

Die therapieresistente

Das diesjährige Schwerpunkttreffen zur therapieresistenten Depression (TRD) in Prag machte deutlich, auf welchem Weg sich das Forschungsfeld gegenwärtig befindet. Klare Definitionen der TRD werden in Zukunft die Forschung erleichtern. Hochmoderne Methoden wie die multimodale Bildgebung und Machine-learning-Ansätze werden weitere Einsichten in die Grundlagen der Erkrankung liefern und zukünftige Therapien verbessern. Neue Behandlungsoptionen etwa mit Ketamin oder interventionellen biologischen Methoden haben die Therapiestrategien bereits erweitert und können Patienten mit TRD guten Grund zur Hoffnung geben.

Von Dr. Godber M. Godbersen, Dr. Jakob F. Unterholzner, Dr. Christoph Kraus, PhD, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger und O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper



O. Univ.-Prof.
Dr.h.c.mult. Dr.
Siegfried Kasper
(links) und Dr.
Alexander Kautzky
(rechts)

Die Diagnose der TRD

Prof. Dr. Daniel Souery, Koordinator einer internationalen Expertenrunde zur Behandlung therapieresistenter Depressionen und ärztlicher Direktor des PsyPluriel-Centre Européen de Psychologie Médicale, Brüssel, berichtete in seinem Vortrag über die derzeitigen Definitionsmodelle und machte deutlich, dass die Frage nach einer exakten Definition der therapieresistenten Depression bis heute Gegenstand einer lebhaften und für Klinik und Wissenschaft elementaren Diskussion ist.

Erstmals wurde das Konzept der TRD in den 70er und 80er Jahren formuliert (etwa durch Heimann 1974, Lehmann 1974 sowie Fawcett und Kravitz 1985). Es gibt heute zahlreiche Studien, die sich mit den effektivsten Behandlungsoptionen für depressive Patienten beschäftigen, aber nur verhältnismäßig wenige Arbeiten, die sich einer exakten Definition der TRD widmen. Souery umriss in Kürze fünf große Konzepte mit ihren Kernpunkten und ihren Vor- und Nachteilen, nämlich das Antidepressant Treatment History Form (ATHF), das Thase Rush Staging Model (TRSM), das European Staging Model (ESM), das Maudsley Staging Model (MSM) und das Massachusetts Staging Model (MGH).

Diese Modelle sind nicht nur für Klinik und Wissenschaft relevant, sondern vor allem auch für die Gesundheitsbehörden wie die EMA (Europäische Arzneimittelagentur) und das amerikanische Äquivalent, die FDA. Die europäischen Richtlinien von 2001 besagten, dass ein Patient dann als therapieresistent eingestuft werden sollte, wenn zwei aufeinanderfolgende Behandlungen mit zwei Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen in einer adäquaten Dauer und Dosierung nicht zum akzeptablen Effekt geführt haben.

Dies wurde allerdings 2011 von der EMA vorwiegend aufgrund der Studienergebnisse der Europäischen Gruppe zur Erforschung therapieresistenter Depression (Souery et al. 2011) revidiert. Dabei ging es auch um die Frage, ob es einen Unterschied mache, beim Nichtansprechen eines SSRIs auf ein anderes SSRI oder in eine andere Wirkstoffklasse zu wechseln. Einige Metaanalysen fanden dabei einen leichten Vorteil für den Wechsel in eine andere Wirkstoffklasse in Bezug auf die Remissionsrate. In der Responderate allerdings fanden sie keinen Vorteil. Andere Arbeiten, etwa die von Souery (2011), Bschor (2009) und Ruhé (2006), zeigten ebenso keine Evidenz für Vorteile eines Klassenwechsels (Genauerer dazu

Depression im Fokus

s.u.). Die EMA-Richtlinien von 2011 besagten daraufhin, dass von einer TRD ausgegangen werden kann, wenn es zwei adäquate Therapieversuche gegeben hat, unabhängig davon, ob in derselben oder in einer anderen Wirkstoffklasse.

Die neueste Publikation, die Souery zur Definition der TRD vorstellte, ist aus diesem Jahr (2017) und kommt von Conway, George und Sackheim. Letzterer war bereits 1990 am ATHF-Modell beteiligt. Sie beschreiben ein evidenzbasiertes zweistufiges Modell, um operationell die TRD zu definieren. Die Stufe 1 der TRD wird dabei als Fehlschlagen von zwei adäquaten Therapieversuchen (medikamentös oder psychotherapeutisch) mit unterschiedlichen Wirkstoffklassen (STAR*D Level 3) beschrieben. Diese können entweder eine Kombination oder aufeinander folgend sein, allerdings beide in der gegenwärtigen Episode. Dieser Grad an Resistenz könnte dann die Verwendung von teils weniger invasiven, neueren Therapieoptionen rechtfertigen (z.B. rTMS, Ketamin, Distickstoffmonoxid, Buprenorphin oder in manchen Fällen auch EKT). Die Stufe 2 der TRD wird definiert als Fehlschlagen von 3 oder mehr adäquaten Therapieversuchen aus unterschiedlichen Klassen (STAR*D Level 4) oder Psychotherapie. Dieser Grad an Therapieresistenz könnte dann invasivere antidepressive Methoden rechtfertigen wie etwa eine Vagus-Nerv-Stimulation, EKT oder Tiefe Hirnstimulation.

