

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Erhaltungstherapie mit Hirnstimulationsverfahren

Retrospektive Arbeit über die Anwendung einer Universitätsklinik

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Ingrid Bauer, geb. Clinckspoor
aus
Mar del Plata/Argentinien
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Pogarell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ingo Borggräfe

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 02.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren (NIBS)	4
1.1.1. Elektrokonvulsionstherapie	6
1.1.2. Transkranielle Magnetstimulation	15
1.1.3. EKT/TMS - offene Fragen	21
2. Zielsetzung der Arbeit	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Datenerhebung	24
3.3 Diagnosen	27
4. Ergebnisse	29
4.1 Ergebnisse des EKT-Patientenkollektivs	29
Diagnosen der Patienten, welche E-EKT erhielten	31
Alter des E-EKT-Patientenkollektivs	33
Indikationsstellung der EKT	34
Indikationsstellung der E-EKT	35
Anzahl der durchgeführten EKT-Behandlungen	36
4.2. Ergebnisse des TMS-Patientenkollektivs	38
Diagnosen der Patienten, welche E-TMS erhielten	38
Alter des E-TMS-Patientenkollektivs	39
Indikationsstellung der TMS	39
Indikationsstellung der E-TMS	40
Anzahl der durchgeführten TMS-Behandlungen	40

5. Diskussion	42
6. Zusammenfassung	51
Abkürzungsverzeichnis	55
Abbildungsverzeichnis	57
Grafikverzeichnis	57
Tabellenverzeichnis	57
Literaturverzeichnis	59
Lebenslauf	72
Danksagung	73
Eidesstattliche Versicherung	74

1. Einleitung

1.1 Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren (NIBS)

Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren stellen seit Jahrzehnten einen anerkannten Therapieansatz für psychiatrische Erkrankung dar. Die Elektrokonvulsionstherapie ist bei Patienten und Anwendern wohl am bekanntesten, da sie seit den 50iger Jahren des letzten Jahrhunderts klinische Anwendung findet. (Grözinger 2013). In den letzten 30 Jahren wurden weitere Hirnstimulationsverfahren zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen entwickelt, die neben Psychopharmakotherapie und Psychotherapie zu einer 3. Säule in der Therapie der Depression (Plewnia 2013) wurden. Zudem werden Hirnstimulationsverfahren zur Behandlung weiterer Erkrankungen aus dem psychiatrischen Krankheitsspektrum intensiv beforscht.

Die nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren werden in der Literatur häufig als NIBS, d.h. non-invasive-brain-stimulation bezeichnet. Bei der EKT wird mittels Stromapplikation an der Schläfe des Patienten ein epileptischer Anfall induziert. Somit handelt es sich bei der EKT um ein konvulsives Verfahren. An manchen Zentren wird die Magnetkonvulsionstherapie angewendet, ein ebenfalls konvulsives Verfahren, welches über die Applikation von magnetischen Impulsen über die Kalotte einen epileptischen Anfall induziert. Demgegenüber stehen nicht-konvulsive Stimulationsverfahren wie repetitive transkranielle Magnetstimulation und transkranielle elektrische Stimulation (tES) - dazu gehören auch die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), transkranielle Wechselstromstimulation (tACS) und transkranielle Random Noise Stimulation (tRNS) (Kadosh 2014).

Moderne bildgebende Verfahren, wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und Positronenemissionstomographie (PET) zeigten funktionelle und neuroanatomische Veränderungen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (Plewnia 2012).

Neben den nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren etablieren sich auch invasive Stimulationsverfahren wie die tiefe Hirnstimulation, die Vagusnervstimulation und die epidurale kortikale Stimulation. (Plewnia2012). Diese sind nicht Gegenstand dieser Arbeit, da sie während des untersuchten Zeitraums an der Klinik für Psychiatrie der LMU München keine Anwendung fanden.

Unterschieden werden Stimulationsverfahren, welche durch Applikation von Strom wirken, wie die EKT, und Stimulationsverfahren, welche magnetische Impulse verwenden, wie die rTMS. Neben den zuvor genannten sind weitere Hirnstimulationsverfahren wie Gleichstromstimulation und Wechselstromstimulation Gegenstand der Forschung an der Klinik für Psychiatrie der LMU.

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ebenfalls eine nicht-invasive Methode der Hirnstimulation, bei der ein Gleichstrom geringer Stärke über an den Kopf angelegte Schwammelektroden appliziert wird. In den 1960er- und 1970er-Jahren erfolgte eine Reihe von Studien zur Anwendung der Gleichstromstimulation. Durch den applizierten Strom wird die Depolarisationsschwelle nicht überschritten und es werden keine Aktionspotentiale ausgelöst. Bei der tDCS wird die Depolarisationsschwelle durch anodale (also exzitatorische) Stimulation erniedrigt, während kathodale (also inhibitorische) Stimulation die neuronale Erregbarkeit reduziert. Dies wird als „sanftes“ Verfahren der Neuromodulation bezeichnet. Postuliert wird eine konsekutiv einsetzende Neuroplastizität, welche Grundlage der Therapieeffekte sein dürfte (Palm 2013). Laut Palm et al. gelten: „10 bis 15 Stimulationen mit einer Stromstärke von 2mA und einer Dauer von 20 Minuten über einen Zeitraum von 2 bis 3 Wochen als sicher und gut verträglich“. (Palm 2013) Die Klinik für Psychiatrie der LMU ist ein wissenschaftlich erfahreneres Zentrum, in der auch intensivere Protokolle durchgeführt werden. Vornehmlich im Rahmen von Studien wird aktuell eine Erweiterung der Indikationsstellung auf andere Erkrankungen geprüft. Die klinische Anwendung gilt dennoch als sicher und nebenwirkungsarm, selbst bei intensivierter Anwendung (Palm 2015).

Für EKT und rTMS gibt es inzwischen ausreichende Daten, um eine Empfehlung für die klinische Anwendung auszusprechen. Aus diesem Grunde sind lediglich diese Verfahren Gegenstand dieser Arbeit. An der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU wurden zahlreiche Studien zu Hirnstimulationsverfahren durchgeführt. Eine klinische Anwendung im Rahmen der Behandlungsleitlinien ist für die EKT seit langem etabliert, im Rahmen individueller Heilversuche ist eine Behandlung mit rTMS an der Klinik ebenfalls möglich. Bei guter klinischer Wirksamkeit kann eine Erhaltungstherapie diskutiert werden.

1.1.1 Elektrokonvulsionstherapie

Geschichte der EKT

Im 20. Jahrhundert wurden verschiedene somatische Behandlungsstrategien für psychische Erkrankungen entwickelt. So zum Beispiel die Schlafkur nach Jakob Klaesi, die Psychochirurgie nach Gottlieb Burkhard, die Schocktherapie der französischen Psychiaterin Constance Pascal (bei der durch Injektion verschiedener Substanzen ein neues Gleichgewicht des Nervensystems postuliert wurde, aber epileptische Anfälle im Gegensatz zur EKT keine Rolle spielten), die Fiebertherapie nach Julius Wagner-Juaregg oder die Behandlung durch Induktion eines Krampfanfalls mittels Insulingabe durch Manfred Sakel, auch Insulin-Koma-Therapie genannt. (Grözinger 2013)

Der ungarische Neuropsychiater László Joseph Meduna (1896-1964) induzierte 1934 bei einem Patienten mit katatoner Schizophrenie einen „Heilkampf“ durch intramuskuläre Injektion einer öligen Kampferlösung und erreichte nach einer Serie derart induzierter Krampfanfälle eine vollständige Remission der Symptomatik jenes Patienten. (Fink 1984)

Ugo Cerletti (1877-1963) aus Italien hatte zu Beginn der 1930 Jahre die Induktion von Krampfanfällen durch elektrischen Strom bei Hunden und Schweinen untersucht. Gemeinsam mit Lucio Bini (1908-1964) begann er 1936 eine sichere Stimulationstechnik mit Strom zu entwickeln (Grözinger 2013). In Deutschland fanden die ersten Behandlungen mit Elektrokonvulsionstherapie an der Nervenlinik der Universität Erlangen im Jahre 1939 statt. Nahezu gleichzeitig wurde an der Klinik in Eglfing-Haar (heute Isar-Amper-Klinikum München-Ost), Patienten mit EKT behandelt. Aufgrund des kriegsbedingten Insulinmangels wurde die damals übliche Insulinkomatherapie 1942 vorübergehend verboten und vollständig durch EKT ersetzt (Grözinger 2013).

