserfolg von Bedeutung ist, obwohl die Ergebnisse hier nicht eindeutig sind [45, 46]. Neben den neurobiologischen Faktoren werden Modulationen im neuroendokrinen und Neurotransmittersystem als wesentlich für den Wirkmechanismus der rTMS diskutiert, allerdings kann bisher kein Modell die Effekte umfassend erklären [45].

■ Ausblick

Seit dem ersten Einsatz der rTMS für Depressionen in Bonn 1993 wurde das Verfahren kontinuierlich optimiert und weiterentwickelt. Wie bei der Elektrokrampftherapie können nicht nur unterschiedliche physikalische Parameter (wie die Pulsform, Pulsbreite, Intensität usw.) als Stellschrauben verändert werden. Es wird ebenfalls an verschiedenen Spulenformen, Stimulationszielen sowie Formen der Zielpunktlokalisierung gearbeitet.

Neuronavigierte TMS

Die kontrollierte Manipulation von Hirnaktivität durch TMS verlangt die Lokalisation eines Zielpunktes auf der Kopfoberfläche, welcher die akkurate Stimulation eines kortikalen Areals ermöglicht. Neben den berühmten Fingerzuckungen durch Stimulation des Motorkortex oder den durch Occipitalstimulation induzierten visuellen Phosphenen führt die Stimulation der meisten Areale zu keinem direkt messbaren behavioralen Output. Somit stellt die Lokalisation eines relevanten Zielpunktes auf der Kopfoberfläche ein Problem dar. Eine bis heute verbreitete Lösung ist die Lokalisation über das internationale 10-20-System, welches für die Applikation von elektroenzephalografischen Elektroden verwendet wird. Eine weitere Methode, die in der TMS-Forschung verbreitet ist, ist als »5-cm-Regel« bekannt. Hier wird mittels einzelner TMS-Pulse der Motorkortex bestimmt und der dorsolaterale präfrontale Kortex als der Punkt fünf Zentimeter frontal von dem Punkt mit dem stärksten Potenzial im Motorkortex

lokalisiert (typischerweise wird ein evoziertes Potenzial am *Musculus abductor pollicis brevis* genommen). Obwohl mit diesen Lokalisationsverfahren bereits signifikante klinische Effekte belegt sind (wie erwähnt), beziehen sie nicht die individuelle Anatomie des Gehirns und die Korrespondenz zwischen Zielpunkt im Kortex und auf der Kopfoberfläche mit ein. Diesem Problem wurde durch die Entwicklung rahmenloser stereotaktischer Systeme Abhilfe geschaffen. Diese – aus der Neurochirurgie und Strahlentherapie stammenden – Systeme stellen eine virtuelle Verknüpfung der strukturellen magnetresonanztomografischen Aufnahmen und der tatsächlichen Anatomie des Probanden her und erlauben eine dreidimensionale Orientierung der Stimulationsspule über ein interaktives visuelles Display [47]. Darüber hinaus hat dieses Lokalisationsverfahren das Potenzial, individuelle Unterschiede in der Korrespondenz zwischen Hirnstruktur und Hirnfunktion zu erfassen. So ist es heute ebenfalls möglich, Koordinaten, welche aus funktionellen MRT-Experimenten gewonnen wurden, als Zielpunkte für die Neuronavigation zu setzen. Sack und Kollegen [47] konnten bereits bei gesunden Probanden zeigen, dass die Magnetstimulation auf Basis von funktionellen MRT-Aufnahmen, im Vergleich zu anatomischer oder Hirnatlas-Atlas-Lokalisation, zu der stärksten behavioralen Manipulation in einer kognitiven Aufgabe geführt hat.

Theta-Burst-Stimulation

Verschiedene Metaanalysen haben die Wirksamkeit von rTMS in der Depressionsbehandlung bestätigt. Sie stellt somit eine hilfreiche Alternative in der Behandlungssequenz dar. Hürden für die weitere Verbreitung der Methode sind insbesondere die Menge an benötigten Sitzungen und lange Dauer der einzelnen Behandlungen. In dem ersten von der FDA zugelassenen Protokoll dauert eine Sitzung ca. 36 Minuten. Diese werden mindestens über einen Zeitraum von vier Wochen täglich wiederholt. Da die Behandlung durch geschultes Personal erfolgen muss, stellt die rTMS neben den Anschaffungskosten also einen erheblichen logistischen Aufwand dar. Abhilfe schaffen

