

Elektrokrampftherapie und neue Hirnstimulationsmethoden

S. Kayser¹; H. Walter^{1,2}; T. Schläpfer^{1,3}

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bonn; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Abteilung Medizinische Psychologie, Bonn; ³Departments of Mental Health and Psychiatric Neuroimaging, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Schlüsselwörter

Elektrokrampftherapie, repetitive Transkranielle Magnetstimulation, Vagusnervstimulation, Magnetkrampftherapie, tiefe Hirnstimulation

Zusammenfassung

Die Elektrokrampftherapie (EKT) wird seit über 70 Jahren angewandt und ist zurzeit wissenschaftlich das potenteste antidepressive Behandlungsverfahren. Insbesondere in Deutschland ist die EKT noch immer ein massiv stigmatisiertes Verfahren. Der Wirkmechanismus ist nicht abschließend geklärt. Trotz ständiger technischer Verbesserungen hat die EKT zwei grundlegende Nachteile: eine hohe Rückfallquote und zum Teil ausgeprägte akute kognitive Nebenwirkungen. Es besteht in der Psychiatrie ein dringender Bedarf an neueren Behandlungsoptionen für schwerste, therapieresistente psychiatrische Erkrankungen. Derzeit werden als potenzielle neue Behandlungsmethoden von psychischen Störungen hauptsächlich vier physikalische Hirnstimulationsmethoden untersucht: die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die Magnetkrampftherapie (MKT), die Vagusnervstimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation (THS). Diese werden nur in Einzelfällen außerhalb von wissenschaftlichen Studien angewendet; ihre klinische Bedeutung und die Wirkmechanismen müssen weiter untersucht werden. Keines der neuen Stimulationsmethoden ist in psychiatrischer Indikation die Therapie der ersten Wahl.

Keywords

Electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, vagus nerve stimulation, magnetic seizure therapy, deep brain stimulation

Summary

The electroconvulsive therapy (ECT) has been used for more than 70 years and it is currently the most potent antidepressant treatment with scientific evidence. Still the ECT is a massive stigmatized treatment, especially in Germany. The mode of action of the ECT is not fully understood. Despite the technical improvements, there are two major disadvantages of the ECT: a high rate of relapse and the acute cognitive side effects, sometimes severe. In psychiatry, there is an urgent need of new treatment methods for severely treatment-resistant diseases. Currently, there are four physical methods of brain stimulation being researched: transcranial magnetic stimulation (TMS), magnetic seizure therapy (MST), vagus nerve stimulation (VNS) and deep brain stimulation (DBS). Beyond scientific studies, these are only applied in single cases at present. Their clinical importance and their mode of action have to be subject of further research. None of these new stimulation methods is a measure of first choice treatment presently in psychiatric disorders.

Pharmakologisch ausgelöste Krampfanfälle als therapeutisches Prinzip wurden erstmals von dem Ungarn Ladislaus von Meduna 1934 angewendet. Von Cerletti und Bini wurde 1938 an der medizinischen Fakultät in Rom der erste Patient erfolgreich mittels Elektrokrampftherapie (EKT) behandelt (1). Schon vor Einführung der Antidepressiva in den 1950er-Jahren konnte sich die EKT als Standardmethode in der Behandlung schwerer Depressionen und von Katatonien etablieren. Nach Einführung der Antidepressiva und Neuroleptika in den 1960er-Jahren wurde die EKT in den 1970er-Jahren, auch im Lichte der großen Antipsychiatriebewegungen, in deutschsprachigen Ländern kaum mehr angewendet. Währenddessen wurde die Methode vor allem in den skandinavischen Ländern, dem Vereinigten Königreich und den USA konsequent weiterentwickelt und verfeinert. Ab den 1980er-Jahren kam es auch in Deutschland wieder langsam zu einer Zunahme der Behandlungszahlen, insbesondere nachdem sich abzeichnete, dass mit moderneren Psychopharmaka und der Einführung neuer psychotherapeutischer Methoden keineswegs alle klinischen Probleme zu lösen waren (2). Es gibt zunehmend sogar kritische Stellungnahmen gegenüber EKT-Gegnern (3). Weltweit werden derzeit ca. eine Million Elektrokrampftherapien pro Jahr durchgeführt. Der Wirkmechanismus der EKT ist bis heute nicht abschließend geklärt, deren gute antidepressive Wirksamkeit jedoch unumstritten (4–6).

Weltweit werden derzeit ca. eine Million Elektrokrampftherapien pro Jahr durchgeführt.