An der Klinik für Psychiatrie der LMU München wurde die Elektrokrampftherapie im März 1941 eingeführt. Indikation für eine solche Behandlung waren damals schizophrene Erkrankungen, psychische Störungen des höheren Lebensalters (depressive und paranoide Bilder) und manisch-depressiven Erkrankungen. Von 1941 bis 1945 waren bereits über 1330 Behandlungen bei stationären Patienten durchgeführt worden. Zuvor erhielten die meist schizophrenen Patienten eher eine Insulinschocktherapie, welche ein damals anerkanntes Verfahren zur Induktion eines Krampfgeschehens darstellte und heute obsolet ist. In den letzten Kriegsjahren nahm die Zahl der Elektrokrampftherapien zu. Besonders deutlich ist die damalige Ausweitung der Indikation zur

Elektrokrampftherapie bei den Erkrankungen des depressiven Formenkreises zu beobachten (Heintz, 2001).

Ab den 1950er Jahren wurde die inzwischen weitverbreitete Methode der EKT weitgehend durch aufkommende Psychopharmaka ersetzt (Baghai et al. 2004). Diese erwiesen sich als ebenfalls wirksam und waren dabei deutlich einfacher in der Anwendung. Die 60er und 70er Jahre waren geprägt von einer zum Teil auch politisch motivierten Psychiatriekritik, die sich gegen den Einsatz der EKT wandte (Folkerts 1995 a; Baghai et al. 2004). Seit Ende der 90er Jahre hat die EKT jedoch erneut an Bedeutung gewonnen und es zeigt sich ein Trend zu einem zunehmenden Gebrauch der EKT (Folkerts 1995 a; Baghai et al. 2004). Diese Entwicklung beruht wohl auf der technischen Weiterentwicklung der Geräte, der optimierten Anwendung der Narkose und auch der „Erfahrungen mit den Grenzen der Pharmakotherapie“ (Baghai et al. 2004). Letztlich scheint es aufgrund dieser Entwicklungen zu einer deutlichen Zunahme der Akzeptanz dieser Behandlungsmöglichkeit durch Patienten und medizinisches Fachpersonal gekommen zu sein. Ausdruck dafür mag außerdem auch die Umbenennung des Verfahrens sein, welches immer häufiger Elektrokonvulsionstherapie genannt wird, eine durchaus weniger stigmatisierende Beschreibung des Verfahrens.

Wirkprinzip der EKT und Stand der Forschung

Als für die Wirksamkeit der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) notwendig wird im Wesentlichen gefordert, dass durch eine kurze elektrische Reizung des Gehirns ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst wird. In Deutschland erfolgt die Behandlung immer in Narkose und unter Muskelrelaxation. Dies entspricht nicht den internationalen Standards und wird „Modifizierte EKT“ genannt. Weltweit wird die EKT häufig noch ohne Zuhilfenahme von Narkose und Muskelrelaxation durchgeführt.

Die genauen Wirkmechanismen der Elektrokonvulsionstherapie sind im Einzelnen noch unklar. Allgemeiner Konsens in der klinischen Anwendung ist, dass eine relativ ungezielte Stimulation des Gehirns mit der Folge einer Induktion eines generalisierten Krampfanfalles eine effektive Behandlung mit guter klinischer Wirksamkeit (Remissionsrate von 75% bei Depressionen) darstellt. Für die Wirkung werden aktuell neurochemische Veränderungen verschiedener Neurotransmittersysteme, wie pathologische Oszillationen der Neurotransmitterausschüttung oder eine Verstärkung unzureichender Transmitteraktivität postuliert. Diskutiert wird eine Verstärkung der monoaminergen und GABAergen Neurotransmission (Grözinger 2014).

Wie oben bereits beschrieben, kommen auch weitere Wirkmechanismen antidepressiver Hirnstimulationsverfahren die Normalisierung pathologischer Oszillationen bzw. die Verstärkung unzureichender Transmitteraktivität als alternative Wirkmechanismen infrage. Letztlich lässt sich eine auffällige Breite der therapeutischen Wirksamkeit der EKT feststellen. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die EKT eine Vielzahl von Einzelwirkungen in sich vereint. Ein gängiges Bild zur Erklärung der Wirksamkeit der EKT ist der Vergleich mit dem „Neustart“ aus dem Bereich der Informationsverarbeitung, dies lässt aber außer Acht, dass eine Besserung der Symptomatik erst nach einer Serie von Behandlungen einsetzt, als Folge der damit angestoßenen Anpassungsprozesse im Gehirn (Grözinger 2014). Eine mögliche Erklärung für den antidepressiven Effekt/Wirkmechanismus der EKT könnten ebenfalls auch regenerative Vorgänge im Gewebe des Gehirns sein, wie Neurogenese, neuronale Plastizität der synaptisches Remodelling sein. Die vermehrte Ausschüttung von neurotrophen Faktoren, welche eine Neurogenese stimulieren und eine axonale Aussprossung induzieren, könnte die Wirksamkeit der EKT insbesondere bei therapieresistenten Depressionen erklären (Grözinger 2014).

Die neuroendokrine Theorie zum Wirkmechanismus der EKT stützt sich auf die in der Depression oft gestörten Funktionen wie Schlaf, Hunger, Sexualität sowie die Regulation des autonomen Nervensystems und der HPA-Achse. Diese Funktionen werden durch den Hypothalamus kontrolliert. Hormone wie Cortisol, Schilddrüsen- und Sexualhormone, werden hypothalamisch kontrolliert und haben erwiesene psychotrope Effekte (Grözinger 2014). So wird der Blutfluss im Zwischenhirn während der EKT verstärkt und könnte auf diese Weise zu einer Normalisierung der Funktionen in diesem Bereich führen.

Es gibt auch Daten, welche die neuroinflammatorische Hypothese der Depression und eine Wirksamkeit der EKT stützen. Eine Studie aus Stockholm zur Wirkung der EKT belegt eine Hemmung der neurotoxischen Metaboliten des Kynurenin-Stoffwechselweges. Kynurenin ist ein Stoffwechselintermediat des Tryptophan-Stoffwechsels, welcher einen NMDA-Rezeptor-Antagonisten moduliert. Eine Folge der Dysregulation des Tryptophan-Kynureninstoffwechsels ist demzufolge die Inhibition der Glutamat- und Dopaminfreisetzung im synaptischen Spalt (Capuron 2011). Die Studie von Schwieler et al. (2016) untersuchte die Wirkung einzelner EKT-Behandlungen und belegte eine Wirkung auf den Kynurenin-Stoffwechselweg.

Die genauen Mechanismen der Wirksamkeit bleiben weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. So zeigte sich, dass EKT die Neubildung von Nervenzellen über eine verstärkte Ausschüttung neurotropher Faktoren anregen kann (Grözinger 2018).

Indikationen und Wirksamkeit der EKT

Die Bundesärztekammer hat im Jahr 2003 eine Empfehlung zur Behandlung mit Elektrokonvulsionstherapie herausgegeben. Demnach stellen für die EKT eine Indikation erster Wahl die wahnhaft depressive Depression, depressiver Stupor, schizoaffektive Psychose mit schwerer depressiver Episode, eine Major Depression mit hoher Suizidalität oder Nahrungsverweigerung und eine lebensbedrohliche perniziöse Katatonie, dar. Eine Indikation zweiter Wahl wären demnach die pharmakoresistente majore Depression (mindestens zwei suffiziente Therapieversuche mit Antidepressiva unterschiedlicher Wirkstoffklassen), therapieresistente Manien, therapieresistente, nicht lebensbedrohliche Katatonie und therapieresistente akut exazerbierte Psychosen.

Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer empfahl im Jahre 2004 eine EKT, falls die Symptomatik des Patienten in der Vorgeschichte bereits auf ein solches Verfahren angesprochen hat, falls es sich um eine besonders schwere, vital bedrohliche Erkrankung handelt oder schwere Suizidalität besteht. Zudem sollte Therapieresistenz unter frustranen Behandlungsversuchen vorliegen.

In Studien wurde eine antidepressive, antimanische, antipsychotische, antisuizidale, stimmungsstabilisierende, antikatatone und antikonvulsive Wirksamkeit der Elektrokonvulsionstherapie belegt (Grözinger 2013). Dementsprechend wird diese Art der Behandlung bei affektiven Störungen, Schizophrenien und anderen Pathologien wie etwa der Katatonie und dem malignem neuroleptischem Syndrom angewandt.

