



Punkte sammeln auf...

CME.springer.de

Teilnahmemöglichkeiten

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin / Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com

CME Weiterbildung Zertifizierte Fortbildung

T.E. Schläpfer^{1,2} · S. Kayser¹

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinikum Bonn

² Departments of Psychiatry and Mental Health, The Johns Hopkins University, Baltimore

Hirnstimulationsverfahren

Transkranielle Magnetstimulation, Magnetkrampftherapie und tiefe Hirnstimulation

Zusammenfassung

Hirnstimulationsverfahren sind vielversprechende Behandlungsoptionen bei schweren, therapieresistenten psychiatrischen Erkrankungen. Die transkranielle Magnetstimulation ist ein sicheres und wenig invasives Verfahren, wobei bis heute die Wertigkeit in Bezug auf eine klinische Anwendbarkeit unklar ist. Eine Weiterentwicklung der transkraniellen Magnetstimulation ist die Magnetkrampftherapie. Hierbei werden generalisierte Krampfanfälle zu therapeutischen Zwecken – ähnlich der Elektrokrampftherapie – unter Narkose und Muskelrelaxation ausgelöst. Die bisherigen Ergebnisse bezüglich der antidepressiven Wirkung und dem gegenüber der Elektrokrampftherapie guten kognitiven Nebenwirkungsprofil sind überzeugend. Die tiefe Hirnstimulation ist ein invasives Verfahren, wobei mit einer stereotaktischen Operation Elektroden in definierten Zielregionen eingesetzt werden. Die Wirkung bei schweren therapieresistenten Zwangsstörungen und Depressionen sind vielversprechend, jedoch sollten ethische Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter

Transkranielle Magnetstimulation · Magnetkrampftherapie · Tiefe Hirnstimulation · Therapieresistente Depression · Effektivität

Für die rTMS besteht eine Klasse-I-Evidenz bei mittelgradiger therapieresistenter Depression als alleinige oder als Add-on-Therapie

Die minimale Energie, die notwendig ist, um eine Muskelkontraktion des Daumens hervorzurufen, ist die motorische Schwelle

Nach Lektüre dieses Beitrags

- kennen Sie die Wirkmechanismus der transkraniellen Magnetstimulation, der Magnetkrampftherapie und der tiefen Hirnstimulation.
- sind Sie in der Lage, die Indikationen und Kontraindikationen für diese verschiedenen Hirnstimulationsverfahren zu stellen.
- können Sie die Relevanz der Hirnstimulationsverfahren im klinischen Alltag einschätzen.

Transkranielle Magnetstimulation

Geschichte

Ende des 19. Jahrhunderts wurde erstmals die transkranielle Magnetstimulation (TMS) von Jacques-Arsène d'Arsonval in Paris durchgeführt. Anthony Barker stellte 1985 an der University of Sheffield die weiterentwickelte TMS (als repetitive, hochfrequente TMS [bis 20 Hz]) zur Stimulation des schädelnahen Kortex vor. Seitdem werden mittels TMS die grundlegenden Mechanismen verschiedener kognitiver und neurophysiologischer Prozesse erforscht (Grundlagenforschung) sowie auch die Pathophysiologie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen untersucht (klinische Anwendung und Forschung). Aufgrund einer großen klinischen Studie mit Stimulation über dem präfrontalen Kortex [1] wurde 2008 die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) von der FDA (amerikanische Food and Drug Administration) für die mittelgradige therapieresistente Depression zugelassen. Zusätzlich besteht eine Klasse-I-Evidenz bei mittelgradiger therapieresistenter Depression entweder als alleinige Therapie oder als „add on“ in Kombination mit Medikamenten.

Technische Grundlagen und Durchführung

Die TMS basiert auf dem physikalischen Prinzip der **elektromagnetischen Induktion** zur nichtinvasiven Messung und Modulation der Exzitabilität und Funktion umschriebener Kortextareale sowie deren assoziierter Hirnregionen. Eine tangential an den Schädel angelegte Magnetspule wird kurzzeitig (100–250 µs) von einem Starkstromimpuls (bis 3000 A) durchflossen, was zum Aufbau eines Magnetfeldes (2 Tesla) führt. Die dadurch ausgelöste Potenzialänderung führt zu einer Depolarisation von Neuronen und konsekutiv zum Auslösen von Aktionspotenzialen. Diese gelangen dann zu einem peripheren Nerven und führen zu einer Muskelkontraktion. Die minimale Energie, die not-

Brain stimulation procedures. Transcranial magnetic stimulation, magnetic seizure therapy and deep brain stimulation

Summary

Brain stimulation methods are promising treatment options in severe treatment-resistant psychiatric disorders. A safe and noninvasive method is transcranial magnetic stimulation, but the clinical application is not clear. Magnetic seizure therapy is a further development of transcranial magnetic stimulation, by which generalized seizures are induced under anaesthesia. Previous results with regard to the antidepressant effects and the fewer cognitive side effects were significant. Deep brain stimulation is an invasive procedure in which electrodes are stereotactically implanted in special brain areas. The effects in severe therapy-resistant obsessive-compulsive disorders and depressions are promising. However, the evaluation of ethical issues remains an important task.

