in bilingual speakers. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8, 3: 231-256.

Wartenburger, I., Heekeren, H., Abutalebi, J., Cappa, S., Villringer, A. und Perani, D. (2003): Early Setting of Grammatical Processing in the Bilingual Brain. *Neuron* 37: 159-170.

Kurzbiographien

Jutta L. Mueller: 1995-2001 Studium der Psychologie an der Universität Trier. 2002-2005 Doktorandin am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig. Seit 2006 Forschungsstipendium der Ernst-Rudolf Schloessmann Stiftung am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig.

Shirley-Ann Rüschemeyer: Studium der Politik und der Allgemeinen Sprachwissenschaft an der Universität von Colorado (Boulder, CO, USA) und Regensburg. 2005 Promotion im Fach Psychologie an der Universität Leipzig mit einer Arbeit zu fMRT und Zweitsprachverarbeitung. Seit 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig.

Angela D. Friederici: 1970-1976 Studium der Germanistik, 1975-1980 Studium der Psychologie an den Universitäten Bonn und Lausanne. 1976 Promotion (Germanistik). 1978 - 1979 Post-doc am Department of Psychology, Massachusetts Institute of Technology (MIT), USA. 1980 Diplom (Psychologie). 1989-1991 Professorin (C3) für Kognitionswissenschaft an der FU Berlin. 1991-1994 Professorin (C4) für Allgemeine Psychologie an der FU Berlin. Seit 1994 Direktorin des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften, ehemals Max-Planck-Institut für Neuropsychologie. Seit 1996 Direktorin des Zentrums für Kognitionswissenschaften, Universität Leipzig. Honorarprofessuren an den Universitäten Leipzig (Psychologie), Potsdam (Linguistik) und Berlin Charité (Medizin). Hauptarbeitsgebiet: Neurokognition der Sprache.

Korrespondenzadresse

Dr. Jutta L. Mueller

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften

Stephanstr. 1A

D-04103 Leipzig

Tel.: + 49(0)341 9940 127

Fax.: + 49(0)341 9940 260

e-mail: muellerj@cbs.mpg.de

Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen

Isabella Heuser, Malek Bajbouj, Alexander Luborzewski

Zusammenfassung

Unipolare Depressionen und bipolare Störungen sind schwere affektive Erkrankungen, an denen jährlich mehrere Millionen Patienten erkranken. Klassische psychopharmakologische und psychotherapeutische Therapiemöglichkeiten sind in der Regel wirksam, allerdings spricht eine relevante Anzahl von Patienten auf diese beiden Therapiegruppen nicht adäquat an. Insbesondere für diese Patienten sind die so genannten antidepressiven Stimulationsverfahren eine interessante Alternative. In der vorliegenden kurzen Übersicht sollen bereits etablierte Stimulationsverfahren wie die Elektrokonvulsionstherapie sowie neuere (transkranielle Magnetstimulation, Vagusnervstimulation) und experimentelle Behandlungsverfahren (Magnetkonvulsionstherapie, tiefe Hirnstimulation) vorgestellt werden.

Abstract

Antidepressant stimulation techniques.

Unipolar depression and bipolar disorder are severe mood disorders that affect the lives of millions each year. Psychopharmacological and psychotherapeutical interventions are classical approaches for treatment of patients with mood disorders. However, these treatments are inadequate for a relevant number of individuals afflicted with these devastating illnesses. For these patient group, antidepressant stimulation techniques are of particular interest. In this report we briefly review the status of established interventions like electroconvulsive therapy, of more recently introduced therapies (transcranial magnetic stimulation, vagus nerve stimulation), and of experimental therapeutics including magnetic seizure therapy and deep brain stimulation.