Die EKT ist in Deutschland als wirksame Behandlung von therapieresistenten schweren depressiven Erkrankungen anerkannt. Obwohl vor allem Patienten mit langwierigen, ungünstigen Krankheitsverläufen mit EKT behandelt werden, können in 60-80 % der Fälle Remissionen erzielt werden. Dabei ist in der Regel eine Response des depressiven Syndroms in zwei bis vier Wochen zu beobachten (Canadian Psychiatric Association, 2001). Bei Patienten mit psychotischen Symptomen liegt die Remissionsrate unter EKT bei ungefähr 90 %, mit einer zu erwartenden klinischen Besserung des Patienten nach zehn bis 14 Tagen (Petrides, G., et al. 2001). In der Regel lässt sich somit eine klinische Wirksamkeit nach wenigen Behandlungen feststellen. Bei Patienten welche aufgrund eines suizidalen Syndroms mit EKT behandelt werden, kann das Suizidrisiko durch EKT oft erfolgreich reduziert wird (Kellner CH, et al.2005).

In der S3-Behandlungsleitlinie für depressive Erkrankungen der DGPPN wurde eine Behandlungsempfehlung der Kategorie A für die Behandlung von schweren, vital bedrohlichen oder

therapieresistenten depressiven Episoden gegeben. Dabei wurde Behandlungsresistenz als Persistenz des depressiven Krankheitsbildes trotz zwei leitliniengerecht durchgeführten Behandlungen mit Antidepressiva verschiedener Wirkstoffklassen definiert. Außerdem kann laut Empfehlung die EKT primär zum Einsatz kommen, wenn Kontraindikationen für andere Behandlungsalternativen oder starke unerwünschte Wirkungen der Pharmakotherapie vorhanden sind. Eine Empfehlungsstärke B wurde für die Nachbehandlung einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie durch Pharmakotherapie und Psychotherapie gegeben. Für die Durchführung einer Erhaltungs-EKT erfolgte ebenfalls eine Empfehlung der Stärke B. Dabei sollte eine EKT-Erhaltungstherapie (nach einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie) immer dann eingesetzt werden, wenn Patienten unter anderen suffizienten Rezidivprophylaxen zuvor Rückfälle erlitten hatten oder auf andere Rezidivprophylaxen mit Unverträglichkeit reagiert hatten und falls dies dem Wunsch des Patienten entspricht. (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, 2015).

Die DGPPN gab diesem Therapieverfahren eine Empfehlungsstärke B für die Behandlung der Schizophrenie. Eine EKT gehört bei der perniziösen Katatonie jedoch zu den Therapieoptionen der ersten Wahl. „Bei eindeutiger medikamentöser Behandlungsresistenz nach adäquater Therapie in ausreichender Dosis und Zeitdauer, sollte eine EKT zur Augmentierung mit dem Ziel der Verbesserung des klinischen Gesamtzustands angeboten werden.“ (S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie 2019).

Nach erfolgreicher Behandlungsserie kann EKT selbst als Erhaltungstherapie genutzt werden. In der Regel wird eine Gesamtdauer von mindestens sechs Monaten gewählt, mit zunehmenden Behandlungsintervallen von einmal wöchentlich bis einmal im Monat (Grözinger M, 2012). Es ist im klinischen Alltag üblich, dass nach einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie eine Erhaltungstherapie diskutiert wird. Falls eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend hilft oder eine Unverträglichkeit besteht, sollte EKT zum Einsatz kommen. EKT als Erhaltungstherapie beinhaltet ein weniger hohes Risiko für kognitive Nebenwirkungen als die Behandlungsserie, möglicherweise bedingt durch längere Intervalle zwischen den Behandlungen (Rabheru K., Persad E, 1997).

Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil der EKT

Gemäß der Häufigkeit und ihrem zeitlichen Verlauf können akute und subakute von persistierenden Nebenwirkungen einer EKT unterschieden werden. Zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit (bis 30% der Patienten) (Grözinger 2013). Etwa

20% der Patienten beklagen Muskelkater, welcher häufiger zu Beginn der EKT Serie vorkommt und durch Faszikulationen infolge der Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans (Succinylcholin) erklärt wird.

Akute Nebenwirkungen gelten als meist selbstlimitierend und gut behandelbar. Ebenfalls zu den akuten Nebenwirkungen zählen die kardiovaskulären Nebenwirkungen, welche durch das Wechselspiel zwischen Vagotonus und Sympathikotonus bedingt sind. Bei 10 % der Behandlungen kommt es zum Beispiel zu Bradyarrhythmie oder anderen Herzrhythmusstörungen. Häufig treten nach der Behandlung aufgrund einer sympathischen Reaktion hypertone Kreislaufreaktion oder Hypersalivation auf. Aufgrund der obligatorischen Anwesenheit eines Anästhesisten in der Behandlung sind solche Nebenwirkungen, welche meist selbstlimitierend sind, gut beherrschbar. (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy 2001).

Beschrieben wurden auch Nebenwirkungen in Form neurologischer Ausfälle wie Aphasie Agonie, Apraxie, Delirien und prolongierte Anfälle bis zum Status epilepticus. Bei etwa einem Drittel der Patienten treten Kopfschmerzen innerhalb von 4 Stunden nach der Behandlung und mit einer Dauer von maximal 72 Stunden auf (Grözinger 2013).

Gefürchtet von Patienten sind insbesondere subakute kognitive Nebenwirkungen wie Gedächtnislücken, welche sich im Regelfall spätestens innerhalb von 7 Monaten nach der Therapie zurückbilden. Obwohl die meisten kognitiven Nebenwirkungen der EKT selbstlimitierend und reversibel sind, kann eine retrograde Amnesie in seltenen Fällen persistieren (Andrade C 2016).

In der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur sind keine absoluten Kontraindikationen für EKT beschrieben. Abzuwägen ist stets das individuelle Kosten-Nutzen-Risiko des jeweiligen Patienten. Daraus lassen sich mehrere relative Kontraindikationen ableiten: Bei zerebralen Malignomen oder Hirndruckzeichen ist durch die mögliche Zunahme eines Hirnödems unter der Behandlung eine Behandlung meist nicht indiziert. Aufgrund der relativ häufigen kardiovaskulären Nebenwirkungen der EKT erhöht sich das Gesamtrisiko nach jüngst erlittenem Herzinfarkt stark. Aus diesem Grund besteht in den ersten 3 Monaten nach einem Myokardinfarkt eine relative Kontraindikation für EKT. Ebenfalls mit großer Umsicht sollte eine Indikationsstellung für EKT bei Gefäßmissbildungen wie zerebralen oder Aortenaneurysmen erfolgen. Nach besonderer Nutzen-Risiko-Abwägung können Behandlungen trotz Gravidität, Osteoporose und Glaukom erfolgen. Aufgrund des antidepressiven Effektes der EKT besteht, so wie auch unter pharmakologischer antidepressiver Therapie ein Switch-Risiko in ein manisches Zustandsbild (Grözinger 2013).

Vorbereitungen vor EKT

Die korrekte Planung einer EKT beginnt mit einer akkuraten Indikationsstellung durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Wichtig sind außerdem Informationen aus der Anamnese des Patienten, wie Krankheitsverlauf und ob der Patient in der bisherigen Krankheitsgeschichte bereits eine derartige Behandlung erhalten hat, ob er diese vertragen hat und ob er davon profitiert hat. Es muss umfassend psychoedukativ auf den Patienten eingegangen werden. Nachdem der Patient das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Behandlung verstanden hat, kann sich das Behandlungsteam gemeinsam mit dem Patienten für die Durchführung dieser Therapieform entscheiden. Wie bei anderen medizinischen Eingriffen, muss auch in diesem Fall eine schriftliche Einverständniserklärung vorhanden sein. Falls der Patient nicht einwilligungsfähig ist, muss eine entsprechende Einwilligung des gesetzlichen Betreuers vorliegen.

Neben der Anamnese erfolgt eine körperliche Untersuchung und apparative Diagnostik wie Labor, insbesondere Kreatinin, Blutbild, Gerinnungswerte und Elektrolyte. Ein EEG und EKG werden empfohlen. Um eine Osteoporose auszuschließen, erfolgt in der Regel ein Röntgen-Thorax. Aufgrund des erhöhten Behandlungsrisikos im Falle des Vorliegens einer Gefäßmalformation, wird ein cMRT mit Kontrastmittel durchgeführt, um ein kraniales Aneurysma auszuschließen. Eine Prämedikation durch den Anästhesisten ist ebenfalls notwendig.

