

Der Nervenarzt

Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde,
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für C. Plewnia

Ein Service von Springer Medizin

Nervenarzt 2012 · 83:1006–1012 · DOI 10.1007/s00115-012-3573-y

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

C. Plewnia · F. Padberg

Transkranielle und invasive Hirnstimulationsverfahren bei Depression

Transkranielle und invasive Hirnstimulationsverfahren bei Depression

Depressionen sind oft chronisch-rezidivierende, häufig schwere und potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen, von denen bis zu 20% der Menschen im Laufe ihres Lebens betroffen sind [1]. Sie sind weltweit eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität [2]. Obwohl mit psychotherapeutischer und pharmakologischer Behandlung effektive antidepressive Therapiemethoden zur Verfügung stehen, bleiben nicht ausreichendes Ansprechen und chronische Verläufe ein zentrales Problem. Auf Grundlage des wachsenden Wissens um die funktionelle Neuroanatomie depressiver Störungen können transkranielle und intrakranielle Hirnstimulationsverfahren die Möglichkeiten antidepressiver Therapie neben psycho- und pharmakotherapeutischen Verfahren als 3. Säule der Behandlung erweitern.

Hirnstimulationsverfahren stellen ein Spektrum von Behandlungsansätzen dar, welches die gegenwärtigen Therapieoptionen bei depressiven Störungen wesentlich ergänzen könnte (▣ Abb. 1). Die Methoden umfassen konvulsive Verfahren wie die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) und Magnetkonvulsionstherapie (MKT), nichtinvasive, transkranielle Verfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) sowie invasive Techniken, wie die tiefe Hirnstimulation (THS), die Vagusnervstimula-

tion (VNS) und die epidurale kortikale Stimulation (ECS).

Die Anwendung moderner Hirnstimulationsverfahren zur Erforschung und Behandlung depressiver Störungen basiert im Wesentlichen auf aktuellen Forschungsergebnissen zur Pathophysiologie affektiver Störungen. Mithilfe bildgebender Verfahren, z. B. funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und Positronenemissionstomographie (PET) konnten Veränderungen auf funktionell-neuroanatomischer Ebene bei Patienten mit Depressionen im Vergleich zu Gesunden und deren Normalisierung nach erfolgreicher Behandlung gezeigt werden. Insbesondere finden sich bei affektiven Störungen Dysregulationen im Bereich des präfrontalen Kortex, des vorderen, subgenualen Gyrus cinguli und der Amygdala [3]. Die Normalisierung dieser Dysregulation ist das Ziel der unterschiedlichen trans- und intrakraniellen Hirnstimulationsverfahren. So kann z. B. die Modulation präfrontaler Aktivität mittels transkranieller Magnet- bzw. Gleichstromstimulation depressive Symptome reduzieren [4].

Weitere Wirkmechanismen antidepressiver Hirnstimulationsverfahren wie z. B. die Normalisierung pathologischer Oszillationen bzw. die Verstärkung unzureichender Transmitteraktivität kommen als alternative und weitere Wirkmechanismen infrage.

Im Folgenden sollen die verschiedenen Verfahren und ihre klinische Bedeutung dargestellt werden (▣ Tab. 1).

Transkranielle Hirnstimulationsverfahren

Elektrokonvulsionstherapie

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist das am längsten in der klinischen Routine angewandte Hirnstimulationsverfahren zur Behandlung therapieresistenter Depression. Unter Vollnarkose und Muskelrelaxation wird ein generalisierender, sich selbst limitierender Krampfanfall ausgelöst, welcher vermutlich die therapeutische Wirkung vermittelt. Pro Behandlungsserie werden 2- bis 3-mal wöchentlich insgesamt 6 bis 12 Behandlungen durchgeführt. Obwohl die Wirkmechanismen im Einzelnen unklar sind und eine topographisch unspezifische Stimulation (Stromdurchflutung einer oder beider Hirnhemisphären) zur Induktion des generalisierten Krampfanfalles verwendet wird, ist die Wirksamkeit dieses Verfahrens eingehend untersucht und unbestritten [5].

▣ Mit einer Remissionsrate von etwa 75% ist die EKT die effektivste Therapiemethode der Depression [6].