Key words: antidepressant stimulation techniques, major depression, rTMS, ECT, VNS, DBS, MST

Einleitung

Depressive Erkrankungen zählen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und sind aufgrund ihrer Symptomatik und ihres Verlaufs von hoher medizinischer und gesundheitsökonomischer Relevanz. Weltweit erkrankt etwa jeder siebte Mensch einmal in seinem Leben an einer Depression, wobei Frauen ein doppelt so hohes Risiko aufweisen. Auch nachdem eine Depression einmal erfolgreich behandelt worden ist, kommt es im Durchschnitt nach fünf Jahren bei jedem zweiten Patienten zu einem Rückfall und bei jedem zehnten Patienten zu einem chronischen Verlauf. Depressionen stellen eine hohe psychosoziale Belastung dar und gehen mit einem hohen Suizidrisiko einher. Die ideale antidepressive Therapie sollte daher schnell (und am besten nebenwirkungsfrei und kostengünstig) die ursprüngliche, individuelle Leistungsfähigkeit wiederherstellen und das Auftreten von Rezidiven wirkungsvoll unterbinden.

Neben den klassischen antidepressiven Behandlungsstrategien wie medikamentösen und psychotherapeutischen Verfahren sind in der vergangenen Dekade eine Reihe unterschiedlicher antidepressiver Stimulationsverfahren eingeführt worden. Das rasch wachsende Wissen über neurobiologische Mechanismen, die der Depression zugrunde liegen, wurden in unterschiedlichem Ausmaß in die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren (Magnetstimulation, Vagusnervstimulation, Tiefenhirnstimulation) integriert und zur Weiterentwicklung bereits etablierter Verfahren (Elektrokonvulsionstherapie) genutzt. Jedes dieser Therapieverfahren steht in Konkurrenz zu bereits bestehenden antidepressiven Verfahren und muss in den kommenden Jahren genau auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht und optimiert werden. Antidepressive Stimulationsverfahren stellen eine wünschenswerte und dringend notwendige Behandlungsalternative für depressiven Patienten dar.

Elektrokonvulsionstherapie

Die Geschichte der EKT begann offiziell 1938, als Ugo Cerletti und Lucio Bini die erste Behandlung bei einem Patienten mit einer Schizophrenie durchführten. Das Prinzip der kontrollierten Auslösung eines generalisierten Krampfanfalls basierte auf Beobachtungen aus der „Heilkrampftherapie“, deren Anfänge bis ins ausgehende Mittelalter gehen. Die moderne EKT ist jedoch in keiner Weise mit den damaligen Verfahren vergleichbar, da Art der Stimulation und die anästhesiologische Begleitung zu einer insgesamt guten Verträglichkeit dieses Verfahrens geführt haben. Unter kurzer Vollnarkose und Muskelrelaxation wird über zwei externe Elektroden nur die nicht-dominante Hemisphäre direkt stimuliert. Dieses Vorgehen hat sich hinsichtlich der Nebenwirkungen, insbesondere der kognitiven Einschränkungen (s.u.), als günstiger erwiesen als die früher häufig verwendete Stimulation beider Hemisphären.

In ihrer heutigen Form ist die EKT ein für die Behandlung von Depressionen

ausgesprochen gut wirksames Verfahren, welches mit einem relativ geringen Risiko verbunden ist (Stellungnahme der Bundesärztekammer zur Elektrokrampftherapie, 2003). Die EKT wird gegenwärtig als das wirkungsvollste antidepressive Verfahren angesehen: in zahlreiche klinische Studien und Metaanalysen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der EKT gegenüber Placebo, einer „Sham“-EKT (Narkose ohne EKT) und gegenüber allen psychopharmakologischen Interventionen (UK ECT Review Group, 2003). Basierend auf dieser überlegenen Wirksamkeit findet die EKT heute im klinischen Alltag ihren Hauptanwendungsbereich bei der Behandlung so genannter therapieresistenter Depressionen. Nicht therapieresistente Patienten sprechen jedoch möglicherweise noch besser auf die EKT an, so dass gegenwärtig über die Rolle der EKT als „Mittel der letzten Wahl“ diskutiert wird.