Keywords

Transcranial magnetic stimulation · Magnetic seizure therapy · Deep brain stimulation · Treatment-resistant depression · Efficacy

Tab. 1 Einsatz der rTMS bei Depression mit unterschiedlichen Stimulationsregionen

Stimulationsareal	Frequenz	Hypothese	Effekt	Referenzen
Linker DLPFC	Hochfrequent	Die aus der funktionellen Bildgebung bekannte Hypofunktion dieser Hirnregion wird unter verschiedenen Behandlungsmodalitäten normalisiert	Antidepressiv (jedoch klinischer Effekt unklar)	[47, 48]
Rechter DLPFC	Niederfrequent	Potenzielle Verstärkung des antidepressiven Effektes	Antidepressiv (Ergebnisse nicht einheitlich, Studienpopulation klein)	[47]
Simultane Stimulation des rechten und linken DLPFC	Hochfrequent		Kein antidepressiver Effekt	[49]

DLPFC dorsolateraler präfrontaler Kortex, rTMS repetitive transkranielle Magnetstimulation.

wendig ist, um eine Muskelkontraktion des Daumens (*M. abductor pollicis brevis*) hervorzurufen, wird motorische Schwelle (MS) genannt. Frequenzen <1 Hz wirken inhibitorisch, da niedrige (Slow-) Frequenzen bei der TMS selektiv die inhibitorisch wirkenden GABA-Neurone anregen und haben langfristig einen depressionsähnlichen Effekt („long-term depression“, LTD). Im Gegenteil dazu ist die hochfrequente (Fast-)Stimulation exzitatorisch wirksam. Die rTMS hat neben dem lokalen Effekt auch weitere Wirkungen auf die Hirnfunktion wie die Beeinflussung der **Dopaminausschüttung** in subkortikalen Hirnstrukturen (z. B. mesolimbisch und mesostriatal) sowie der **monoaminergen Neurotransmission**. Es gibt verschiedene Stimulationsmodalitäten wie die Einzelpuls-TMS (200–400 μ s, bis zu 10.000 A), bei der sich Hirnareale gut zeitlich definieren und kontrolliert beeinflussen lassen. Bei der Doppelpulsstimulation („paired pulse“) bleibt ein Großteil der zeitlichen Präzision erhalten, sodass der Einfluss auf die neuronale Verarbeitung wesentlich größer ist. Die tetanische Stimulation besteht aus mehreren kurzen Salven (50–100 Hz für 100–1000 ms), die durch ein längeres Zeitintervall (Sekunden) getrennt sind. Eine weitere Möglichkeit ist die simultane Stimulation verschiedener Hirnareale mit zwei oder mehreren Spulen. Hier können Einflüsse der Areale aufeinander oder ihre Rolle in einem Netzwerk genauer untersucht werden.

Die repetitive Stimulation (rTMS) wird in der Forschung ähnlich eingesetzt wie in der klinischen Anwendung. Die Magnetspule wird beim wachen Patienten tangential über der Schädelkalotte gehalten, sodass Neurone, die bis zu 2–3 cm von der Spule entfernt sind, depolarisiert werden. Die Intensität des Magnetfeldes nimmt dabei exponentiell zur Distanz ab. Die Behandlung bei der rTMS erfolgt in täglichen Sitzungen von jeweils etwa 30 min über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen.

Anwendung, Indikationen und Kontraindikationen

Die Depression ist die häufigste klinische Indikation für die transkraniellen Magnetstimulation [2]. Andere neuropsychiatrische Indikationen die zurzeit erforscht werden sind: akustische Halluzinationen, Tinnitus, Schmerzen, Epilepsie, negative Symptome der Schizophrenie, Manie, Zwangserkrankung, Tourette-Syndrom, posttraumatische Belastungsstörung und Panikstörung. In der Forschung und Diagnostik wird die TMS als Maß für die kortikale Erregbarkeit, zur Untersuchung von Medikamenteneffekten, des emotionalen Zustands, der Plastizität von Lernprozessen und der Rekonvaleszenz nach Hirninfarkt, des Schlafs und bei vielen anderen Erkrankungen angewendet. Absolute Kontraindikationen für die Anwendung der rTMS sind magnetisierbare Metallteile im Schädel (außer in der Mundhöhle), kochleare Implantate oder sonstige implantierte medizinische Geräte; ansonsten eine erhöhte Anfallsneigung sowie erhöhter intrakranieller Druck. Die TMS kann als extrem sichere Methode angesehen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind vorübergehende Kopfschmerzen. Am meisten gefürchtet ist das Auslösen eines Krampfanfalls (weniger als 0,5%). Kognitive Funktionen werden nicht beeinflusst und so sind die Patienten nach der Behandlung in der Lage, Auto zu fahren und ggf. wieder zu ihrer Arbeit zurückzukehren.

Angenommener Wirkmechanismus

Bis heute ist der exakte Wirkmechanismus nicht bis in alle Details bekannt. Ein Problem ist die Wahl des Stimulationsortes, wobei der geeignetste Ort bei der Indikation Depression noch nicht gefunden ist [3]. In **Tab. 1** sind Beispiele verschiedener Stimulationsregionen der rTMS bei Depression dargestellt. In frühen TMS-Studien gefundene statistisch relevante antidepressive Effekte [4] konnten im Verlauf nicht repliziert werden [5]. Bis heute gibt es mehr als 35 randomisierte, placebokont-

Frequenzen <1 Hz wirken inhibitorisch, höhere Frequenzen exzitatorisch

Neurone, die bis zu 2–3 cm von der Magnetspule entfernt sind, werden depolarisiert

Absolute Kontraindikation für die Anwendung der rTMS sind magnetisierbare Metallteile im Schädel

Ein Problem ist die Wahl des Stimulationsortes

Es werden Akuteffekte von Langzeiteffekten unterschieden

rollierte klinische Studien (> 1200 Patienten mit Major-Depression), die einen antidepressiven Effekt zeigten. Der klinische Effekt war allerdings meist moderat, so dass die klinische Bedeutung unklar bleibt und kontrovers diskutiert wird.