Trotz ständiger technischer Verbesserungen hat die EKT zwei grundlegende Nachteile: eine hohe Rückfallquote (7, 8) und zum Teil ausgeprägte akute kognitive Nebenwirkungen (9). Derzeit werden als potenzielle neue

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sarah Kayser
Universitätsklinikum Bonn,
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
sarah.kayser@ukb.uni-bonn.de

Electroconvulsive therapy and new brain stimulation methods

Nervenheilkunde 2010; 29: 117–123
Eingegangen am: 2. November 2009;
angenommen am: 3. November 2009

Behandlungsmethoden von psychischen Erkrankungen hauptsächlich vier physikalische Hirnstimulationsmethoden untersucht: die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die Magnetkrampftherapie (MKT), die Vagusnervstimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation (THS). In dieser Arbeit soll eine kurze Übersicht über Hirnstimulationsverfahren gegeben werden.

EKT

Indikation

Die Hauptindikation der EKT ist die therapieresistente Depression (10). Insbesondere beim zusätzlichen Vorliegen von Suizidalität, Nahrungs- und Flüssigkeitsverweigerung oder wahnhafter Symptome ist die EKT die Therapie der ersten Wahl (8, 11). Wird keine Respons auf eine ausreichend lange und in adäquater Dosierung durchgeführte Antidepressiva Behandlung festgestellt, sollte die Therapiestrategie verändert werden und die EKT als Behandlungsform in Erwägung gezogen werden (12; ► Tab. 1). Da die Vollremission das Hauptbehandlungsziel der depressiven Störung ist, sollte, insbesondere wenn nur eine Teilremission erreicht ist, an die EKT gedacht werden, um eine Chronifizierung zu vermeiden. Bei bereits chronifizierten Depressionen sinkt die Wahrscheinlichkeit eine Remission zu erreichen erheblich.

Kontraindikation

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung gibt es streng genommen keine Kontraindikation. Die Elektrokrampfthera-

pie wird heutzutage als extrem sicheres Verfahren eingestuft und sie liegt mit einer Mortalität um 1:10 000 nicht über dem Risiko anderer Eingriffe in Kurznarkose (► Tab. 1). Nicht unterschätzt werden sollte die häufig bei Patienten durchgeführte Polypharmakotherapie, die insbesondere bei älteren oder schwer komorbid Erkrankten ein durchaus höheres Mortalitätsrisiko mit sich führt. Hohes Alter, Schwangerschaft und Herzschrittmacher sind keine Kontraindikationen zur EKT.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der EKT ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand intensiver Forschung. Unzweifelhaft kommt es bei der EKT zur Ausschüttung von Monoaminen wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin. Auch andere Transmitter wie Glutamat und GABA werden vermehrt aus den Synapsen ausgeschüttet. Die Neuroplastizitätshypothese der Depression postuliert eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Entstehung und Abbau synaptischer Verbindungen zu Ungunsten der Entstehung während der Depression. Es konnte nachgewiesen werden, dass es durch EKT zu einer Neurotrophinausschüttung mit vermehrter Synapto- und Neurogenese im Hippocampus kommt.

So kommt es durch beide Verfahren zu einem Wiederanstieg der Produktion eines Nervenzellwachstumsstoffes, der eine Neuaussprossung synaptischer Verbindungen und Neurone bewirkt.

Trotz des sehr unterschiedlichen Ansatzes von EKT und antidepressiven Medikamenten, gibt es bei beiden eine gemeinsame End-

strecke der antidepressiven Wirkung (13). So kommt es durch beide Verfahren zu einem Wiederanstieg der Produktion eines Nervenzellwachstumsstoffes (brain derived nerve growth factor, BDNF), der eine Neuaussprossung synaptischer Verbindungen und Neurone bewirkt. Letztendlich kann wahrscheinlich auch nur ein so unspezifischer Mechanismus wie die Anregung neuer (noch unspezifischer) synaptischer Verbindungen und Neurone erklären, warum die EKT antidepressive, antimanische, antikatonale, antipsychotische und antiparkinsonsche Wirkungen entfaltet.

Eine Metaanalyse (14) zeigt eine sehr hohe Rückfallrate nach erfolgreicher EKT von 20 bis 65% innerhalb von sechs Monaten, weshalb eine Pharmakotherapie oder eine Fortsetzungs-EKT indiziert ist (15), was in Deutschland leider viel zu selten in Erwägung gezogen wird (16).

Technik

Die EKT wird in intravenöser Kurzzeitnarkose, unter Muskelrelaxation und Präoxygenierung durchgeführt. In der Regel sind es zwei bis drei Behandlungen pro Woche und insgesamt acht bis zwölf. Es werden Kurzpulsgeneratoren verwendet. Die Pulsbreiten betragen meist 0,5 bis 1,0 Millisekunden. Der Strom wird als bidirektionaler Kurzpuls appliziert. Die Stromstärke beträgt üblicherweise 900 mA bei bis zu 480 V. Die abgegebene Ladungsmenge wird in Prozent angegeben (100% = 504 mC). Überwiegend wird die EKT mittels rechts unilateraler (RUL) oder bilateraler (BIL) Stimulation durchgeführt. Bei der unilateralen Stimulation werden die beiden Elektroden über der rechten Schläfe und dem Vertex angebracht, bei der bilatera-

Tab. 1 Indikation/Kontraindikation von Elektrokrampftherapie (EKT) nach der Empfehlung des wissenschaftlichen Beirates der deutschen Ärztekammer.