Trotzdem schränken das etwas grob anmutende Verfahren, Unklarheiten bezüglich der Wirkweise und die nicht seltene retrograde Amnesie für die Zeit um und kurz vor der Behandlung die Akzeptanz bei Patienten, Angehörigen und teilweise auch Ärzten ein. Die Entwicklung fokalerer, neurophysiologisch begründeter und nebenwirkungärmerer Verfahren ist des-

halb das Ziel einer großen Zahl von aktuellen Untersuchungen zu neuen Hirnstimulationsverfahren.

Transkranielle Magnetstimulation

Die breiteste Anwendung der nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren findet derzeit zweifellos die transkranielle Magnetstimulation (TMS). Die Möglichkeit der fokalen Messung und Modulation kortikaler Aktivität macht dieses Verfahren zu einem hervorragenden Werkzeug der grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Forschung in der Psychiatrie. Mittels einer an die Kopfoberfläche angelegten Spule wird ein Magnetimpuls erzeugt, mit dem eine Depolarisation kortikaler Neurone induziert wird. Zur Modulation kortikaler Aktivität wird die repetitive TMS (rTMS) mit 1000 bis 3000 Impulsen in 20- bis 30-minütigen Stimulationssitzungen täglich appliziert. Ein Behandlungszyklus findet in der Regel mit 5 Stimulationssitzungen pro Woche über 3 bis 6 Wochen statt. Hochfrequente rTMS (5–20 Hz) kann dabei eine Steigerung, niederfrequente rTMS (1 Hz) eine Reduktion kortikaler Aktivität bewirken. Durch gezielte Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) wird die lokale Hirnaktivität und Konnektivität in Richtung einer Normalisierung der pathologischen Befunde bei Depressionen beeinflusst.

» Die gute Verträglichkeit der antidepressiven rTMS ist unumstritten

In den letzten 15 Jahren wurden über 50 placebokontrollierte Studien, zumeist bei unipolaren Depressionen, veröffentlicht. Metaanalysen dieser Arbeiten ergaben eine signifikante Wirksamkeit mittlerer Effektstärke [7, 8], deren klinische Relevanz jedoch noch nicht eindeutig belegt ist. Zumeist wurde eine rTMS mit 5–20 Hz Frequenz zur aktivierenden Stimulation des linken DLPFC eingesetzt, alternativ auch eine niederfrequente rTMS (1 Hz des rechten DLPFC) untersucht. Zwei große randomisierte Multicenterstudien [9, 10], in denen eine 10 Hz-rTMS des linken DLPFC als

Nervenarzt 2012 · 83:1006–1012 DOI 10.1007/s00115-012-3573-y
© Springer-Verlag 2012

C. Plewnia · F. Padberg

Transkranielle und invasive Hirnstimulationsverfahren bei Depression

Zusammenfassung

Aufgrund des erheblichen Anteils depressiver Patienten, der nicht ausreichend auf pharmakologische und psychotherapeutische Maßnahmen reagiert, besteht starkes Interesse an neuen Behandlungsstrategien. Aktuell steht ein ganzes Spektrum von Hirnstimulationsverfahren zur Verfügung, die für die antidepressive Behandlung infrage kommen. Darunter sind konvulsive und nichtkonvulsive transkranielle (Elektrokonvulsionstherapie [EKT], Magnetkonvulsionstherapie [MKT], transkranielle Magnetstimulation [TMS], transkranielle Gleichstromstimulation [tDCS]) sowie invasive Verfahren (tiefe Hirnstimulation [THS], Vagusnervstimulation [VNS], epidurale kortikale Stimulation [ECS]). Jede Methode repräsentiert einen spezifischen Ansatz zur Modulation depressionsassoziiert

ter neuronaler Aktivität. Die EKT hat sich seit langem als bislang effektivstes Verfahren bewährt. Die Behandlung mit TMS erreicht das höchste Evidenzniveau unter den neuen antidepressiven Hirnstimulationsverfahren und wird bereits klinisch eingesetzt. Aufgrund des rasant wachsenden Wissens zur Pathophysiologie depressiver Störungen werden Hirnstimulationsverfahren mit hoher Wahrscheinlichkeit das Spektrum antidepressiver Therapiemethoden in naher Zukunft wesentlich erweitern.