Um eventuell auftretende kognitive Störungen als Nebenwirkung einer EKT zu verifizieren und quantifizieren, wird an der Klinik für Psychiatrie der LMU jeweils vor und nach der Behandlung eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Zur Dokumentation der depressiven Symptome wurden in den Jahren bis 2013 mehreren international anerkannte und standardisierte Symptomskalen verwendet, meist die HRDS-21, welche vor Beginn und nach Beendigung der Behandlung erhoben wurde. Leider wurden diese Skalen mit wenig Konsistenz erhoben und werden daher im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Empfohlen wird auch eine Minimierung der Behandlung mit Benzodiazepinen vor der EKT, da diese zu einer Verkürzung der Krampfdauer und Erhöhung der Krampfschwelle führt. (Baghai et al, 2004). Die antidepressive oder neuroleptische Medikation der Patienten wurde für die Zeitdauer der EKT-Behandlungen meist unverändert fortgeführt. Im Falle einer Vor-Behandlung mit Lithium wurde aus Sicherheitsgründen die Dosis auf 225mg/d reduziert, da es Hinweise gibt für ein erhöhtes Risiko von Delir bei Behandlung unter Lithium-Therapie. (Grözinger 2013).

Üblicherweise erfolgt die Behandlung mit EKT in einem speziell dafür vorgesehenen Raum. Es sollte in der Ausstattung neben dem Elektrokrampfgerät eine Narkoseeinrichtung für Sauerstoffbeatmung,

die Möglichkeit einer Bronchusabsaugung, eine EKG- und Blutdruckableitung, Intubationsbesteck und ein Defibrillator vorhanden sein. An der Klinik für Psychiatrie der LMU erfolgt die Nachbeobachtung des Patienten nach der Behandlung in einem anliegenden Raum, welcher ebenfalls ein Monitoring erlaubt.

Es gibt in der Literatur mehrere empfohlene Behandlungsschemata für den zeitlichen Ablauf und für die Anzahl der empfohlenen EKT-Behandlungen. An der Klinik für Psychiatrie der LMU wird folgendes Schema verwendet: Eine Therapieserie beinhaltet zunächst 12 Einzelbehandlungen, die in einer Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung meist zwei bis dreimal pro Woche durchgeführt werden. Die Indexserie kann auch verlängert werden, wenn eine klinische Wirksamkeit beobachtet werden kann, dennoch noch keine ausreichende Besserung des klinischen Bildes erfolgt ist. Diese Entscheidung wird durch das Behandlungsteam gemeinsam mit dem Patienten getroffen.

Eine ambulante Anwendung der EKT ist an vielen Kliniken in Deutschland üblich. An der Klinik für Psychiatrie der LMU wurden in dem hier untersuchten Zeitraum ausschließlich stationäre und teilstationäre Behandlungen durchgeführt.

Behandlungsverlauf	Zeit		
x x x x x x x x x x x x	x x x x x	x x x x	x x x
Akutbehandlungen Serie von 12 EKT	wöchentliche EKT	14-tägige EKT	monatliche EKT
Idealerweise Remission			
Response bei nicht ausreichender klinischer Wirksamkeit	=> Erhaltungstherapie	=> Erhaltungstherapie	=> Erhaltungstherapie

Tab. 1: EKT-Behandlungsplan

Durchführung der EKT

Der Patient sollte vor der Behandlung stets nüchtern sein, dabei gelten die allgemein üblichen Empfehlungen für die Anästhesie, d.h. Nahrungskarenz von 6 Stunden und Nikotinkarenz von 2 Stunden. Ein peripherer intravenöser Zugang ist aufgrund der Narkose notwendig und stellt zudem

bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen eine eventuelle Notfallbehandlung sicher. Ebenfalls wie bei jeder Narkose üblich, sollte die Blase entleert und Zahnprothesen entfernt werden. Um ein besseres Haften der Behandlungs- und Überwachungselektroden (EEG, EMG, EKG) zu gewährleisten, wird die Haut entfettet. Die Ableitung des EEG's erfolgt zur Dokumentation des Krampfgeschehens. Über Oberflächenelektroden an der Kopfhaut wird mit einer Folge rechteckförmiger Stromimpulse (meist mit 40Hz) ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst. Durch die Relaxierung ist die Gefahr von Verletzungen während des Krampfgeschehens stark reduziert. Der generalisierte Krampf ist meist selbstlimitierend und sistiert in der Regel nach 30-90 Sekunden selbständig. Das iktale EEG beider Hemisphären und andere Behandlungsparameter wie EKG und EMG werden dokumentiert.

Ein EMG wird zur Dokumentation der Muskelrelaxation verwendet. An der LMU wird auf die sogenannte „Cuff-Methode“ verzichtet. Dabei wird eine Blutdruckmanschette vor der Injektion mit einem Muskelrelaxans an einer Extremität angebracht. Dadurch haben Patienten für den sehr seltenen Fall einer Unterdosierung des Anästhetikums die Möglichkeit sich bemerkbar zu machen. Aufgrund der Kürze der Behandlung und der Seltenheit solcher Events erscheint diese Methode bei den modernen Anästhesieverfahren nicht mehr zeitgerecht.

Es gibt verschiedene Standardlokalisationen oder Behandlungselektroden. An der LMU wurde im untersuchten Zeitraum entweder eine rechts unilaterale (ULR) oder eine bitemporale (BIT) Position gewählt. Die bitemporale Stimulation wird meist erst im Sinne einer Eskalation der Behandlungsintensität angewandt, da sie sich bei stärkerer Wirksamkeit auch ausgeprägtere kognitive Nebenwirkungen zeigt (Kellner et al. 2010). Die Stimulation kann über verschiedene Parameter gesteuert werden: Stimulusintensität, Elektrodenposition, Narkosetiefe, Narkosemittel, medikamentöse Behandlung und Ausmaß der Hyperventilation. Eine Präoxygenierung mit 10% Sauerstoff über eine Maske dient nicht nur zur Erhöhung der Sicherheit des Verfahrens, sondern erniedrigt auch effektiv die Krampfschwelle, was sich günstig auf die Effektivität der Induktion eines suffizienten Krampfanfalls auswirkt.

Nach der Behandlung, besteht für etwa 3 Stunden eine erhöhte Gefahr für einen Verwirrheitszustand oder Delir. Aus diesem Grunde sollte der Patient in dieser Zeit nicht die Station verlassen und stets durch Pflegepersonal beobachtet werden.

Verwendete Medikation

Das Narkotikum Propofol wurde an der LMU standardmäßig zur Narkoseeinleitung eingesetzt. In Einzelfällen erfolgte eine Narkose mit Methohexital oder Thiopental (z.B. bei Soja-Allergie). Es

handelt sich um eine Kurznarkose, welche nach üblicher Bolusapplikation etwa fünf Minuten (Aktories et al. 2009) andauert. Regelmäßig erfolgte eine Relaxierung mit dem Muskelrelaxans Succinylcholin. Die tonisch-klonischen Muskelkontraktionen unter der EKT würden zu schwerem Muskelkater nach der Behandlung führen. Da die Gesichtsmuskulatur trotz Relaxation kontrahiert, ist ein Schutz der Zähne durch einen Beißschutz notwendig. Succinylcholin gilt als Standardpräparat zur EKT- Behandlung (Folkerts 2011).

Zur Ermittlung der individuellen Krampfschwelle des Patienten sind in der Literatur verschiedene Methoden beschrieben. An der LMU erfolgte die Verwendung der sogenannten Altersmethode. Dabei wird das Alter des Patienten verwendet um die zu verwendende Ladung zu ermitteln. So erhält beispielsweise ein 50-jähriger Patient eine Stimulation mit 50% der Maximalladung. Das verwendete EKT-Gerät hatte eine Maximalladung von 100% bei 504mC.

1.1.2 Transkranielle Magnetstimulation

Geschichte der TMS

Das erste TMS-Gerät wurde von Anthony Barker und Kollegen entwickelt. Es wurde im Jahr 1985 zum ersten Mal eingesetzt. In den späten 1970er Jahre hatte eine Handvoll Kliniker begonnen über transkranielle elektrische Stimulation motorisch evozierte Potenziale bei Patienten, welche an multipler Sklerose litten, zu messen. Dies war eine zwar wirksame Methode, welche dennoch mit starken Unannehmlichkeiten für die Patienten verbunden war. Die Technik der TMS konnte dieses Problem lösen, da diese Art der Intervention keinerlei Schmerzen für die Patienten erzeugte. (Horvarth 2011).