Es werden Akuteffekte von Langzeiteffekten (Konditionierungseffekte) unterschieden. Konditionierung ist die lang anhaltende Veränderung der synaptischen Übertragung, die vermutlich auf der sog. Langzeitpotenzierung („long term potentiation“, LTP) und -depression („long term depression“, LTD) basieren. N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren gelten als die wichtigsten Rezeptoren für die LTP/LTD-Induktion an synaptischen Verbindungen [6]. Weiterhin werden **lokale Effekte** von **transsynaptischen Effekten** differenziert, die mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen werden konnten wie z. B. Blutflussveränderungen im supplementär-motorischen Areal [7], innerhalb des anterioren zingulären Kortex (ACC) [8], Aktivierungsveränderungen des medialen frontalen Kortex mittels Positronenemissionstomographie (PET) [9] und erhöhte striatale dopaminerge Aktivität [10].

Zusammenfassend wird auch heute noch die Anwendung der TMS bei den meisten psychiatrischen Störungen hinsichtlich des klinischen Nutzens kontrovers diskutiert. Noch nicht geklärt ist zudem, welche Spulenlokalisierung zur Stimulation am Schädel die beste ist und welche Behandlungsparameter die effektivsten sind [11].

Ausblick

Theta-burst-Stimulation

Bei der Theta-burst-Stimulation werden kurze Impulsserien mit hoher Frequenz abgegeben, die sich in bestimmten zeitlichen Abständen (Stimulusintensität 80% der MS) wiederholen. In einer Studie (3 Impulsserien, Frequenz 5 Hz, im Abstand von 200 ms) wurden Effekte gemessen, die denjenigen der konventionellen rTMS sowohl quantitativ als auch qualitativ überlegen waren [12].

Neuronavigation

Unter Neuronavigation versteht man die **Anpassung der Spulenposition** anhand eines individuellen anatomischen oder funktionellen Hirnbildes, welches über Ultraschall- oder Infrarotsensoren der Neuronavigationssysteme mit den räumlichen Koordinaten des Kopfes sowie der Spule in Relation gesetzt wird [13].

Tiefe transkranielle Magnetstimulation

Bei der dTMS („deep transcranial magnetic stimulation“) wird eine Magnetspule verwendet, die Potenzialänderungen tiefer im Gehirn (bis zu 8 cm) als bei der herkömmlichen TMS bewirkt. Erste Studienergebnisse, die eine gute antidepressive Wirksamkeit präsentieren, wurden publiziert [14].

Magnetkrampftherapie

Geschichte

Die Magnetkrampftherapie (MKT) ist eine Weiterentwicklung der rTMS. Hier werden therapeutische sekundär generalisierte Krampfanfälle mittels starker Magnetfelder (etwa 4 Tesla) in intravenöser Kurzzeitnarkose, Muskelrelaxation und Präoxygenierung ausgelöst [15]. Die Hypothese zur MKT beinhaltet, dass ein fokussiert ausgelöster Krampfanfall weniger kognitive Nebenwirkungen als bspw. die Elektrokrampftherapie (EKT) hat [16]. In ersten Tierversuchen konnte diese Hypothese bestätigt werden. Der erste mit MKT ausgelöste Krampfanfall fand 1998 bei narkotisierten Rhesusaffen statt [17]. Klinische MKT-Studien begannen 2000 am Universitätsspital in Bern [18].

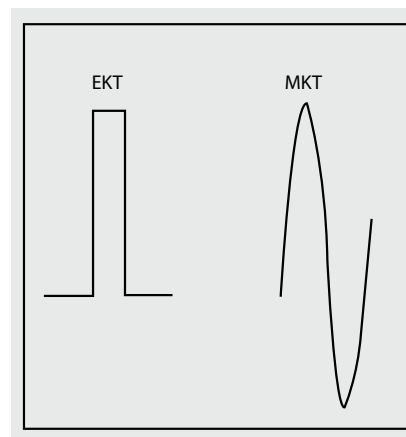


Abb. 1 ▲ Pulsbreite bei der Elektrokrampftherapie (EKT) und der Magnetkrampftherapie (MKT). Bei der EKT wird ein sog. Rechteckimpuls verwendet mit einer Pulsbreite von 0,5 ms oder kleiner, bei der MKT ein biphasischer Impuls mit einer Pulsbreite kleiner als 0,05 ms

Bei der MKT werden therapeutische sekundär generalisierte Krampfanfälle in Kurzzeitnarkose, Muskelrelaxation und Präoxygenierung ausgelöst



Abb. 2 ▶ MKT-Behandlung. Zu sehen sind der Twincoil und der MagPro

Technische Grundlagen und Durchführung

Zur Durchführung der MKT wird ein Prototyp verwendet (MagPro). Dieser hat eine Impulsstärke von 200% im Vergleich zu herkömmlichen rTMS-Geräten. Es wird ein Zweiphasenwechselstrom verwendet mit einer Pulsbreite kleiner als 0,05 ms (■ **Abb. 1** zum Vergleich von MKT und EKT). Übliche Stimulationsparameter sind: Frequenz 100 Hz, Amplitude 100%, Impulsrate 100 bis 800 und eine Stimulationsdauer von 1–8 s. Es wird ein sog. **Twincoil** verwendet (■ **Abb. 2**), dieser besteht aus zwei individuellen, runden Spulen, die über dem Vertex platziert werden. Der Ablauf der MKT-Behandlung entspricht im Wesentlichen der der EKT (■ **Abb. 2**). Im Mittel werden 8 bis 12 Behandlungen pro Patient in einer Behandlungsserie durchgeführt.