Indikation Therapie der 1. Wahl	Indikation Therapie der 2. Wahl	Seltene Indikationen	Kontraindikation
<ul style="list-style-type: none"> • wahnhafte Depression • depressiver Stupor • schizoaffektive Psychose mit schwerer depressiver Verstimmung • Major Depression mit hoher Suizidalität oder Nahrungsverweigerung • akute lebensbedrohliche (perniziöse) Katatonie 	<ul style="list-style-type: none"> • therapieresistente (pharmakoresistente) Major Depression • therapieresistente nicht lebensbedrohliche Katatonie • akut exazerbierte schizophrene Psychose • therapieresistente Manie 	<ul style="list-style-type: none"> • therapieresistente schizophreniforme Störung • therapieresistente schizoaffektive Störungen • therapieresistentes Parkinsonsyndrom • malignes neuroleptisches Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • narkosebedingtes Risiko

len Stimulation symmetrisch über beiden Schläfen.

Nebenwirkungen

Ein Drittel, vor allem ältere Patienten, ist von reversiblen kognitiv mnestischen Störungen betroffen. Vorübergehende kognitive Störungen kommen in Abhängigkeit von den Behandlungsmodalitäten der EKT (uni- oder bilaterale EKT) vor. Bei der unilateralen Stimulation ist die Effektivität etwas geringer, entsprechend auch die Häufigkeit und Ausprägung kognitiver Störungen. Steigert man die Effektivität durch höhere Ladungsabgaben (17, 18), nimmt auch die Häufigkeit und Ausprägung der kognitiven Störungen zu. Bei der bilateralen Stimulation sind die kognitiven Nebenwirkungen häufiger, allerdings ist auch die Effektivität höher. In aller Regel sistieren EKT bedingte kognitive Einschränkungen nach Tagen bis wenigen Wochen.

Steigert man die Effektivität durch höhere Ladungsabgaben, nimmt auch die Häufigkeit und Ausprägung der kognitiven Störungen zu.

Am meisten gefürchtet ist die persistierende Gedächtnisstörung für autobiografische Ereignisse, welche nach älteren Daten signifikant häufiger bei bilateral im Gegensatz zu rechts unilateral behandelten Patienten vorkommt (20). Depressionsbedingte kognitive

Einschränkungen werden hingegen durch die erfolgreiche EKT-Behandlung rasch verringert bzw. aufgehoben. Alternativ kann es womöglich bei nicht adäquat behandelten chronifizierenden Depressionen zu erkrankungsbedingt irreversiblen kognitiv mnestischen Defiziten kommen. Dahingegen gibt es keine Hinweise auf dauerhafte Schäden im zentralen Nervensystem durch die EKT (21).

Kopfschmerzen treten in 5 bis 10% der Fälle auf. Weiterhin kommen Muskelschmerzen und Übelkeit vor. Selten sind neurologische Störungen wie eine vorübergehende Apraxie oder Aphasie. Dies kann wahrscheinlich als Korrelat eines prolongierten fokalen Anfalls gesehen werden. In 1 bis 2% können postiktale motorische Unruhezustände auftreten. Bei Patienten, die unter einer bipolaren affektiven Störung leiden, kann es durch eine EKT zu einem Umschlagen des Affekts in eine Hypomanie (22) oder ein manisches Syndrom kommen (23).

TMS

Indikation und Kontraindikation

Seit 1985 wird die transkranielle Magnetstimulation (TMS) angewendet. Die repetitive TMS (rTMS) gilt als Behandlungsmethode für Depressionen und andere neuropsychiatrische Erkrankungen (► Tab. 2). Darüber hinaus wird die rTMS in der neurologischen Diagnostik eingesetzt, um die Integrität der

motorischen Bahnen zu untersuchen und die zentrale Latenz motorisch evozierter Potenziale (MEP) zu messen und weiterhin zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen wie Hirninfarkt, Epilepsie, fokale Dystonie oder Morbus Parkinson. Weiterhin ist sie ein wichtiges Instrument in der psychiatrischen Hirnforschung, mit dem gezielt die Funktion von umschriebenen Hirnarealen untersucht werden kann. Absolute Kontraindikationen für die rTMS sind magnetische Metallteile im Schädel, Gehörimplantate oder sonstige implantierte medizinische Geräte (► Tab. 2).

Wirkmechanismus

Die Magnetstimulation führt im Gehirn zur Auslösung von Aktionspotenzialen. Der genaue Mechanismus ist nach wie vor nicht in allen Einzelheiten verstanden. Die rTMS hat neben lokalen auch weitere Wirkungen auf die Hirnfunktion. Unter anderem beeinflusst sie die Dopaminausschüttung in subkortikalen Hirnstrukturen sowie die monoaminerge Neurotransmission. Aus bisherigen Studien lässt sich noch nicht erkennen, inwieweit die teilweise recht hohen klinischen Erwartungen an die tRMS berechtigt sind (24–26).