Im Jahr 2008 fand eine Konsensus Konferenz statt und evaluierte die bis zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Daten. In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde die TMS in diesem Jahr durch die FDA zugelassen. Zunächst wurde mit einer runden Magnetspule, wie Barker sie entwickelt hatte, behandelt. In der Folge wurde die sogenannte 8-er Spule entwickelt, welche den Vorteil hat, dass eine gezieltere Stimulation des Gehirnareals erfolgt. Aufgrund der verwendeten

Behandlungsprotokolle, welche eine repetitive Stimulation mit magnetische Impulsen vorsehen, wird das Verfahren rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) genannt.

Eine weitere Entwicklung in der Technik der TMS ist die Stimulation mit der sogenannten H-Spule („deep TMS“, dTMS). Diese spezielle Spulenkonstruktion soll tiefer gelegene Regionen des Gehirns erreichen. Das durch diese Spule entstehende Magnetfeld soll einen geringeren Gradienten mit zunehmenden Abstand von der Spule zeigen, so dass größere Bereiche des präfrontalen Vortex stimuliert werden und die Stimulation auch subkortikale Regionen erreichen soll (Plewnia 2012). Der Sicherheitsaspekt einer möglichen Erhaltungstherapie mit dTMS wurde anhand einer Studie untersucht. Dabei fanden sich keine Hinweise für die Entwicklung von Nebenwirkungen in einem Behandlungszeitraum von 18 Wochen (Harel 2011).

Zusammenfassend ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ein seit Mitte der 80er Jahre bekanntes Verfahren, mit dem durch die Applikation eines Magnetfeldes nicht-invasiv durch die Schädelkalotte kortikale Hirnareale elektrisch erregt werden können (Palm 2013).

Wirkprinzip der TMS und Stand der Forschung

Bei der TMS wird durch einzelne Magnetimpulse die neuronale Depolarisationsschwelle jeweils überschritten und Aktionspotenziale werden ausgelöst (Palm 2013). TMS induziert durch repetitive magnetische Impulse, welche an der Kalotte abgegeben werden, einen elektrischen Strom innerhalb des Gehirns. (George 2011). Bei Reizung der motorischen Rinde kann so ein ableitbares Muskel-Antwortpotenzial (MEP) mit sichtbarer Muskelzuckung erzeugt werden.

Somit ist die transkranielle Magnetstimulation eine nichtinvasive, neurophysiologische Methode. TMS basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion eines elektrischen Feldes im Gewebe des Gehirns, so dass dabei nicht - wie bei der weiter oben diskutierten Methode der EKT- Strom direkt am Körper des Patienten appliziert wird. Wenn ein zeitlich veränderliches Magnetfeld abgegeben wird, kann dies die kortikale Erregbarkeit modulieren, sie verstärken oder dämpfen - je nach den im Einzelfall verwendeten Stimulationsparametern (Rossi 2009).

Bei der transkraniellen Magnetstimulation handelt es sich um ein subkonvulsives Verfahren. Es gilt als gesichert, dass die TMS verschiedene Effekte auf molekularer Ebene hat, so zum Beispiel eine Verstärkung des Monoamin-Umsatzes, eine erhöhte Ausschüttung von brain-derived-neurotrophic-

factor (BDNF) und eine Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HPA) (George 2011).

Zunächst wurde eine Behandlung mit der rTMS über dem präfrontalen Kortex bei depressiven Patienten angewendet um eine Aktivierung der Verbindung von kortikalen, präfrontalen und limbischen Regionen (Insel, Gyrus cinguli, Amygdala und Hippocampus) zu erreichen (George 1994). Die Basishypothese war, dass repetitive subkonvulsive Stimulation des Kortex eine Aktivierung der neuronalen Netzwerke zur Folge haben würde, darunter regulatorische Nervenbahnen des limbischen Systems (George 1994). Die Hirnstimulation hat hier das Ziel eine Fehlregulation zu normalisieren. Bei affektiven Störungen finden sich Dysregulationen im Bereich des präfrontalen Kortex, des vorderen subgenualen Gyrus cingulus und der Amygdala. (Ressler 2007). Betroffene Hirnregionen sind auch der linke dorsolaterale Kortex (DLPFC) und ventromediale präfrontale Kortex (VMPFC). Der DLPFC ist gut durch rTMS erreichbar, so dass darüber auch funktionelle Verbindungen zu anderen Hirnstrukturen moduliert werden können, darunter auch affektmodulierende Strukturen wie Striatum, Thalamus und anteriores Singulum (Palm 2019).

Wie bereits oben erwähnt erfolgt mithilfe dieses Verfahrens eine Modulation der kortikalen Aktivität. Eine hochfrequente rTMS (5-20Hz) kann zu einer Steigerung der kortikalen Aktivität führen. Entsprechend würde eine niederfrequente rTMS (z.B. 1Hz) zu einer verminderten kortikalen Aktivität führen. Dies kann intuitiv Behandlungsprotokolle mit rTMS bei den verschiedenen Behandlungsindikationen erklären. So wird die Behandlung einer Depression mit hochfrequenter rTMS durchgeführt, der Behandlungsversuch isolierter akustischer Halluzinationen würde mit niederfrequenter rTMS erfolgen.

In der Neurologie wird die Technik der rTMS heutzutage routinemäßig in der neurologischen Diagnostik eingesetzt. Ziel ist es mithilfe der gezielten Depolarisation von Neuronen des motorischen Kortex die Integrität der motorischen Bahnen zu untersuchen und die zentrale Latenz motorisch evozierter Potentiale (MEP) zu messen.

Untersucht wird aktuell die Möglichkeit einer therapeutischen Anwendung im Rahmen der Physiotherapie für Patienten mit zentralen Lähmungen (Paresen), Spastik und feinmotorischer Störung bei Multipler Sklerose.

Indikation und Wirksamkeit der TMS

Die rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) wurde als mögliche antidepressive Behandlungsform auf der Grundlage von Bildgebungsuntersuchungen bei Depressionen etabliert.

Eine Meta-Analyse von Gaynes belegte eine deutliche klinische Wirksamkeit der rTMS in Vergleich zu Placebo. Das Verfahren bewirkte einen deutlichen Rückgang in der Stärke depressiver Symptome und eine statistisch signifikante Verminderung der Hamilton Depression Rating Scale (HRDS) in Vergleich zu Placebo (Gaynes 2014). Durch gezielte Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPC) wird die lokale Hirnaktivität und Konnektivität in Richtung einer Normalisierung der pathologischen Befunde bei Depressionen beeinflusst (Plewnia 2012).

Die antidepressive Wirksamkeit der rTMS wird durch eine Reihe von Metaanalysen belegt sowie evidenzbasierten Leitlinien, die in der Summe die antidepressive Wirksamkeit auf einem hohen Evidenzlevel zeigen (DGPPN 2015). Auf dem Hintergrund dieser Informationen, empfahl die DGPPN in ihrer S3-Leitlinie von 2015: „Eine hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) kann bei Patienten eingesetzt werden, die primär nicht auf eine antidepressive Pharmakotherapie angesprochen haben.“ Für diese Empfehlung sprach die Fachgesellschaft einen Empfehlungsgrad 0 aus. Dies bedeutet, dass es sich um eine offene Empfehlung handelt, somit eine Anwendung der Methode in Erwägung gezogen werden kann.

Auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten wurde eine Indikation für die Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis ausgesprochen. Die DGPPN gab diesem Therapieverfahren eine Empfehlungsstärke B. „Bei medikamentöser Behandlungsresistenz sollte eine niederfrequente rTMS mit 1 Hz, appliziert über dem linken Temporallappen, bei persistierenden akustischen Halluzinationen im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans als Therapieoption angeboten werden.“ (S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (2019). Ein Empfehlungsgrad 0/KKP wurde für die Behandlung therapieresistenter Negativsymptomatik ausgesprochen: „Bei medikamentöser Behandlungsresistenz kann eine hochfrequente rTMS mit 10/20 Hz, appliziert über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, zur Behandlung persistierender Negativsymptome im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans angeboten werden.“ (S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (2019).