Indikationen und Kontraindikationen

Gegenwärtig wird die MKT ausschließlich in klinischen Studien bei Patienten mit therapieresistenten **uni- und bipolaren Depressionen** angewendet. Metallteile im Kopf sind Ausschlusskriterien. Des Weiteren ein erhöhtes Narkoserisiko.

Angenommener Wirkmechanismus

Durch ein lokales, exakt kontrolliertes Auslösen des generalisierten Krampfes können weitestgehend kognitive Nebenwirkungen vermieden werden [19, 20]. Ausschlaggebend hierfür ist, dass Gehirnareale, die in kognitive Leistungen involviert sind (wie z. B. die Hippocampi), nicht affektiert werden [21]. Dies konnte auch in klinischen Studien bestätigt werden [19, 22, 23]. Auch sind die Aufwachzeiten und die Zeit bis zur vollen kognitiven Reorientierung im unmittelbaren Vergleich zur EKT signifikant kürzer [24]. Der wesentliche Unterschied der MKT zur EKT scheint darin zu liegen, dass das elektrische Feld ausgelöst durch MKT mehr den oberflächlichen Kortex stimuliert (im Mittel nur insgesamt 8,2%), dagegen bei der EKT aber nahezu 100% des Hirnvolumens affektiert wird [25]. Mittlerweile gibt es deutliche Hinweise auf eine gute antidepressive Wirkung [22, 23]. In der Bonner Arbeitsgruppe wurden bis heute 26 Patienten mit MKT behandelt mit dem Ergebnis einer signifikanten antidepressiven Wirksamkeit.

Nebenwirkungen

Die Hauptrisiken sind durch die Kurznarkose bedingt. Diese dient ausschließlich zur Abschirmung vor der Wahrnehmung der Muskelrelaxation. Die MKT an sich ist weder schmerzhaft noch unangenehm. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel oder Störungen der Kognition, wie sie bei der EKT häufig vorkommen, wurden bei der MKT-Behandlung bisher nicht berichtet [22, 23, 24].

Ausblick

Weiterführende Studien mit größeren Patientensamples sind zwingend notwendig, um dieses versprechende Hirnstimulationsverfahren weiterentwickeln zu können und die bisher positiven Ergebnisse im großen Rahmen replizieren zu können.

Es wird ein Zweiphasenwechselstrom verwendet mit einer Pulsbreite kleiner als 0,05 ms

Gehirnareale, die in kognitive Leistungen involviert sind, werden nicht affektiert

Die Hauptrisiken sind durch die Kurznarkose bedingt

Tiefe Hirnstimulation

Geschichte

Die tiefe Hirnstimulation (THS) gilt als eine weiterentwickelte Alternative zu ablativen neurochirurgischen Interventionen [26]. Seit Anfang der 1990er Jahre wird die THS mit großem Erfolg zur Behandlung verschiedener neurologischer Erkrankungen eingesetzt. In **neuropsychiatrischer Indikation** (extreme Formen von therapieresistenten, chronischen psychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Zwangsstörungen) wird die THS seit ca. 10 Jahren eingesetzt. Weltweit wurden bisher etwa 120 Patienten mittels THS bei psychiatrischen Erkrankungen behandelt. Neu ist der Einsatz der THS beim Tourette-Syndrom, Abhängigkeits-, Demenz- und Angsterkrankungen. Wir berichten nachfolgend über die beiden größten Anwendungsgebiete: Zwangsstörung und Depression.

Technische Grundlagen und Durchführung

Die THS ist ein invasives Verfahren, bei dem in der Regel zwei dünne Elektroden (1,26 mm) in einer stereotaktischen Operation in genau definierte Areale des Gehirns implantiert werden. Subkutan werden diese Elektroden dann mit einem **Pulsgenerator** verbunden, der subklavikulär oder abdominal implantiert wird und transkutan programmiert werden kann. Typische Stimulationsparameter sind: kontinuierliche Stimulation, Frequenzen von etwa 100 Hz, Pulsbreiten von etwa 90 ms und einer Spannung von einigen Volt. Die Elektroden können ggf. jederzeit reversibel wieder entfernt werden.

Zielgebiete bei Zwangserkrankung und Depression

Die Auswahl potenzieller Zielregionen der THS bei psychiatrischen Erkrankungen sollte hypothesengeleitet erfolgen, um unnötige Implantationen zu vermeiden. Heutzutage weiß man, dass nicht nur eine pathologische Struktur zu den krankheitstypischen Symptomen führt, sondern ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Gehirnareale in dysfunktionalen Netzwerken [27]. Viele der ausgewählten Zielareale stehen in enger anatomischer oder funktionaler Verbindung (neuronale Netzwerke), was zu einer Überlappung möglicher Effekte und zu einer Wirkung der THS in unterschiedlichen Hirnregionen führen kann. Die Zielregionen bei Zwangserkrankungen leiten sich aus den Ergebnissen aus ablativen Interventionen (irreversiblen läsionellen neurochirurgischen Verfahren) und aus funktionellen bildgebenden Verfahren ab. Durch die THS sollen dysfunktionale, hyperaktive dopaminerge und/oder serotonerge neuronale Netzwerke moduliert werden.