Mögliche Nebenwirkungen der EKT umfassen sowohl Akut- als auch Langzeiteffekte. Unmittelbar nach dem Krampfanfall kommt es zunächst zu einer parasympa-

thikotonen Phase, der eine Sympathikusaktivierung mit Anstieg des Blutdruckes sowie der Herzfrequenz folgt. Während der Aufwachphase kann es zum Auftreten eines kurz andauernden, reversiblen postiktalen Delirs sowie bei etwa 20-45 % der Patienten zu Kopfschmerzen und, seltener, zu Muskelschmerzen. Neben diesen akut auftretenden unerwünschten Wirkungen treten mitunter in Abhängigkeit von den verwendeten Stimulationsparametern länger anhaltende kognitive Nebenwirkungen in Form von Gedächtnisstörungen auf, die in der Regel zum größten Teil reversibel sind.

Trotz der umfangreichen Wirksamkeitsnachweise ist der eigentliche Wirkmechanismus der EKT noch nicht abschließend geklärt. Die EKT stößt eine Vielzahl von unterschiedlichen Prozessen auf neurochemischer, neuroendokriner und Transmitter-Ebene an. Einer der am besten untersuchten Mechanismen wird in der so genannten „antikonvulsiven Hypothese“ beschrieben. Sie besagt, dass es durch die EKT zu einer globalen Aktivierung inhibitorischer (GABA-erger) Regelkreise

Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.
47 Keddy Bridge Road
R.R. #2
Mahone Bay, NS B0J 2E0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
33 Valley Road
Southboro, MA 01772
USA
phone +1 866 742 0606
fax +1 508 481 8945
eMail nasales@heka.com

Electrophysiology

Electrochemistry

HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

HEKA

Abb. 1: Transkranielle Magnetstimulation

kommt und dass diese Aktivierung den antidepressiven Effekt vermittelt. Für die Beteiligung des GABAergen Systems an Symptomen der Depression und Wirkmechanismus antidepressiver Verfahren gibt es eine Vielzahl von profunden klinischen und bildgebenden Evidenzen: so haben Antikonvulsiva (z.B. Lamotrigin) nicht nur eine antikonvulsive, sondern auch eine stimmungsstabilisierende Wirkung. Analog ist die Vagusnervstimulation (s. u.) nicht nur antiepileptisch, sondern auch antidepressiv wirksam. GABA-agonistisch wirksame Benzodiazepine beeinflussen Depressionssymptome wie Angst und Unruhe positiv. Schließlich unterstützen neurophysiologische und bildgebende Befunde eine Beteiligung inhibitorischer Regelkreise an dem Wirkmechanismus der EKT.

Unter allen gegenwärtig verfügbaren antidepressiven Stimulationsverfahren ist die EKT das Verfahren, welches nicht nur am besten untersucht ist, sondern auch am besten antidepressiv wirksam ist. Der Einsatz wird gegenwärtig durch historische Vorbehalte und durch die Sorge vor kognitiven Nebenwirkungen limitiert. Allerdings konnte die Verträglichkeit dieses sicheren Verfahrens in den vergangenen Jahren deutlich verbessert werden. Zukünftige Entwicklungen wie die Verwendung schmaler Impulsbreiten oder der Einsatz der Magnetokonvulsionstherapie (s. u.) sind viel versprechende Ansätze zur weiteren Optimierung eines ohnehin gut wirksamen Verfahrens.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Das Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation (s. Abbildung 1) beruht auf der Induktion eines elektrischen Stromes durch ein mit Hilfe einer Spule erzeugtes elektromagnetisches Feld und wurde in den 80er Jahren durch Barker entwickelt. Das applizierte Magnetfeld durchdringt dabei die Schädeldecke und den Liquorraum fast verlustfrei, so dass erst in der Tiefe des Hirngewebes ein Stromfluss entsteht. Dabei fließen durch die Spule Stromstärken von bis zu 10000 Ampere in kurzen Impulsen von 200 bis 600 μ s Dauer, die ihrerseits ein Magnetfeld von bis zu 2,4 Tesla aufbaut. Initial wurde die TMS hauptsächlich als neurodiagnostisches Instrument zur Untersuchung kortikospinaler Bahnen eingesetzt. Die Einführung der repetitiven TMS 1988 durch die Cadwell Laboratories ermöglichte eine relevante Beeinflussung oberflächlicher Kortextareale. Eine typische therapeutische Sitzung dauert in der Regel 20 bis 30 Minuten und wird in einem Zeitraum von mindestens zwei Wochen ohne Narkose zehnmal wiederholt.