Schlüsselwörter

Hirnstimulation · Depression · Affektive Störungen · Therapie · Therapieresistente Depression

Transcranial and invasive brain stimulation for depression

Summary

Considering the substantial proportion of depressed patients which does not sufficiently benefit from antidepressant pharmacotherapy or psychotherapy, there is increasing interest in non-pharmacological antidepressant strategies. Thus, a whole array of stimulation approaches has been developed as potential new antidepressant interventions. These methods include transcranial convulsive and non-convulsive approaches, e.g. electroconvulsive therapy (ECT), magnetic seizure therapy (MST), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) as well as invasive techniques, e.g. deep brain stimulation (DBS), vagus nerve stimulation (VNS) and epidural cortical stimulation (ECS). Each method represents a spe-

cific therapeutic approach with distinct targets within neural networks involved in the pathophysiology of depression. The ECT procedure is an established treatment with the highest efficacy of all antidepressant interventions and TMS reaches the highest level of evidence among the novel neurostimulation approaches and may be clinically used. However, the field yields a promising rapid development which may substantially enrich the armamentarium of antidepressant interventions in the near future.

Keywords

Brain stimulation · Depression · Mood disorders · Therapy · Treatment-resistant depression

Monotherapie eingesetzt wurde, bestätigten die Ergebnisse der vorausgegangenen Studien. Die Überlegenheit einer primären Kombination von rTMS und einem antidepressiven Medikament im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie konnte jedoch in einer dritten Multicenterstudie nicht nachgewiesen werden [11]. Die Datenlage führte 2008 zur Zulassung der rTMS durch die US-amerikanische Food and Drug Administra-

tion (FDA) zur Behandlung von depressiven Episoden, die eine primäre Nonresponse auf ein antidepressives Medikament gezeigt hatten. Die gute Verträglichkeit und hohe Sicherheit der antidepressiven rTMS ist bei Berücksichtigung der Sicherheitsrichtlinien unumstritten [12]. Eine Anwendung bei sehr schweren oder psychotischen Depressionen ist aber nicht zu empfehlen [7].