Mit den vorgestellten Modellen und ihren Limitationen machte Souery deutlich, dass es zwar bereits eine bedeutende Orientierungshilfe zur Definition der TRD gibt, dass diese bislang allerdings von verschiedenen Seiten beleuchtet wird. Eine integrierte, standardisierte Definition sei bis heute noch nicht etabliert. Gäbe es diese einheitliche Definition allerdings, dann könnte sie zur Verwendung von evidenzbasierten neuen Behandlungsoptionen für Patienten mit TRD ermutigen und letztlich dabei helfen herauszufinden, ob höhere Grade der Therapieresistenz auf aggressivere oder invasivere Behandlungsoptionen ansprechen.

Psychopharmakologie

Eine Behandlungsoption der TRD stellen Therapieaugmentationen (Add-on) dar, auf die **Prof. Dr. Maurizio Fava**, MD, Direktor der Division of Clinical Research of the Massachusetts General Hospital Research Institute, in seinem Vortrag näher einging. Add-on bezeichnet die Verwendung einer psychotropen Substanz (ohne eine Per-se-Indikation für die Depression), um den Effekt eines Antidepressivums zu verstärken, indem man ein anderes Transmittersystem miteinbezieht und somit den therapeutischen Effekt erweitert. Die Begründung hierfür liegt einerseits in der unterschiedlichen Effektivität

Es gibt zwar bereits eine bedeutende Orientierungshilfe zur Definition der TRD, diese wird bislang allerdings von verschiedenen Seiten beleuchtet. (Daniel Souery)

herkömmlicher (monoaminerger) Antidepressiva und andererseits in der Heterogenität der unipolaren Depression. Eine Augmentation mittels Aripiprazol, Quetiapin, Brexpiprazol, Ziprasidon, Cariprazin hat bessere Ergebnisse gezeigt als eine Umstellung auf ein anderes Antidepressivum beziehungsweise als Placebo.

Weitere Substanzen zur Augmentation beinhalteten zum Beispiel antiinflammatorische Substanzen wie Celecoxib, ein COX-2 Inhibitor, welcher in einer Studie positive Effekte in Kombination mit Fluoxetin zeigte.

Omega-3-Fettsäuren zeigten Wirksamkeit in der Augmentation von Citalopram in Patienten mit unipolarer Depression; in Patienten mit hohen CRP-Leveln sei EPA besser als DHA. Glutamaterge Substanzen wurden genauer in einem anderen Symposium besprochen (s.u.). Pregabalin, das als „neuronal glutamate transporter type 3 enhancer“ bezeichnet wird und GABA-erge und glutamaterge Effekte besitzt, zeigt einen Nutzen in GAD-Patienten mit Depression. Auch Behandlungen mit Opioidmodulatoren zeigen einen Effekt, wie zum Beispiel Buprenorphin in Kombination mit dem μ -Antagonist Alks33 versus Placebo.

Ein neuerer Ansatz seien Neurogenese-fördernde Augmentationstherapien, wie zum Beispiel NS-189, welches sich in In-vitro- und In-vivo-Experimenten auf die Neurogenese auswirkte, aber keine Effekte auf Monoamine oder Glutamat besitzt.

Prof. Dr. Stuart Montgomery, Professor Emeritus für Psychiatrie am Imperial College London und Entwickler der weitverbreiteten Montgomery-Åsberg-Depression-Rating Scale (MADRS), ging noch einmal genauer auf den Vorteil einer Therapieaugmentation gegenüber einem Medikamentenwechsel ein. Montgomery verwies auf die Wichtigkeit, den Begriff der TRD genau zu definieren. Dazu gehören eine genaue Überprüfung der Diagnose, der Symptome und der Ausschluss von Bipolarität und wiederkehrender Trauerreaktionen. Falls es sich um eine wiederkehrende Depression handelt, sollte das vorherige Ansprechen überprüft werden, da gute Effizienz und ein geringes Nebenwirkungsprofil Priorität haben sollten; schwache Antidepressiva verursachten eine unnötige Verzögerung. Ein Nichtansprechen verursache höhere Beeinträchtigung, vermehrte Komorbiditätsraten, Mortalität und höhere Kosten der Erkrankung.

