

# Funktionelle Neuroanatomie der Depression

## Grundlagen und neue therapeutische Anwendungen durch Hirnstimulation



**Thomas Kammer**

Sektion für Neurostimulation, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Universitätsklinikum Ulm

### ZUSAMMENFASSUNG

Zur funktionellen Neuroanatomie der Depression gehört schon lange die Einsicht, dass es kein „Depressionszentrum“ gibt, sondern vielmehr Bereiche von grauer Substanz (kortikale Areale und subkortikale Kerne), die durch Nervenfaserbündel verbunden sind und daher oft als „Netzwerke“ oder „Schaltkreise“ bezeichnet werden. In den letzten Jahrzehnten ist es besonders durch die funktionelle Bildgebung möglich geworden, diese Netzwerke sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Depression darzustellen, und Änderungen in der funktionellen Verknüpfung der Netzwerke zu identifizieren, die im Zusammenhang mit der Psychopathologie stehen. Vor diesem Hintergrund ist auch das Verständnis gewachsen, wie

Hirnstimulationsverfahren wie die tiefe Hirnstimulation (THS) oder die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) durch Modulation der Netzwerkfunktion ihre therapeutische Wirkung entfalten. In einem Rückblick wird die Entwicklung der funktionellen Bildgebung sowie der Hirnstimulationsverfahren nachgezeichnet und es werden aktuelle Entwicklungen des Einsatzes dieser Verfahren erörtert. Neuere Studien zur rTMS-Behandlung postulieren, dass der optimale Stimulationsort in Abhängigkeit von der psychopathologischen Ausprägung der Depression ausgewählt werden kann, unter Berücksichtigung der veränderten Konnektivität. Im Bereich der THS ist ein Fallbericht erschienen, in dem zunächst ein Mapping mit 10 implantierten Elektroden durchgeführt wurde. Verschiedene Stimulationsorte haben zu reproduzierbaren instantanen Veränderungen der Psychopathologie geführt. Die Patientin ist nun mit einer Closed-loop-Stimulation chronisch versorgt, die über Aktivität der rechten Amygdala geregelt wird.

## Einleitung

Die Rolle von Schaltkreisen und Netzwerken im Gehirn wird seit längerem im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen diskutiert und dient immer wieder als Ausgangspunkt für therapeutische Verfahren, bei denen es sich im Gegensatz zu psychopharmakologischen Konzepten um gezielte lokale Interventionen handelt. Diesen liegt die Annahme zugrunde, dass „Knoten“ in Netzwerken (also kortikale oder subkortikale Bereiche grauer Substanz) in ihrer Aktivität fehlreguliert, also hyper- oder hypoaktiv, sind und diese Dysregulation selektiv interventionell „normalisiert“ wird. Historisch begann dies mit der heute weitgehend obsoleten Psychochirurgie zur Ausschaltung vermeintlich überaktiver Bereiche. Mit den im Folgenden diskutierten neueren Hirnstimulationsverfahren wird dagegen das Ziel verfolgt, entweder invasiv wie bei der tiefen Hirnstimulation (THS) oder nicht invasiv wie bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) die Aktivierung von Knoten im Netzwerk quantitativ (erhöhen, reduzieren) oder qualitativ zu ändern (modulieren). In der vorliegenden Zusammenschau soll am Beispiel der Depression die Entwicklung der Kenntnisse und Hypothesen zu derartigen Netzwerken aufgezeigt werden, um daran anschließend vor diesem Hintergrund den aktuellen Stand der genannten Therapieverfahren zu diskutieren.

## Klassische Neuropsychologie

Die Frage nach einer konsistenten kortikalen Lokalisation von Stimmung oder Affekt ist bereits vor der Verfügbarkeit von zerebraler Bildgebung neuropsychologisch (d. h. durch das In-Beziehung-Setzen von Gehirnläsionen mit funktionellen psychologischen Defiziten) bearbeitet worden. Gainotti beschrieb 1972 eine Serie von 160 Patienten mit einer linken oder rechten zerebralen Läsion, die ausführlich neuropsychologisch auf ihr emotionales Verhalten untersucht wurden [35]. Es zeigte sich dabei eine Häufung von ängstlich-depressivem Verhalten bei Patienten mit linksseitigen Läsionen, vom Autor als „depressive-catastrophic reaction“ bezeichnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die 73 % dieser Patienten auch an einer Aphasie litten und das depressive Verhalten vor allem bei dieser Untergruppe zu beobachten war. Umgekehrt fand sich bei Patienten mit rechtsseitigen Läsionen eher ein Verhalten, welches der Autor als indifferent kategorisierte: Anosognosie, Herumwitzeln oder Bagatellisieren der Einschränkung. In einer ersten prospektiven Fallstudie an 20 Patienten beobachteten Folstein et al. [30] demgegenüber eine Häufung von Depression nach Schlaganfall bei rechts-hemisphärischen Läsionen.

Mit der Verfügbarkeit von zerebraler Schnittbildgebung konnte die Frage, welche Regionen für die Entstehung depressiver Symptome eine Rolle spielen könnten, systematisch bei Patienten mit frisch erworbenen ischämischen

oder hämorrhagischen Läsionen untersucht werden. Eine einflussreiche Studie wurde 1984 von Robinson und Mitarbeitern in der Zeitschrift *Brain* veröffentlicht [69]. Anhand einer Stichprobe von 36 stationär behandelten Patienten beobachteten die Autoren eine ausgeprägte Häufung einer typischen depressiven Symptomatik bei linkshemisphärischen Läsionen. Je weiter frontal sich die Läsion befand, desto stärker war das depressive Syndrom. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei 5 von 6 Patienten mit rechts anteriorer Läsion eine inadäquate Heiterkeit. Während im anterioren Abschnitt des Gehirns Läsionen der linken Seite als depressiogen angesehen wurden, gab es auch Hinweise, dass bei posterioren Läsionen eher die rechte Seite mit Depression vergesellschaftet war [53]. In der Zeitschrift *Brain* wurde der Befund der Lateralisation von affektiver Symptomatik nach Hirnläsionen später erneut in Frage gestellt [46]. In einer konsekutiven Serie wurden 73 Patienten mit erstmals aufgetretenem Schlaganfall untersucht. Eine Lateralisierung in Bezug auf neu aufgetretene psychiatrische Symptome konnte nicht festgestellt werden, weder für Depressivität noch für gehobene Stimmung. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Patienten eher weniger ausgeprägte Schlaganfallsymptome aufzeigten als in der vorbeschriebenen Studie [69], sodass nur 38 % der Patienten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls in einem Krankenhaus vorgestellt wurden.

Zur Frage nach einem Lateralitätsmuster von erworbenen affektiven Störungen nach einer Hirnläsion wurden in der Folge eine Reihe weiterer Studien durchgeführt. Dies ermöglichte eine im Fachblatt *Lancet* im Jahr 2000 publizierte Metaanalyse von 35 Studien zur Frage des Zusammenhangs der Lokalisation einer Läsion nach Schlaganfall mit dem Auftreten depressiver oder hypomaner Symptome [14]. Es fand sich über die Studien hinweg kein Zusammenhang, d. h. keine Lateralisierung von Läsionen als Grundlage depressiver Symptome. Auch eine Häufung speziell links präfrontal lokalisierter Läsionen bei depressiven Syndromen nach Insulten konnte statistisch nicht bestätigt werden. Eine erneute Metaanalyse aus dem Jahr 2017, die auf 86 Studien basierte, bestätigte diesen Befund [21]. Das Auftreten einer Depression nach Schlaganfall war assoziiert mit Läsionen im frontalen Kortex und in den Basalganglien, unabhängig von deren Lateralisierung. Die Frage nach einer typischen Lokalisation von neu auftretender Depression nach Schlaganfall hat eine klinische Relevanz, da dieses Phänomen relativ häufig auftritt. In der Literatur findet sich eine Inzidenz zwischen 11 % [46] und 52 % [60]. In der letztgenannten Arbeit wird auch gezeigt, dass die Schwere der Depression sowohl von der Größe der Läsion als auch von den funktionellen und kognitiven Beeinträchtigungen durch den Schlaganfall abhängt. Eine spezifische Lokalisation hingegen wurde erneut nicht identifiziert [60].

In einer prospektiven Studie an 100 Schlaganfallpatienten über 2 Jahre zeigte sich bei der Entwicklung kognitiver Be-

einträchtigungen eine Lateralisierungstendenz nach links [4]. Während 19 Patienten – unabhängig von der Seite der Läsion – eine Depression entwickelten, wurde bei 38 Patienten eine kognitive Beeinträchtigung beobachtet, und zwar häufiger nach linkshemisphärischer (54 %) als nach rechtshemisphärischer (25 %) Läsion. Eine Aphasie als Grund für diese Beobachtung lag nicht vor, da Patienten mit Aphasie nicht in die Studie aufgenommen wurden. Es gab auch keinen Anhalt für einen Einfluss von Alter oder Geschlecht.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich aus der Analyse der Läsionslokalisationen keine eindeutige Seitenpräferenz für die Entstehung einer Depression herleiten lässt. Hingegen gehen frontal lokalisierte Defekte eher mit depressiven Symptomen einher als parietale oder temporale Läsionen.

## Kortikal-subkortikale Schaltkreise

In den 1980er-Jahren haben Alexander und DeLong ein differenziertes Modell der kortikalen Schaltkreise erarbeitet [1, 2]. Neben dem damals bekannten motorischen Regelkreis, der den motorischen und prämotorischen Kortex über das Putamen und das Pallidum/Substantia nigra mit dem ventrolateralen Thalamus verbindet, wurden 4 weitere kortiko-subkortikale-thalamische Schaltkreise identifiziert, die getrennt voneinander bestimmte Bereiche des Frontalhirns über spezifische Kerngebiete in den Basalganglien mit thalamischen Kernen verbinden, die ihrerseits Rückprojektionen direkt in die präfrontalen Ausgangsgebiete aufweisen. Es wurde ein okulomotorischer Schaltkreis, ein dorsolateraler präfrontaler Schaltkreis sowie ein lateraler orbitofrontaler und ein mediofrontaler limbischer Schaltkreis voneinander abgegrenzt [50]. Die Verbindungen erfolgen bei allen 5 Schaltkreisen nach jeweils dem gleichen Muster (Schaltplan) in Form parallel und hintereinander geschalteter Nervenbahnen mittels sowohl exzitatorischer als auch inhibitorischer Neurotransmitter (Glutamat, GABA, Dopamin). So gibt es von den Basalganglien zum Thalamus parallel eine direkte erregende Projektion, die aus der Verkettung zweier hemmender Verbindungen gebildet wird, sowie eine indirekte hemmende Projektion, die aus 3 hemmenden und einer erregenden Verbindung besteht. Diese Art der Verschaltung erlaubt eine rückgekoppelte Regelung des Erregungsniveaus im jeweiligen gesamten Schaltkreis, weswegen man auch von Regelkreisen (im Sinne der Kybernetik) gesprochen hat.