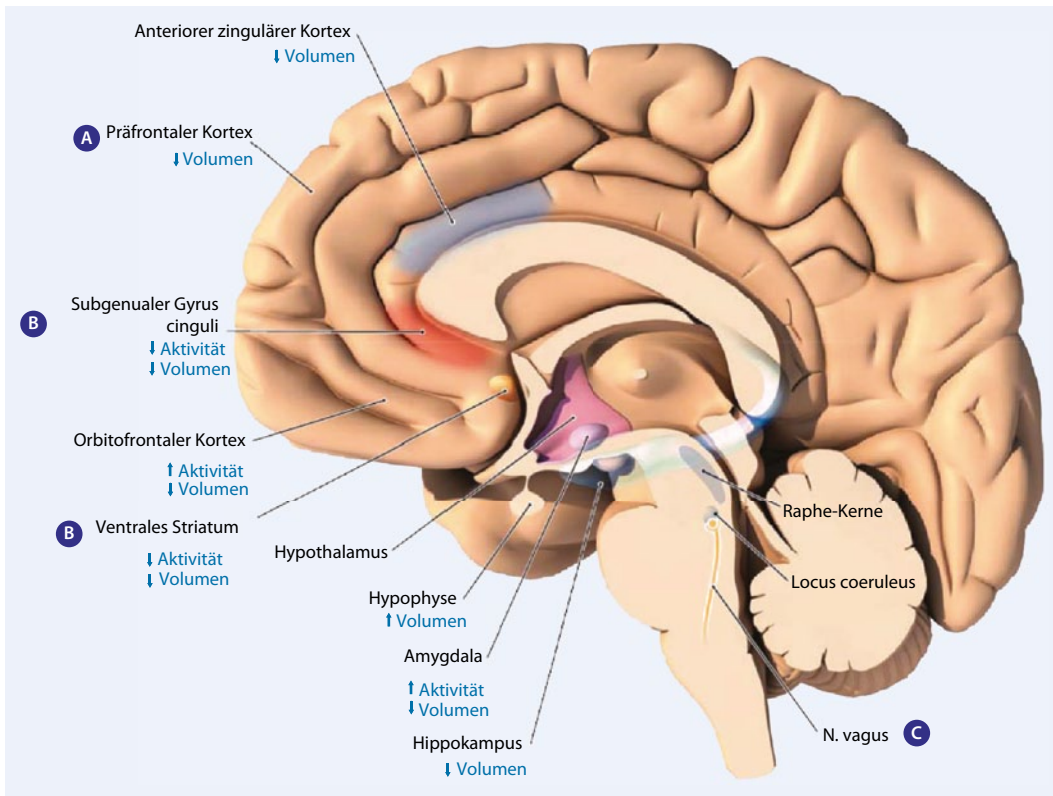


Abb. 1 ▲ Strukturelle und funktionelle Befunde bei Depressionen und Zielregionen für Hirnstimulationsverfahren. **A** Transkranielle Magnetstimulation, transkranielle Gleichstromstimulation und epidurale kortikale Stimulation – Zielregionen sind verschiedene Bereiche des präfrontalen Kortex, v. a. der dorsolaterale präfrontale Kortex. **B** Tiefe Hirnstimulation: Zielregionen sind der subgenuale Gyrus cinguli, das ventrale Striatum (N. accumbens), der vordere Schenkel der inneren Kapsel (nicht gezeigt), das mediale Vorderhirnbündel (nicht gezeigt) und die laterale Habenula (nicht gezeigt). **C** Vagusnervstimulation (VNS): Stimulationsorte sind der linke N. vagus im Halsbereich bzw. der Ramus auricularis nervi vagi im Ohr (transkutane VNS). Die konvulsiven Verfahren sind hier nicht einbezogen, da keine einzelnen Zielregionen benannt werden können. (Übersetzt mit freundl. Genehmigung der Canadian Medical Association [CMA, Copyright], mod. nach [31]. Die begrenzte Genehmigung zur Übersetzung ist nicht übertragbar. Die CMA und die Autoren der Originalarbeit übernehmen für die Übersetzung keine Verantwortung)

Mittlerweile gibt es eine ganze Reihe methodischer Weiterentwicklungen der rTMS:

- Die *Theta-Burst-Stimulation* leitet sich aus elektrischen Stimulationsprotokollen zur Induktion von Langzeitpotenzierung (LTP) in der neurophysiologischen Grundlagenforschung ab und wirkt über eine hochfrequente Stimulation (50 Hz), die in Gruppen zu 3 Stimuli alle 200 ms appliziert wird [13]. Sie wurde bei Depressionen bereits in Pilotuntersuchungen mit Erfolg eingesetzt [14]. Die gezieltere Stimulation auf der Basis der individuellen Neuroanatomie (sog. Neuronavigation) führte in ersten Vergleichsstudien zu einer verbesserten antidepressiven Wirksamkeit [15].
- Eine weitere Entwicklung ist die Stimulation tiefer und/oder subkortikal

liegender Regionen mittels der sog. *H-Spule* („deep rTMS“), einer speziellen Spulenkonstruktion, bei der das entstehende Magnetfeld einen geringeren Gradienten mit zunehmendem Abstand von der Spule zeigt, sodass größere Bereiche des präfrontalen Kortex stimuliert werden und die Stimulation auch subkortikale Regionen erreicht [16].

Transkranielle Gleichstromstimulation

Schon in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts konnten Effekte von schwachem Gleichstrom auf neuronale Aktivität und kognitive Leistungen nachgewiesen werden [17]. Erst die Möglichkeit der genauen Messung kortikaler Erregbarkeit durch TMS mittels motorisch evozier-

ter Potenziale erlaubte jedoch den Nachweis der polaritätsspezifischen Modulation kortikaler Aktivität durch die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Bei diesem einfach zu handhabenden Verfahren wird ein schwacher Gleichstrom (meist 1–2 mA) zwischen zwei an der Schädelkalotte befestigten Elektroden appliziert. Unter der anodalen Stimulations Elektrode wird die kortikale Exzitabilität erhöht, unter der kathodalen vermindert [18]. Bei ausreichender, mindestens mehrminütiger Stimulationsdauer halten diese Veränderungen in Abhängigkeit von Stimulationsintensität und -dauer über die Stromapplikation hinaus an. Aus diesen Befunden ergaben sich bald vielfältige Anwendungen zur Untersuchung der Neurophysiologie von Motorik, kognitiven und emotionalen Prozessen [19]. Eine anodale tDCS des linken

Infobox Internetlink und Kontaktadresse

Deutsche Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie e. V. (DGHP), Nußbaumstr. 7, 80336 München
<http://www.dghp-online.de>

DLPFC zeigte einen positiven Effekt auf Arbeitsgedächtnisleistungen und führte zu einer Modulation von Ruhenetzwerken im fMRT [20]. Mittlerweile liegen mehrere kleine kontrollierte Studien zur Anwendung der tDCS des linken DLPFC bei Depressionen mit vielversprechenden, aber noch unterschiedlichen Ergebnissen vor [21, 22], sodass hier größere kontrollierte Studien folgen sollten.