Dosisoptimierung definierte er als das Hinzufügen einer zweiten Dosis desselben Antidepressivums, im Un- ...

... unterschied zu einem zusätzlichen, anderen Antidepressivum. doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien zeigten keinen Effekt einer Dosisescalation (höchstens für Venlafaxin und Vortioxetin).

Umstellung zeigte in der Behandlung der TRD einen eindeutigen Nachteil. Dies könnte auf die Beendigung des alten oder aber auch die Zeit bis zum Wirkbeginn des neuen Medikaments zurückgeführt werden. Dies werde auch durch mehrere (retrospektive) Analysen unterstützt.

Eine Augmentation mittels Quetiapin ist eine etablierte, wirksame Strategie bei TRD-Patienten mit einer bedeutsamen Effektstärke. Quetiapin schneide in Studien auch besser ab als Lithium, was potenziell an der schlechten Compliance und dem engen therapeutischen Fenster von Lithium liege. Auch Aripiprazol habe in der sogenannten VAST-Studie signifikant besser abgeschnitten, um eine Remission herbeizuführen.

Montgomerys Plädoyer war zusammenfassend, TRD oder Nichtansprechen einer Therapie als medizinischen Notfall zu behandeln, ohne Behandlungsverzögerung. Falls man mit einem Add-on-Medikament keinen Effekt erzielen könne, solle man ein anderes versuchen, immer unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus und immer jenes Medikament mit der besten Datenlage.

Der glutamaterge Ansatz

Prof. Dr. John Krystal, Professor für Neurowissenschaften an der Yale University und Chef der Psychiatrie am Yale-New Haven Hospital, gab im Rahmen einer Keynote Lecture eine Übersicht über schnell wirksame Antidepressiva, ein weiterer Hauptaspekt des diesjährigen CINP-Treffens. In seinem Vortrag wies er auf die Ansprechrate von 30 Prozent bei bereits etablierten Antidepressiva, beziehungsweise auf deren lange Wirklatenz hin. Dies würde dazu führen, dass Patienten die Medikation vor Wirkeintritt eher absetzten.

Des Weiteren machte er auf Depletionsstudien aufmerksam, in welchen gesunde Probanden einem Tryptophan-Entzug unterzogen wurden, dadurch aber keine Depression entwickelten. Die Frage war somit, ob die Pathologie der Depression nicht im monoaminergen System, sondern vorwiegend in dessen Zielstrukturen lag, den glutamatergen und GABA-ergen Nervenzellen im Kortex und dem limbischen System. Dies sei der Grund für Ketamin-Studienprogramme bei depressiven Patienten gewesen.

Unterschiedliche Studienprogramme haben über die letzten Jahre wiederholt den antidepressiven Effekt von Ketamin gezeigt, welcher mittlerweile durch mehrere Metaanalysen bestätigt wurde. Der klinische Nutzen in Bezug auf unipolare und bipolare Depression sowie suizidale Einengung, so Krystal, sei jedoch nicht auf das „Ketamin-High“ zurückzuführen, sondern auf die Reaktion des Gehirns auf die Ketamin-Exposition.

Wie bei anderen medikamentösen Therapien steht der klinische Nutzen in enger Verbindung mit der Schwere der depressiven Episode. So zeigt sich der größte Nutzen einer Ketamin-Behandlung bei schweren depressiven Episoden (HAM-D von >25).

In seinem Vortrag hob Krystal die Effektivität einer Ketamin-Behandlung hervor, eine Remission zu erreichen und somit eine potenzielle Chronifizierung der Erkrankung zu vermeiden. Des Weiteren unterstrich er die Möglichkeit, mit Ketamin Patienten aus einer suizidalen Einengung herauszuholen. Ketamin würde bereits in

TRD oder das Nichtansprechen einer Therapie sollte als medizinischer Notfall behandelt werden. (Stuart Montgomery)

Notfall-Settings getestet werden, als eine Möglichkeit, Hospitalisierung zu mäßigen beziehungsweise zu verkürzen. Verschiedene Formen der Verabreichung, wie intravenös, intranasal, oral und subkutan, wurden bereits erfolgreich erprobt, die Dosierungen dafür sind jedoch noch nicht ausgearbeitet.

Die vorherrschende Frage sei derzeit die Erhaltung des antidepressiven Effektes, vor allem im Rahmen einer Behandlung therapieresistenter Depressionen. Die bisherigen Daten zeigten eine 70- bis 80-prozentige Ansprechrate bei Patienten mit einer TRD. Eine Möglichkeit zur Aufrechterhaltung des antidepressiven Effektes seien multiple Dosen über mehrere Wochen oder Monate, welche dann zum Beispiel von wöchentlich, zu zweiwöchentlich und letztlich zu monatlich reduziert würden. 40 Prozent der TRD-Patienten könnten mit monatlichen Infusionen gut behandelt werden. Der Nutzen einer solchen Therapie könnte mit einer kognitiven Verhaltenstherapie weiter verlängert werden.