Hinsichtlich der antidepressiven Wirksamkeit einer zweiwöchigen rTMS konnte in einer Reihe von Metaanalysen ein zwar statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter antidepressiver Effekt gezeigt werden. Die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden, ausschließlich aus monozentrischen Studien stammenden Daten weisen

eine große Inhomogenität hinsichtlich der verwendeten Stimulationsparameter und Patientenkollektive auf, so dass ein dringender Bedarf an kontrollierten multizentrischen Studien besteht. Drei solcher groß angelegten multizentrischen Studien (zwei in den USA, eine in Deutschland) rekrutieren gegenwärtig Patienten.

Bei Beachtung von bestehenden Kontraindikationen (intrakranielle Metallimplantaten, erhöhtem Hirndruck, bekannter Epilepsie) gilt die rTMS als ausgesprochen verträgliche Behandlungsform. Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen sind selten. Theoretisch kann die rTMS durch eine Erhöhung der zerebralen Anfallsbereitschaft zum Auftreten von epileptischen Anfällen führen, die in Einzelfällen berichtet wurden. Die Wahrscheinlichkeit muss –bei Beachtung international festgelegter Sicherheitsrichtlinien– als sehr gering angesehen werden. Auch andere Nebenwirkungen wie lokale Schmerzphänomene sind selten. Veränderungen der Hörschwelle konnten bislang nur im Tierversuch nachgewiesen werden.

Bei einer Vielzahl der Patienten mit einer Depression konnte eine Hypoaktivität des linken dorsolateralen, präfrontalen Kortex nachgewiesen werden. Die Stimulation dieser für die Emotionsregulierung wichtigen Region durch hochfrequente rTMS führte zu einer neuroradiologisch nachweisbaren Aktivitätssteigerung und zu einer damit einhergehenden Verbesserung der klinischen Symptomatik. Auf neurochemischer Ebene konnte im Tiermodell eine Erhöhung des serotonergen Tonus durch die wiederholte Stimulation mit rTMS gezeigt werden. Auch eine Beteiligung des dopaminergen Systems konnte auf zellulärer Ebene nachgewiesen werden. Interessant sind auch neuere magnetresonanztomographische Befunde zu einer möglichen Beteiligung des glutamatergen Systems. Demnach weisen Patienten mit depressiven Erkrankungen eine Verminderung der Glutamat-Konzentrationen in den frontalen Hirnregionen auf, während nach Ansprechen auf eine antidepressive Therapie dieses Glutamat-Defizit wieder ausgeglichen wird.

Gegenwärtig ist die rTMS gekennzeichnet durch eine exzellente Verträglichkeit, eine sehr hohe Akzeptanz, aber auch durch eine definitiv nicht ausreichende klinische Wirksamkeit. Ob dieses Verfahren zukünftig überhaupt als antidepressive Intervention eingesetzt werden kann, wird aktuell in drei großen multizentrischen Studien untersucht. Hauptstrategien zur notwendigen Wirksamkeitssteigerung umfassen gegenwärtig die Verlängerung

der Therapiedauer sowie die Erhöhung der Stimulationsintensität (Bajbouj und Heuser, 2005).