Die basierend auf tierexperimentellen Befunden und funktionell klinisch-anatomischen Daten von Alexander und DeLong beschriebenen spezifischen Verbindungen zwischen (prä-) frontalem Kortex, Basalganglien und Thalamus zeigten sich 2–3 Jahrzehnte später zum Teil auch bei funktionellen Ruhemessungen des Gehirns. Neben den motorischen Funktionen wird ihre Rolle bei der Auswahl von Reizen (Salienz) [64] sowie der Prädiktion und Bewer-

tung von Situationen [78] bis hin zum Lernen über Belohnung [9] immer deutlicher [77]. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass nicht nur anatomische Orte, sondern auch funktionelle Prinzipien wie vor allem das Regelungsprinzip in Form von erregenden und hemmenden Verbindungen mittels funktioneller Bildgebung in Gestalt korrelierter und antikorrelierter Regionen erneut gefunden wurde.

## Funktionelle Bildgebung

Mit der Entwicklung von funktioneller Bildgebung wurde es möglich, nach Aktivitätsmustern im Gehirn zu suchen, die bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen unterschiedlich ausgeprägt waren. Die ersten Untersuchungen hierzu, die noch auf dem mittels Glukose-PET gemessenen Energieumsatz basierten, zeigten bei Depressiven eine reduzierte Aktivität im präfrontalen Kortex sowie im Ncl. caudatus [6, 7]. Diese reduzierte Aktivität normalisierte sich nach erfolgreicher medikamentöser Behandlung der Depression [7]. In einer Subgruppe der Patienten zeigte sich die diskutierte links präfrontale Beteiligung als Aktivitätsminderung. Einige Studien bestätigten diesen Befund der links lateralisierten Hypofrontalität [36], allerdings irritierte die ebenfalls berichtete gegenläufige Beobachtung der vermehrten Aktivität des präfrontalen Kortex bei depressiven Patienten [23]. In dieser Studie wurde auch eine erhöhte Aktivität in der linken Amygdala beschrieben. Somit konnte mit der Messung des Hirnmetabolismus in Ruhe keine eindeutigen hypo- oder hyperaktivierten Bereiche beschrieben werden. Da sich die Ruhebedingung nicht sicher operationalisieren lässt, wurden in den folgenden Jahren vor allem funktionelle Untersuchungen mit spezifischen kognitiven Aufgaben durchgeführt.

Mithilfe von aufgabenbasierter funktioneller Bildgebung wurden verschiedene psychopathologische Aspekte der Depression näher charakterisiert. So untersuchten Sheline et al. 2001 die Reaktion auf Bilder mit emotionalen Gesichtsausdrücken, die nur 40 ms gezeigt und dann von einem neutralen Gesicht maskiert wurden [79]. Bei den depressiven Patienten reagierte die linke Amygdala bei allen emotionalen Reizen stärker im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Diese Überaktivität normalisierte sich nach medikamentöser Behandlung. Dieser Befund wurde von anderen Arbeitsgruppen mit anderen, vergleichbaren Aufgaben repliziert [34, 83, 84]. Die Fähigkeit zur Emotionsregulation wurde direkt in einem Experiment mit positiven und negativen Gesichtsausdrücken gemessen [48]. Die Teilnehmer wurden trainiert, bei jedem Bild sich je nach Aufforderung entweder in die gezeigte positive oder negative Emotion hineinzusteigern oder sich von der Emotion zu distanzieren. Bei den gesunden Kontrollen fand sich eine erhöhte Aktivität im linken lateralen und ventrolateralen präfrontalen Kortex bei der Distanzierung von negativen Emotionen, die über den (ebenfalls verstärkt aktiven) ventromedialen präfrontalen Kortex eine Reduktion der Amygdalaaktivität bewirk-

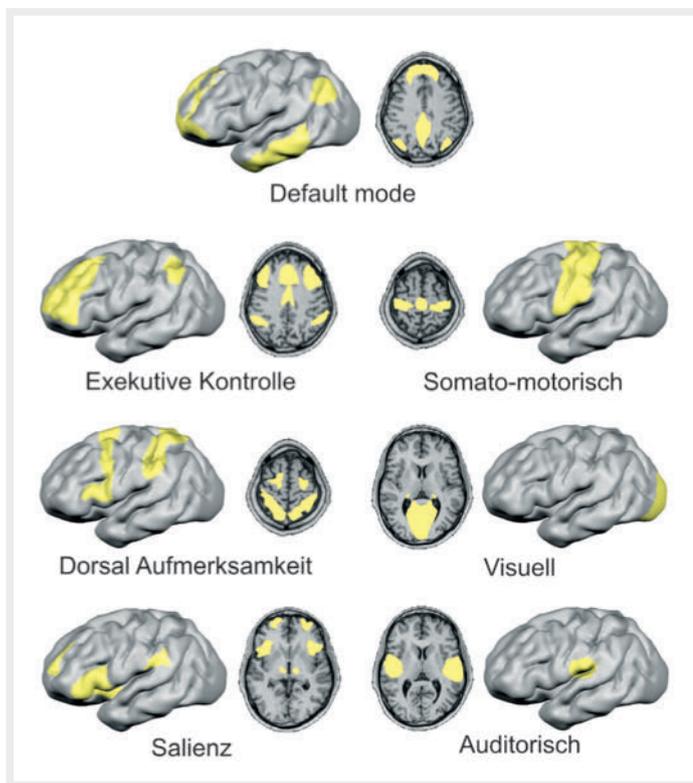
te. Depressive Patienten hingegen aktivierten sowohl den linken als auch den rechten inferioren frontalen Gyrus. Außerdem fand man anstatt der hemmenden Verbindung vom ventromedialen Kortex zur Amygdala das genaue Gegenteil, wurde bei den depressiven Patienten doch eine stärkere Aktivierung des Mandelkerns gefunden.

In einer Metaanalyse der Ergebnisse der funktionellen Bildgebung bei Depression unterscheiden die Autoren 3 Klassen von Studien [29]: Ruhemessungen, vergleichende Messungen vor und nach medikamentöser Behandlung sowie Messungen während der Bearbeitung von Aufgaben mit emotionaler Reaktion. Hierzu wurden meist Gesichter mit unterschiedlichen Gesichtsausdrücken präsentiert. In allen 3 Klassen zeigte sich eine charakteristische Beteiligung des zingulären Kortex, allerdings unterschiedlich im subgenualen, prägenualen dorsalen und posterioren Abschnitt. Prägenual und dorsal war die Aktivität in Ruhe vermindert. Die prägenuale Aktivierung bei positivem oder negativem Affekt fiel bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen schwächer aus. Positiver Affekt führte bei depressiven Patienten vergleichsweise zu einer stärkeren Antwort subgenual, negativer Affekt zu einer stärkeren Antwort im posterioren zingulären Kortex. Medikamentöse Behandlung erhöhte die Aktivität dorsal und posterior zingulär, und reduzierte sie prägenual und subgenual.

Auch außerhalb des zingulären Kortex fanden sich charakteristische Aktivitätsprofile bei depressiven Patienten. So war die Aktivität im lateralen präfrontalen Kortex in Ruhe reduziert und normalisierte sich unter Behandlung. Dort wurde auch eine abgeschwächte Reaktion bei negativem Affekt beobachtet. Auch die anderen präfrontalen Abschnitte zeigten in verschiedenen Konstellationen spezifische Veränderungen im Aktivitätsprofil. Vermehrte Aktivität im superioren präfrontalen Kortex in Ruhe bei Patienten normalisierte sich unter Behandlung. Der inferiore präfrontale Kortex reagierte verstärkt bei negativem Affekt, und die Aktivität nahm links unter Behandlung zu. Der linke orbitofrontale Kortex reagierte bei Patienten abgeschwächt auf positiven Affekt. Weitere auffällige Regionen waren die Insel sowie die Amygdala, die Basalganglien und Abschnitte des parietalen und temporalen Kortex sowie der Hippocampus und das Zerebellum. Die Metaanalyse zeigt eindrücklich, wie sich die funktionellen Aktivierungsmuster im frontalen und zingulären Kortex sowie in subkortikalen Bereichen durch eine depressive Störung verändern. Allerdings zeichnet sich deutlich ab, dass die funktionellen Beziehungen zwischen den verschiedenen Knoten zu einem komplexen Bild führen und eine Generalisierung im Sinne einer Hypo- oder Hyperaktivität des präfrontalen Kortex der Wirklichkeit nicht gerecht werden.