Unter anderem beeinflusst sie die Dopaminausschüttung in subkortikalen Hirnstrukturen sowie die monoaminerge Neurotransmission.

Tab. 2 Indikation/Kontraindikation von transkranieller Magnetstimulation (TMS), Magnetkrampftherapie (MKT), Vagusnervstimulation (VNS) und tiefe Hirnstimulation (THS).

Methode	rTMS	MKT	VNS	THS
erforschte Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> mittelgradige therapieresistente Depression (> 1 bis 2 fehlgeschlagene Pharmakotherapieversuche) akustische Halluzinationen bei Schizophrenie Manie posttraumatische Belastungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> schwere therapieresistente Depression bei uni- und bipolaren Störungen (absolut analog zur EKT) 	<ul style="list-style-type: none"> mittelgradige therapieresistente Depression (> 3 < 6 fehlgeschlagene Pharmakotherapieversuche) Epilepsie 	<ul style="list-style-type: none"> schwere therapieresistente Depression (> 10 fehlgeschlagene Pharmakotherapieversuche) Zwangsstörung
Kontra-indikationen	<ul style="list-style-type: none"> magnetische Metallteile im Schädel Gehörimplantate oder sonstige implantierte medizinische Geräte Epilepsie 	<ul style="list-style-type: none"> narkosebedingtes Risiko magnetische Metallteile im Schädel Gehörimplantate oder sonstige implantierte medizinische Geräte 	<ul style="list-style-type: none"> beidseitige oder linksseitige Vagotomie Stimmbandlähmung 	<ul style="list-style-type: none"> Demenz schwere körperliche Erkrankung

Gegenwärtig gibt es mehr als 25 randomisierte, kontrollierte Studien für Anwendung von TMS bei depressiven Störungen und sechs verschiedene Metaanalysen dieser Studien. Die meisten zeigen insgesamt einen positiven Effekt von TMS auf die depressiven Symptome (27). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2002, die sich streng an die COCHRANE-Kriterien der klinischen Signifikanz hält, findet diesen Effekt jedoch nicht (28). 2008 ist die TMS von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) aufgrund einer großen kontrollierten Studie an depressiven Patienten (29) für die Indikation Depression zugelassen worden, jedoch mit der Einschränkung auf eine mittelgradige Therapieresistenz.

Technik

Zur Durchführung wird eine Magnetspule beim wachen Probanden direkt an den Schädel gehalten und etwa 0,2 ms andauernde Magnetfelder (im Teslabereich, vergleichbar der Feldstärke eines Magnetresonanztomografen) im darunter liegenden Kortex induziert. Das zeitlich rasch veränderliche Magnetfeld bewirkt in elektrischen leitenden Strukturen (z. B. Gehirn, Rückenmark, peripherer Nerv) nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion parallel zur Spulenebene einen Stromfluss, welcher der Flussrichtung in der Spule entgegengesetzt ist. Aufgrund dieser geometrischen Verhältnisse werden im Motorkortex die Pyramidenbahnzellen vorzugsweise indirekt über Interneurone, die mit ihren Axonen parallel zur Kortexoberfläche liegen, stimuliert. Die rTMS wird in von Pausen unterbrochenen Serien von aufeinander folgenden Stimuli angewendet. Hochfrequente rTMS (> 1 Hz) über dem motorischen Kortex erhöht die kortikale Erregbarkeit, niederfrequente (< 1 Hz) vermindert sie. Mehrere Parameter wie Spulenposition, -orientierung und Stimulationsintensität können bei der TMS verändert werden. Die Intensität ist vom Stromfluss in der Spule abhängig und wird üblicherweise als Prozent der motorischen Schwelle, das heißt, einer auf die Auslösung von MEP bezogenen Mindestintensität, angegeben.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind vorübergehende Kopfschmerzen, die vor allem bei Mitstimulation von Muskulatur auftreten. Am gefürchtetsten ist die mögliche Auslösung eines Krampfanfalls durch rTMS, wobei bisher nur zwölf solcher Fälle berichtet wurden. 1998 wurde von Wassermann ein Sicherheitsleitfaden für die Anwendung und Durchführung von rTMS veröffentlicht (30).

MKT

Indikation und Kontraindikation

Eine Weiterentwicklung aus der TMS ist die Magnetkrampftherapie (MKT). Die MKT wird derzeit ausschließlich in klinischen Studien angewendet und dies bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen (TRD) bei unipolaren und bipolaren Störungen (► Tab. 2). Die Grundidee hinter der Entwicklung der MKT ist die Hypothese, dass durch ein lokales, exakt kontrollierbares Auslösen des generalisierten Krampfes kognitive Nebenwirkungen – wie sie bei der EKT häufig vorkommen – vermieden werden könnten.