Kontraindikationen für eine Behandlung mit TMS sind neben der nicht bestehenden Einwilligungsfähigkeit des Patienten hauptsächlich eine erniedrigte Krampfschwelle oder epileptische Anfälle in der Vorgeschichte. Selbst hierfür kann im Einzelfall geprüft werden, ob an einem Zentrum mit viel Erfahrung mit dem Verfahren und dem Patientenkollektiv eine solche Therapie durchführbar erscheint. Problematisch stellt sich auch eine Behandlung mit magnetischen Impulsen bei Patienten, welche Hirnschrittmacher (Deep Brain Stimulation, DBS) oder intrazerebrale Metallimplantate wie Platten oder künstliche Hörschnecken haben. Diese könnten

durch die Behandlung beschädigt werden oder im schlimmsten Fall aus ihrer Position dislozieren und den Patienten so schaden. Aus Sicherheitsgründen werden Patienten mit gravierenden und instabilen internistischen Erkrankungen ebenfalls nicht mit dieser Methode behandelt. Aufgrund der mangelnden Datenlage sind auch Patientinnen in der Schwangerschaft von einer solchen Behandlung ausgeschlossen.

Zusammenfassend bestehen folgende Kontraindikationen für das Verfahren: metallische Objekte im Kopfbereich, Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, erhöhter intrakranieller Druck, Schädel-Hirn-Trauma, neurochirurgische Eingriffe, Infarkte, Epilepsie oder epileptische Anfälle in der Vorgeschichte, Schwangerschaft (bisher kasuistische Berichte über Anwendung bei Schwangeren) und Medikamente, welche die Krampfschwelle senken. (Rossi 2009)

Mögliche Nebenwirkungen der rTMS sind insgesamt selten, können aber sein: epileptische Anfälle (Inzidenz wie in der Allgemeinbevölkerung), vorübergehende Kopfschmerzen vom Muskelspannungstyp (bei weniger als 10% der behandelten Patienten), unangenehme Missempfindungen oder leichte Kopfschmerzen während der rTMS, vorübergehende Verschiebung der Hörschwelle (Rossi 2009).

Es lässt sich also sagen, dass an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU über den untersuchten Zeitraum lediglich Behandlungen mit TMS mit der Indikation einer depressiven Störung durchgeführt worden sind. In der Vereinigten Staaten sind rTMS und dTMS durch die FDA zur Behandlung von therapieresistenter Depression zugelassen. In Deutschland gibt es noch keine Zulassung. Aus diesem Grund kann die Behandlung, falls eine Indikation dafür besteht und falls dies dem Wunsch des Patienten entspricht, jeweils im Rahmen eines individuellen Heilversuchs durchgeführt werden.

Vorbereitungen vor TMS

Die Planung der Behandlung beginnt mit der Indikationsstellung durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Wie bei der EKT sind neben der Anamnese auch Informationen wie Krankheitsverlauf und bisherige Behandlungsversuche notwendig. Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv liegt diagnostisch in allen (außer in zwei) Fällen eine unipolare Depression vor. Lediglich zwei der Patienten litten an bipolarer Erkrankung.

Es muss umfassend psychoedukativ auf den Patienten eingegangen werden. Nachdem der Patient das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Behandlung verstanden hat, kann sich das Behandlungsteam gemeinsam mit dem Patienten für die Durchführung dieser Therapieform entscheiden. Wie bei anderen medizinischen Eingriffen muss auch in diesem Fall eine schriftliche Einverständniserklärung vorhanden sein. Falls der Patient nicht einwilligungsfähig ist, muss eine entsprechende Einwilligung des gesetzlichen Betreuers vorliegen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass Schlafentzug und Alkoholkonsum im Vorfeld der Behandlung ein erhöhtes Risiko darstellt, da diese die Wahrscheinlichkeit einer Induktion eines epileptischen Anfalls während der Behandlung erhöhen.

Vor der Behandlung sollte eine körperliche Untersuchung und apparative Diagnostik erfolgen. Insbesondere ein EEG zum Ausschluss epilepsietypischer Potentiale und erhöhter kortikaler Exzitabilität wird empfohlen. Weitere körperliche Untersuchungen sind vor Therapiebeginn nicht notwendig. Da eine Anästhesie ebenfalls nicht notwendig ist, entfällt ebenfalls die Nachsorge und Beobachtungszeit von etwa 3 Stunden, wie sie bei der EKT notwendig ist.

Durchführung der TMS-Behandlung

Für die Behandlung depressiver Störungen wird wiederholt (über drei bis sechs Wochen hinweg täglich) der linke oder rechte dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) durch ein starkes, zeitlich veränderliches Magnetfeld (Pulsdauer 100-400 μ s, Intensität 1,5-2,5 Tesla) stimuliert (DGPPN 2015). Es handelt sich um ein Therapieverfahren mit guter Verträglichkeit, wenig Nebenwirkungen (Folgeschäden der Stimulation sind nicht beschrieben – es gibt keine Hinweise für neurologische, kognitive oder kardiovaskuläre Risiken) und hoher Akzeptanz seitens der Patienten.

Die an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU verwendeten rTMS-Geräte verwenden die gut bewährte, 8-Spule. Diese Technik wird im Rahmen von Studien und auch im klinischen Alltag zur Behandlung von Patienten mit therapieresistenter Depression oder isolierten akustischen Halluzinationen verwendet.

Zu Beginn der Behandlung wird die individuelle Erregungsschwelle des Patienten mittels EMG bestimmt. Dafür erfolgt eine EMG-Ableitung an der rechten Tenarmuskulatur. Mittels rTMS-Stimulation wird auf diese Weise zunächst der motorische Kortex lokalisiert. Nachdem die individuelle Erregungsschwelle bestimmt wurde, wird mit der „5-Zentimeter-Regel“, bei welcher mit einem Maßband die wahrscheinliche Lokalisation des DLPC festgelegt wird, eruiert. Aus praktischen

Gründen wird diese Lokalisation auf eine Stoffhaube markiert, welche zu Beginn einer jeden Behandlung dem Patienten angezogen wird.

Bei der rTMS werden 1000 bis 3000 Impulse in 30-minütigen Stimulationssitzungen 5x/Woche über 3 Wochen links-präfrontal über der Schädelkalotte appliziert. Der Patient ist dabei wach, so dass die bei der EKT notwendigen Vorkehrungen, wie Anästhesie und Monitoring nicht notwendig sind.

Nach Beendigung der 3-wöchigen Akuttherapie erfolgt die Evaluation der Wirksamkeit anhand von standardisierten Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen für Depression. Im Falle einer ausreichenden Teilremission der depressiven Symptomatik wird an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU eine Weiterbehandlung über 3 Wochen mit einer Frequenz von 2x/Woche empfohlen.

Die sogenannte H-Spule fand über den untersuchten Zeitraum ebenfalls Anwendung an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU. Die durch diese Technik ermöglichte Stimulation tiefer gelegener Hirnareale könnte eine bessere Wirksamkeit der TMS-Technik hervorrufen. Im Januar 2013 erfolgte die Zulassung dieses Verfahrens durch die FDA in den USA. Das Gerät wurde an unserer Klinik im Rahmen von Studien zu unipolarer und bipolarer Depression angewendet. In seltenen Fällen erfolgte eine Anwendung im Rahmen eines individuellen Heilversuches bei unipolarer Depression.

Verwendete Medikation

Besonderer Vorsicht bedürfen Fälle einer TMS-Behandlung bei gleichzeitiger Medikation, welche die Krampfschwelle erniedrigt. Die Kombination mit solchen Medikamenten stellt ein starkes Risiko für eine mögliche Induktion eines Krampfes dar. Dies gilt insbesondere für folgende Medikamente: Imipramin, Amitriptylin, Doxepin, Nortriptylin, Maprotilin, Chlorpromazin, Clozapin, Ganciclovir, Ritonavir und Theophyllin. Auch Drogenkonsum mag in diesem Zusammenhang insbesondere wegen einer erhöhten Gefahr eines epileptischen Anfalls gefährlich sein. Hier insbesondere der Konsum von Amphetaminen, Cocain, MDMA; Ecstasy, Phencyclidin (PCP, Angel's dust), Ketamin, Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) und Alkohol. (Rossi 2009).