## Resting state

Nachdem funktionelle Bildgebung sich mit PET und fMRT viele Jahre auf die Untersuchung von Hirnaktivität während



► **Abb. 1** Netzwerke des Gehirns. Seitenansicht und ein axialer Schnitt von 7 Netzwerken, die in Resting-state-Messungen als zusammenhängend identifizierbar sind. Einteilung wie in ► **Tab. 1**. Die Netzwerke sind nicht eindeutig voneinander abgrenzbar, und es gibt auch andere Einteilungen [88].

gut definierter Aufgaben konzentriert hatte, beschrieben im Jahre 2005 Fox und Mitarbeiter aus der Arbeitsgruppe von Marcus Raichle erstmals ein Aktivitätsmuster im Gehirn, welches immer dann zu sehen war, wenn gerade keine Aufgabe zu lösen war [31]. Sie nannten dieses Muster im Ruhezustand default mode network (DMN). Bereits 10 Jahre zuvor hatten Biswal et al. Konnektivitätsmuster im Motorkortex in Ruhe beschrieben [10]. Von Netzwerk wird gesprochen, da die Aktivität in verschiedenen Arealen gleichsinnig oder gegenläufig fluktuiert, sodass man davon ausgehen kann, dass über weite Teile des Gehirns verteilte Orte im Ruhezustand funktionell exzitatorisch oder inhibitorisch miteinander gekoppelt sind. Neben diesem Ruhenetzwerk sind mittlerweile eine Reihe weiterer Netzwerke identifiziert worden, wie z. B. ein visuelles, auditorisches, sensomotorisches sowie ein Netzwerk für exekutive Kontrolle, ein Saliennetzwerk und weitere affektive Netzwerke (► **Tab. 1**, ► **Abb. 1**). Im Gegensatz zu den beschriebenen fronto-striato-thalamischen Schaltkreisen sind diese Netzwerke anatomisch weitreichender und wurden nicht durch anatomische Projektionsbahnen identifiziert. Sie sind zudem nicht klar voneinander abgrenzbar, d. h. es gibt Überlappungen. Weiterhin stellen sie sich je nach untersuchter Population und Analyse-methode etwas unterschiedlich dar und weisen darüber hin-

► **Tab. 1** Netzwerke des Gehirns (nach Daten aus [13, 49, 88, 92])

Name	Orte	Funktion
Default-mode-Netzwerk	ACC, PCC, MPFC, MTG, IPL, NC, PHG, Hippocampus, Thalamus	Ruhezustand, innere Aufmerksamkeit
Exekutives Kontrollnetzwerk	DLPFC, PPC, IPL, NC	Kognitive Kontrolle (top-down), zentrale Exekutive, antagonistisch zu DMN
Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk	IPS, FEF, SPL, CBGTC	Aufmerksamkeit auf äußere Reize, antagonistisch zu DMN
Affektives Netzwerk	Amygdala, Nacc, anteriore Insula, subgenualer ACC, OFC, ITG	Emotionsregulation
Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk	mittlingulärer Kortex, Insula, OFC, TPJ, Putamen, CBGTC	Filterung unerwarteter Ereignisse, bottom-up
Saliennetzwerk	Affektives & Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk	Filterfunktion
Somato-motorisches Netzwerk	fronto-parietal	motorische und somatosensorische Funktionen
Visuelles Netzwerk	okzipital	Sehen
Auditorisches Netzwerk	temporal	Hören

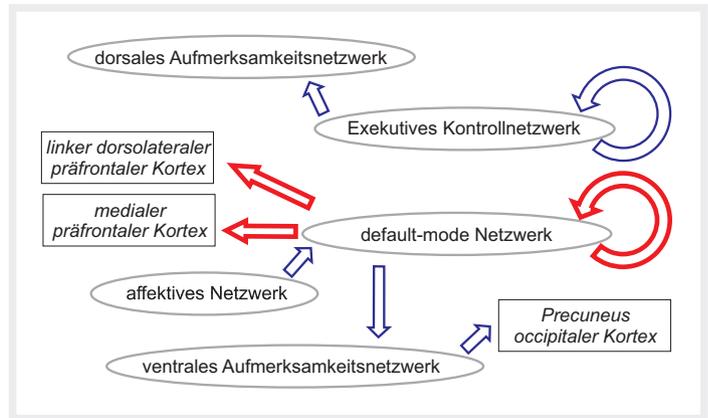
ACC anteriorer zingulärer Kortex, DLPFC dorsolateraler präfrontaler Kortex, FEF frontales Augenfeld, IPL inferiorer parietaler Lobulus, IPS intraparietaler Sulkus, ITG inferiorer temporaler Gyrus, CBGTC Schaltkreis: Kortex-Basal-Ganglien-Thalamus-Kortex, MPFC medialer präfrontaler Kortex, MTG medialer temporaler Gyrus, Nacc Ncl. accumbens, NC Ncl. caudatus, OFC orbitofrontaler Kortex, PCC posteriorer zingulärer Kortex, PHG parahippocampaler Gyrus, PPC posteriorer parietaler Kortex, SPL superiorer parietaler Lobulus, STG superiorer temporaler Gyrus, TPJ temporo-parietaler Übergang

aus eine interindividuelle (und sogar eine intraindividuelle) Variabilität auf [19].

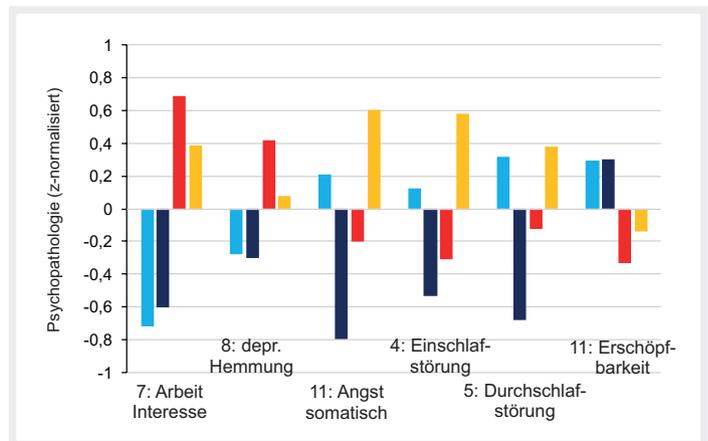
Dennoch erwies sich das Ruhenetzwerk im Zusammenhang mit Depression als besonders interessant. Da bei vielen depressiven Patienten eine ausgeprägte Grübelneigung besteht, sie sich also gedanklich viel mit sich selbst beschäftigen, lag es nahe, eine charakteristische Veränderung im Ruhenetzwerk als funktionelle Signatur der Depression zu postulieren. Dies konnte in vielen Untersuchungen bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden gezeigt werden [3, 71, 80]. Eine Metaanalyse zu die-

sen Veränderungen wurde 2015 von Kaiser et al. vorgelegt [49]. Diese wurde an über 556 Patienten und 518 gesunde Kontrollen aus 27 Studien zu Ruhekonnektivität durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sind schematisch in ► **Abb. 2** dargestellt. Sie bestätigen die Hypothesen, die mit der Metaanalyse getestet werden sollten. Einerseits wurde eine verringerte Konnektivität innerhalb des exekutiven Kontrollnetzwerkes erwartet. Diese Reduktion erklärt die verringerte kognitive Kontrolle, die zum psychopathologischen Bild von Depressiven gehört. Die Konzentrationsstörungen spiegeln sich auch in der abgeschwächten Verbindung zwischen exekutiven Kontrollnetzwerk und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk wider. Umgekehrt wurde eine verstärkte Konnektivität innerhalb des Default-mode-Netzwerkes erwartet und in der Metaanalyse bestätigt. Die Störung der Emotionsregulation passt zudem zur verringerten Konnektivität zwischen dem affektiven Netzwerk und dem Default-mode-Netzwerk. Schließlich weist die verringerte Konnektivität vom Default-mode-Netzwerk zum ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerk auf Schwierigkeiten hin, die Aufmerksamkeit auf äußere Reize und weg von inneren Gedanken zu regulieren.

Es sei an dieser Stelle betont, dass die angeführten Zuordnungen von psychopathologischen Merkmalen zu veränderten Konnektivitätsmustern die komplexe Psychopathologie des Störungsbildes nur unzureichend abbilden. Zudem sind aus methodischen Gründen die beobachteten Veränderungen nur im Gruppenvergleich (depressive Patienten gegenüber gesunden Kontrollen) zu ermitteln und können daher (noch) nicht in der Diagnostik eingesetzt werden. Eine wahrscheinliche Erklärung für ihre Inkonsistenz ist die Variabilität der klinisch-psychopathologischen Erscheinungsformen von Depression. Vor diesem Hintergrund ist eine Studie bemerkenswert, die Drysdale und Mitarbeiter 2017 veröffentlicht haben [24]. Den Autoren lagen resting state fMRT-Daten von 458 therapieresistenten depressiven Patienten und einer ähnlich großen Anzahl gesunder Kontrollen aus 13 US-amerikanischen Kliniken vor. Mithilfe einer komplexen mehrschrittigen Statistik (kanonische Clusteranalyse) mit standardisiert erhobenen Daten zum psychopathologischen Befund als unabhängige Variablen, identifizierten sie 4 Subtypen der Depression mit unterscheidbarer, jeweils spezifisch veränderter DMN-Aktivität. Die Clusteranalyse wurde an einem Datensatz von 220 Patienten und 378 gesunden Kontrollen etabliert und an einem davon unabhängigen Datensatz von 125 Patienten und 352 Gesunden validiert. Die 4 von den Autoren als „Biotypen“ bezeichneten Ausprägungsformen der Depression unterschieden sich vor allem in Anhedonie, depressiver Hemmung, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und Erschöpfbarkeit (► **Abb. 3**). In den Konnektivitätsmustern waren Veränderungen in den typischen Netzwerken, die Teile des frontalen Kortex mit der Amygdala, dem Striatum und dem Thalamus verbinden, unterschiedlich ausgeprägt. Mit anderen Worten: Jeder Biotyp war durch



► **Abb. 2** Veränderungen der Konnektivität bei Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollen (nach Daten aus [49]). Blaue Pfeile stehen für reduzierte Konnektivität, rote Pfeile für verstärkte Konnektivität.



► **Abb. 3** 4 Biotypen der Depression nach Daten aus Drysdale et al. [24], dargestellt in 4 Farben. Ergebnis der Clusteranalyse von Psychopathologie und Konnektivitätsmustern im Gehirn. Gezeigt werden die 6 Items aus der Hamilton Depression Rating Scale [41], bei denen die Unterschiede besonders ausgeprägt waren. Die Y-Achse zeigt die z-normalisierte Abweichung des Items vom Mittelwert aller Patienten.

eine charakteristische Reduktion und/oder Verstärkung der Konnektivität im jeweiligen Netzwerk charakterisiert, der sich eindeutig von den jeweils anderen Clustern unterschied und sich auch klar von den Mustern der gesunden Probanden separieren ließ. Eine typische Lateralisierung zeigte sich nicht. Im Zusammenhang der im Folgenden diskutierten therapeutischen Implikationen besonders interessant war der Befund, dass in einer Teilmenge der Patienten rTMS über dem dorsomedialen präfrontalen Kortex therapeutisch durchgeführt wurde [22], und das Ansprechen auf diese Therapie nur bei 2 von 4 posthoc ermittelten Subtypen beobachtet wurde.