Die gegenwärtig erforschten Zielgebiete sind:

- der vordere Schenkel der inneren Kapsel [28],
- Nucleus subthalamicus [29],
- Nucleus caudatus und
- Nucleus accumbens [30].

Im Mittel resultierte bei mindestens 50% der Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung der Zwangssymptome (i. S. einer Partial-Response) nach Behandlung mit THS. Eine weitere Verbesserung zeigte sich im Langzeitverlauf auch in Hinsicht auf depressive Symptome und Angstsymptome.

Das zweite große Indikationsgebiet ist die Major-Depression. Die bisher bei den meisten Studienpopulationen ausgewählten Zielregionen, die zugehörigen Hypothesen zur Entscheidung für die Zielgebiete, die Ergebnisse und Referenzen sind **Tab. 2** zu entnehmen. Wenige Fallberichte existieren über die THS in andere Zielregionen, wie dem unteren Thalamusstil [31], ventrale Ncl. caudatus und accumbens [32], der Habenula [33, 34] und des Globus pallidus internus [35], was im Einzelfall jeweils zu einer Remission der Depression geführt hat.

Ein neuer Forschungsschwerpunkt ist die Stimulation des superolateralen medianen Vorderhornbündels (alMFB) als Zielregion bei Major-Depression und bei bipolaren Erkrankungen. Diese Zielregion könnte sich bei Depressionen als wirksamer als andere Zielgebiete erweisen [36]. In der Psychiatrie werden bei der THS weitaus höhere Stimulationsparameter verwendet als in der Neurologie, sodass möglicherweise mehr die Umgebungsregion als die eigentliche Zielregion stimuliert wird [36].

Zwei Elektroden werden in einer stereotaktischen Operation in genau definierte Areale des Gehirns implantiert

Bei Zwangserkrankungen sollen dysfunktionale, hyperaktive dopaminerge und/oder serotonerge neuronale Netzwerke moduliert werden

Bei 50% der Patienten resultiert eine klinisch signifikante Verbesserung

Eine neue Zielregion bei Major-Depression und bipolaren Erkrankungen ist das superolaterale mediane Vorderhornbündel

Tab. 2 Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Major-Depression

Zielregion	Hypothese	Anzahl implantierter Patienten	Response ^a	Referenzen
Anteriorer zingulärer Kortex (Cg 25)	Aus Ergebnissen der funktionellen Bildgebung weiß man, dass eine Inaktivierung der Cg 25 zur Verbesserung der Symptome führt	20	1 Jahr: 55% 2 Jahre: 45% 3 Jahre: 60% Letztes Follow-up: 55%	[50, 51, 52]
Anteriorer Schenkel der Capsula interna (ALIC)	Klinisch effektive Neurochirurgie bei Zwangs- und depressiven Störungen führten zur Symptombesserung	17	3 Monate: 53% 6 Monate: 47% 12 Monate: 53% Letztes Follow-up: 71%	[53, 54, 55]
Nucleus accumbens	Modulation des Nucleus accumbens, welcher eine zentrale Rolle im Belohnungssystem spielt, führt zur Verbesserung von Depression und Anhedonie; dies basiert auf Ergebnissen aus klinischen Untersuchungen und der Neurobiologie des Belohnungssystems	11	12 Monate: 45% 24 Monate: 45% Letztes Follow-up: 45% Zusätzlicher Effekt: Reduktion der Anhedonie und Angst	[56, 57, 58]
Anteriorer zingulärer Kortex (Cg 24/25)	Aus Ergebnissen der funktionellen Bildgebung weiß man, dass eine Inaktivierung der Cg 25 zur Verbesserung der Symptome führt	8	1 Monat: 37,5% 6 Monate: 87,5% 12 Monate: 62,5%	[59]

^aResponse: weniger als 50% auf den Depressionsscores verglichen jeweils vor der Behandlung mit der tiefen Hirnstimulation zu den oben genannten Messzeitpunkten.

Diese Annahme lässt vermuten, dass bisher noch nicht die optimale Zielregion gefunden wurde. Zudem ist das alMFB neuroanatomisch und funktionell mit den anderen THS-Zielregionen (Cg25, ALIC und Ncl. accumbens, **Tab. 2**) verbunden. Dies führte zu der Hypothese, dass diese Regionen durch die Stimulation des alMFB mitstimuliert werden könnten [36]. Die Aktivierung und Modulation von afferenten Faserbündeln werden als möglicher Mechanismus der THS diskutiert [37]. Folglich werden exzitatorische Modulationen und nicht die Inaktivierung des alMFB als möglicher Wirkmechanismus angenommen [36]. Die Neurobiologie der bipolaren Depression ist ähnlich der unipolaren, insbesondere hinsichtlich der striatalen Dysfunktion [38, 39]. Anhedonie ist häufig ein Symptom bei diesen Patienten, sodass THS des Ncl. accumbens ggf. eine Behandlungsoption wäre. Vorsicht ist geboten hinsichtlich eines möglichen Auslösens einer manischen Episode [40, 41]. Zurzeit wird diese Möglichkeit für therapieresistente bipolare Patienten an der Bonner Klinik untersucht.