Die MKT wird derzeit ausschließlich in klinischen Studien angewendet und dies bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen.

Ausschlusskriterien betreffen insbesondere das Narkoserisiko, zusätzlich noch Metallteile im Kopf (► Tab. 2). Die Frequenz der Behandlungen liegt bei zwei bis drei pro Woche und im Mittel acht bis zwölf pro Patient in einer Behandlungsserie.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt und Gegenstand intensiver Forschung. 2000 wurde erstmals, an der Universitätsklinik Bern in der Schweiz, ein Krampfanfall bei einem an Depression erkrankten Patienten mit rTMS ausgelöst (31). Später konnte in einer Studie mit zehn Patienten ein im Vergleich zur EKT besseres Nebenwirkungsprofil im kognitiven Bereich festgestellt werden, was in weiteren Studien bestätigt wurde (32–35).

Weitere Einzelfallberichte wurden publiziert, bei denen gute antidepressive Effekte von MKT festgestellt wurden (33, 36). Die Patienten sind nach der MKT deutlich schneller orientiert und wach im Vergleich zur EKT (32, 37). Zwei Studien, in denen je zehn Patienten mit MKT und EKT behandelt wurden, fanden einen vergleichbaren antidepressiven Effekt in beiden Gruppen (32, 38).

Technik

Der Ablauf ist analog zur EKT. Es werden generalisierte Krampfanfälle in intravenöser Kurzzeitnarkose, Muskelrelaxation und Präoxygenierung ausgelöst (31). Benutzt wird ein Prototyp, weiterentwickelt aus TMS-Geräten. Der Stimulationsort war im Vertexbereich. Es wurde bilateral stimuliert. Die Narkose dient ausschließlich der Abschirmung vor einer Wahrnehmung der Muskelrelaxation. Durch den Einsatz von Muskelrelaxanzien wird das Verletzungsrisiko durch den ausgelösten Anfall auf das (sehr geringe) Risiko von Zahnschäden reduziert. Die MKT an sich ist weder schmerzhaft noch unangenehm. Typische Stimulationsparameter sind: Frequenz 100 Hz, Pulsrate 100 bis 600, Amplitude 100%, Stimulationsdauer eine bis sechs Sekunden (32).

Nebenwirkungen

Es können Kopfschmerzen und Übelkeit auftreten, die symptomatisch gut behandelt werden können.

VNS

Indikation und Kontraindikation

2005 wurde die Vagusnervstimulation (VNS) von der FDA zur Therapie behandlungsrefraktärer oder rezidivierender Depressionen bei uni- und bipolaren Störungen anerkannt (► Tab. 2). Voraussetzung sind mindestens vier verschiedene vorangegangene antidepressive Behandlungsversuche. In der Europäischen Union ist VNS in psychiatrischen Indikationen zur Behandlung von chronischen oder rezidivierenden behandlungsrefraktären Depressionen oder bei Pa-

tienten zugelassen, die medikamentöse Behandlungen nicht tolerieren. VNS wird bei psychiatrischen Indikationen in Deutschland nur in Einzelfällen eingesetzt. Zu den Kontraindikationen zählen die beidseitige oder linksseitige Vagotomie und die Stimmbandlähmung (► Tab. 2).

Wirkmechanismus

Der antidepressive Wirkmechanismus ist nicht im Detail bekannt. Der Vagusnerv hat im Halsbereich einen Anteil von 80% an afferenten Fasern. Durch polysynaptische Verbindungen können über diese Nervenfasern verschiedene kortikale und subkortikale Areale beeinflusst werden, die bei der Affektregulation eine wichtige Rolle spielen (39–41). VNS könnte insbesondere auch gaba-, dopamin- und noradrenerge Neurotransmittersysteme beeinflussen. Erste Daten zur VNS zeigen eine Wirksamkeit bei Depressionen mit mittelgradiger Therapieresistenz mit einer besseren Respon nach einem Jahr als nach drei Monaten (42). Eine offene europäische Studie zeigt eine Ansprechrates von 53% und eine Remissionsrate von 33% nach einem Jahr (43).

Technik

Die VNS ist ein invasives Verfahren, bei dem zwei helikoidale Elektroden den linken Vagusnerv im Halsbereich stimulieren.

VNS wird bei psychiatrischen Indikationen in Deutschland nur in Einzelfällen eingesetzt.

Die Elektroden sind durch ein Kabel mit einem Stimulator verbunden, der subklavikulär in der Brustwand implantiert ist. Typische Stimulationsparameter sind eine Stromstärke von 0,25 bis 3,5 mA, eine Frequenz von 20 bis 30 Hz, eine Pulsweite von 250 bis 500 ms und eine Stimulation von 30 Sekunden alle drei bis fünf Minuten.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen im Bereich der Narben nach der

Operation, Infektionen = 3%, selten Stimmbandlähmung. Stimulationsbedingte Nebenwirkungen sind Heiserkeit und eine Veränderung der Stimme (55%), Husten (26%), Schmerzen (20%) und Atemprobleme (10%), die typischerweise während Stimulation auftreten, im Verlauf aber an Intensität verlieren und abhängig von den Stimulationsparametern sind. Hypomanien treten in 1 bis 3% der Fälle auf und dann eher bei Patienten mit bipolaren Störungen (44).