Die Ketamin-Behandlung stellt des Weiteren eine gute Alternative zur Behandlung von Patienten dar, die auf eine EKT nicht adäquat ansprechen. Eine Kombination der beiden Therapieformen würde ebenfalls bereits ausprobiert werden, genaue Therapiealgorithmen würden aber bisher noch fehlen. Die Behandlung einer posttraumatischen Belastungsstörung mittels Ketamin habe ebenfalls bereits einige initiale Erfolge gezeigt, welche nun in größeren Patientengruppen überprüft werden müssten.

Seinen Vortrag endete Krystal mit einem Ausblick für die Ketamin-Behandlung und das Feld der Psychiatrie. Ketamin habe einen transformativen Effekt auf das Feld der Psychiatrie gehabt. Somit bestünde keine Notwendigkeit mehr, zwei Wochen auf einen antidepressiven Effekt zu warten. Die Herausforderung sei nun, die Ketamin-Behandlung in den Lebensalltag der Patienten zu integrieren, vor allem angesichts einer Langzeitbehandlung und dessen Abhängigkeitspotenzials.

Wirkmechanismen. **Prof. Dr. Gerard Sanacora** von der Yale Universität, Direktor des Yale Depression Research Program, gab in seinem Vortrag einige weitere Einblicke in die Mechanismen von schnell wirksamen Antidepressiva. Chronischer Stress führe zu einer verminderten kortikalen Aktivierung, vor allem im medial-präfrontalen Kortex und in prälimbischen Arealen, und zu einer dendritischen Atrophie im Mausmodell.

Ketamin führe zu einer Glutamatausschüttung oder einem schnellen Glutamatanstieg, welcher durch inhibitorische GABA-Interneurone beziehungsweise durch direkte Effekte hervorgerufen wird. Dieser Prozess aktiviere AMPA-Rezeptoren und führe im Weiteren zu einer gesteigerten BDNF-Expression und somit zu erhöhter Neuroplastizität. Er untermauerte weiters die von Krystal bereits erwähnte, bedeutende Effektgröße bezüglich der Wirksamkeit einer Ketamin-Therapie. Es bestünde somit kein Nutzen einer weiteren Studie, um den Effekt von Ketamin zu belegen. Laut den von Sanacora vorgestellten kli- ...

... nischen Studien bringe es keinen Vorteil, dreimal statt zweimal pro Woche mittels Ketamin-Infusionen zu behandeln. Ketamin wird in Nordamerika immer häufiger zur antidepressiven Therapie verwendet. So wurden dort bereits mehr als 4.000 Patienten mit Ketamin behandelt, und das mit einer Erfolgsrate von 60 bis 80 Prozent. Er hob jedoch auch hervor, dass die Behandlung keinesfalls kurativ sei und eine wiederholte Behandlung alle drei Wochen bis einmal pro Monat notwendig sei, um den antidepressiven Effekt aufrechtzuerhalten.

Unterschiede zwischen den Stereoisomeren. Prof. Dr. Kenji Hashimoto, Professor für Forensische Psychische Gesundheit an der Chiba University in Japan, präsentierte seine Forschung bezüglich der verschiedenen Stereoisomere von Ketamin, also S-Ketamin und R-Ketamin. Seine Ergebnisse deuten auf eine höhere Potenz und eine längere Wirkdauer des R-Ketamins hin. Weiters seien die psychomimetischen Nebenwirkungen und das Missbrauchspotenzial nicht so ausgeprägt wie bei der S-Form. Er wies jedoch darauf hin, dass alle Daten, welche im Rahmen des Vortrags präsentiert wurden, präklinische Daten sind, welche im weiteren Verlauf in der Klinik validiert werden müssten.

Das Symposium über schnell wirksame Antidepressiva wurde komplettiert durch einen Vortrag von Prof. Dr. Carlos A. Zarate, Chef des Experimental Therapeutics & Pathophysiology Branch und der Section of Neurobiology

In Nordamerika wurden bereits mehr als 4.000 Patienten mit Ketamin behandelt, und das mit einer Erfolgsrate von 60 bis 80 Prozent.