Vagusnervstimulation (VNS)

Die Vagusnervstimulation (siehe Abbildung 2) wurde kürzlich basierend auf den Erfahrungen mit einigen Hundert schwer depressiven Patienten von der Food and Drug Administration in den USA für die Behandlung therapieresistenter Depressionen zugelassen. Ursprünglich für die Behandlung von Epilepsien eingesetzt, wurden antidepressive Effekte zunächst als Nebenbefund bei Epilepsiepatienten beschrieben. Bei der VNS handelt es sich um das erste operative Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen. Dabei wird über einen Schrittmacher, der wie ein Herzschrittmacher unterhalb des Schlüsselbeins positioniert wird, der linke Vagusnerv in der Halsregion dauerhaft stimuliert.

In der so genannten D-01-Studie, einer offenen Pilotstudie mit 60 depressiven Patienten, zeigten nach zehnwöchiger VNS-Behandlung 35% der Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik (Rush et al. 2000). Die Ansprechrate erhöhte sich auf 45 respektive 44 % nach 12 resp. 24 Monaten. Allerdings zeigte die folgende, randomisierte, Placebo-kontrollierte (D-02-)Studie bei 235 Patienten keine Überlegenheit gegenüber Placebo. In einer weiteren, offenen Studie, in der 181 VNS-Patienten mit einer depressiven Kontrollgruppe (n=104) über einen Zeit-

Abb. 2: Schematische Darstellung des Prinzips der Vagusnervstimulation (Bildquelle Cyberonics)

raum von 12 Monaten verglichen wurden, zeigten die VNS-Patienten im Vergleich zu dieser Kontrolle eine signifikant höhere Ansprechrate (29,8 versus 12,5 %).

Kontraindikationen der Vagusnervstimulation sind insbesondere relevante kardiopulmonale Vorerkrankungen. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich von allen bislang bekannten antidepressiven Therapien und umfasst Heiserkeit (ca. 60 %) sowie bei ca. 20 % der Patienten Schluckbeschwerden, Husten, Atemnot und Halsschmerzen, die jedoch regelmäßig im Verlauf der Behandlung abnehmen.

Das Prinzip der Vagusnervstimulation beruht auf der direkten elektrischen Stimulation des 10. Hirnnervs, des Nervus vagus mit Hilfe eines implantierten Schrittmachers. Der 10. Hirnnerv besitzt neben seinen zahlreichen parasympatisch-efferenten Bahnen, die an der Kontrolle vegetativer kardiopulmonaler und gastrointestinaler Funktionen beteiligt sind, auch eine Reihe afferenter Bahnen, die über den Hirnstamm in weite Teile des Großhirns projizieren. Durch die Stimulation werden über die afferenten Projektionen des Vagusnervs zentral inhibitorische Prozesse angestoßen, die in der Summe antikonvulsiv wirken. Auf die antidepressiven Eigenschaften einer antikonvulsiv wirksamen Therapie wurde bereits in den vorherigen Abschnitten eingegangen. Unter Vagusnervstimulation wurden auch Änderungen in stimmungrelevanten Hirnregionen wie z.B. dem limbischen System beobachtet, die sich analog auch bei einem Ansprechen auf andere antidepressive Therapien finden. Neurochemisch konnte im Liquor von Epilepsiepatienten erhöhte Konzentrationen an 5-Hydroxyindolessigsäure, ein Metabolit von Serotonin, nachgewiesen werden.

Lässt man gesundheitsökonomische Aspekte außer acht, dann hat ein ideales Antidepressivum eine gute akute Wirksamkeit, ist gut phasenprophylaktisch wirksam und schlussendlich gut verträglich. Nimmt man die gegenwärtig zur Vagusnervstimulation verfügbaren Daten als Grundlage, so kann man der VNS zwar eine gute Verträglichkeit attestieren, jedoch gibt es keine Evidenz für

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

1986 - 2006
SCIENCE PRODUCTS
for Research and Therapy
20th anniversary

Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Electrode Holders
Laboratory Animal Research Equipment
Micropipette Pullers, Microforages and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Solution Changers
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers ... and more!

SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 • 65719 Hofheim
Tel.: 06192/ 901396 • Fax: 06192/901398
info@science-products.com
www.science-products.com

eine ausreichende antidepressive Wirksamkeit. Die phasenprophylaktische und/oder antidepressive Langzeitwirkung ist aktuell Gegenstand von Untersuchungen, auf deren Ergebnisse man gespannt sein darf. Analog zur rTMS wird aktuell mit dem Ziel der Therapieoptimierung die Modifikation einer Reihe von unterschiedlichen Stimulationsparametern untersucht. Aufgrund der schmalen Datenbasis ist ein abschließendes Urteil zur antidepressiven Wirksamkeit der VNS noch nicht möglich.

Magnetokonvulsionstherapie

Obwohl technische Modifikationen in den vergangenen Jahren das Nebenwirkungsprofil der EKT deutlich verbessert haben, stehen eine Reihe von Patienten und auch Nervenärzten dieser sehr wirkungsvollen Behandlungsform eher reserviert und kritisch gegenüber. Ein Ansatz, der sowohl dieser mangelnden Akzeptanz als auch der weiteren Reduktion unerwünschter kognitiver Nebenwirkungen Rechnung trägt, war die Entwicklung der so genannten Magnetokonvulsionstherapie (magnetic seizure therapy, MST). Hierbei handelt es sich um die iatrogene Auslösung eines epileptischen Anfalls zu therapeutischen Zwecken mithilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation unter Vollnarkose und Muskelrelaxation. Diese sowohl Elemente der Elektrokonvulsionstherapie als auch der rTMS vereinende Behandlungsform befindet sich noch in der Entwicklungsphase und ist gegenwärtig nicht zur Behandlung depressiver Störungen zugelassen. Obwohl sowohl die MST als auch die EKT mithilfe der Induktion elektrischer Ströme ihre therapeutische Wirksamkeit entfalten, geht man bei der MST von einem insgesamt deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofil aus. Im Gegensatz zu elektrischen Strömen passieren Magnetwellen Schädelknochen ohne größere Widerstände und erreichen eine Stimulationstiefe von lediglich zwei Zentimetern. Der Ansatz einer fokalen Stimulation unterscheidet das Verfahren deutlich von der EKT, bei der eine Vielzahl von (erwünschten und unerwünschten) Hirnarealen stimuliert wird. Diese angenommene Fokalität soll zu einer Umgehung temporaler Hirnregionen und somit zu einem insgesamt günstigeren Nebenwirkungsprofil führen. Erste, vielversprechende Untersuchungen dieser technisch sehr aufwendigen Behandlungstechnik konnten zeigen, dass die MST sowohl in Tierexperimenten beim Primaten als auch beim Menschen machbar und sicher ist. Die erste Behandlung am Primaten wurde 1998

Abb. 3: Schematische Darstellung des Prinzips der Tiefenhirnstimulation (Bildquelle Medtronic)

unter Vollnarkose und Muskelrelaxation durchgeführt. In histologischen Untersuchungen konnten keine relevanten neuropathologischen Veränderungen festgestellt werden. In den letzten Jahren sind seither erst wenige Dutzend Patienten seit 2000 mit der MST behandelt worden. Es gibt erste Hinweise, dass die MST neben einer ausreichenden antidepressiven Wirksamkeit ein im Vergleich zur EKT günstigeres Nebenwirkungsprofil zu haben scheint. Untersuchungen bei einer kleinen Gruppe von Patienten zeigten, dass die Patienten nach MST weniger unerwünschte Wirkungen beklagten, schneller orientiert waren und in den neuropsychologischen Untersuchungen insgesamt schneller und genauer im Vergleich zu EKT-behandelten Patienten waren (Lisanby et al. 2003). Allerdings fehlen noch Erfahrungen bei ausreichend großen Patientenpopulationen.