Kontraindikationen

Gerade bei schweren psychiatrischen Erkrankungen muss eine gründliche Aufklärung über Eingriffe wie die THS erfolgen, insbesondere da diese Patienten aufgrund ihrer Erkrankung in ihrer Urteilsfähigkeit beeinträchtigt sein könnten. Eine absolute Kontraindikation stellt sicherlich daher eine nicht vorhandene Geschäftsfähigkeit sowie vorbestehende Verletzungen des ZNS dar.

Angenommener Wirkmechanismus

Derzeit ist der Wirkmechanismus weitestgehend unbekannt. Eine Hypothese leitet zu der Annahme, dass aufgrund einer chronischen und hochfrequenten Stimulation spannungsabhängige neuronale Ionenkanäle inaktiviert werden und dadurch die **neuronale Transmission** beeinflusst wird. Dies führt zu einer „funktionellen Läsion“, die analog zum Effekt durch ablative Eingriffe wirkt. Sowohl bei Zwangserkrankungen [42] als auch bei Depressionen [43] führten moderne funktionelle, strukturelle und molekulare Daten zu einer neuen Konzeptualisierung dieser Erkrankungen als Dysfunktionen von Netzwerken, die motivationale und affektive Stimuli verarbeiten [44].

Nebenwirkungen

Es werden operationsbedingte und stimulationsbedingte Nebenwirkungen unterschieden. **Operationsbedingte Nebenwirkungen** sind lokale Infektion (2–25%), wobei diese meist oberflächlich sind und sich auf die Gewebetasche, in der der Stimulator liegt, beziehen. Weiter kommen intrazerebrale Blutungen in (0,2–5%) vor, Krampfanfälle (1–3%), Hirninfarkt und Elektrodenbrüche. **Stimula-**

Das alMFB ist neuroanatomisch und funktionell mit anderen THS-Zielregionen verbunden

Absolute Kontraindikationen sind eine nicht vorhandene Geschäftsfähigkeit sowie vorbestehende ZNS-Verletzungen

Die bisherigen Ergebnisse der THS bei schweren, therapieresistenten depressiven Erkrankungen sind ermutigend

Es bedarf einer umfassenden Aufklärung der Patienten und deren Angehörige

tionsbedingte Nebenwirkungen können autonome Dysfunktion, Bewegungsstörungen, Parästhesien, Dysarthrie, Diplopie, Verschlechterung von Angst und/oder Agitation und Hypomanie sein.

Ethische Überlegungen

Die bisherigen Ergebnisse der THS bei schweren, therapieresistenten depressiven Erkrankungen sind vorsichtig betrachtet ermutigend und haben sich in verschiedenen Studien positiv bewährt. In einer Stellungnahme der Deutschen Ärztekammer von 2003 wird der Standpunkt vertreten, dass es ethisch nicht zu vertreten sei, eine so wirksame Methode wie die Elektrokrampftherapie vorzuenthalten. Man sollte deshalb unbedingt prüfen, ob ein Patient für die THS infrage kommt, da diese Patienten oft aufgrund ihrer psychiatrischen Erkrankung ein jahrzehntelanges „Martyrium“ mit schweren Beeinträchtigungen im Alltag durchlebt. Die Nebenwirkungen der THS sind aufgrund der großen Erfahrungen, die wir aus der vielseitigen Anwendung aus der Neurologie kennen, nicht zu vernachlässigen, aber in Anbetracht der schweren Einschränkungen durch die therapieresistente psychiatrische Erkrankung treten mögliche Nebenwirkungen häufig in den Hintergrund. Es bedarf unbedingt einer umfassenden Aufklärung der Patienten und deren Angehörige, da häufig nur positive Resultate der THS präsentiert werden [45] und sich unabhängig von der Wirkung der THS nach Implantation Sinnkrisen, Beziehungsprobleme und Anpassungsstörungen entwickeln können [46].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T.E. Schläpfer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
schlaepf@jhmi.edu

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: TS ist Empfänger zweier Investigator Initiated Grants der Firma Medtronic, einem Hersteller von Geräten zur tiefen Hirnstimulation. SK gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- O'Reardon JP et al (2007) Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 62:1208–1216
- Schlaepfer TE, Kosel M (2005) Brain stimulation in Depression. In: Grietz E et al (Hrsg) *Mood disorder. Clinical management and research issues*. John Wiley & Sons Ltd, London
- Lisanby SH (2003) Focal brain stimulation with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): implications for the neural circuitry of depression. *Psychol Med* 33:7–13
- George MS et al (2000) A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48:962–970
- Herwig U et al (2007) Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomized multicentre trial. *Br J Psychiatry* 191:441–448
- Toyoda H, Zhao MG, Zhuo M (2006) NMDA receptor-dependent long-term depression in the anterior cingulate cortex. *Rev Neurosci* 17:403–413
- Siebner HR et al (1998) Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 9:943–948
- Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M (2001) Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorso-lateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 14:1405–1411
- Hayward G et al (2007) Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: an H₂(15)O PET study. *Eur J Neurosci* 25:2224–2233
- Pogarell O et al (2007) Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Res* 156:251–255
- Huang CC, Su TP, Wei IH (2005) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating medication-resistant depression in Taiwan: a preliminary study. *J Chin Med Assoc* 68:210–215
- Paulus W (2005) Toward establishing a therapeutic window for rTMS by theta burst stimulation. *Neuron* 45:181–183
- Schonfeldt-Lecuona C et al (2010) The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin* 40:37–43
- Rosenberg O et al (2010) Deep TMS in a resistant major depressive disorder: a brief report. *Depress Anxiety* 27:465–469
- Rowny SB, Benzl K, Lisanby SH (2009) Translational development strategy for magnetic seizure therapy. *Exp Neurol* 219:27–35
- Sackeim HA (1994) Magnetic stimulation therapy and ECT. *Convulsive Ther* 10:255–258
- Lisanby SH et al (2001) Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation in nonhuman primates. *Arch Gen Psychiatry* 58:199–200
- Lisanby SH et al (2001) Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 58:303–305
- Lisanby SH et al (2003) Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 28:1852–1865
- Lisanby SH et al (2003) Neurophysiological characterization of magnetic seizure therapy (MST) in non-human primates. *Clin Neurophysiol* 56 [Suppl]:81–99
- Lisanby SH (2002) Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy. *J ECT* 18:182–188
- Kayser S et al (2009) Magnetic seizure therapy of treatment-resistant depression in a patient with bipolar disorder. *J ECT* 25:137–140