Leider ließen sich die Ergebnisse dieser Studie [24] in einem ersten Replikationsversuch von Dinga und Mitarbeitern nicht bestätigen [18]. Die Autoren verwendeten Ruhenetzwerkdaten von 187 überwiegend ambulanten Patienten, die im Rahmen einer niederländischen Studie

zu Depression und Angst rekrutiert worden waren. Im Gegensatz zur Studie von Drysdale zeigten diese Patienten nur eine leichte bis mittelschwere Depression und erfüllten das Kriterium der Therapieresistenz nicht. Hierdurch kann die fehlgeschlagene Replikation (es wurden unterschiedliche Patientenpopulationen untersucht) am sparsamsten erklären. Darüber hinaus ermittelten die Autoren gravierende Mängel in der statistischen Verfahrensweise von Drysdale, und wiesen darauf hin, dass die aufgezeigte Lösung in Form von 4 Clustern aufgrund der gewählten Klassifikationsschritte gar nicht die signifikant trennende Eindeutigkeit haben könne, die Drysdale et al. hergeleitet hatten. Es gibt weitere Versuche, verschiedene Cluster aus der Resting-state-Daten von Depressiven zu identifizieren [55, 67, 86, 91]. Sie unterscheiden sich in den angewandten statistischen Methoden, die von jeweils unterschiedlichen Grundannahmen über die zu identifizierenden Unterschiede in den Konnektivitätsmustern herzuleiten sind, und finden dementsprechend unterschiedliche Clusterlösungen. Dennoch weisen alle publizierten Daten darauf hin, dass es Auffälligkeiten in der funktionellen Konnektivität des frontalen Kortex bei depressiven Patienten gibt.

Im Rahmen des großen Human Connectome Projects [42, 89] wurde ein Atlas über Netzwerkdaten gesunder Probanden veröffentlicht. Das US-amerikanische National Institute of Mental Health (NIMH) hat im Rahmen der Research Domain Criteria (RDoC) Initiative [47] mittlerweile 4 große Forschungsprojekte auf den Weg gebracht, die die veränderte Netzwerkarchitektur im Rahmen einer depressiven Erkrankung untersuchen [87]. Auf der Grundlage dieser Forschungsstrategie könnte es in den kommenden Jahren möglich werden, auch auf individueller Basis die funktionell veränderte Netzwerkarchitektur eines depressiven Patienten zu erfassen, um daraus spezifische therapeutische Strategien rational abzuleiten.

## Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Depression

Unter dem Eindruck der beschriebenen Befunde einer links präfrontal verminderten Aktivität aus Jahren um die Jahrhundertwende wurden die ersten Therapieversuche mit rTMS unternommen. Sowohl im Pilotexperiment [37] als auch in der ersten kontrollierten klinischen Studie [63] wurde der linke dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) mit einem exzitatorischen Protokoll stimuliert. Die größeren multizentrischen Studien zur therapeutischen Wirkung von rTMS [38, 43, 61] folgten diesem Prinzip der Stimulation mit meist 10 Hz Salven (2–4 Sekunden lang) alle 10–30 Sekunden etwa 15–40 Minuten lang. Bei insgesamt heterogenen Ergebnissen konnte in den ersten Metaanalysen eine moderate antidepressive Wirkung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung festgestellt werden [40, 85]. Ebenso wurde (gleichsam komplementär zur linksseitigen frontalen Aktivierung) die therapeutische Wirkung eines inhibitorischen Stimulationsprotokolls über dem

rechten DLPFC erprobt (bis zu 30 Minuten mit 1 Hz), unter der Vorstellung einer pathologischen Überaktivität rechts präfrontal [27, 45, 51]. Zur Steigerung der therapeutischen Effizienz wurden beide Konzepte sogar kombiniert [28] und eine Metaanalyse über 7 Studien mit 279 Patienten zeigte eine antidepressive Wirksamkeit gegenüber einer Scheinbehandlung, aber keine Überlegenheit der üblichen Stimulationsprotokolle im Vergleich zur klassischen unilateral linksseitigen Stimulation [8].

Von den zahlreichen weiteren Variationen der therapeutischen Stimulation, die erprobt wurden und werden, sollen einige Wenige exemplarisch genannt werden, auch wenn bisher für kein Stimulationsverfahren eine eindeutige klinische Überlegenheit demonstriert werden konnte [12]. Bei der tiefen Stimulation wird eine sehr große Spule eingesetzt, deren induziertes Feld im Vergleich zu den üblichen fokalen Spulen ausgedehnter ist, also den Kortex breiter flächiger und tiefer stimuliert [54, 70]. Bei einem akzelerierten Stimulationsprotokoll wird die jeweilige Stimulation mehrmals täglich appliziert [5, 16]. Ein wahrscheinlich wesentlich effizienteres Stimulationsprotokoll, der Theta burst, wird sowohl unilateral links [11] als auch bilateral eingesetzt [66] und führt bei wesentlich kürzeren Stimulationszeiten (3–8 Minuten) zu ähnlichen klinischen Effekten. Zur Zeit läuft eine multizentrische klinische Studie, an der auch der Autor teilnimmt, die genau dieses Protokoll gegen eine Scheinbehandlung prüft [93]. Schließlich ist die mediofrontale Stimulation zu nennen, die ebenfalls mit einer größeren und weniger fokalen Spule durchgeführt wird. In einer unkontrollierten Studie berichtete eine kanadische Arbeitsgruppe um Jonathan Downar über 47 depressive Patienten [22]. Bei der klinischen Besserung zeigte über die stimulierte Population hinweg keine kontinuierliche, sondern eine bimodale Verteilung der Patienten: Eine Gruppe, die gut auf die rTMS ansprach, und eine, bei der sich keine klinische Besserung zeigte. Die Gruppe, die nicht auf die Therapie ansprach, zeichnete sich durch Anhedonie aus: Sowohl der Pessimismus als auch der Verlust an Genuss und Freude waren bei diesen Patienten besonders ausgeprägt.

## Tiefe Hirnstimulation

Sowohl die dargestellten Läsionsdaten als auch die Vielzahl von funktionellen Befunden an Gesunden und Depressiven weist auf die ursächliche Beteiligung präfrontal-subkortikaler Schaltkreise an der Genese depressiver Störungen hin. Konsequenterweise wurde daher die THS bei depressiven Patienten experimentell erprobt. Die Technik ist nach ihrer Einführung in den 1990er-Jahren mittlerweile als Therapieoption bei der Parkinson-Erkrankung, Dystonie und ausgeprägtem Tremor etabliert [33, 65]. Eine Stimulationselektrode wird unter stereotaktischer Kontrolle präzise am geplanten subkortikalen Stimulationsort implantiert und eine kontinuierliche Stimulation mithilfe eines subkutan eingebrachten Pulsgenerators („Hirn-

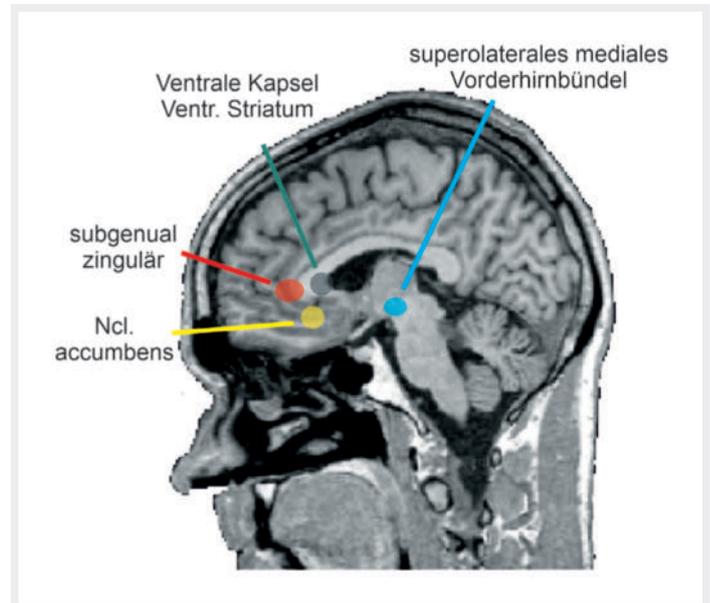
Schrittmacher“, einem Herzschrittmacher vergleichbar) etabliert.

Die ersten Fallserien in Form von unverblindeten Heilversuchen bei selektierten Patienten mit schwerer, chronifizierter und therapieresistenter Depression zeigten ausgeprägte therapeutische Effekte. Verschiedene Stimulationsorte wurden erprobt (► **Abb. 4**): der subgenuale zinguläre Kortex (Brodmann Area [25, 57]), das ventrale Striatum (Ncl. accumbens septi [74]), die ventrale anteriore Capsula interna mit ventralem Striatum (VC/Vs) [56] und das superolaterale mediale Vorderhirnbündel [75]. Die ausgeprägten Therapieeffekte in diesen offenen Studien führten zu 2 multizentrischen randomisierten doppelblinden Studien, einmal mit der ventralen Kapsel/ventrales Striatum (VC/Vs) als Zielort [20], die andere mit dem subgenualen zingulären Kortex [44]. In der ersten Studie wurde 4 Monate lang doppelblind entweder stimuliert oder nicht, in der zweiten Studie betrug dieser Zeitraum 6 Monate. Beide Studien wurden vorzeitig beendet, da sich bei Zwischenbewertungen nach dem primären Endzeitpunkt kein Unterschied zwischen den stimulierten und den nicht stimulierten Patienten zeigte. Es wurde diskutiert, dass die Behandlungszeiträume angesichts der schweren chronischen Erkrankung zu kurz waren [76]. Allerdings hatte sich in den offenen Studien eine klinische Besserung meist innerhalb von 4–6 Monaten gezeigt.

Auch nach diesen beiden größeren klinischen Studien [20, 44] sind weitere randomisierte doppelblinde Studien mit kleineren Fallzahlen veröffentlicht worden [15, 26, 58, 68]. Bei Beobachtungszeiträumen von bis zu 4 Jahren fanden sich Remissionsraten von 20–50%. Klinisch relevant sind die berichteten Nebenwirkungen: Neben Suiziden, die in einem chronisch depressiven Kollektiv nicht zu verhindern sind, wurden auch Probleme mit der Stimulationselektrode beschrieben [68].