1.1.3. EKT/TMS - offene Fragen

Die EKT wird im klinischen Alltag meist noch als ultima ratio bei Behandlungsresistenz und entsprechend schwerwiegender Symptomatik von depressiven Syndromen und von Erkrankungen

aus dem schizophrenen Formenkreis angewendet. Entsprechend gibt es wenige Untersuchungen zur Anwendung von EKT bei anderen möglichen Indikationen. Eine Behandlung mit rTMS wird oftmals bereits bei leichteren Erkrankungsstadien in Erwägung gezogen, so dass das mit rTMS behandelte Patientenkollektiv nicht vergleichbar sein kann mit dem Patientenkollektiv, welches mit EKT behandelt wird.

Das Indikationsspektrum, welches für rTMS beforscht wird, ist deutlich breiter als die Indikationen, welche aktuell für die EKT in Frage kommen. So gibt es Studien zu Behandlung von Zwangserkrankungen, kognitiven Störungen, akustischen Halluzinationen, Sucht und Negativsymptomatik der Schizophrenie mit rTMS. Auch die Behandlung nicht-psychiatrischer Erkrankungen, wie Tumore des Gehirns und Tremor mittels rTMS wird beforscht. Für diese Indikationen existieren keine Daten zu einer möglichen Behandlung mit EKT.

In der klinischen Anwendung gibt es einen Konsens bezüglich der Behandlungsparameter von EKT, zumindest während einer Indexserie. Bereits für die Durchführung einer Erhaltungstherapie bestehen noch offene Fragen und erst in den letzten Jahren etablierten sich allgemein empfohlene Behandlungsschemata. Die rTMS ist diesbezüglich weniger etabliert, es gibt noch viele offene Fragen bezüglich der optimalen Behandlungsparameter, so dass hier weitere Studien nötig sind, um dieses Verfahren in seiner klinischen Wirksamkeit zu optimieren.

Wenig Daten gibt es auch zu einer möglichen Kombinationsbehandlung von EKT und rTMS. So könnte diskutiert werden, ob nach erfolgreicher Behandlung mit einem Hirnstimulationsverfahren (zum Beispiel mit EKT), eine Erhaltungstherapie mit einem anderen Hirnstimulationsverfahren (zum Beispiel mit rTMS) zielführend sein könnte.

2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die retrospektive naturalistische Untersuchung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU der zwischen 2009 und 2013 behandelten Patienten mit Erhaltungs-EKT (E-EKT) und Erhaltungs-rTMS (E-TMS).

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Grundlage dieser retrospektiven naturalistischen Studie waren Krankenakten von Patienten, welche mit Erhaltungstherapie eines Hirnstimulationsverfahrens durch die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München behandelt wurden. Eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit pharmakoresistenten depressiven Erkrankungen, bipolar affektiven Störungen und psychotischen Störungen (v.a. Schizophrenien). Patienten, welche lediglich Akutbehandlungen erhielten, also keine Erhaltungstherapie erhielten, wurden nicht in das Kollektiv aufgenommen.

An der Klinik für Psychiatrie der LMU erfolgte schon vor dem untersuchten Zeitraum eine intensive Forschungsaktivität zu dem Thema nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren. Neben EKT und TMS (darunter rTMS und dTMS) werden Gleichstrom- und Wechselstromstimulation beforscht. Patienten, welche an solchen Studien teilgenommen haben, wurden nicht in das Patientenkollektiv dieser Arbeit eingeschlossen. Ausnahmen waren die Patienten, welche nach Abschluss einer solchen Studie auf eigenen Wunsch und bei guter klinischer Wirksamkeit eine Erhaltungstherapie im Rahmen der ambulanten Weiterbehandlung über die Ambulanz der Klinik und außerhalb des Studien-Settings erhielten.

In den Jahren bis 2013 wurde eine Indikation für die Durchführung einer Erhaltungstherapie vom behandelnden ärztlichen Team nach Notwendigkeit und in Zusammenschau von Psychopathologie, sowie Wunsch des Patienten, gestellt. Erst im Jahr 2013 wurde ein Behandlungsstandard für die TMS-Behandlung an der Klinik etabliert. Darin wurden neben der Standard-Akutbehandlung auch die

Modalitäten einer Erhaltungstherapie definiert. Die Standard-Akutbehandlung blieb unverändert mit einer Behandlungsfrequenz von 5x/Woche über 3 Wochen. Es wurden ab diesem Zeitpunkt zur Dokumentation des psychopathologischen Zustands und der klinischen Response standardisierte Fragebögen erhoben (HRDS und DBI). Falls der Wunsch des Patienten nach einer Weiterbehandlung bestand, wurde ärztlicherseits die Response geprüft (HRDS mit 50% Verbesserung zum Ausgangswert). Die Akutbehandlung konnte in diesem Falle mit einer Frequenz von 2x/Woche über 3 Monate verlängert werden. Dies bedeutet, dass der jeweilige Patient etwa 40 Akutbehandlungen erhielt. Erst nach einer Pause von 3 Monaten, und im Falle, dass weiter eine Indikation zur Behandlung bestand, wurde die Erhaltungstherapie mit der Frequenz von 1-2x/Woche (je nach Bedarf) fortgeführt. Die Indikation zur Erhaltungstherapie wurde alle 3 Monate neu geprüft.

Dieses Prozedere wurde erst im Herbst 2013 in der Klinik für Psychiatrie der LMU etabliert. Da sich ab diesem Zeitpunkt die Definition einer Erhaltungstherapie änderte, werden in dieser Arbeit die Patienten nach dem zuvor üblichen Behandlungsmodus untersucht. Dabei handelt es sich lediglich um 9 Patienten, welche über einen längeren Zeitraum mit TMS behandelt wurden.

3.2 Datenerhebung

Diese Arbeit stützt sich auf die durchgeführte Dokumentation der Behandlungen durch das jeweilige Behandlungsteam.

Für die Durchführung der Elektrokonvulsionstherapie ist die ärztliche und pflegerische Betreuung durch Anästhesie und Psychiatrie erforderlich, es erfolgte also die Sichtung der Dokumentation beider Fachrichtungen. An der LMU erfolgt durch beide Fachrichtungen eine eigene Dokumentation, welche in den für die EKT vorgesehenen Räumlichkeiten der Klinik aufbewahrt werden.

Die psychiatrische Dokumentation umfasst neben der Verlaufsdokumentation und dem Entlassbrief auch eine standardisierte Dokumentation, welche für die einzelne Behandlung folgende Parameter erfasst:

- Allgemeine Patienteninformationen wie Datum, Name des Patienten und des Behandlers,
- Behandlungsdiagnose und behandelnde Station der Klinik
- Anzahl der erfolgten Stimulationen
- Einteilung in Akut- oder Erhaltungsstimulation

- Art der Stimulation (an der LMU werden ausschließlich Unilateral rechts oder Bitemporal angewandt)
- Gewählte Parameter des EKT-Gerätes wie Leistung in Prozent und Impedanz in Ohm
- Dauer des zentralen Krampfes über die Zeit der EEG-Veränderung
- Dokumentation der Relaxierung des Patienten über die Messung der Zeit eines peripheren Krampfes - gemessen an der EMG-Veränderung
- EKG-Veränderungen wie Asystolie, VES, etc.
- Postiktaler Suppressionsindex als Qualitätsmerkmal für das Anfallsgeschehen
- CGI für Schweregrad, Zustandsänderung, Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Wir verwendeten in unserer Arbeit nicht die Daten der CGI-Skala, da diese wenig aussagekräftig ist.