Die Entwicklung der MST hat gerade begonnen, der verfolgte Ansatz ist plausibel und die ersten Ergebnisse deuten auf eine viel versprechende Strategie hin. Trotzdem steht der empirische Nachweis der Wirksamkeit in zukünftigen Studien aus. Herausforderungen in der Bewertung dieses neuen antidepressiven Stimulationsverfahrens gleichen denen anderer Verfahren: es gilt die wirkungsvollsten und verträglichsten Stimulationsparameter zu erarbeiten.

Die tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation ("deep brain stimulation", DBS, siehe Abbildung 3) ist eine im der Neurologie inzwischen etablierte Behandlungsform für pharmakotherapieresistenten Tremor und Morbus Parkinson. In Analogie zu diesen neuro-

logischen Patientengruppen ist es in den vergangenen Jahren auch bei Patienten mit depressiven Störungen gelungen dysfunktionale Hirnregionen zu detektieren. Dass deren Modifikation durch die tiefe Hirnstimulation antidepressiv wirksam sein kann, ist einer ersten Pilotuntersuchungen gezeigt worden (Mayberg et al. 2005). Die DBS verfolgt dabei einen von den anderen antidepressiven Stimulationsverfahren sich unterscheidenden Ansatz: Während es bei der Elektrokonvulsionstherapie zu einer weit gestreuten Erregung kommt, findet man bei den beiden elektromagnetischen Verfahren (rTMS, MST) zwar eine umschriebene und begrenzte Stimulation, die allerdings auf oberflächlichen Kortexstrukturen beschränkt bleibt. Auch mit der Vagusnervstimulation können stimmungsrelevante Hirnregionen eher global und zudem nur sehr indirekt beeinflusst werden. Im Gegensatz zu all diesen Verfahren, ist die tiefe Hirnstimulation das gegenwärtig einzige Verfahren, bei dem auch tiefer gelegene Hirnregionen gezielt reversibel beeinflusst werden können. Dazu wird eine nur etwa 1 mm durchmessende Elektrode verwendet, die stereotaktisch in spezifische Zielregionen platziert werden und typischerweise mit einem Schrittmacher verbunden sind, der wie ein Herzschrittmacher unterhalb des Schlüsselbeins platziert ist. Wie bei der Vagusnervstimulation ist es möglich über einen externen Computer Stimulationsparameter wie die Frequenz, Intensität und Pulsweite so zu verändern, dass Nebenwirkungen minimiert und Wirksamkeit verbessert werden kann. Inzwischen werden an weltweit sechs Zentren in kleinen Pilotuntersuchungen bei Patienten mit schweren Depressionen die Wirksamkeit der DBS des anterioren Cingulums, des Nucleus accumbens und des Striatums untersucht. Basierend auf der Beobachtung eines überaktiven anterioren Cingulums (Brodmann area 25) bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression, konnte in einer ersten Pilotuntersuchung diese Aktivität reduziert werden. Diese verminderte Aktivität ging einher mit einem anhaltenden und deutlichen antidepressiven Effekt bei vier der sechs Patienten (Mayberg et al., 2005). Mehr als 25000 Patienten mit Bewegungsstörungen sind bislang weltweit mit der DBS behandelt worden, sodass man bezüglich des Nebenwirkungsprofils auf eine breite Datenbasis blicken kann. Die Hauptrisiken umfassen Blutungen, Infektionen und Krampfanfälle, die in erfahrenen Zentren zusammen eine Häufigkeit von weniger als einem Prozent haben. Obwohl diese unerwünschten Wirkungen relevant

sein können, ist das Nebenwirkungsprofil – dem massiven Lebensqualitätsverlust und der hohen Rate an Suiziden in diesem Patientenkollektiv gegenübergestellt – günstig. Daher könnte die DBS nicht nur bei Bewegungsstörungen, sondern zukünftig auch bei schweren Depressionen eine Rolle als „last resort“-Therapeutikum zukommen. Trotz dieser offensichtlichen Parallelen mit den Anwendungen in der Neurologie, gibt es auch Unterschiede, die von höchster Relevanz sind. Der wichtigste ist die Geschichte der so genannten „Psychochirurgie“, die zu größter Vorsicht bei der Untersuchung der DBS mahnt. Frühere destruktive Interventionen wie zum Beispiel die frontale Lobotomie aus den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden mit zum Teil lockerer Indikationsstellung und ohne das Vorhandensein von Langzeitdaten mit zum Teil tragischen Konsequenzen durchgeführt. Diese Fälle sollten eine lebendige Erinnerung an die notwendige Sorgfalt auf diesem Gebiet sein.

Literatur

- Bajbouj M, Heuser I (2005): Vagus nerve stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and electroconvulsive therapy in the treatment of depressive disorders]. *Nervenarzt*; 76(1):28-35.
- 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(10):1852-65.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*; 45(5):651-60.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman R (2000): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*; 47(4):276-286.
- UK ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 361(9360):799-808.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiographien

Prof. Dr. Malek Bajbouj ist Oberarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Prof. Bajbouj studierte

Humanmedizin in Mainz, Frankfurt und Zürich. Seine Dissertation erfolgte an der Neurologischen Universitätsklinik Mainz (Prof. H.C. Hopf) über kortikale Reorganisationsphänomene bei Patienten nach Schlaganfall. Seine Facharztausbildung erfolgte zunächst an der Neurologischen Klinik der Universität Witten/Herdecke und seit 1999 an der Klinik für Psychiatrie an der Charité am Campus Benjamin Franklin. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Columbia University in New York erfolgte im Januar 2004 ein Ruf auf eine Juniorprofessur für Stimulationsverfahren und Neurophysiologie. Entsprechende Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung und Optimierung antidepressiver Stimulationsverfahren sowie die Untersuchung zugrunde liegender Mechanismen mit neurophysiologischen und neuroradiologischen Methoden.

Alexander Luborzewski ist Assistenzarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Er studierte Humanmedizin in Lübeck, während des Studiums Auslandsaufenthalte in England sowie während des praktischen Jahres in Australien, Neuseeland und der Schweiz. Tätigkeit als Doktorand in der Arbeitsgruppe Neurochemie der neurologischen Klinik bei Prof. Andreas Moser. Arbeitsschwerpunkt war der Einfluss endogener Neurotoxine auf die Katecholamin-Synthese bei der Parkinson-Krankheit. Nach Abschluss des Studiums Beginn der Arbeit als Assistenzarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Schwerpunkte der wissenschaftlichen Tätigkeit dort sind die Untersuchung antidepressiver Stimulationsverfahren und die möglichen biologischen Mechanismen antidepressiver Therapie-Response.

Prof. Dr. Isabella Heuser ist Direktorin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

Prof. Heuser studierte Psychologie und Humanmedizin in Mainz. Nach ihrer Facharztausbildung und Dissertation an der psychiatrischen Universitätsklinik in Mainz war sie Fogarty-Stipendiatin an der Experimental Therapeutics Branch des Neurologischen Instituts der National Institutes of Health in den USA. Danach war sie als Oberärztin an der Psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg, dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in

München und dem Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mainz tätig.

Seit 2001 ist Frau Prof. Heuser Lehrstuhlinhaberin und geschäftsführende Direktorin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

Sie ist Mitglied der Editorial Boards renommierter psychiatrischer Zeitschriften und zudem in zahlreichen nationalen und internationalen Arbeitsgemeinschaften und Gesellschaften tätig. Sie wurde 2001 in den Beirat zum Modellprogramm „Altenhilfestrukturen der Zukunft“ durch das Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend berufen. 2005 wurde sie zum President-elect der Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE) gewählt

Korrespondenzadresse

Isabella Heuser

Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
14050 Berlin
Tel.: + 49(0)30 84458 702
Fax: + 49(0)30 84458 726
e-mail: isabella.heuser@medizin.fu-berlin.de