## Konnektivität bei Läsionen und Stimulationsbehandlungen

Die erwähnten Studien an Schlaganfallpatienten setzten keine automatisierten Verfahren zur Lokalisation der Läsionsorte in den Bilddatensätzen ein, sondern basierten auf visueller Klassifikation durch Experten. Mittlerweile gibt es statistische Verfahren wie VBM (voxel-based morphometry), bei der nach einer Normalisierung der individuellen Hirndatensätze überzufällig häufige Läsionsorte in hoher räumlicher Auflösung über die untersuchten Stichproben hinweg detektiert werden können. Allerdings finden sich mit dieser Technik keine eindeutigen kortikalen bzw. subkortikalen Orte als Prädilektion für Depression. Ein vielversprechender Schritt in der Analyse von Läsionsdaten wurde 2019 von Padmanabhan et al. aus der Arbeitsgruppe von Michael Fox aufgezeigt [62]. In dieser Studie wurden 5 unabhängige Datensätze [17, 25, 39, 52, 59] mit 461 Patienten zusammengeführt und erneut statistisch



► **Abb. 4** Stimulationsorte der THS zur Behandlung der Depression. Darstellung in Projektion auf den Parasagittalschnitt.

analysiert. Neben ischämischen und hämorrhagischen Insulten gab es in diesen Datensätzen auch andere Läsionsursachen wie z. B. Hirnverletzungen. Ein Fokus der Arbeit war die Frage nach der Beteiligung des linken DLPFC am Entstehen einer Depression nach Hirnläsion. Wie in den vorangegangenen Studien und Metaanalysen fand sich keine überzufällig häufige Überlappung der kortikalen Läsionsorte. Dennoch zeigte sich eine statistisch robuste Gemeinsamkeit in den Datensätzen depressiver Patienten ( $n = 58$ ) im Vergleich zu den nicht depressiven Kontrollen ( $n = 300$ ), und zwar hinsichtlich der betroffenen Netzwerke. Hierzu wurden Konnektivitätsdaten aus einem Atlas zugrunde gelegt, der auf Messungen von 1000 gesunden Probanden basiert. Wenn man alle Läsionen im Hinblick auf Verbindungsstränge hin zum linken DLPFC untersuchte, zeigte sich, dass die Läsionen der Depressiven dorthin verbunden waren, während die Läsionen der nicht depressiven Patienten keine systematische Verbindung zum linken DLPFC aufwiesen. Da diese Analyse auf 5 unabhängigen Datensätzen beruhte, konnte dieses Ergebnis validiert werden, indem die gleichen Berechnungen 5-mal wiederholt wurden, und dabei jeweils einer der 5 Datensätze weggelassen wurde. Die Ergebnisse dieser 5 Wiederholungen zeigten immer auch einen Ort im linken DLPFC auf, der nur bei den depressiven Patienten mit den jeweiligen Läsionen verbunden war. Dies weist auf eine funktionelle Beeinträchtigung des linken DLPFC bei Depression hin, verursacht vor allem durch eine subkortikale Deafferentierung.

Kürzlich haben Siddiqi et al. aus der Arbeitsgruppe von Michael Fox [82] dieses Analysekonzept noch erweitert um Datensätze, bei denen rTMS zur Depressionsbehandlung eingesetzt wurde (4 Studien), sowie um Daten von Patien-

ten mit THS (5 Studien, davon eine an Parkinson-Patienten und eine an Patienten mit Epilepsie). Sowohl bei den rTMS-Datensätzen als auch bei den Datensätzen mit THS ging der genaue Stimulationsort in die Konnektivitätsanalyse ein, die auf dem Atlas der Gehirne von 1000 normalen Personen beruhte. Bei allen Patienten war die Depressivität psychopathologisch genauer charakterisiert, und bei den stimulierten Patienten lagen zudem Informationen zur therapeutischen Wirksamkeit der Stimulation vor. Die Autoren konnten die Konvergenz der Daten auf einen großen „Depressions-Schaltkreis“ bestätigen. Dieser umfasste den linken und rechten DLPFC, den inferioren frontalen Gyrus bilateral, den intraparietalen Sulkus bilateral so wie ein linkes extrastriäres visuelles Areal. Je ausgeprägter die Depression war, desto deutlicher war der Bezug des individuellen Stimulations- oder Läsionsortes zum identifizierten Schaltkreis. Dieser Schaltkreis beinhaltet einige der beschriebenen Standard-Schaltkreise oder Teile von ihnen. Er stimmt am stärksten überein mit dem dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk und dem exekutiven Kontrollnetzwerk. Aus der Analyse ergaben sich auch Orte, die am wenigsten verbunden waren mit den Läsions- und Stimulationsorten. Hier fand sich das Default-mode-Netzwerk sowie das limbische Netzwerk wieder<sup>1</sup>. Betrachtete man die unterschiedlichen Stimulationsmodalitäten (rTMS und THS) fanden sich systematische Unterschiede hinsichtlich der identifizierten Schaltkreise. Die Spezifität dieser Analyse wurde mit verschiedenen Kontrollen bestätigt. So ließen sich keine gemeinsamen Netzwerke identifizieren, wenn anstelle der Depressivität das Alter der Patienten zugrunde gelegt wurde. Das gleiche Netzwerk ließ sich auch in den THS-Daten von Parkinson- oder Epilepsie-Patienten identifizieren, wenn die Depressivität der Patienten zugrunde gelegt wurde. Wurden motorische Verbesserung, Anfallhäufigkeit oder Größe der Läsion zugrunde gelegt, konnten keine gemeinsamen Netzwerke identifiziert werden. Die Wirksamkeit der Stimulationsbehandlung hingegen korrelierte mit der Nähe des individuellen Stimulationsortes zu dem identifizierten Schaltkreis. Die Wirksamkeit korrelierte auch mit der Verbindungsstärke des Stimulationsortes zum subgenualen zingulären Kortex, allerdings in schwächerer Ausprägung als in der Korrelation zum gesamten (den subgenualen zingulären Kortex enthaltenden) Schaltkreis.

## Individualisierte Therapie mit THS

Das Potenzial der THS zur individualisierten Behandlung der Depression wurde von einer Arbeitsgruppe in San Francisco im Januar 2021 an einer Patientin in einem Pilotex-

periment demonstriert [73]. Es wurden in beiden Hemisphären je 5 Multikanalelektroden temporär implantiert, ein Kartierungsverfahren, welches in der Epilepsiechirurgie zur genauen Lokalisation eines zu entfernenden Fokus etabliert ist. Über 10 Tage wurden bei der Patientin Stimmungszustände genau erfasst und die Änderung durch kurze Stimulation (90 s bis 10 min in 3 experimentellen Serien) der verschiedenen Elektrodenorte exploriert. Bei Stimulation an 3 Orten fanden sich replizierbar Stimmungsaufhellungen, die direkt nach der Stimulation auftraten. 2 dieser Orte stimmen mit den Zielorten der genannten multizentrischen Studien überein: der rechte subgenuale zinguläre Kortex [44, 57] und die rechte ventrale Kapsel/ventrales Striatum (VC/VS) [20, 56]. Ein dritter identifizierter Ort war in den bisherigen Therapieversuchen nicht als Elektrodenposition erprobt worden: der orbitofrontale Kortex. Auch hier führte eine Stimulation reproduzierbar zu einer instantanen Stimmungsaufhellung. Weiterhin beschreiben die Autoren, dass an allen 3 wirksamen Orten der Effekt der Stimulation abhing von dem direkt vor der Stimulation ermittelten Ausgangszustand der Patientin. So führte die orbitofrontale Stimulation zu einer Besserung der Stimmung, wenn die Patientin sich eher wach fühlte (arousal). Schilderte die Patientin hingegen weniger arousal, so verschlechterte die orbitofrontale Stimulation den Zustand deutlich und führte zu ausgeprägter Schläfrigkeit. Stimulation des subgenualen zingulären Kortex wirkte nur stimmungsaufhellend, wenn die Patientin sich nicht besonders wach fühlte. Die Stimmung verschlechterte sich aber, wenn die Patientin einen normalen Wachheitszustand angab. An den VC/VS-Elektroden konnte Stimmungs- und Wachheitsverbesserung beobachtet werden, die dosisabhängig war. Je mehr Stimulationsstrom appliziert wurde, desto stärker war der Effekt. An diesem Stimulationsort wurde auch eine über 40 Minuten anhaltender Effekt nach 10-minütiger Stimulation beschrieben.

An die Pilotphase mit umfassender Kartierung schließt sich konsequenterweise eine dauerhaft etablierte Stimulationsbehandlung an, die in einem geschlossenen Regelkreis nur in Abhängigkeit von gemessenen Zuständen eine Stimulation auslöst [72]. In dieser im Oktober 2021 veröffentlichten Arbeit etablierten die Autoren einen für die Patientin gültigen elektrophysiologischen Biomarker, der besonders depressive Stimmung und Ängstlichkeit repräsentiert. Über die 10 genannten Elektroden hinweg wurde das lokale EEG-Spektrum gemessen. Immer, wenn schlechte Stimmung und Ängstlichkeit auftraten, zeigten beide Amygdala-Elektroden eine hohe Gamma-Aktivität. Durch die Stimulation der rechten VC/VS-Elektrode besserte sich die Symptomatik, und die Gamma-Aktivität in der Amygdala verringerte sich. Die Autoren implantierten eine Stimulationselektrode dauerhaft im rechten VC/VS, zusammen mit einer messenden Elektrode in der rechten Amygdala und einem Stimulator, der programmierbar in Abhängigkeit von gemessener Aktivität der rechten Amygdala stimuliert (man spricht daher von „closed loop

1 Auch wenn die Autoren selbst von „Anti-Korrelation“ sprechen, waren aufgrund der Analyse diese Schaltkreise nur mittelbar gegenseitig funktionell gekoppelt, da die Analyse „nur“ auf statistischen Vergleichen mit einem Konnektivitätsatlas von 1000 gesunden Probanden beruhte, und nicht aus direkt bei den Patienten gemessenen funktionellen Konnektivitätsdaten.

stimulation“). Es zeigte sich, dass eine Stimulationsdauer von 6 Sekunden (100 Hz) den günstigsten Einfluss auf die Stimmung der Patientin hatte. Über einen Beobachtungszeitraum von 2 Monaten hinweg erkannte das System täglich im Mittel 468 stimulationsbedürftige Ereignisse von erhöhter Gamma-Aktivität an der Amygdala-Elektrode. Sie waren über den ganzen Tag verteilt, während in der Nacht fast keine derartigen Ereignisse detektiert wurden. Die Anzahl von tatsächlich stattfindenden Stimulationen (6 Sekunden bursts) wurde auf 300 pro Tag begrenzt. Klinisch besserte sich die Patientin rasch, der initiale Wert auf der Montgomery-Åsberg Skala von 33 fiel nach 12 Tagen auf 14, und nach einigen Monaten lag er unter 10.