Magnetkonvulsionstherapie

Die Magnetkonvulsionstherapie (MKT) stellt die Weiterentwicklung der rTMS zu einem konvulsiven Verfahren dar. Bei der MKT werden wie bei der EKT in Vollnarkose und unter Muskelrelaxation thera-

peutisch sekundär generalisierte Krampfanfälle ausgelöst [23]. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus ähnlich wie der der EKT ist, jedoch kognitive Nebenwirkungen aufgrund des Stimulationsmodus vermieden werden [24]. Erste klinische Daten weisen auf ein im Vergleich zur EKT günstigeres Nebenwirkungsprofil bei ähnlich hoher Wirksamkeit hin [25]. Größere kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit stehen noch aus, sodass die klinische Bedeutung dieses Verfahrens noch nicht beurteilt werden kann.

Invasive Hirnstimulationsverfahren

Tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation (THS) zielt auf eine Modulation pathologischer Aktivität in tieferen Hirnstrukturen z. B. im subgenualen Gyrus cinguli [26] oder im Nucleus accumbens [27]. Diese Netzwerke des Vorderhirns stehen unter dem Ein-

fluss monoaminerger Projektionen des Mittelhirns und des Hirnstamms (dopaminerg aus dem ventralen Tegmentum, serotonerg aus dem dorsalen Raphekern im periaquäduktalen Grau und noradrenerg aus dem Locus coeruleus) und stellen ein komplexes Regelwerk dar, welches nicht auf einfache, modulare Funktionen einzelner Hirnbereiche reduziert werden kann. Bei der THS werden durch eine stereotaktische Operation zumeist bilaterale Stimulationselektroden in das entsprechende Zielareal eingebracht und so die Voraussetzung für eine kontinuierliche Behandlung mit hochfrequenter elektrischer Stimulation geschaffen. Als Wirkmechanismen werden eine Unterbrechung dysfunktionaler bzw. oszillatorischer Aktivität sowie eine transsynaptische Aktivierung hypoaktiver Hirnareale diskutiert. Erste klinische Studien lassen auf eine hohe und anhaltende Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit bei schweren und ansonsten therapieresistenten Depressionen schließen [26, 27]. Zur Feststellung des optimalen Stimulations-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Synopsis antidepressiver Hirnstimulationsverfahren

Method	Verfahren	Stimulationsort	Wirkmechanismus	Evidenzlage bei Depressionen
Repetitive transkraniale Magnetstimulation	Fokale kortikale Stimulation durch elektromagnetische Induktion	Dorsolateraler präfrontaler Kortex	Modulation von – kortikaler Erregbarkeit – Neurotransmitteraktivität – oszillatorischer Aktivität	Unipolare Depression (Monotherapie) – 2 positive multizentrische RCT Unipolare Depression (add-on) – zahlreiche positive kleinere RCT Unipolare Depression (primäre Kombination mit AD) – eine negative multizentrische RCT Bipolare Depression (add-on) – wenige RCT mit gemischten Ergebnissen Komorbide Depression – wenige RCT mit gemischten Ergebnissen Langzeitbehandlung (Erhaltungstherapie >2 Monate) – wenige offene Studien
Transkraniale Gleichstromstimulation	Applikation eines schwachen Gleichstroms durch Elektroden an der Schädeloberfläche	Dorsolateraler präfrontaler Kortex	Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotenzials	Unipolare Depression (add-on) – wenige kleinere RCT mit gemischten Ergebnissen
Elektrokonvulsions-therapie	Induktion eines Krampfanfalls durch elektrische Stimulation in Vollnarkose	Bitemporal, unilaterale rechts, bifrontal	Modulation von Neurotransmitterkonzentrationen, Rezeptordichte, Neurotrophinen, Neuropeptiden und Hormonen	Uni- und bipolare Depression (add-on oder Monotherapie) – Evidenz unstrittig, kaum RCT, aber eindeutige klinische Erfahrungen über Jahrzehnte
Magnetkonvulsions-therapie	Induktion eines Krampfanfalls durch Magnetstimulation in Vollnarkose	Frontaler Kortex	Wahrscheinlich wie bei EKT	Unipolare Depression – offene Studien und eine EKT-MKT-Vergleichsstudie (vergleichbare Wirksamkeit)
Vagusnervstimulation	Kontinuierliche elektrische Stimulation des N. vagus	Linker N. vagus im Halsbereich	Stimulation des noradrenergen Locus coeruleus über afferente Projektionen des N. vagus	Uni- und bipolare Depression – 1 negative multizentrische RCT zur Akutbehandlung (n=235) Uni- und bipolare Depression – Ergebnisse aus offenen Studien zur Langzeitbehandlung sprechen wiederum für VNS
Tiefe Hirnstimulation	Kontinuierliche elektrische Stimulation tiefer Kerngebiete oder zentraler Leitungsbahnen	Anteriorer zingulärer Kortex (Cg25) Anteriorer Schenkel der Capsula interna Nucleus accumbens Laterale Habenula	Lokale und transsynaptische Modulation neuronaler Aktivität, Unterbrechung pathologischer Oszillationen	Uni- und bipolare Depression – positive Ergebnisse zur Akut- und Langzeitbehandlung mit jeweils 1–2 offenen Studien (n=8 bis n=20) zu jedem Stimulationsort (Ausnahme: laterale Habenula – 1 positive Kasuistik)
Epidurale kortikale Stimulation	Kontinuierliche elektrische Stimulation eines Kortexareals	Anteriorer und lateraler frontaler Kortex	Modulation kortikaler Aktivität	Uni- und bipolare Depression – positive Ergebnisse aus einer kleinen (n=5) offenen Studie