(Gerard Sanacora)

and Treatment of Mood and Anxiety Disorders des National Institute of Mental Health, USA. Er präsentierte Daten der KET-MOA-Studie, in der 34 TRD-Patienten ohne derzeitige Medikamente und 25 gesunde Kontrollprobanden in einem Cross-over-Design intravenöses Ketamin und Placebo bekamen. Neben bildgebenden Methoden (sMRI, fMRT, DTI, MRS), Polysomnographie und Magnetenzephalographie schaute sich die Gruppe um Zarate auch zelluläre und molekulare Mechanismen in Mäusen an. Ergebnisse dieser Studien unterstützen die Theorie, dass eine erhöhte AMPA-Rezeptor-Aktivität mit einem Anstieg an synaptischer Plastizität wesentlich zum Wirkmechanismus von Ketamin beiträgt. Neben AMPA wurden durch diese Studien noch weitere Moleküle als Ziele der Ketamin-Wirkung ausgemacht, wie zum Beispiel mTOR, HDAC5, cAMP, BDNF und intrazelluläre Mechanismen. Des Weiteren könnte auch Adenosin und GABA-A eine Rolle spielen im erhöhten AMPA-Durchsatz. █

5th Thematic Meeting of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP), Prag, 20.–22.6.17

Ergebnisse der Europäischen Gruppe zur Erforschung therapieresistenter Depression

O. Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper, Vorstand der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MedUni Wien, und designierter Präsident des CINP, leitete das Symposium der Europäischen Gruppe zur Erforschung TRD ein. Mittlerweile wurden durch die Gruppe mehr als 2.700 Patienten in drei Rekrutierungsphasen eingeschlossen und klinische, pharmakologische und molekularbiologische Daten erhoben. Die erste Phase widmete sich klinischen und Prädiktionsfaktoren, als auch Kandidatengenen und der Frage, ob Augmentation oder Wechsel den besseren Ansatz darstellten. Die in diesen drei Phasen erhobenen Daten zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit einer Therapieresistenz höher ist in Patienten mit einer komorbiden Angststörung, mit Suizidgedanken, melancholischen Merkmalen und einer Persönlichkeitsstörung und korreliert mit der Schwere der derzeitigen Episode, der Anzahl an stationären Aufenthalten und mit einem frühen Beginn der Erkrankung. Die dritte Phase, welche 2012 begann, beschäftigt sich mit Komorbidität, Prädiktion und pharmakoepidemiologischen Studien. So würden laut dieser Studie für stationäre und ambulante Patienten mit ängstlichen Merkmalen am häufigsten Benzodiazepine verwendet werden, gefolgt von Antidepressiva und atypischen Antipsychotika. Ein höherer Bildungsgrad war laut der Daten ein Hinweis für ein schlechteres Ansprechen.

In einem Machine-learning-Ansatz zeigte sich eine Assoziation von zwölf SNPs und melancholischen Merkmalen als Hinweis für ein therapeutisches Ansprechen. Dies kann als Indikator gewertet werden, dass eine Kombination von klinischen mit genetischen Merkmalen zu einer verbesserten Charakterisierung von Patienten führen kann. Weiters zeigte sich in einer retrospektiven Auswertung der Daten, dass, wie bereits erwähnt, eine Augmentation der bestehenden Therapie deutlich effektiver ist als ein Wechsel auf ein anderes Antidepressivum. Zuletzt wurde über die Definition der richtigen Einteilung diskutiert. So könnte ein adäquates Staging-Modell sein, das Nichtansprechen auf eine Medikation als unzureichendes Ansprechen zu bezeichnen, das Nichtansprechen auf zwei

medikamentöse Behandlungsversuche als TRD1 und das Nichtansprechen auf drei Antidepressiva als Monotherapie beziehungsweise auf zwei Antidepressiva in Polytherapie als TRD2. Das nächste Ziel der Gruppe wird sein, die Charakteristika des Nichtansprechens zu sammeln und mit der Medikation in Verbindung zu bringen, welche verschrieben wurde.

Dr. Alexander Kautzky von der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am AKH Wien vervollständigte die Präsentation der GSRD-Daten mit einem Vortrag über Machine-learning-Ansätze für große Datensätze. Nach einer Einführung über die verschiedenen Analysemethoden (supervised and unsupervised learning) präsentierte er Daten der ca. 2.700 TRD-Patienten. Mittels anspruchsvollen Statistiken könne man alle Prädiktoren verwenden, um zu eruieren, welche Patienten welchen Behandlungsausgang zeigen werden, beziehungsweise ob sie in die Gruppe der Responder, Remitter oder TRD fallen werden. Die bisherigen Daten zeigen Genauigkeiten von 60 Prozent im Vorhersagen von TRD. Genotypen dreier SNPs in Kombination mit klinischen Merkmalen der Melancholie könnten den Behandlungsausgang bisher mit einer Odds Ratio von 3,8 vorhersagen. Dies stelle ein Charakteristikum dar, jedoch nur für Patienten, die diese Merkmale aufweisen. In der präsentierten Analyse zeigte sich sowohl für schwerwiegendere Episoden ein schlechterer Behandlungsausgang als auch für die Anzahl der Episoden und das Alter der ersten und letzten Episode. Mit den derzeitigen Algorithmen könne man klinische Prädiktionen für Therapieansprechen mit einer Genauigkeit von 68 bis 75 Prozent durchführen. Diese seien jedoch noch nicht repliziert worden, Chronizitätsfaktoren (wie Alter, der ersten Antidepressiva-Einnahme, Alter der ersten und letzten Episode, Anzahl der stationären Aufnahmen und Episoden), die Schwere der Episode, Suizidalität, melancholische Depression und psychiatrische Komorbiditäten (Angststörung, Panikstörung) scheinen aber alle als Prädiktoren für therapieresistente Depressionen wichtig zu sein.