Diese Pilotstudie aus San Francisco [72, 73] zeigt eindrücklich, dass mithilfe individueller Kartierung sowohl des Stimulationsortes als auch des Detektionsortes eine klinisch effiziente Behandlung der Depression mittels THS im Closed-loop-Modus möglich ist. Wahrscheinlich unterscheiden sich die optimalen Stimulationsorte bei Patienten mit chronischer Depression, was auch die negativen Ergebnisse der beiden multizentrischen THS-Studien [20, 44] erklären würde. Allerdings ist die aufgezeigte Mapping-Strategie mit 10 intrakraniell implantierten Elektroden sehr aufwendig und erhöht die Gefahr klinischer Komplikationen. Möglicherweise könnte die Ermittlung des Stimulationsortes auch nicht invasiv, z. B. mit Hilfe funktioneller MRT erfolgen. Damit könnte sich die THS als wirksames Therapieverfahren bei chronisch Depressiven etablieren.

## Individualisierung der rTMS

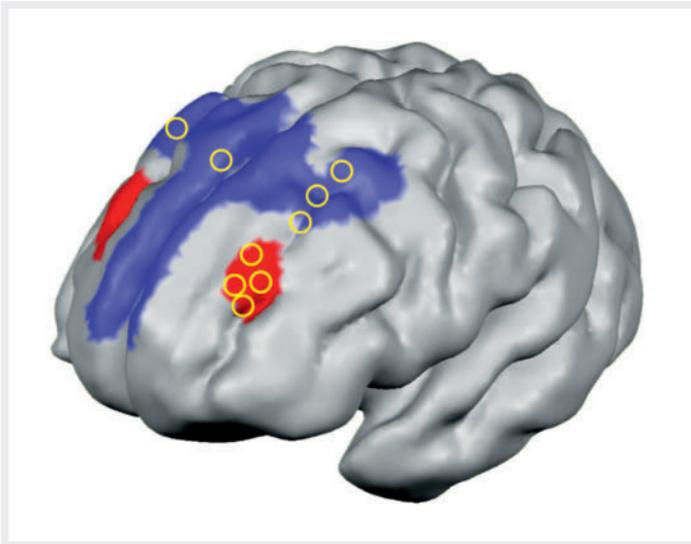
Mittlerweile hat sich beim Einsatz von rTMS die Vorstellung durchgesetzt, dass durch Stimulation nicht nur das kortikale Areal unter der Spule in seiner Aktivität beeinflusst wird, sondern das ganze Netzwerk, welches mit diesem kortikalen Areal verbunden ist [32]. Damit lassen sich durch kortikale Stimulation gezielt subkortikale Bereiche modulieren (z.B. der Hippocampus) [90]. In der erwähnten Studie von Drysdale [24] wurde eine Patientengruppe mitklassifiziert, bei der rTMS durchgeführt wurde. Die Patienten, die auf die rTMS-Behandlung ansprachen, ließen sich nach ihrem Konnektivitätsmuster zu einem von 2 Biotypen zuordnen. Patienten der 2 anderen Biotypen profitierten nicht von der rTMS-Behandlung.

So liegt es nahe, auch bei der Therapie depressiver Patienten mittels rTMS den Stimulationsort auf der Grundlage individueller Daten auszuwählen. So liegen mittlerweile 2 kleine Therapiestudien vor, bei denen der Stimulationsort im linken DLPFC aufgrund der individuell beim Patienten gemessenen Konnektivität zum linken subgenualen zingulären Kortex (Brodmann Area 25) bestimmt wurde. In der ersten Studie [81] wurden Stimulationsorte im linken und rechten DLPFC identifiziert. Sie waren Bestandteil des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes und zeichneten sich durch Antikorrelation zum Default-mode-Netzwerk

aus, welches wiederum mit dem subgenualen zingulären Kortex korreliert war. Im Rahmen einer verblindeten prospektiven Studie wurden 9 Patienten für 20 Tage täglich links erregend und rechts hemmend mit Theta-Bursts stimuliert. Bevor die Studie vorzeitig abgebrochen wurde, nahmen auch 6 Patienten im Scheinbehandlungsast teil. In dieser kleinen Gruppe zeigte sich keine Überlegenheit der Verumgruppe gegenüber Scheinbehandlung. Interessanterweise prädierte die Ausprägung der Konnektivität zwischen dem rechten Stimulationsort und dem subgenualen zingulären Kortex den Therapieerfolg: Je stärker die Antikorrelation war, desto mehr profitierten die Patienten. Bei der zweiten Studie [16] handelte es sich um eine Hochdosisanwendung ohne Verblindung (open label), bei der 22 behandlungsresistente Patienten über 5 Tage hinweg 10-mal täglich erregend mit Theta-Burst über dem linken DLPFC behandelt wurden. Der Stimulationsort wurde über die stärkste Konnektivität (Antikorrelation) zum subkallosalen zingulären Kortex ausgewählt. Bei 19 Patienten wurde eine Remission beobachtet.

Mit diesen vorläufigen Ergebnissen lässt sich noch nicht beurteilen, ob der auf Konnektivität basierende individuell ermittelte Stimulationsort wirklich einen therapeutischen Vorteil gegenüber einem standardisierten Ort zeigt. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob alle depressiven Patienten gleichermaßen von einer Modulation des linken (und rechten) DLPFC im Zusammenhang mit dem subgenualen zingulären Kortex profitieren. Dies ist eher unwahrscheinlich, denn die Clusteranalysen [22, 24, 55, 67, 86, 91] legen nahe, dass zur Optimierung des Therapieerfolges dasjenige Netzwerk oder diejenigen Netzwerke stimuliert werden sollten, die beim Patienten in ihrer Funktion und Konnektivität besonders alteriert sind.

Zu dieser Frage gab es 2020 einen interessanten Befund von Siddiqi et al. [81]. In einer retrospektiven Studie analysierten die Autoren 101 depressive Patienten aus 2 Studienkohorten, die therapeutisch über dem linken DLPFC mit rTMS stimuliert worden waren. Bei allen Patienten ist der genaue Stimulationsort stereotaktisch registriert worden, und es lagen psychopathologische Ratings vor und nach der Therapie vor (Beck-Depressions-Inventar in der ersten Kohorte und Hamilton Depression Rating Scale in der zweiten Kohorte). In einer komplexen Clusteranalyse prüften die Autoren, ob Psychopathologie und Therapieerfolg zu Konnektivitätsclustern über die Patienten hinweg führen, die wiederum auf unterschiedlich effiziente Stimulationsorte verweisen. Leider standen individuelle Konnektivitätsmessungen nicht zur Verfügung, sodass ein allgemeiner Konnektivitätsatlas eingesetzt wurde. Die Autoren identifizierten zunächst 2 sich in der Psychopathologie unterscheidende Konnektivitätscluster. Diese Karten zeigten Orte im Hirn, die mit den Stimulationsorten verbunden waren, und bei denen sich durch die Stimulation Symptome gebessert haben. Im ersten Cluster besserten sich Traurigkeit und Interessensverlust, im zwei-



► **Abb. 5** Stimulationsorte über dem linken präfrontalen Kortex zur TMS-Behandlung der Depression (nach Daten aus [81]). In den blauen Bereichen ist durch Stimulation am ehesten eine Besserung von Ängsten, Schlafstörungen, Reizbarkeit und Libidoverlust zu erwarten. Stimulation in den roten Bereichen führt eher zu einer Besserung von Traurigkeit und Interessensverlust. Die gelben Kreise markieren Orte von 14 rTMS-Behandlungsstudien, bei denen an einem von 9 Orten stimuliert wurde.

ten Cluster dagegen besserten sich Ängste, Schlafstörungen, Reizbarkeit und Libidoverlust. Aus diesen 2 Clustern mit Orten im ganzen Gehirn wurden nun rückwärts alle konnektierten und damit möglichen Stimulationsorte im präfrontalen Kortex gesucht. Der erfolgversprechende Stimulationsort für das erste, „dysphorische“ Cluster lag im linken DLPFC relativ weit vorne (zwischen den Brodmann Areas 9, 10 und 46, ► **Abb. 5** rot). Seine Aktivität ist anti-korreliert mit der des subgenualen zingulären Kortex und der Bereich lässt sich dem Saliennetzwerk zuordnen. Für das zweite, „ängstliche“ Cluster lag die günstigste Lokalisation weiter hinten im DLPFC, etwa im Bereich 5 cm vor der Handrepräsentation im motorischen Kortex. Diese Lokalisation (Brodmann Area 8, ► **Abb. 5** blau) ist am ehesten Bestandteil des Default-mode-Netzwerks. Interessanterweise zeigte die Rückprojektion aus den Konnektivitätsclustern nach präfrontal für das zweite, „ängstliche“ Cluster einen erfolgversprechenden Stimulationsbereich, der im dorsomedialen präfrontalen Kortex liegt (► **Abb. 5** blau). So bestätigt die retrospektive Analyse von Siddiqi et al. [81] die Beobachtung von J. Downar [22], dass bei mediofrontale Stimulation die Subgruppe von Patienten, die sich durch Anhedonie auszeichnet, weniger profitiert. Die Stimulationsorte der 2 Studienkohorten und 12 weiterer rTMS-Therapiestudien (9 Stimulationsorte) liegen alle über einem der beiden Bereiche, die jeweils Therapieerfolge erwarten lassen.