AD Antidepressiva, EKT Elektrokonvulsionstherapie, MKT Magnetkonvulsionstherapie, RCT „randomized controlled trial“.

areals und der günstigsten Stimulationsparameter sind weitere klinische Studien erforderlich, für die jedoch bis auf Weiteres nur Patienten mit sehr schweren Depressionen und einer ausgeprägten Therapieresistenz (u. a. Nichtansprechen auf EKT) infrage kommen.

Epidurale kortikale Stimulation

Im Gegensatz zur THS werden bei der epiduralen kortikalen Stimulation (ECS)

Stimulationselektroden durch die Schädeldecke auf der Dura mater über dem kortikalen Zielareal angebracht. Damit ist mit der ECS eine direkte und kontinuierlichere Stimulation als mit der TMS möglich, ohne damit wie bei der THS Hirngewebe zu tangieren. Eine erste Pilotstudie zur elektrischen Kortexstimulation zeigt antidepressive Effekte bei therapieresistenten Depressiven [28]. Inwieweit dieses Verfahren bezüglich Sicherheit und Effektivität Vorteile gegen-

über der THS bietet, ist jedoch noch nicht klar.

Vagusnervstimulation

Die Vagusnervstimulation (VNS) erfolgt über einen implantierten Impulsgenerator und bipolare Elektroden, mit denen der linke N. vagus im Halsbereich stimuliert wird. Zur Behandlung depressiver Störungen werden üblicherweise elektrische Impulse mit Serien von 30 s und

5-minütigen Intervallen eingesetzt. Die sensorisch afferenten Komponenten des N. vagus projizieren zum Nucleus parabrachialis und Locus coeruleus sowie zu limbischen und paralimbischen Regionen, die bei der Entstehung und Modulation von Emotionen eine Rolle spielen: Hypothalamus, Amygdala, Hippokampus und präfrontaler Kortex. Die Hauptevidenz für die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit der VNS stammt aus nicht kontrollierten, offenen Studien mit unterschiedlicher Dauer, z. T. mit Langzeitverläufen über mehrere Jahre. Diesen Befunden gegenüber stehen jedoch die negativen Ergebnisse der einzigen placebokontrollierten Studie zur VNS [29]. Die VNS wird dementsprechend derzeit nur in spezialisierten Forschungszentren eingesetzt.