THS

Indikation und Kontraindikation

Die tiefe Hirnstimulation (THS) wird seit Anfang der 1990er-Jahre mit großem Erfolg zur Behandlung verschiedener neurologischer Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson, Tremor und Dystonien eingesetzt und hat die Behandlung dieser Erkrankungen bereits heute revolutioniert und wird breit klinisch angewendet (45). Eine weitere Indikation ist der Cluster-Kopfschmerz. In psychiatrischer Indikation wird die THS in klinischen Studien bei extremen Formen von therapieresistenten, chronischen Erkrankungen wie bei Depressionen und Zwangsstörungen eingesetzt (► Tab. 2). Weitere Überlegungen des Einsatzes der THS in der Psychiatrie betreffen z. B. die Alkoholabhängigkeit und die Schizophrenie. Ein Expertenteam aus Psychiatern für therapieresistente psychiatrische Störungen und erfahrene stereotaktische Neurochirurgen sollte unter strenger Wahrung ethischer Gesichtspunkte die Indikation zur tiefen Hirnstimulation stellen (46). Kontraindikationen sind die Demenz und eine schwere körperliche Erkrankung. Es ist notwendig, die Indikation zur THS und vorhandene Kontraindikationen im individuellen Fall abzuwägen.

Wirkmechanismus

Grundprinzip der Behandlung ist die Beeinflussung oder Modulation der krankhaft veränderten Aktivität dieses umschriebenen Hirnareals durch hochfrequente elektrische Impulse mit veränderbarer Frequenz, Polarität, Amplitude und Pulsweite. Unter Neuromodulation versteht man die Beeinflussung

einer durch Krankheit veränderten Aktivität von Nervenzellverbänden und neuronalen Netzwerken durch technische Stimulationsysteme mit dem Ziel einer therapeutischen Wirkung. Der Wirkmechanismus ist unbekannt. Eine Hypothese ist, dass chronische hochfrequente Stimulation mit 130 bis 185 Hz spannungsabhängige neuronale Ionenkanäle inaktiviert und somit die neuronale Transmission beeinflusst. Dies führt zu einer „funktionellen Läsion“, analog zum Effekt von ablativen Eingriffen. Die THS kann daher als weiterentwickelte und reversible Alternative zu ablativen neurochirurgischen Interventionen angesehen werden (47).

Technik

Es werden dünne Elektroden in einer stereotaktischen Operation in genau definierten Regionen des Gehirns implantiert, von denen bekannt ist, dass ihre krankhaft veränderte Nervenzellaktivität gewissen klinischen Symptomen zugrunde liegt. Die Elektroden sind subkutan mit einem Pulsgenerator verbunden, der subklavikulär in die Brustwand oder abdominal implantiert ist und transkutan programmiert werden kann. Bei psychiatrischen Indikationen wird kontinuierlich stimuliert mit Frequenzen von etwa 100 Hz, Pulsbreiten von etwa 90 Mikrosekunden und einer Spannung von einigen Volt. Die Elektroden können jederzeit reversibel wieder entfernt werden.

In psychiatrischer Indikation wird die THS in klinischen Studien bei extremen Formen von therapieresistenten, chronischen Erkrankungen wie bei Depressionen und Zwangsstörungen eingesetzt.

Die folgenden Zielorte sind Gegenstand der Forschung bei therapieresistenten Depressionen: Capsula interna, subgenualer zingulärer Kortex (Brodmann-Areal Cg25) und Nucleus accumbens. Der vordere Teil der Capsula interna wurde aufgrund historischer Läsionsstudien und der Auswirkungen auf die Stimmung bei Zwangsstörungen gewählt und in einer Studie eine 40% Responstrate sechs Monate nach Implantation beobachtet (48). Voruntersuchungen haben gezeigt, dass das Brodmann-Areal Cg 25 bei behandlungsresistenter Depression überaktiv ist und dass der

klinische Effekt von Pharmako- und Psychotherapie mit der Abnahme der metabolischen Aktivität in diesem Bereich korrelieren. Weiterhin zeigten die Untersuchungen seine besondere Rolle bei der Modulation von Depressionsnetzwerken, speziell negativer Stimmungszustände und die Responstrate der TRD betrug 60% sechs Monate nach Implantation (49–51). Der Nucleus accumbens als zentrale Struktur des Belohnungssystems ist bei depressiven Patienten dysfunktional und könnte für die Anhedonie verantwortlich sein; hier zeigt sich eine Responstrate der Depression von 50% (52, 53). Die Tatsache, dass anhaltende antidepressive Effekte an diesen Zielpunkten gezeigt werden konnten, macht die THS zu einer viel versprechenden Behandlungsmöglichkeit für die therapieresistente Depression (54). Das Ziel der THS bei Zwangsstörungen ist es, hyperaktive dopaminerge neuronale Regelkreise zu beeinflussen, indem im vorderen Schenkel der inneren Kapsel stimuliert wird. Fallstudien berichten von positiven klinischen Effekten bei der Stimulation des Nucleus subthalamicus, Nucleus caudatus und des Nucleus accumbens.

Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von Krampfanfällen beträgt etwa 1 bis 3%, die für Blutungen 0,2 bis 5% und 2 bis 25% für Infektionen. Der größte Teil der Infektionen ist oberflächlich und bezieht sich auf die Gewebetasche, in der der Stimulator liegt. Nebenwirkungen der Stimulation können sein: Parästhesien, Muskelkontraktionen, Dysarthrie, Diplopie, autonome Dysfunktion, Verschlechterung von Angst, Agitation, Hypomanie (46).

Weitere Hirnstimulationsmethoden

Die weiteren Hirnstimulationsmethoden, die auch Gegenstand der derzeitigen Forschung für neuropsychiatrische Störungen sind, sind jedoch noch in recht jungen Entwicklungsstadien, sodass ihre Effektivität und Sicherheit zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden kann.

Extradurale kortikale Stimulation

Die extradurale kortikale Stimulation (ePCS) ist eine invasive Methode, bei der Elektroden unter dem Schädelknochen außerhalb der Dura implantiert werden. Eine Studie bei depressiven Patienten mit intermittierender und eine mit hochfrequenter Stimulation (55) wurden durchgeführt.

Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein sehr altes Verfahren, das derzeit in der Forschung eine Renaissance erfährt. Bei der tDCS werden zwei Elektroden an der

Fazit

Die EKT ist unbestritten das potenteste antidepressive Behandlungsverfahren. Keines der neuen Hirnstimulationsmethoden ist derzeit in psychiatrischer Indikation die Therapie der ersten Wahl. Die rTMS hat eine antidepressive Wirkung, wobei deren klinische Bedeutung noch unklar ist. Die MKT ist bezüglich der EKT laut ersten Studienergebnissen in ihrer antidepressiven Wirksamkeit vergleichbar. Sie ist gut verträglich mit dem Vorteil des besseren, insbesondere kognitiven, Nebenwirkungsprofils im Vergleich zur EKT. In Deutschland ist man gegenüber der Anwendung der EKT eher zurückhaltend, vielleicht könnte sich das mit der MKT ändern. Die VNS und die THS sind invasive Methoden. Die VNS scheint einen antidepressiven Effekt im Langzeitverlauf zu haben. Die ersten Ergebnisse der THS-Studien zeigen eine antidepressive Wirkung bei schwersten, therapieresistenten depressiven Störungen. Vor allem die THS muss mit allergrößter Sorgfalt durchgeführt werden, da ein potenziell schweres Nebenwirkungsprofil wie Hirnblutungen besteht. Die klinische Wirksamkeit und die Wirkmechanismen der neuen Hirnstimulationsmethoden müssen weiter untersucht werden und sollten Gegenstand der Forschung bleiben. Die vorliegenden Resultate sind jedoch ermutigend und eröffnen neue Perspektiven bei der Behandlung von ansonsten therapieresistenten, chronisch verlaufenden psychiatrischen Erkrankungen.

Stirn angebracht. Der Gleichstrom fließt zwischen Anode und Kathode mit gewöhnlich = 1 mA. In Studien wird ein Effekt auf das Gehirn in dem Sinne gezeigt, dass tDCS kortikale Erregbarkeit fördert (56) und die Kognition bei Gesunden verbessert (57). Nebenwirkungen wie Hauterwärmung oder Schwindel hängen von der Platzierung der Elektroden ab.

Kraniale Elektrostimulation

Die kraniale Elektrostimulation (CES) wird seit Jahrzehnten in den Vereinigten Staaten zur Behandlung von Angst, Depression und Insomnie angewandt. Das Verfahren wurde 1979 von der FDA zugelassen, allerdings galten damals andere Zulassungsbedingungen, die nicht mit den heutigen Anforderungen vergleichbar sind. Die Elektroden werden an den Ohrklappen angebracht. Der Gleichstrom fließt mit einer niedrigen Amplitude, transkutan, bidirektional mit einer Frequenz von 0,5 Hz und 10 bis 500 mA. Eine Sitzung kann zwischen 20 und 60 Minuten dauern. Als Nebenwirkungen wurden milder Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hautirritationen und Angst angegeben, die dosisabhängig sind. Bisher sind verschiedene Studien mit geringer Probandenanzahl veröffentlicht (58).