Diese retrospektive Konnektivitätsanalyse verdeutlicht, dass die Strategien der Auswahl eines Stimulationsortes zur rTMS-Behandlung der Depression zumeist günstig gewählt waren. Weiterhin legt sie nahe, dass Stimulations-

orte in Abhängigkeit der vorliegenden Psychopathologie gewählt werden sollten. Möglicherweise ist es zunächst ausreichend, nur nach der klinisch imponierenden Psychopathologie individuelle Stimulationsorte für die Behandlung zu bestimmen. In Erweiterung dieses Verfahrens könnte dann zusätzlich die individuelle Konnektivität hinzugezogen werden. Prospektive Therapiestudien, in denen die individuelle Konnektivität zumindest mitgemessen oder besser zur Auswahl eines Stimulationsortes hinzugezogen wird, sind erforderlich, um die Überlegenheit einer Therapie mit individualisierten Stimulationsorten gegenüber einem standardisierten Vorgehen zu zeigen.

#### FAZIT

In der Zusammenschau sprechen die dargestellten Studien dafür, dass dem psychischen Störungsbild Depression spezifische funktionelle Veränderungen in Schaltkreisen und Netzwerken zugrunde liegen, die verschiedene kortikale und subkortikale Bereiche umfassen. Noch gibt es keine verlässliche Methode, diese Veränderungen auf individueller Basis sicher zu erfassen. Allerdings zeichnet sich immer deutlicher ab, dass eine bestimmte Psychopathologie mit einem spezifischen Störungsmuster in den Schaltkreisen und Netzwerken einhergeht. Dies ermöglicht ein immer genaueres Verständnis der Rolle einzelner Subsysteme bei der Gestaltung unserer komplexen kognitiven und emotionalen inneren Welt, sowohl beim depressiv Erkrankten als auch beim Gesunden. Über die Analyse der betroffenen Netzwerke wird deutlich, dass die beiden in dieser Arbeit näher dargestellten Stimulationsverfahren ihre therapeutische Wirksamkeit in den gleichen Netzwerken und Schaltkreisen entfalten. Somit befruchten sich die beiden Verfahren gegenseitig, und sie bringen das gesamte funktionelle Verständnis der psychischen Störung voran und sorgen damit für Fortschritte in der Diagnostik. Kritiker der beiden Hirnstimulationsverfahren haben immer wieder angeführt, dass man doch noch keine therapeutische Anwendung erproben könne, solange man die zugrunde liegende Pathophysiologie nicht verstanden hat. Die Zusammenschau der Entwicklung über die letzten Jahrzehnte zeigt deutlich, dass wir nicht abwarten sollten mit dem therapeutischen Einsatz von Hirnstimulation, bis wir die psychische Störung funktionell präzise „lesen“ können, sondern dass die experimentelle Therapie selbst zu neuem Verständnis auch in der funktionellen Diagnostik führt. Daher können wir erwarten, dass durch ein zunehmendes Verständnis der Störungsbilder auf Netzwerkebene die Hirnstimulationsverfahren weiter an Effizienz gewinnen und sich damit als therapeutische Alternative dauerhaft etablieren werden.

## Interessenkonflikt

### Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: ja; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: nein; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

### Erklärung zu nicht finanziellen Interessen

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. med. Thomas Kammer

Sektion für Neurostimulation, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III  
Universitätsklinikum Ulm, Leimgrubenweg 12, 89075 Ulm, Deutschland  
thomas.kammer@uni-ulm.de

## Literatur

- [1] Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357–381
- [2] Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119–146
- [3] Anand A, Li Y, Wang Y et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: A functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1079–1088
- [4] Baccaro A, Wang YP, Brunoni AR et al. Does stroke laterality predict major depression and cognitive impairment after stroke? Two-year prospective evaluation in the EMMA study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 94: 109639
- [5] Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord* 2013; 151: 625–631
- [6] Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC et al. Cerebral Metabolic Rates for Glucose in Mood Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 441–447
- [7] Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME et al. Reduction of Prefrontal Cortex Glucose-Metabolism Common to Three Types of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 243–250
- [8] Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med* 2013; 43: 2245–2254
- [9] Berridge KC. From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci* 2012; 35: 1124–1143
- [10] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541
- [11] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE 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: 1683–1692
- [12] Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH 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: 143–152
- [13] Buckner RL, Krienen FM. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends Cogn Sci* 2013; 17: 648–665
- [14] Carson AJ, MacHale S, Allen K et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 122–126
- [15] Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S et al. Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. *Neuropsychopharmacol* 2019; 44: 1224–1232
- [16] Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 716–726
- [17] Corbetta M, Ramsey L, Callejas A et al. Common Behavioral Clusters and Subcortical Anatomy in Stroke. *Neuron* 2015; 85: 927–941
- [18] Dinga R, Schmaal L, Penninx BWJH et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of Drysdale et al. (2017). *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101796
- [19] Doucet GE, Lee WH, Frangou S. Evaluation of the spatial variability in the major resting-state networks across human brain functional atlases. *Hum Brain Mapp* 2019; 40: 4577–4587
- [20] Dougherty DD, Rezaei AR, Carpenter LL et al. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 240–248
- [21] Douven E, Kohler S, Rodriguez MMF et al. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2017; 27: 202–219
- [22] Downar J, Geraci J, Salomons TV et al. Anhedonia and Reward-Circuit Connectivity Distinguish Nonresponders from Responders to Dorsomedial Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 176–185
- [23] Drevets WC, Videen TO, Price JL et al. A Functional Anatomical Study of Unipolar Depression. *J Neurosci* 1992; 12: 3628–3641
- [24] Drysdale AT, Grosenick L, Downar J et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017; 23: 28–38
- [25] Egorova N, Cumming T, Shirbin C et al. Lower cognitive control network connectivity in stroke participants with depressive features. *Transl Psychiatry* 2018; 7: 4
- [26] Eitan R, Fontaine D, Benoit M et al. One year double blind study of high vs low frequency subcallosal cingulate stimulation for depression. *J Psychiatr Res* 2018; 96: 124–134
- [27] Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A et al. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998; 7: 65–68
- [28] Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial

- magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 88–94
- [29] Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 683–695
- [30] Folstein MF, Maiberger R, Mchugh PR. Mood Disorder as a Specific Complication of Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 1018–1020
- [31] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *P Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9673–9678
- [32] Fox MD, Halko MA, Eldaief MC et al. Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage* 2012; 62: 2232–2243
- [33] Frank AM, Ceballos-Baumann A. Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom und essenziellem Tremor: Grundlagen, Indikationsstellung, peri- und intraoperatives Vorgehen, Psychosomatik und Rehabilitation. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 884–902
- [34] Fu CHY, Williams SCR, Cleare AJ et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment – A prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 877–889
- [35] Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex* 1972; 8: 41–55
- [36] George MS, Ketter TA, Post RM. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression* 1994; 2: 59–72
- [37] George MS, Wassermann EM, Williams WA et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853–1856
- [38] George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder A Sham-Controlled Randomized Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507–516
- [39] Gozzi SA, Wood AG, Chen J et al. Imaging predictors of post-stroke depression: methodological factors in voxel-based analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004948
- [40] Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 165–173
- [41] Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62
- [42] Harms MP, Somerville LH, Ances BM et al. Extending the Human Connectome Project across ages: Imaging protocols for the Lifespan Development and Aging projects. *Neuroimage* 2018; 183: 972–984
- [43] Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: Randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 441–448
- [44] Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 839–849
- [45] Höppner J, Schulz M, Irmisch G et al. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures – High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 103–109
- [46] House A, Dennis M, Warlow C et al. Mood Disorders after Stroke and Their Relation to Lesion Location – a Ct Scan Study. *Brain* 1990; 113: 1113–1129
- [47] Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 748–751
- [48] Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL et al. Failure to regulate: Counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 2007; 27: 8877–8884
- [49] Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD et al. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 603–611
- [50] Kischka U, Spitzer M, Kammer T. Frontal-subkortikale neuronale Schaltkreise. *Fortschritte Neurol Psychiatrie* 1997; 65: 221–231
- [51] Klein E, Kreinin I, Christyakov A et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression – A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 315–320
- [52] Koenigs M, Huey ED, Calamia M et al. Distinct Regions of Prefrontal Cortex Mediate Resistance and Vulnerability to Depression. *J Neurosci* 2008; 28: 12341–12348
- [53] Landis T, Regard M. Lateralität und Depression. Eine Untersuchung an Patienten mit Insulten im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior. In: Oepen G (Hrsg.). *Psychiatrie des rechten und linken Gehirns*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 1988; 181–186.
- [54] Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015; 14: 64–73
- [55] Maglanoc LA, Landro NI, Jonassen R et al. Data-Driven Clustering Reveals a Link Between Symptoms and Functional Brain Connectivity in Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019; 4: 16–26
- [56] Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 267–275
- [57] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–660
- [58] Merkl A, Aust S, Schneider GH et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *J Affect Disord* 2018; 227: 521–529
- [59] Naidech AM, Polnaszek KL, Berman MD et al. Hematoma Locations Predicting Delirium Symptoms After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 24: 397–403
- [60] Nys GMS, van Zandvoort MJE, van der Worp HB et al. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. *J Neurol Sci* 2005; 228: 27–33
- [61] O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208–16
- [62] Padmanabhan JL, Cooke D, Joutsa J et al. A Human Depression Circuit Derived From Focal Brain Lesions. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 749–758