Beachtliche Effekte mit Hirnstimulation

Die Mehrheit der Patienten mit einer TRD hat bereits mehrere gescheiterte Therapieversuche hinter sich. Hirnstimulation kann helfen und liefert teils beachtliche Effekte.

Von Dr. Godber M. Godbersen, Dr. Jakob F. Unterholzner, Dr. Christoph Kraus, PhD, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger und o.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper

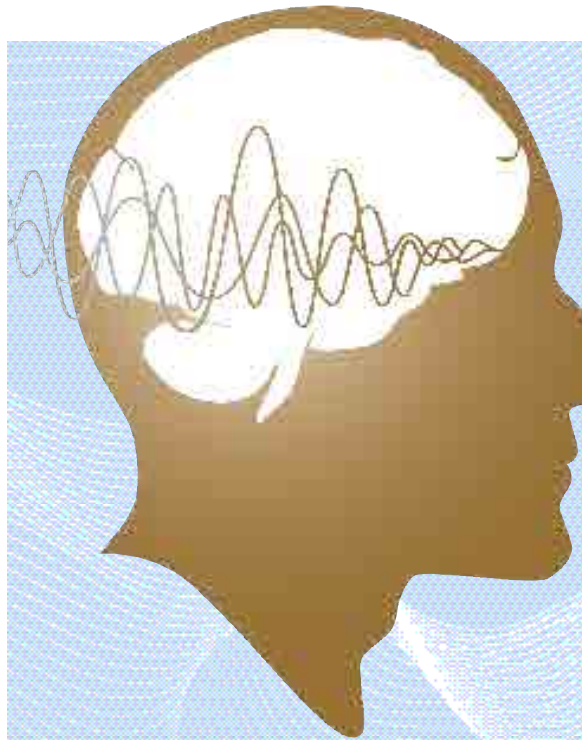
I Die Ergebnisse interventioneller biologischer Methoden wie die Tiefe Hirnstimulation zeigen eindrucksvoll, dass es für chronisch-therapieresistenten Patienten durchaus einen Grund zur Hoffnung gibt.

Elektrokonvulsionstherapie

Prof. Dr. Georgios Petrides von der Hofstra Northwell School of Medicine in New York besprach die Rolle der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) in der Behandlung der therapieresistenten Depression, wobei er gerne von Medikamenten-resistenter Depression spricht. Die Mehrheit der Patienten mit einer TRD haben bereits mehrere gescheiterte Therapieversuche, jedoch noch nie eine EKT erhalten. Er präsentierte somit multizentrische Daten der CORE-Gruppe (Consortium for Research on ECT). Wegen ihrer hohen Effektivität stellt die EKT die älteste biologische Behandlungsform der Psychiatrie dar. Seit ihrer Entwicklung 1938 in Rom wurde sie einigen Verbesserungen unterzogen und wird bei unipolaren, bipolaren und psychotischen Depressionen, aber auch bei Katatonie, Delir und maligner Katatonie angewendet. Abhängig von der Technik (unilateral, bilateral), vom Alter und von den psychotischen Symptomen liegt die Remissionsrate nach einer EKT-Serie bei 70 bis 96 Prozent.

Positive Prädiktoren für ein EKT-Ansprechen sind Alter (je älter, desto besser), psychotische Merkmale, suizidale Einengung, die Schwere der Depression (je schwerer, desto besser das Ansprechen), vorhergegangenes Ansprechen auf eine EKT, weniger fehlgeschlagene medikamentöse Versuche und eine Episodendauer von mehr als einem Jahr.

Frühere Studien hätten keine schlüssigen Ergebnisse bezüglich EKT-An-



sprechen bei Medikationsresistenz gezeigt. Eine Metaanalyse zeigte ein Ansprechen bei TRD-Patienten von 58 Prozent, bei Nicht-TRD-Patienten von 70 Prozent.