23. Kayser S et al (2011) Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 45:569–576
24. Kirov G et al (2008) Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 193:152–155
25. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV (2011) Electric field strength and focality in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy: a finite element simulation study. *J Neural Eng* 8:016007
26. Schlaepfer TE, Lieb K (2005) Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 366:1420–1422
27. Mayberg HS (2003) Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 65:193–207
28. Goodman WK et al (2010) Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry* 67:535–542
29. Mallet L et al (2008) Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359:2121–2134
30. Greenberg BD et al (2010) Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 15:64–79
31. Jimenez F et al (2005) A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 57:585–593
32. Aouizerate B et al (2004) Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 101:682–686
33. Sartorius A, Henn FA (2007) Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Med Hypotheses* 69:1305–1308
34. Sartorius A et al (2010) Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* 67:9–11
35. Kosel M et al (2007) Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* 41:801–803
36. Coenen VA et al (2010) Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle—Implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 35:1971–1981
37. Schoene-Bake JC et al (2010) Tractographic analysis of historical lesion surgery for depression. *Neuropsychopharmacology* 35:2553–2563
38. Kupferschmidt DA, Zakzanis KK (2011) Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res* 193:71–79
39. Marchand WR, Yurgelun-Todd D (2010) Striatal structure and function in mood disorders: a comprehensive review. *Bipolar Disord* 12:764–785
40. Bewernick BH et al (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110–116
41. Haq IU et al (2010) A case of mania following deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder. *Streoact Funct Neurosurg* 88:322–328
42. Berlin HA, Hamilton H, Hollander E (2008) Experimental therapeutics for refractory obsessive-compulsive disorder: translational approaches and new somatic developments. *Mt Sinai J Med* 75:174–203
43. Krishnan V, Nestler EJ (2010) Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 167:1305–1320
44. Schlaepfer TE et al (2008) Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33:368–377
45. Schlaepfer TE, Fins JJ (2010) Deep brain stimulation and the neuroethics of responsible publishing: when one is not enough. *JAMA* 303:775–776
46. Synofzik M, Schlaepfer TE (2008) Stimulating personality: ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes. *Biotechnol J* 3:1511–1520
47. Fitzgerald PB et al (2003) Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 60:1002–1008
48. Padberg F et al (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 27:638–645
49. Loo CK et al (2003) High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychol Med* 33:997–1006
50. Kennedy SH et al (2011) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3–6 years. *Am J Psychiatry* 168:502–510
51. Lozano AM et al (2008) Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 64:461–467
52. Mayberg HS et al (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651–660
53. Malone D (2011) Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleve Clin J Med* 77:77
54. Malone DA Jr et al (2009) Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267–275
55. Bewernick BH et al (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110–116
56. Bewernick BH et al (2011) Long-term effects of deep brain stimulation for treatment-resistant depression – evidence for sustained efficacy. (Submitted)
57. Grubert C et al (2011) Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: Effects of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry* 12:516–527
58. Schlaepfer TE et al (2008) Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33:368–377
59. Puigdemont D et al (2011) Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 22:1–13

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welche Aussage über die Anwendung und Zulassung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) trifft zu?

- Die TMS wird in der Grundlagenforschung eingesetzt.
- Klinische Anwendung und Forschung spielen keine Rolle.
- Es besteht keine Zulassung der TMS bei mittelgradiger therapieresistenter Depression.
- Es besteht keine Klasse-I-Evidenz der TMS bei mittelgradiger therapieresistenter Depression.
- Die TMS wird seit ca. 50 Jahren angewendet.

? Welche Aussage zum Wirkmechanismus und zur Frequenz der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) trifft *nicht* zu?

- TMS basiert auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion.
- Es findet eine Depolarisation von Neuronen statt, die Aktionspotenziale auslöst.
- Niedrige Frequenzen wirken inhibitorisch, hohe Frequenzen exzitatorisch.
- Die TMS ist ein invasives Verfahren.
- Die rTMS führt zur Dopaminausschüttung.

? Welche Aussage zur Indikation, Kontraindikation und Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) trifft zu?

- Depression ist eine seltene Indikation der TMS.
- Die TMS wird nicht zur Untersuchung des emotionalen Zustands und der Plastizität von Lernprozessen angewendet.
- Magnetische Metallteile im Schädel sind keine Kontraindikationen zur TMS.
- Krampfanfälle werden häufig bei der TMS ausgelöst.
- rTMS erfolgt in täglichen Sitzungen von jeweils etwa 30 min über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen.