- [63] Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233–237
- [64] Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci* 2016; 10: 104
- [65] Pfister R, Demmel W. Tiefe Hirnstimulation beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Indikationsstellung und Patientenberatung, Nachsorge und postoperative Prognose. *Nervenheilkunde* 2021; 40: 786–793
- [66] Plewnia C, Pasqualetti P, Grosse S et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord* 2014; 156: 219–223
- [67] Price RB, Gates K, Kraynak TE et al. Data-Driven Subgroups in Depression Derived from Directed Functional Connectivity Paths at Rest. *Neuropsychopharmacol* 2017; 42: 2623–2632
- [68] Raymaekers S, Luyten L, Bervoets C et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant major depressive disorder: a comparison of two targets and long-term follow-up. *Transl Psychiatry* 2017; 7: E1251
- [69] Robinson RG, Kubos KL, Starr LB et al. Mood Disorders in Stroke Patients – Importance of Location of Lesion. *Brain* 1984; 107: 81–93
- [70] Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 361–370
- [71] Sambataro F, Wolf ND, Pennuto M et al. Revisiting default mode network function in major depression: evidence for disrupted subsystem connectivity. *Psychol Med* 2014; 44: 2041–2051
- [72] Scangos KW, Khambhati AN, Daly PM et al. Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. *Nat Med* 2021; 27: 1696–1700
- [73] Scangos KW, Makhoul GS, Sugrue LP et al. State-dependent responses to intracranial brain stimulation in a patient with depression. *Nat Med* 2021; 27: 229–234
- [74] Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 368–377
- [75] Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S et al. Rapid Effects of Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 1204–1212
- [76] Schlaepfer TE, Meyer-Lindenberg A, Synofzik M et al. Invasive Brain Stimulation in the Treatment of Psychiatric Illness Proposed Indications and Approaches. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 31–36
- [77] Schroll H, Hamker FH. Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Front Syst Neurosci* 2013; 7: 122
- [78] Schultz W. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev* 2015; 95: 853–951
- [79] Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651–658
- [80] Sheline YI, Barch DM, Price JL et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *P Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1942–1947
- [81] Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D et al. Distinct Symptom-Specific Treatment Targets for Circuit-Based Neuromodulation. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 435–446
- [82] Siddiqi SH, Schaper FLWVJ, Horn A et al. Brain stimulation and brain lesions converge on common causal circuits in neuropsychiatric disease. *Nat Hum Behav* 2021; 5: 1707
- [83] Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME et al. Can't shake that feeling: Assessment of sustained event-related fMRI amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 693–707
- [84] Siegle GJ, Thompson W, Carter CS et al. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: Related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 198–209
- [85] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW et al. 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* 2010; 71: 873–884
- [86] Tokuda T, Yoshimoto J, Shimizu Y et al. Identification of depression subtypes and relevant brain regions using a data-driven approach. *Sci Rep* 2018; 8: 14082
- [87] Tozzi L, Anene ET, Gotlib IH et al. Convergence, preliminary findings and future directions across the four human connectome projects investigating mood and anxiety disorders. *Neuroimage* 2021; 245: 118694
- [88] Uddin LQ, Yeo BTT, Spreng RN. Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topogr* 2019; 32: 926–942
- [89] Van Essen DC, Smith SM, Barch DM et al. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *Neuroimage* 2013; 80: 62–79
- [90] Wang JX, Rogers LM, Gross EZ et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science* 2014; 345: 1054–1057
- [91] Wang YL, Tang S, Zhang LQ et al. Data-driven clustering differentiates subtypes of major depressive disorder with distinct brain connectivity and symptom features. *Br J Psychiatry* 2021; 219: 606–613
- [92] Zhang DY, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 15–28
- [93] Plewnia C, Brendel B, Schwippel T et al. Treatment of major depressive disorder with bilateral theta burst stimulation: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial (TBS-D). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271: 1231–1243

## Bibliografie

*Nervenheilkunde* 2022; 41: 161–173  
 DOI 10.1055/a-1690-0497  
 ISSN 0722-1541  
 © 2022. Thieme. All rights reserved.  
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
 70469 Stuttgart, Germany

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Unter <https://eref.thieme.de/CXIX1UJ> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests und zum Artikel. Sie finden dort auch den genauen Einsendeschluss. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung.

Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

VNR 2760512022161724192



### Frage 1

Welche Aussage zu Depression nach Hirnläsionen ist *richtig*?

- A Die erste Fallserie von 1972 umfasste 28 Patienten mit zerebralen Läsionen.
- B Bereits 1984 wurde in der Zeitschrift Brain eine Häufung von Depressionen bei Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen aufgezeigt.
- C Eine Metaanalyse über 35 Studien aus dem Jahr 2000 konnte keine Seitenpräferenz für Depression nach zerebralen Insult feststellen.
- D Mehrere Studien konnten aufzeigen, dass besonders temporale Insulte eine Depression auslösen können.
- E In 60 % bis 75 % aller Schlaganfälle entwickelt sich konsekutiv auch eine Depression.

### Frage 2

Welche Aussage ist *falsch*? Die von Alexander und DeLong charakterisierten Schaltkreise ...

- A bestehen aus einer Verkettung von 4 hemmenden Verbindung.
- B verbinden getrennt voneinander Bereiche des Frontalhirns mit den Basalganglien und dem Thalamus.
- C sorgen für eine rückgekoppelte Regelung der Aktivität im Schaltkreis.
- D zeichnen sich durch einen gemeinsamen Schaltplan aus.
- E regeln verschiedene Funktionen wie Okulomotorik und limbisches System.

### Frage 3

Welche Aussage zur funktionellen Bildgebung der Depression ist *richtig*?

- A Die ersten Untersuchungen erfolgten in der Kernspintomografie mit Gadolinium als Marker für den Energieumsatz.
- B Die initial beobachtete Hypofrontalität wurde durchgängig in Folgestudien bestätigt.
- C In vielen Untersuchungen mit emotionalen Reizen fand sich bei Depressiven eine veränderte Reagibilität des Mandelkerns.
- D Depressive zeigen regelmäßig Auffälligkeiten im Präkuneus sowie im okzipitalen Kortex.
- E Die verschiedenen Abschnitte des zingulären Kortex sind bei Depressiven in ihren Aktivitätsprofilen gleichsinnig verändert.

### Frage 4

Welche Aussage zu Resting-state-Untersuchungen ist *richtig*?

- A Ein funktionelles Netzwerk ist durch Aktivitätsprofile in verteilten Bereichen des Gehirns charakterisiert, deren Aktivität über die Zeit gleich- oder gegensinnig korreliert ist.
- B Das Default-mode-Netzwerk lässt sich sowohl in vivo funktionell als auch post mortem mit Hilfe anatomischer Tracer darstellen.
- C Besonders bei Depressiven, die viel grübeln, ist typischerweise die Konnektivität im Default-mode-Netzwerk abgeschwächt.
- D Funktionell charakterisierte Netzwerke lassen sich zwar bestimmten Arealen des Gehirns zuordnen, aber spezifische kognitive oder emotionale Funktionen für die einzelnen Netzwerke sind nicht bekannt.
- E Eine Resting-state-Untersuchung zur Sicherstellung der Diagnose Depression ist mittlerweile der psychopathologischen Charakterisierung an Validität und Reliabilität überlegen.

### Frage 5

Wie viele unterschiedliche „Biotypen“ der Depression identifizierten Drysdale et al. in ihrer Studie aus dem Jahre 2017?

- A 2
- B 4
- C 5
- D 7
- E 9

### Frage 6

Welche Aussage zum therapeutischen Einsatz von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) bei Depression ist *falsch*?

- A In den meisten Studien wird der linke dorsolaterale präfrontale Kortex stimuliert.
- B Es gibt Protokolle, in denen präfrontal links erregend und rechts hemmend stimuliert wird.
- C Das Theta-burst-Protokoll zeichnet sich vor allem durch wesentlich kürzere Stimulationszeiten aus.
- D Die große Spule der tiefen rTMS kann subkortikal gelegene Areale gezielt stimulieren, ohne oberflächlichere Areale mit zu erregen.
- E Als Zielareal wird neben dem dorsolateralen präfrontalen Kortex auch der mediofrontale Kortex erprobt.

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

### Frage 7

Welche Aussage zur Behandlung der Depression mithilfe der tiefen Hirnstimulation (THS) ist *richtig*?

- A Einmal wöchentlich wird eine Elektrode in den Basalganglien platziert und dort stimuliert.
- B Der Patient wird täglich für eine Stunde an einen externen Pulsgenerator angeschlossen.
- C THS wird mittlerweile bei Depression häufiger eingesetzt als bei Parkinson-Erkrankung.
- D 2 größere multizentrische randomisierte Doppelblindstudien mit THS bei Depression wurden aufgrund fehlender therapeutischer Effekte vorzeitig abgebrochen.
- E Eine klinische Besserung bei THS-Behandlung ist innerhalb von 2–4 Wochen zu erwarten.

### Frage 8

Welche Aussage zur Studie von Padmanabhan (2019) ist *richtig*?

- A Die Ätiologie der Läsion prädizierte die Häufigkeit von Depression.
- B Die Ergebnisse änderten sich wesentlich, wenn anstelle von 5 nur 4 Datensätze betrachtet wurden.
- C Die Überlagerung der 5 Studien zeigte, dass das Merkmal Depression mit einem direkten Läsionsort links präfrontal korrelierte.
- D Die Netzwerke der Patienten aus den 5 Studien unterschieden sich signifikant voneinander.
- E Das Merkmal Depression wies auf Läsionen entlang eines Netzwerkes hin, welches mit dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex verbunden war.

### Frage 9

Welche Aussage zum Pilotexperiment mit individualisierter Therapie der THS (2021) ist *falsch*?

- A Durch Stimulation ließen sich innerhalb kürzester Zeit Stimmungsaufhellungen erzielen.
- B Einige instantane Effekte ließen sich sicher replizieren.
- C Neben 2 bekannten Stimulationsorten wurde ein dritter, bisher nicht erprobter Stimulationsort identifiziert.
- D Bei der Patientin wurde nach der Pilotphase eine chronische Stimulation etabliert, die im closed loop geregelt wird.
- E Eine Abhängigkeit von der applizierten Dosis konnte nicht beobachtet werden.

### Frage 10

Welche Aussage zur Individualisierung der rTMS-Therapie bei Depression ist *falsch*?

- A Es liegen mittlerweile 2 randomisierte, kontrollierte Studien vor, in denen die Überlegenheit der konnektivitätsbasierten Auswahl der Stimulationsorte gegenüber Standardorten gezeigt werden konnte.
- B Eine retrospektive Studie legt nahe, dass es 2 Patientencluster gibt, deren optimale Orte zur therapeutischen Stimulation sich unterscheiden.
- C Patienten mit einer dominierenden Dysphorie sollten möglicherweise an anderen Orten stimuliert werden als Patienten mit dominierenden Ängsten und Schlafstörungen.
- D Eine randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von konnektivitätsbasierter Stimulation wurde vorzeitig ohne klinische Überlegenheit der Verum-Gruppe abgebrochen.
- E Es existieren keine prospektiven Studien, die einen größeren antidepressiven Effekt beim Einsatz von konnektivitätsbasierter rTMS-Therapie gegenüber der Standardtherapie zeigen können.