In den CORE-Studien mit einer Kohorte von 530 TRD-Patienten, welche eine bilaterale EKT und anschließend eine Erhaltungstherapie erhielten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Remissionsraten zwischen TRD und Nicht-TRD-Patienten, und weder die Anzahl an fehlgeschlagenen Therapieversuchen noch die Wirkstoffgruppe wirkte sich negativ auf das Therapieansprechen aus. Bezüglich der Erhaltungstherapie ergab sich jedoch ein schnellerer Rückfall bei Patienten mit TRD, weswegen Petrides für weitaus offensivere Erhaltungstrategien plädierte, um die Wirkung einer erfolgreichen EKT-Serie aufrechtzuerhalten. Die PRIDE-

Studie (Prolonging Remission in Depressed Elderly-Study) zeigte einen Vorteil einer Erhaltung-EKT plus Venlafaxin und Lithium als Erhaltungstherapie, mit deutlich weniger Rückfällen durch einen frühen Beginn der Erhaltungstherapie nach einer EKT-Serie. Abschließend verdeutlichte Petrides nochmals das Potenzial der EKT als Therapieoption für Medikamenten-resistente Depressionen, mit deutlich höheren Ansprechraten als jede andere Behandlungsmodalität.

Tiefe Hirnstimulation (THS)

Eine weitere, bislang noch junge Behandlungsmodalität stellte Prof. Dr. Thomas Schläpfer, Leiter der „Abteilung für Interventionelle Biologische Psychiatrie“ der Universitätsklinik in Freiburg, vor. Er beschäftigt sich mit dem Feld der Neuromodulation und präsentierte im Rahmen seines Vortrags vor allem Forschungsergebnisse zur THS. Die Methode wurde primär zur Behandlung von Parkinson-Patienten erforscht. Seit zehn Jahren wird nun auch der Nutzen für therapieresistente psychiatrische Erkrankungen untersucht, vor allem für chronische Depression und Zwangserkrankungen – und das mit vielversprechenden Resultaten, wie Schläpfer zeigte.

Bei der THS werden in einer Operation Elektroden an bestimmte Zielregionen im Gehirn implantiert. Vergleichbar mit der Vagusnervstimulation wird ein Stimulator im Bereich der Clavicula eingesetzt, welcher mit einem unter der Haut verlaufenden Kabel mit den Elektroden in den Zielregionen verbunden ist. Die Konzeptualisierung der Depression als neuronale Schaltkreiserkrankung von Berton und Nestler (Nature Review

Neuroscience 2006) hat maßgeblich zu dieser Entwicklung beigetragen. Sie gehen davon aus, dass ein gewisses Netzwerk von Zentren bei affektiven Prozessen eine Rolle spielt. Diese sind nicht nur chemisch miteinander verbunden, und zwar weit über Monoamine hinaus, sondern kommunizieren vor allem auch elektrisch. Dies sei ein idealer Ansatzpunkt für eine Neuromodulation, so Schläpfer.

In der Publikation werden die jeweiligen Symptome der Depression den einzelnen Regionen zugeordnet. Der präfrontale Kortex und der Hippocampus sind für die kognitiven Symptome verantwortlich, z.B. Gedächtnisstörungen, Gefühllosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühle, Suizidalität. Eine Fehlfunktion im Hypothalamus hingegen äußert sich in neurovegetativen Symptomen, wie Schlafstörungen, Appetitveränderungen, Erschöpfbarkeit, Interessen- und Libidoverlust. Der Nucleus accumbens und die Amygdala vermitteln aversives oder belohnendes Verhalten auf emotionale Stimuli (Motivationslosigkeit, Angst, Anhedonie). Wenn man nun bei einer Stelle dieses Netzwerkes die Aktivität verändert, dann kann man damit die anderen Bereiche des Netzwerkes modulieren. Dazu stünden nicht nur die THS zur Verfügung, sondern auch andere Verfahren der Neurostimulation, etwa die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), die Magnetkrampftherapie und auch die Vagusnervstimulation (VNS). Bei der VNS wird der antidepressive Effekt über eine Stimulation des linken Nervus vagus erreicht. Diese Stimulation moduliert den Nucleus tractus solitarii, der wiederum viele Projektionen in das limbische System hat.

Für die THS sind bereits einige Zielregionen untersucht worden. Die erste Region, die beschrieben wurde, war die Area subgenualis (oder auch CG 25). Ein eher größeres Zielgebiet war dann das Crus anterius der Capsula interna (engl. Abk.: ALIC). Später beschriebene Zielregionen sind der Nucleus accumbens (NAcc) und der superolaterale Bereich des medialen Vorderhirnbündels (engl. Abk. sLM-FB). Diese Regionen sind Teile des menschlichen Belohnungssystems. Sie sind deshalb interessant als Ziele, weil man davon ausgeht, dass sie mit der Anhedonie bei Depression zusammenhängen. Der Nucleus accumbens ist eine Schaltstelle, die den

präfrontalen Cortex dann aktiviert, wenn der dopaminerge Input vom Vorderhirnbündel stark genug ist. Dies passiert etwa als Antwort auf angenehme Stimuli, so wie Essen, Liebe oder Freude.