Als neue nichtinvasive Variante wird gegenwärtig die transkutane VNS (tVNS) in Pilotstudien untersucht. Bei der tVNS wird über ein kleines tragbares Gerät das Ohr im Afferenzgebiet des Ramus auricularis nervi vagi schwach elektrisch stimuliert [30]. Über diese vagale Afferenz sollen ähnliche Effekte wie bei der klassischen VNS erreicht werden. Sicherheit und Wirksamkeit sind jedoch derzeit noch nicht beurteilbar.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Mit den modernen Hirnstimulationsverfahren stehen neue Werkzeuge zur Entwicklung auf neurophysiologischer Modellbildung beruhender Therapien der Depression zur Verfügung. Neben der EKT als bewährtem Hirnstimulationsverfahren ist die rTMS in der Depressionsbehandlung bereits etabliert. Weitere Verfahren wie tDCS, THS und MKT sind in klinischer Erprobung und werden wahrscheinlich in Zukunft das Spektrum antidepressiver Therapieverfahren erweitern. Die Erforschung der funktionellen Konnektivität und der Grundlagen neuronaler Korrelate von Emotionen, Kognition und Handlungssteuerung ist geeignet, neue Ziele und Verfahren zur therapeutischen Anwendung fokaler Hirnstimulationsverfahren zu identifizieren. Im Hinblick auf den klinischen Einsatz der fokalen Hirnstimulationsverfahren bei De-

pressionen könnte vor allem die gezielte Kombination mit kognitiv-behavioralen Therapieverfahren neue Möglichkeiten der individualisierten Therapie bieten. Genauere Kenntnisse über die individuelle Psychopathologie, funktionelle Neuroanatomie und Genetik als Prädiktoren für Therapieeffekte könnten es möglich machen, persönliche Charakteristika der Patienten in die Behandlungsplanung mit einzubeziehen.

Fazit für die Praxis

- **Hirnstimulationsverfahren entwickeln sich gegenwärtig zu einer 3. Säule in der Therapie der Depression.**
- **Die EKT ist nach wie vor unverzichtbar und erfährt mit der MKT möglicherweise eine Weiterentwicklung.**
- **Die rTMS stellt bereits jetzt eine Möglichkeit zur Ergänzung der bisherigen psycho- und pharmakotherapeutischen Verfahren dar.**
- **Mit der tDCS, deren Wirkung auf Neuroplastizität und Verhalten überzeugend nachgewiesen ist, steht ein weiteres transkranielles Verfahren zur Verfügung, dessen Effektivität in der Behandlung der Depression untersucht werden sollte.**
- **Die Studienlage zur VNS ist bislang nicht befriedigend, sodass auch hier weiterer Forschungsbedarf besteht.**
- **Die THS – möglicherweise auch die ECS – sind als Verfahren zur Behandlung ausgeprägt therapieresistenter Depressionen vielversprechend, befinden sich jedoch noch im Forschungsstadium.**
- **In Zukunft wird die Kombination von Pharmakotherapie, psychotherapeutischen Verfahren und Stimulationsverfahren an Bedeutung gewinnen.**

Korrespondenzadresse

Prof. C. Plewnia
 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Abteilung für allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen
 Calwerstr. 14, 72076 Tübingen
 christian.plewnia@uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seinen Koautor auf folgende Beziehungen hin: C. Plewnia erhält Unterstützung für Forschungsprojekte von inomed Medizintechnik, Emmendingen. F. Padberg erhält Unterstützung für Forschungsprojekte von neuroConn GmbH, Ilmenau und Brainsway Inc., Jerusalem.

Literatur

1. Kessler RC et al (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 62:593–602
2. World Health Organization (2001) Chapter 2: burden of mental and behavioral disorders. In: WHO-report 2001: mental health: new understanding, new hope. World Health Organization, Geneva
3. Ressler KJ, Mayberg HS (2007) Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. Nat Neurosci 10:1116–1124
4. George MS, Aston-Jones G (2010) Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). Neuropsychopharmacology 35:301–316
5. Lisanby SH (2007) Electroconvulsive therapy for depression. N Engl J Med 357:1939–1945
6. Husain MM, Rush AJ, Fink M et al (2004) Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a consortium for research in ECT (CORE) report. J Clin Psychiatry 65:485–491
7. Padberg F, George MS (2009) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. Exp Neurol 219:2–13
8. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE (2010) Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry 71:873–884
9. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG 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
10. George MS, Lisanby SH, Avery D et al (2010) Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry 67:507–516
11. Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J et al (2007) Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. Br J Psychiatry 191:441–448
12. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009) Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 120:2008–2039
13. Huang YZ, Edwards MJ, Rouinis E et al (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 45:201–206
14. Holzer M, Padberg F (2010) Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. Brain Stimul 3:181–183

15. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S et al (2009) A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 34:1255–1262
16. Harel EV, Rabany L, Deutsch L et al (2012) H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: an 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry (Im Druck)*
17. Priori A (2003) Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 114:589–595
18. Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527:633–639
19. Wassermann EM, Grafman J (2005) Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends Cogn Sci* 9:503–505
20. Keeser D, Meindl T, Bor J et al (2011) Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes activity of resting-state networks during functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J Neurosci* 31:15284–15293
21. Palm U, Schiller C, Fintescu Z et al (2011) Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* [Epub ahead of print]
22. Loo CK, Alonzo A, Martin D et al (2012) Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 200:52–59
23. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA (2003) Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 28:1852–1865
24. Kirov G, Ebmeier KP, Scott AI et al (2008) Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 193:152–155
25. Kayser S, Bewernick BH, Grubert C et al (2011) Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 45:569–576
26. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE et al (2012) Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 69:150–158
27. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE (2012) Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* [Epub ahead of print]
28. Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J et al (2010) Bilateral epidural prefrontal cortical stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:101–109
29. Grimm S, Bajbouj M (2010) Efficacy of vagus nerve stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Neurother* 10:87–92
30. Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ et al (2003) Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* 110:1437–1443
31. Rot M, van den Heuvel, Mathew SJ, Charney DS (2009) Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 180:305–313

Beiträge für *Der Nervenarzt* in englischer Sprache

Ab sofort besteht die Möglichkeit, Übersichten und Originalien für *Der Nervenarzt* in englischer Sprache einzureichen. Damit erhalten Autoren die Möglichkeit, ihre Forschungsergebnisse über die deutschen Sprachgrenzen hinaus einer internationalen Leserschaft zugänglich zu machen. Die englischsprachigen Beiträge werden ausschließlich elektronisch und „open access“ publiziert. Diese attraktive Zusatzoption ist vorerst kostenlos.

Die Autoren der „E-only“- und „open access“-Beiträge erwarten folgende Vorteile:

- Jeder englischsprachige Beitrag ist ein regulärer Teil der Zeitschrift *Der Nervenarzt*. Er wird einer gedruckten Ausgabe zugeordnet und dort in das Inhaltsverzeichnis aufgenommen. Das Abstract wird abgedruckt.
- Jeder Beitrag wird im Layout von *Der Nervenarzt* gesetzt. Der Volltext erscheint ausschließlich im elektronischen Archiv der Zeitschrift unter www.DerNervenarzt.de.
- Jeder englischsprachige Artikel ist zitierfähig und mit den Impact-Punkten von *Der Nervenarzt* hinterlegt.
- Durch die „open access“-Option erreicht jeder englischsprachige Beitrag eine maximale Verfügbarkeit. Er wird in allen wichtigen wissenschaftlichen Datenbanken indiziert und ist über Medline/PubMed weltweit kostenfrei im Volltext abrufbar.

Wir hoffen, mit dieser neuen flexiblen Publikationsform die Wünsche unserer Autoren zu erfüllen, und ermuntern sie ausdrücklich, englischsprachige Manuskripte für *Der Nervenarzt* einzureichen.

So gehen Sie vor:

Manuskript verfassen

- Bitte folgen Sie auf der Homepage www.DerNervenarzt.de dem Link in der rechten Spalte „Hinweise für Autoren“.
- Hier finden Sie die Autorenleitfäden (dt./engl.) und Musterbeiträge mit Hinweisen zur Manuskriptgestaltung.

Manuskript einreichen

- Bitte folgen Sie auf der Homepage www.DerNervenarzt.de dem Link in der rechten Spalte „Online einreichen“.
- Bei der ersten Nutzung registrieren Sie sich unter „Register“ mit der Angabe Ihrer persönlichen Daten und eines User-Namens. Ein Passwort wird Ihnen nach Registrierung automatisch per Mail zugeschickt. Mit Ihrem User-Namen und Passwort haben Sie als Autor zukünftig direkten Zugang zum System.
- Nach der Anmeldung (Login) als Autor können Sie Ihren Beitrag online einreichen.

Sollten Sie noch Fragen zur Manuskripteinreichung haben, wenden Sie sich bitte an:

Editorial Office „Psychiatrie“

Maria Linz
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn
Nervenarzt.Maier@ukb.uni-bonn.de
Tel.: 0228-28715723

Editorial Office „Neurologie“

Katie Ogston
Lehrstuhl für Klinische Neurowissenschaften
Klinikum Großhadern, Universität München
Marchioninistraße 15, 81377 München
kogston@nefo.med.uni-muenchen.de
Tel.: 089-70954800