? Welche Aussage zu Nebenwirkungen, Wirkung und Stimulationsregion der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) trifft *nicht* zu?

- Die häufigsten Nebenwirkungen sind vorübergehende Kopfschmerzen.
- Kognitive Funktionen werden nicht beeinflusst.
- Bis heute ist der exakte Wirkmechanismus nicht in alle Details bekannt.
- Das optimale Stimulationsareal der TMS bei Depression ist bekannt.
- Die klinische Bedeutung der TMS bleibt unklar und wird kontrovers diskutiert.

? Welche Aussage zur Indikation, Kontraindikation, Wirkung und Nebenwirkungen der Magnetkrampftherapie (MKT) trifft zu?

- Die MKT wird bereits breit angewendet.
- Die MKT wird derzeit nur in klinischen Studien bei uni- und bipolarer Störung angewendet.
- Es gibt keine Kontraindikation für die MKT.
- Die antidepressive Wirkung ist unklar.
- Kognitive Nebenwirkungen sind häufig.

? Welche Aussage zur Wirkweise und Durchführung der Magnetkrampftherapie (MKT) trifft *nicht* zu?

- Bei der MKT werden fokale eingeleitete sekundär generalisierte Krampfanfälle ausgelöst.
- Die MKT wird in intravenöser Kurzzeitanästhesie, Muskelrelaxation und Präoxygenierung durchgeführt.
- Übliche Stimulationsparameter sind Frequenz 100 Hz, Amplitude 100%, Impulsrate 100 bis 800 und eine Stimulationsdauer von 1–8 s.
- Im Mittel werden 8 bis 12 Behandlungen pro Patient in einer Behandlungsreihe durchgeführt.

- Der erste beim Menschen mittels MKT ausgelöste Krampfanfall geschah vor ca. 20 Jahren.

? Welche Aussage zur Indikation, Kontraindikation und Effekt der tiefen Hirnstimulation (THS) trifft zu?

- Die THS wird heutzutage hauptsächlich bei Zwangsstörung und Depression angewendet.
- Kontraindikationen für die THS existieren nicht.
- Ethische Bedenken gegen die THS gibt es nicht.
- Der Wirkmechanismus der THS ist komplett entschlüsselt.
- Die THS hat außer der antidepressiven Wirkung keinerlei Effekte auf die Patienten.

? Welche Aussage zur Anwendung der tiefen Hirnstimulation (THS) trifft *nicht* zu?

- Die THS gilt als eine weiterentwickelte Alternative zu ablativen neurochirurgischen Interventionen.
- Die THS wird bereits erfolgreich zur Behandlung verschiedener neurologischer Erkrankungen eingesetzt.
- Weltweit wurden bisher etwa 120 Patienten mittels THS bei psychiatrischen Erkrankungen behandelt.
- Die THS ist ein bereits zugelassenes Therapieverfahren in psychiatrischer Indikation.
- Die Elektroden können reversibel wieder entfernt werden.

? Welche Aussage über die tiefe Hirnstimulation (THS) trifft zu?

- Die THS ist ein invasives Verfahren.
- Vorbestehende Verletzungen des ZNS stellen keine Kontraindikation für die THS dar.
- Intrazerebrale Blutungen sind die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen.

- Der Wirkung der THS führt zu funktionellen Läsionen.
- Die Stimulation erfolgt diskontinuierlich.

? Welche Aussage über die tiefe Hirnstimulation (THS) trifft *nicht* zu?

- Zielgebiete bei der Zwangsstörung sind der vordere Schenkel der inneren Kapsel, der Nucleus subthalamicus, der Nucleus caudatus und der Nucleus accumbens.
- 50% der Patienten profitieren bei Zwangsstörung von der THS.
- Nicht verantwortlich für die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen sind dysfunktionale Netzwerke.
- Zielgebiete bei der Depression sind der anteriore zinguläre Kortex (Cg 25), der anteriore Schenkel der Capsula interna (ALIC) und der Nucleus accumbens.
- Eine hypothesengeleitete Auswahl von Zielregionen ist bei der THS notwendig.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de

CME.springer.de

 Springer Medizin

CME.Tickets: Zertifizierte Fortbildung für alle!

Auf CME.springer.de stehen Ihnen über 300 jährlich wechselnde Fortbildungseinheiten aus über 30 Bereichen der Medizin zu Verfügung. Punkten Sie jetzt online auf CME.springer.de!

➤ 1. Teilnahmemöglichkeiten:

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de.

➤ 2. CME.Ticket erwerben

- Auf CME.springer.de haben Sie 2 Möglichkeiten CME.Tickets zu erwerben:
- CME.Ticket bestellen: Klicken Sie auf *Bestellen* > *CME.Ticket* und erwerben Sie hier Ihre individuelle Teilnahmemöglichkeit

- CME.Ticket im Beitragsumfeld kaufen und einlösen: Sobald Sie an einem Beitrag außerhalb Ihres Abonnements teilnehmen möchten, erscheint der Hinweis *CME.Ticket bestellen*. Nach dem Erwerb des CME.Tickets können Sie an der gewünschten Fortbildungseinheit teilnehmen.

Punkten Sie online!

Bei Fragen hilft Ihnen unser Helpdesk gerne weiter: CME@springer.com

CME.springer.de