hier neue Stimulationsprotokolle, wie die Theta-Burst-Stimulation (TBS). Anstelle der klassischen 10-Hz-Stimulation ahmt diese endogene Thetarhythmen nach, was eine synaptische Langzeitpotenzierung anregen soll [48]. Der Vorteil dieses Protokolls besteht in einer deutlich kürzeren Behandlungsdauer. Nach frühen Befunden zur Wirksamkeit der TBS bei der Stimulation des Motorkortex konnten Blumberger und Kollegen in einer großen Vergleichsstudie mit über 400 Patienten auch in der Depressionsbehandlung zeigen, dass die klinische Wirksamkeit sich nicht zwischen dem klassischen 36-Minuten- und dem neueren TBS-Protokoll mit einer Dauer von 3,5 Minuten unterscheidet [49]. Eine neue, wenngleich noch nicht an größeren Fallzahlen replizierte US-Studie gibt Anlass zu der Hoffnung, dass eine hochverdichtete TBS-Behandlung mit 10 Sitzungen pro Tag innerhalb von nur einer Woche zu einer Remission der Depression führen kann. Möglicherweise liegt also in einer Zunahme der Therapieintensität pro Behandlungstag der entscheidende Schlüssel zu einer besonders raschen Besserung der Depression durch TBS [50].

Nicht therapieresistente Depressionen

Bei der Analyse der bisherigen rTMS-Studien im Depressionsbereich fällt auf, dass zumeist mindestens zwei gescheiterte antidepressive pharmakologische Behandlungsversuche als Einschlusskriterium gewählt wurden und einige Studien sogar deutlich mehr gescheiterte Behandlungsversuche voraussetzen [36]. Dieses Einschlusskriterium steht im Kontrast zu dem wiederkehrenden Befund, dass die Wirksamkeit der rTMS bei niedrig ausgeprägter Therapieresistenz höher ist [51]. Es ist mittlerweile bekannt, dass manche Patienten mit z. T. starken Nebenwirkungen auf die Einnahme von Antidepressiva reagieren. Am häufigsten kommen Schwindel, Müdigkeit, Unruhe und insbesondere Libidoverlust vor, welche von den Patienten zum Teil als stark einschränkend empfunden werden [52]. Im Lichte des sehr guten Nebenwirkungsprofils von rTMS, des kontinuierlich geringer werdenden logistischen Aufwands und der guten Wirksamkeit besteht Forschungsbedarf in einer

Population von nicht oder gering therapieresistenten Patienten (siehe bspw. [clinicaltrials.gov: NCT04000022](https://clinicaltrials.gov/NCT04000022)).

■ Fazit für die Praxis

Die Wirksamkeit von rTMS bei therapieresistenten Depressionen wurde in einer Vielzahl von Studien belegt und stellt eine sinnvolle Alternative zu den typischen Behandlungswegen dar. Auch kurze Behandlungsprotokolle können hier sehr hilfreich sein. Obwohl der Grad der Ausprägung der individuellen Therapieresistenz ein negativer Prädiktor für die Wirkung der rTMS ist, lohnt die Behandlung auch bei mittelschweren bis schweren nichtpsychotischen Depressionen. Die Therapie kann ambulant als auch stationär angeboten werden und weist ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil auf.

■ Zusammenfassung

Therapieresistente Depressionen stellen die moderne Psychiatrie und ihre Forschung vor eine bedeutende Herausforderung. Moderne nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) konnten als effektive Alternative für Patienten, bei denen mehrere Antidepressiva nicht zu der gewünschten Linderung geführt haben, bestätigt werden. Die Behandlung weist ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil im Vergleich auf und kann sowohl im ambulanten als auch stationären Setting angeboten werden.

Kiebs M, Hurlermann R, Mielacher C: Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for patients with depression

Summary: Therapy-resistant depressions pose a tremendous challenge to modern psychiatry and accompanying research. Non-invasive brain stimulations like repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) were shown to be effective in reducing symptoms of depression in

patients who did not respond to standard care. The treatment was shown to have a favourable side-effects profile and can be offered in in- and out-patient settings.

Keywords: depression – brain stimulation – therapy

Literatur

1. Horwitz AV, Wakefield JC, Lorenzo-Luaces L. History of Depression. Oxford: Oxford University Press; 2016.
2. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH; Weltgesundheitsorganisation, Hrsg. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 5. Aufl. Bern: Huber; 2004.
3. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment: Meta-analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence. Arch Intern Med 2000; 160: 2101–2107.
4. Waitzfelder B, Stewart C, Coleman KJ, Rossom R, Ahmedani BK, Beck A, et al. Treatment Initiation for New Episodes of Depression in Primary Care Settings. J Gen Intern Med 2018; 33: 1283–1291.
5. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). Nervenarzt 2014; 85: 77–87.
6. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie und Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression. AWMF-Registernummer: nvl-005. (<https://www.leitlinien.de/nvl/depression>). Zugegriffen: 27.08.2020.
7. Nowotny M, Kern D, Breyer E, Bengough T, Griebler R. Depressionsbericht Österreich. Eine interdisziplinäre und multiperspektivische Bestandsaufnahme. Wien: Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz; 2019.
8. Mathers C, Boerma JT, Fat DM, eds. The global burden of disease: 2004 update. Genf: World Health Organization; 2008.
9. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392: 1859–1922.