Eindrucksvolle Effekte

Die Effekte, die Schläpfers Arbeitsgruppe bei der Stimulation des NAcc beobachtet hat, sind eindrucksvoll (Bewernick, Biological Psychiatry 2010). 50 Prozent aller Patienten waren Responder, sie haben also auf die Therapie angesprochen und konnten einen deutlichen Rückgang der depressiven Symptome berichten. Auch bei Non-Respondern war ein positiver Effekt zu verzeichnen, allerdings weniger ausgeprägt. Therapieansprechen ist definiert als ein Absinken des HAM-D um 50 Prozent. Auch die Bedeutung eines partiellen Ansprechens für chronische TRD-Patienten ist nicht zu unterschätzen. Die antidepressiven Effekte der THS sind rasch eingetreten. Viel wichtiger für die Patienten ist allerdings, ob diese Effekte auch anhalten. Auch dies konnte die Gruppe in einer Follow-up-Studie zwei Jahre später nachweisen (Bewernick, Neuropsychopharmacology 2012).

Bei der Stimulation der anderen Areale, dem CG25 und dem ALIC, waren von anderen Arbeitsgruppen ähnlich positive Ergebnisse gefunden worden. Das veranlasste die Wissenschaftler dazu, den gemeinsamen Ursprung dieser Netzwerkzentren als potenzielle Zielregion zu untersuchen. All diese Zentren liegen nämlich in der Peripherie einer sich ausfächernden Struktur, dem superolateralen Bereich des Vorderhirnbündels, das seinen Ursprung wiederum in der Area tegmentalis ventralis (VTA) des Mittelhirns hat. Wie Schläpfer und seine Kollegen in einer weiteren Studie (Biological Psychiatry 2013) zeigen, eignet sich auch dieses Ziel zur Behandlung der TRD. Ihre Ergebnisse sind eindrucksvoll. Sie konnten bei sieben von acht Patienten rasch einen signifikanten antidepressiven Effekt erreichen, und das mit einer geringeren Stimulationsstärke als zuvor.

Während des Vortrages präsentierte Schläpfer ein Video, das eine Patientin unmittelbar nach der Implantation des Stimulators im Operationssaal zeigt. Einmal ist sie zu sehen, als der Stimulator ausgeschaltet ist, und das

nächste Mal, als er eingeschaltet ist. Die Unterschiede sind für die Anwesenden im Saal deutlich sichtbar. Bei Stimulation heben sich die Mundwinkel der Patientin, und sie beginnt, sich im Raum umzusehen, ihr Umfeld anzusprechen und diesem zugewand zu begegnen. Allerdings sollte man dem nicht allzu viel beimessen, mäsigt der Vortragende und verweist auf die größere Bedeutung eines langfristigen Effektes. Ebendiese Langzeitergebnisse waren kurz zuvor im Journal „Brain Stimulation“ erschienen (Bewernick 2017). Interessant sind vor allem auch die positiven Ergebnisse bei einer Placebo-Kontrolle, wie Schläpfer hervorhebt. Schon das Einsetzen der Elektroden hätte vermutlich einen neuromodulierenden Effekt. Ähnliches war den Wissenschaftler schon bei ihrer Arbeit mit Parkinson-Patienten aufgefallen. In Zukunft sollen adaptierte Studiendesigns mehr Aufschluss darüber geben, welchen Effekt die Placebo-Stimulation genau hat.

Fazit

Schläpfer hat in seinem Vortrag über die interventionellen biologischen Methoden, wie die Tiefe Hirnstimulation, eindrucksvoll deutlich gemacht, dass es für chronisch therapieresistenten Patienten, die nichts mehr von den gegenwärtigen Behandlungsoptionen zu erhoffen haben, durchaus einen Grund zur Hoffnung gibt. Die Ergebnisse aus zahlreichen, wenn auch kleinen Studien aus Bonn und Freiburg, die in Houston repliziert wurden, sprechen für sich. Die THS erscheint als vielversprechende Behandlungsoption und dient obendrein auch als Forschungsinstrument, das zu einer neuen Konzeptualisierung der zugrundeliegenden Neurobiologie psychiatrischer Erkrankungen beitragen kann. Das Schöne daran wäre, sagt Schläpfer, dass dies unweigerlich auch zu einer Entstigmatisierung psychiatrischer Erkrankungen führen würde. **I**

5th Thematic Meeting of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP), Prag, 20.–22.6.17



Dr. Godber M. Godbersen, Dr. Jakob F. Unterholzner, Dr. Christoph Kraus, PhD, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger, O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper (v.o.n.u.) Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien