



## Behandlungsstrategien bei therapieresistenten Depressionen

# Die Rolle von Hirnstimulationsmethoden

Sebastian Walther, Bern

Depression | Therapieresistenz | Hirnstimulation

■ In der Regel gehen wir bei depressiven Störungen davon aus, dass die Krankheitsepisoden sich mit leitliniengerechter Behandlung deutlich verkürzen lassen. Für viele Patienten besteht dabei auch Hoffnung auf Genesung und damit das Wiedererlangen von Gesundheit und Funktionsniveau. In der klinischen Realität aber treffen wir oft auf Patienten, deren Symptomatik sich durch die herkömmliche Behandlung nicht vollständig lindern lässt, deren Krankheitsepisoden besonders lang dauern und chronifizieren.

### Therapieresistenz oder Pseudotherapieresistenz?

Der Therapieerfolg wird in Studien als Ansprechen (>50% Reduktion des Depressionsschweregrades) oder als Remission (Werte unterhalb des Cut-offs für Depression in spezifischen Skalen, z.B. >10 Punkte in der Montgomery Asberg Depressionsskala) angegeben. Je nach Therapiemethode sehen wir ein Ansprechen der ersten Behandlung bei etwa 50% der Patienten, während rund 30% Remission erreichen. Demzufolge muss bei mehr als der Hälfte der Depressionspatienten die Behandlungsstrategie gewechselt werden, sobald sich abzeichnet, dass keine Remission erreicht werden kann. Der Anteil derer, die auf eine neue Behandlung remittieren, wird mit jedem Behandlungsschritt kleiner. So stehen Kliniker vor dem Dilemma, dass sie unwirksame Therapien verändern müssen, gleichzeitig jedoch die Chancen auf Remission bei jedem weiteren Behandlungsschritt sinken. Insgesamt gehen Schätzungen davon aus, dass ca. 30% der Patienten mit Depression Therapieresistenz entwickeln, d.h. auf mindestens zwei antidepressive Therapieversuche in ausreichender Dauer und ausreichender Dosierung nicht ansprechen. Bei einer Lebenszeitprävalenz von 16–20% ist eine ganz beachtliche Menge Menschen mit dieser sogenannten Therapieresistenz für Depression konfrontiert.

Besonders wichtig ist es, sogenannte Pseudotherapieresistenz durch inadäquate Behandlung zu vermeiden und zu erkennen. Pseudotherapieresistenz kann beispielsweise entstehen, wenn trotz Hinweisen auf fehlende Wirksamkeit einer Behandlung keine Anpas-

sungen vorgenommen werden. Nicht selten sehen wir in der klinischen Praxis Patienten, die über Monate ohne deutliches Ansprechen mit dem gleichen Antidepressivum in gleicher Dosierung behandelt wurden – oder mit Psychotherapietechniken, die sich bei Depressionen als unwirksam erwiesen haben.

### Hirnstimulationstherapie ist gut kombinierbar

Die Behandlung der Depression gemäss Leitlinie sieht vor, dass in regelmässigen, kürzeren Abständen die Wirksamkeit der Behandlung immer wieder überprüft und der Behandlungsplan angepasst wird. Hierfür gibt es ein gestuftes Vorgehen mit verschiedenen Möglichkeiten und der bislang besten Evidenzlage für die Augmentation eines primär antidepressiven Wirkstoffes mit Lithium. Die moderne Depressionsbehandlung wird zudem bei mittel- bis schwergradigen Depressionen eine Kombination aus störungsspezifischer Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie oder interpersoneller Psychotherapie), optimierte Pharmakotherapie und gegebenenfalls Techniken der Hirnstimulation anwenden.

Gerade bei schweren Depressionen zeigten Studien, dass leitlinienkonforme Behandlung nach Algorithmus deutlich häufiger und schneller zur Remission führten als herkömmliche Behandlung [1,2]. Das Einhalten von Behandlungsempfehlungen ist somit extrem wichtig für den Verlauf der Erkrankung, vor allem zu Beginn der Therapie. Studien der besten methodischen Qualität liegen aus ökonomischen Gründen jedoch fast ausschliesslich für akute und frühe Depressionen vor. Dort ist die Evidenzlage exzellent. Sehr wenige Studien sind jedoch in der Lage, die Situation bei eingetretener Therapieresistenz mit den notwendigen Strategiewechseln abzubilden. Hier kommt es auf die sinnvolle Kombination von störungsspezifischer Psychotherapie, intensiver Pharmakotherapie und Hirnstimulationstechniken an. Im tertiärmedizinischen Setting sehen wir Patienten, die bereits mehrere Antidepressiva ausreichend lange und ausreichend dosiert erhalten hatten. Konsequente Augmentationsstrategien mit trizyklischen Anti-



Prof. Dr. med. Sebastian Walther

Stv. Direktor und Chefarzt  
Universitätsklinik für Psychiatrie  
und Psychotherapie  
UPD Bern  
Murtenstrasse 21, 3008 Bern

medizinonline



> Fortbildungsfragen zu Depression

## TAKE-HOME-MESSAGES

- Die Behandlung gemäss Therapiealgorithmen ist besonders wirksam.
- Hirnstimulationstechniken lassen sich exzellent mit Pharmakotherapie und Psychotherapie kombinieren.
- EKT ist sicher und ein fester Bestandteil der Behandlungskette bei schwerer Depression. rTMS als nicht-invasives Verfahren ist anwenderfreundlich und wirksam.
- Invasive Stimulation am Ende der Behandlungskette ist möglich und kann Schwerverkranken helfen.

depressiva und Lithium begegnen uns jedoch nicht standardmässig. Auch erhalten wenige Patienten mit chronischer Depression die spezifischen Psychotherapiemethoden, die hier die beste Evidenzlage haben, wie Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) und Mindfulnes Based Cognitive Therapy (MBCT).

In der Regel bieten wir Patienten mit fortgeschrittener Therapieresistenz eine Kombinationsbehandlung aus störungsspezifischer Psychotherapie, intensiver Pharmakotherapie und Hirnstimulation an. Ein Vorteil der Hirnstimulationstechniken (**Übersicht 1**) ist ihre hervorragende Kombinierbarkeit mit bestehender Psycho- und Pharmakotherapie.

### Elektrokonvulsionstherapie (EKT) zu Unrecht diskreditiert

Seit 80 Jahren wird die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) in der Behandlung schwer kranker Patienten eingesetzt. Für die EKT haben wir die beste Datenlage und reichhaltigste Erfahrung. EKT ist ganz besonders wirksam bei schwer erkrankten Patienten mit Depression, vor allem bei psychotischen Symptomen, motorischer Verlangsamung, höherem Alter oder dem melancholischen Subtyp. Generell wird in der Schweiz eher zu spät mit der EKT begonnen. Diese Behandlung wird meist erst bei eingetretener Therapieresistenz eingesetzt, obwohl die Remissionsraten unter EKT bei den Patienten, die noch keine Therapieresistenz erreicht haben, besonders hoch sind (65% vs. 48%) [3]. Die Behandlung erfordert spezifische Kenntnisse und vor allem die Mitarbeit von Anästhesisten, da EKT unter Muskelrelaxation in Kurznarkose verabreicht wird. Zu Unrecht wird diese Behandlungsform in der Öffentlichkeit als «Elektroschockbehandlung» diskreditiert. Neuere Studien und Meta-Analysen widerlegen sogar die gängigen Befürchtungen, dass die EKT zu Hirnschäden führen könnte oder dass regelmässig schwere kognitive Defizite auftreten [4–6]. Mit dem Einsatz von hochdosierter unilateraler EKT lassen sich kognitive Defizite verhindern [4]. Die EKT hat hervorragende Evidenz in therapieresistenten Fällen [3,7] und ist daher fester Bestandteil verschiedener internationaler Leitlinien sowie der Schweizerischen Behandlungsempfehlungen. Die EKT wird in einigen Zentren der Schweiz angeboten.

### Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist gut verträglich

Neben der EKT steht uns heute auch die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) zur Verfügung. Die rTMS bedient sich kurzer Magnetimpulse

die mittels einer Spule am Kopf abgegeben werden. Das Magnetfeld induziert direkt unterhalb der Schädelkalotte ein elektrisches Feld, das wiederum zur Depolarisation kortikaler Neurone führt [8]. Die Dauer, Frequenz und Pulsstärke bestimmt dabei, ob die Nervenzellen eher angeregt oder gehemmt werden und wie lange dieser Effekt anhalten wird. Bei der Behandlung von Depressionen hat es sich als hilfreich erwiesen, entweder den linken dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) erregend zu stimulieren oder der rechten dorsolateralen Präfrontalkortex zu hemmen. Bilaterale Stimulationsprotokolle erregen gleichzeitig den linken DLPFC und hemmen den rechten DLPFC. Neuere Protokolle zielen auch auf die Modulation des ventromedialen präfrontalen Kortex ab, der jedoch für die TMS-Geräte etwas schlechter zu erreichen ist. Eine aktuelle Meta-Analyse zeigt, dass eine Reihe verschiedener TMS-Protokolle in Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien sehr effektiv Remissionen erreichen, z.B. bilaterale rTMS oder hochfrequente erregende rTMS über dem linken DLPFC [9]. Die meisten dieser Studien führten rTMS als zusätzliche Behandlung zur bestehenden Pharmako- und Psychotherapie (69%) bei therapieresistenten Depressionen (74%) durch. Die rTMS ist weiterhin Gegenstand aktiver Forschung, die auf einen grösseren Effekt oder höhere Effizienz abzielt. Die Behandlungsintensität ist beispielsweise eine Frage. Die hochfrequente erregende Stimulation des linken DLPFC wurde bisher in den meisten Protokollen 10–15 Mal wiederholt in täglichen Sitzungen von Montag bis Freitag. Dabei dauerte die Behandlung rund 37 Minuten. Erfreulicherweise konnte 2018 in einer kontrollierten Studie gezeigt werden, dass ein neueres, erregendes rTMS-Protokoll die gleiche Wirksamkeit erzielen kann, bei einem Zeitaufwand von nur drei Minuten pro Sitzung [10]. Diese sogenannte «theta-burst»-Stimulation wird bei gleicher Wirksamkeit aus Gründen der Praktikabilität einer Hochfrequenzbehandlung vorzuziehen sein. Weitere offene Fragen, die aktuell diskutiert werden, sind die Vorhersage des Behandlungserfolges, Algorithmen bei ausbleibender Wirksamkeit (z.B. gestufte Wechsel der Stimulationszielpunkte) oder die Wirksamkeit und Frequenz von rTMS-Erhaltungstherapie.

In der Wertigkeit der Hirnstimulationsmethoden für therapieresistente Depressionen nimmt die rTMS eine interessante Rolle ein. Sie ist sicherlich weniger wirksam als die EKT, gleichzeitig ist diese Behand-

| Übersicht 1 | Hirnstimulationsverfahren in der Depressionsbehandlung  |
|-------------|---|
|             | – Elektrokonvulsionstherapie (EKT): unter Muskelrelaxation in Kurznarkose verabreichte elektrische Impulse  |
|             | – Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS): kurze Magnetimpulse, die mittels einer Spule am Kopf abgegeben werden und unterhalb der Schädelkalotte ein elektrisches Feld induzieren |
|             | – Tiefe Hirnstimulation (Deep brain stimulation, DBS): device-gesteuerte Stimulation von Elektroden, die in spezifische Hirnkerne implantiert wurden  |

lung deutlich besser verträglich als die EKT und kann einfacher angeboten werden. Hierfür ist lediglich die Anschaffung eines TMS-Gerätes und ein spezifisches Training zur Durchführung der Behandlung notwendig. Der Psychiater braucht hier jedoch nicht die Mithilfe eines Anästhesisten wie bei der EKT. Aktuell fehlen aber auch ökonomische Anreize, rTMS in Praxen oder Institutionen anzubieten, denn es gibt keine spezifische TARMED-Position zur Abgeltung. In der Zukunft wird die rTMS jedoch zur breiten Palette psychiatrischer Behandlungsmethoden gehören; besonders in der Depressionsbehandlung, aber auch für andere Indikationen.

### Deep brain stimulation (DBS) für schwere Fälle von Therapieresistenz

Für Patienten mit ausgeprägter Therapieresistenz, die beispielsweise auch nicht auf Serien von EKT-Behandlungen angesprochen haben, gibt es die Möglichkeit der invasiven Hirnstimulationsmethoden. Die Tiefe Hirnstimulation («deep brain stimulation», DBS) ist ein Verfahren aus der Behandlung pharmakotherapieresistenter Bewegungsstörungen, bei dem millimeterdünne Elektroden in spezifische Hirnkerne eingebracht werden und von aussen mittels eines Schrittmachers gezielt angesteuert werden können. Bei der Behandlung der Depression werden vor allem Ziele im Belohnungssystem angesteuert. Dabei wird mittels hochfrequenter elektrischer Stimulation ein Störsignal gesendet, das dysfunktionale Verschaltungen bei depressiven Patienten weniger effektiv werden lässt. Im Belohnungssystem wurden bisher vor allem der bilaterale Nucleus accumbens, das subgenuale Cingulum, die laterale Habenula oder der vordere Anteil der Capsula interna stimuliert [11]. Alle diese Komponenten sind durch das mediale Vorderhirnbündel verbunden, einem wichtigen Faserstrang im Belohnungssystem, der selbst auch stimuliert werden kann [12]. Dieses Faserbündel ist bei Patienten mit chronischer Depression bzw. melancholischer Depression strukturell verändert [13,14]. In der Behandlung der Depression ist die DBS noch im experimentellen Stadium, da kontrollierte Studien aufgrund der Komplexität und der Kosten nur an sehr kleinen Gruppen durchgeführt werden können. Innerhalb der Gruppe der Schwerstkranken mit deutlicher Therapieresistenz

aber konnten beeindruckende Erfolge erzielt werden, so sprechen 50–70% dieser Patienten auf die Behandlung an [15,16]. Die DBS wird nur in hochspezialisierten Zentren wie dem Neurozentrum am Berner Inselspital angeboten, weil die Behandlung eine enge Kooperation zwischen Psychiatrie, Neurochirurgie und Neurologie erfordert. Neben der neurochirurgischen Operation ist die sorgfältige Einstellung der Stimulationsparameter über viele Wochen komplex. Die DBS wird als Add-on-Therapie zur bestehenden Pharmako- und Psychotherapie angeboten, die ebenfalls im Verlauf der DBS-Langzeitbehandlung angepasst werden müssen.

#### Literatur:

1. Bauer M, et al.: Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(4): 327–333.
2. Adli M, et al.: How Effective Is Algorithm-Guided Treatment for Depressed Inpatients? Results from the Randomized Controlled Multicenter German Algorithm Project 3 Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20(9): 721–730.
3. Heijnen WT, Birkenhager TK, Wierdsma AI, van den Broek WW: Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(5): 616–619.
4. Semkowska M, et al.: Bitemporal Versus High-Dose Unilateral Twice-Weekly Electroconvulsive Therapy for Depression (EF-FECT-Dep): A Pragmatic, Randomized, Non-Inferiority Trial. *Am J Psychiatry* 2016; 173(4): 408–417.
5. Biedermann SV, et al.: Improvement in verbal memory performance in depressed in-patients after treatment with electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 134(6): 461–468.
6. Takamiya A, et al.: Effect of electroconvulsive therapy on hippocampal and amygdala volumes: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2018; 212(1):19–26.
7. UK ECT Review Group: Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9360): 799–808.
8. Lefaucheur JP, et al.: Evidence-based guide-lines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125(11): 2150–2206.
9. Brunoni AR, et al.: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(2): 143–152.
10. Blumberger DM, et al.: Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391(10131): 1683–1692.
11. Schlaepfer TE, et al.: Deep brain stimulation of the human reward system for major depression – rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(6): 1303–1314.
12. Coenen VA, et al.: Tractography-assisted deep brain stimulation of the superolateral branch of the medial forebrain bundle (slMFB DBS) in major depression. *NeuroImage Clinical* 2018; 20: 580–593.
13. Bracht T, et al.: White matter microstructure alterations of the medial forebrain bundle in melancholic depression. *J Affect Disord* 2014; 155: 186–193.
14. Bracht T, et al.: Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression. *J Affect Disord* 2015; 170: 143–149.
15. Bewernick BH, et al.: Deep brain stimulation to the medial forebrain bundle for depression – long-term outcomes and a novel data analysis strategy. *Brain Stimul* 2017; 10(3): 664–671.
16. Bewernick BH, et al.: Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(9): 1975–1985.

### Stratégies de traitement dans les dépressions réfractaires au traitement

#### Le rôle des techniques de stimulation cérébrale

- Le traitement selon les algorithmes thérapeutiques est particulièrement efficace.
- Les techniques de stimulation cérébrale se combinent parfaitement avec la pharmacothérapie et la psychothérapie.
- L'ECT fait partie intégrante de la chaîne de traitement dans la dépression sévère. La rTMS en tant que technique non invasive est facile à mettre en oeuvre et est efficace.
- La stimulation invasive en fin de chaîne de traitement est possible et peut aider dans les cas graves.