10. Wiles N, Thomas L, Abel A, Barnes M, Carroll F, Ridgway N, et al. The prevalence of treatment-resistant depression in primary care. In: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBaT randomised controlled trial. Southampton: NIHR Journals Library; 2014. p. 109–118.
11. Nemeroff CB. Prevalence and Management of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 8): 17–25.
12. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 387–393.
13. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–1366.
14. Ansoorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 2004; 306: 879–881.
15. Pedersen LH. The safety of antidepressants in pregnancy. *BMJ* 2017; 357: j2544.
16. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis C-L, et al. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Congenital Malformations: Is There an Association? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Best Evidence. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e293–e308.
17. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience* 2017; 342: 154–166.
18. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808.
19. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of Depression to Electroconvulsive Therapy: A Meta-Analysis of Clinical Predictors. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1374–1384.
20. Leiknes KA, Jarosch-von Schweder L, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav* 2012; 2: 283–344.
21. Sienaert P. Based on a True Story? The Portrayal of ECT in International Movies and Television Programs. *Brain Stimul* 2016; 9: 882–891.
22. Wilhelmy S, Rolfes V, Grözinger M, Chikere Y, Schöttle S, Groß D. Knowledge and attitudes on electroconvulsive therapy in Germany: A web based survey. *Psychiatry Res* 2018; 262: 407–412.
23. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1363.
24. Folkerts H, Remschmidt H, Saß H, Sauer H, Schäfer M, Sewing K-F. Bekanntmachungen: Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A–504.
25. Sackeim HA. Autobiographical memory and electroconvulsive therapy: do not throw out the baby. *J ECT* 2014; 30: 177–186.
26. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller H-J. Application of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment of Drug-Resistant Major Depression – A Report of Two Cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361–365.
27. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet* 1985; 325: 1106–1107.
28. Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 1987; 20: 110–116.
29. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233–237.
30. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, 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: 1208–1216.
31. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507–516.
32. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 143–152.
33. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 291–303.
34. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150–2206.
35. Kasper S, Bach M, Bartova L, Dold M, Frey R, Geretsegger C, et al. Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2017. *Clinicum neuropsych* 2017.

36. Kiebs M, Hurlemann R, Mutz J. Repetitive transcranial magnetic stimulation in non-treatment-resistant depression. *Br J Psychiatry* 2019; 215: 445–446.
37. Garcia KS, Flynn P, Pierce KJ, Caudle M. Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression. *Brain Stimul* 2010; 3: 36–41.
38. Kim DR, Wang E, McGeehan B, Snell J, Ewing G, Ianelli C, et al. Randomized controlled trial of transcranial magnetic stimulation in pregnant women with major depressive disorder. *Brain Stimul* 2019; 12: 96–102.
39. Eisenegger C, Treyer V, Fehr E, Knoch D. Time-course of “off-line” prefrontal rTMS effects — a PET study. *NeuroImage* 2008; 42: 379–384.
40. Rounis E, Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Friston KJ, Rothwell JC, Frackowiak RSJ. Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *Neuroimage* 2005; 26: 164–176.
41. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93–118.
42. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; 65: 193–207.
43. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, 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: 369–376.
44. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1603–1613.
45. Baeken C, de Raedt R. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 139–145.
46. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 595–603.
47. Sack AT, Cohen Kadosh R, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R. Optimizing Functional Accuracy of TMS in Cognitive Studies: A Comparison of Methods. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 207–221.
48. Suppa A, Huang Y-Z, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, di Lazzaro V, et al. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimul* 2016; 9: 323–335.
49. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, 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: 1683–1692.
50. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 716–726.
51. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: Clinical Predictors of Outcome in a Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 522–534.
52. Papakostas GI. Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl E1): 8–13.

Interessenkonflikt: Die Autoren Maximilian Kiebs und Clemens Mielacher erklären, dass Verbindungen zur Fa. *Inomed Medizintechnik GmbH* in Form von Honoraren für TMS-Workshops (2017 und 2018 bzw. 2015 und 2016) bestehen. Der Autor René Hurlemann erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Maximilian Kiebs, M.S.
Sektion für Medizinische Psychologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg Campus 1
53127 Bonn

m.kiebs@ukbonn.de