Literatur

1. Cerletti U, Bini EL. Un nuevo metodo di shockterapia „L' Elettroshock“. Bollettino Accademia Medica Roma 1938; 64: 136–138.
2. Baghai T et al. (eds.). Elektrokonvulsionstherapie: Klinische und wissenschaftliche Aspekte. Wien: Springer 2004.
3. Tölle R. Nicht die Elektrokrampftherapie, sondern ihre Gegner stehen in der Kritik. Nervenarzt. 2008; 79: 1310–1312.
4. Fink M, Taylor MA. Electroconvulsive therapy: evidence and challenges. JAMA 2007; 298: 330–332.
5. Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. N Engl J Med 2008; 357: 1939–1945.
6. Petrides G et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. J ECT 2001; 17: 244–253.
7. Sackeim HA et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1299–1307.
8. Weiner RD (ed.). The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A task force report of the American

- Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association 2001.
9. Spellman T et al. Differential effects of high-dose magnetic seizure therapy and electroconvulsive shock on cognitive function. *Biological Psychiatry* 2008; 63(2): 1163–1170.
 10. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808.
 11. Folkerts H et al. Bekanntmachungen: Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100: A- 504.
 12. Bschor T, Adli M. Therapie depressiver Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105: 782–792.
 13. Henn FA, Vollmayr B, Sartorius A. Mechanisms of depression: the role of neurogenesis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2004; 1: 407–411.
 14. Bourgon LN, Kellner CH. Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT* 2000; 16: 19–31.
 15. Eschweiler GW, Rapp AM. Aktuelles zur Elektrokrampftherapie bei schweren depressiven Störungen. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 1049–1054.
 16. Sartorius A, Henn FA. Erhaltungselektrokrampftherapie bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 2005; 76: 1363–1369.
 17. McCall WV et al. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 438–444.
 18. Sackeim HA et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 425–434.
 19. Squire LR, Slater PC, Miller PL. Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy. Long-term follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 89–95.
 20. Sackeim HA et al. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 244–254.
 21. Devanand DP et al. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 1994; 151(7): 957–70.
 22. Angst J et al. ECT-Induced and Drug-Induced Hypomania. *Convuls Ther* 1992; 8(3): 179–85.
 23. Devanand D et al. The development of mania and organic euphoria during ECT. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(2): 69–71.
 24. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(7): 559–67.
 25. Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(2): 201–5.
 26. Schulze-Rauschenbach SC et al. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 410–6.
 27. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(12): 1870–6.
 28. Martin JL et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2): CD003493.
 29. 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): 1208–16.
 30. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108(1): 1–16.
 31. Lisanby SH et al. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(3): 303–5.
 32. Kayser S et al. Effects of Magnetic Seizure Therapy and Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression. Eingereicht.
 33. Kosel M et al. Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(11): 2045–8.
 34. Lisanby SH et al. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2008; 28(10): 1852–65.
 35. Moscrip TD et al. Randomized controlled trial of the cognitive side-effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9(1): 1–11.
 36. Kayser S et al. Magnetic seizure therapy of treatment-resistant depression in a patient with bipolar disorder. *J ECT* 2009; 25(2): 137–40.
 37. Kirov G et al. Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 193(2): 152–5.
 38. White PF et al. Anesthetic considerations for magnetic seizure therapy: a novel therapy for severe depression. *Anesth Analg* 2006; 103(1): 76–80.
 39. George MS et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 287–95.
 40. Kosel M, Schlaepfer TE. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. *J ECT* 2002; 18(4): 189–92.
 41. Nemeroff CB et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(7): 1345–55.
 42. Nahas Z et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(9): 1097–104.
 43. Schlaepfer TE et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med* 2008; 38(5): 651–61.
 44. Frick C et al. Incident mania during therapy with vagus nerve stimulation. *J ECT* 2005; 21(3): 197.
 45. Deuschl G et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9): 896–908.
 46. Synofzik M, Schlaepfer TE. Stimulating personality: ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes. *Bio-technol J* 2008; 3(12): 1511–20.
 47. Schlaepfer TE, Lieb K. Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 2005; 366(9495): 1420–1422.
 48. Malone DA et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(4): 267–75.
 49. Lozano AM et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64(6): 461–7.
 50. Mayberg HS et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–660.
 51. McNeely HE et al. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *J Nerv Ment Dis* 2008; 196(5): 405–10.
 52. Bewernick B et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2009; Nov. 13.
 53. Cohen MX et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(2): 368–77.
 54. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for psychiatric disorders – state of the art. Wien: Springer 2008.
 55. Dougherty DD, Thase ME. Feasibility Study of an Implantable Cortical Stimulation System for Patients with Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63(67): 930.
 56. Boros K et al. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 2008; 27(5): 1292–300.
 57. Boggio PS et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4): 444–7.
 58. Klawansky S et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of cranial electrostimulation. Efficacy in treating selected psychological and physiological conditions. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183(7): 478–84.