Die Dokumentation der Anästhesie umfasst neben dem Prämedikationsbogen (welcher nur ausnahmsweise in der psychiatrischen Akte des Patienten verbleibt) eine Karteikarte, welche neben Patientendaten wie Name, Geburtsdatum und Diagnose, Datum der jeweiligen Behandlung auch Art der Narkose, Krampfdauer und EKG-Veränderungen umfasst. Diese Karteikarte ermöglicht dem Arzt durch Ankreuzen die gewählten Medikamente anzugeben. Vorgesehen sind dafür Propofol, Thiopental, Etomidate, Atracurium, Mivacurium, Succinylcholin und Robinul. Über den zu untersuchenden Zeitraum wurden nur Narkosen mit fast ausschließlich Propofol und Succinylcholin verabreicht, zusätzlich erfolgte die Gabe von Robinul (um einer Tendenz zur Hypersalivation vorzubeugen- eine häufige Folge der EKT-Behandlung). Eine Ausnahme in diesem Behandlungsplan war in den Jahren 2011-13 ein Patient mit paranoider Schizophrenie, welcher EKT-Behandlungen aufgrund eines malignen neuroleptischen Syndroms erhielt. Unter Narkose mit Propofol konnte kein Krampf ausgelöst werden, weshalb eine Narkose mit Etomidate durchgeführt wurde. Darunter waren suffiziente Krämpfe mit guter klinischer Wirksamkeit auslösbar. Zwischen 2008 und 2012 erhielt ein Patient Thiopental als Narkotikum, da aufgrund einer vorbekannten Soja-Allergie eine Narkose mit Propofol kontraindiziert war. Ebendieser Patient, welcher diagnostisch an einer rezidivierenden depressiven Störung litt, beklagte eine Masken-Phobie, weshalb die übliche Präoxygenierung nur erschwert möglich war. Dennoch konnten auch in diesem Fall die EKT-Behandlungen mit guter klinischer Wirksamkeit durchgeführt werden. Ein anderer Patient, welcher zunächst notfallmäßig aufgrund einer Katatonie behandelt wurde, erhielt zunächst eine Relaxation mit Mivacurium. Aufgrund eines Hautausschlages am Arm nach einer Mivacurium-Gabe in der 47. Behandlung wurden fortan die Relaxierung mit Succinylcholin durchgeführt (bis zur 317. Behandlung).

EKT – Behandlungsdokumentation

Lfd.-Nr.	Datum	Patient/in	ICD-10	Station	EKT-Nr.	Akut-E-EKT	Stimulation	Leistung (%)	Impedanz (Ω)	EEG (s)	EMG (s)	EKG (s)	piSI (%)	CGI 1	CGI 2	CGI 3.1	CGI 3.2	RST?	Unterschrift
200	1.10.04	Carletti, Ugo	F33.2	C-1	5	A	ULR	50	1500	50	40	55	94,8	5	3	3	2	∅	

Muster für eine vollständige Behandlungsdokumentation

Abbildung 1: Muster der ärztlich-psychiatrischen Behandlungsdokumentation

Die Dokumentation der TMS-Behandlungen, welche an der Klinik durchgeführt wurden, blieb weniger standardisiert. Die Behandlungen wurden durch die medizinisch-technischen Assistentinnen aus der EEG-Abteilung der Klinik durchgeführt, welche die Behandlung an sich dokumentierten, jedoch keine Dokumentation zu Wirksamkeit und Verträglichkeit führten. Diese Dokumentation verblieb in der EEG-Abteilung des Hauses und wurde nicht im Archiv aufbewahrt. Dies mag erklären, warum die für das Jahr 2010 erhobenen Daten nicht vollständig sein konnten. Die Dokumentation hierzu war nicht mehr auffindbar. Anhand der Behandlungsdokumentation der Ambulanz des Hauses und eines Interviews mit den technischen Assistentinnen erfolgte eine Rekonstruktion der Behandlungsdaten dieses Zeitraumes. Eine weitere Unschärfe in der Erhebung der Daten, war dadurch gegeben, dass ein, wenn auch geringer, Anteil der Behandlungen direkt auf Station durchgeführt wurden. Darüber fanden sich inkonsistente Daten, welche nicht für diese Arbeit verwendet wurden. Sie fanden immer dann Eingang in diese Arbeit, wenn sie sich in der allgemeinen ärztlichen Behandlungsdokumentation wiederfanden. Entstehende Widersprüche wurden durch Interviews mit den Patienten geklärt.

3.3 Diagnosen

Die erhobenen Patientendaten enthielten folgende Diagnosen gemäß der International Classification of Diseases (ICD-10 Version 2013). Es wurden keine Patienten mit einer Erstmanifestation der Erkrankung mit nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren behandelt.

Klassifizierung	der Diagnosen nach ICD-10
F06	Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F20.0	Paranoide Schizophrenie
F20.2	Katatone Schizophrenie
F25.0	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch
F25.1	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F25.2	Gemischte schizoaffektive Störung
F31.4	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen

Tabelle 2: Klassifizierung der Diagnosen nach ICD-10-GM

Dabei wurde auf eine Erfassung von Nebendiagnosen verzichtet, da diese lediglich von Bedeutung bei der Indikationsstellung eines nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahrens sind, in der Folge für die Indikationsstellung einer Erhaltungstherapie nicht mehr relevant sind. Im untersuchten Patientenkollektiv gab es keine Fälle mit den Diagnosen F32. Zudem gab es keine Patienten mit einer Diagnose, welche einen leichten Verlauf der Erkrankung kodiert, so zum Beispiel F33.1.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des EKT-Patientenkollektivs

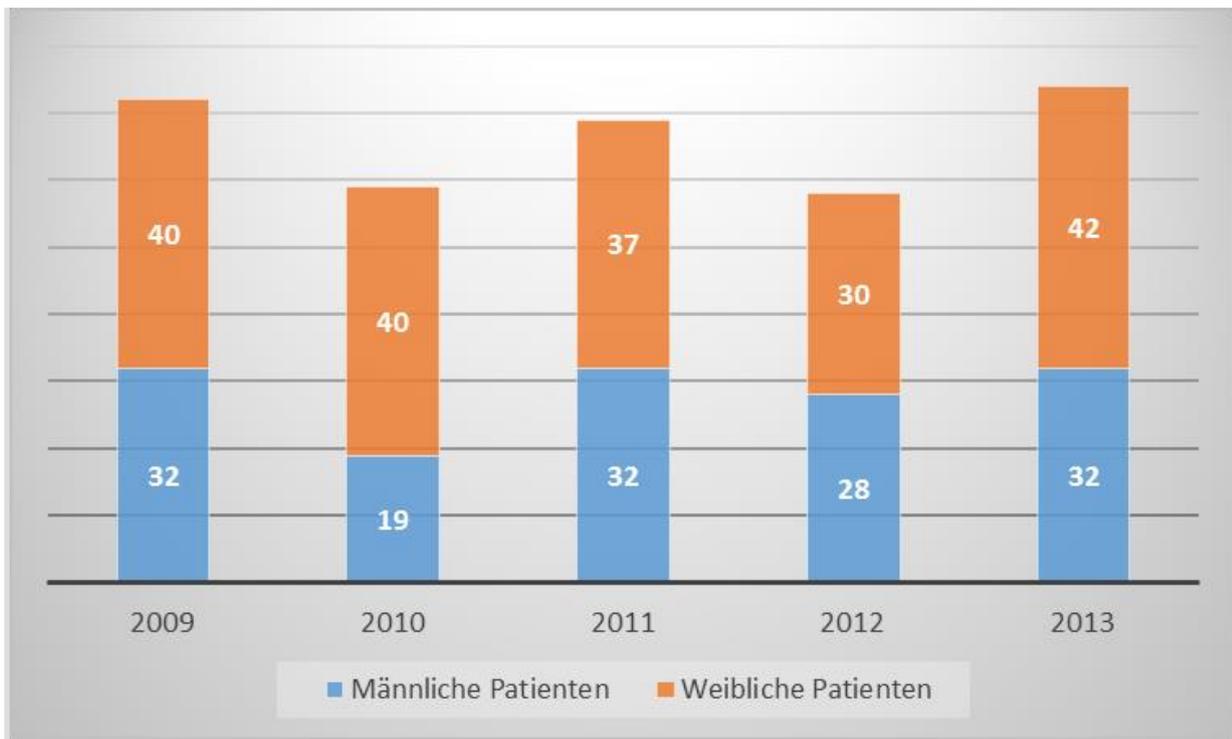
Jahr	2009	2010	2011	2012	2013
Patienten mit EKT Behandlung	72	59	69	58	74
Männliche Patienten	32	19	32	28	32
Weibliche Patienten	40	40	37	30	42
EKT-Behandlungen insgesamt	926	727	1126	794	838

Tabelle 3: Zahlen zu EKT-Behandlungen an der LMU allgemein

Im untersuchten Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2013 wurden an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München jährlich durchschnittlich 66,4 Patienten mit EKT behandelt. Die Anzahl der durchgeführten Behandlungen betrug über den untersuchten Zeitraum 882 Behandlungen/Jahr. Dabei waren 43% der Behandelten Männer und 57% Frauen. Siehe dazu auch Tabelle 3, Zahlen zu EKT-Behandlungen an der LMU allgemein.

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013
Patienten mit EKT Behandlung	72	59	69	58	74
Männliche Patienten	44 %	32 %	46 %	48 %	43 %
Weibliche Patienten	55 %	68 %	54 %	52 %	57 %

Tabelle 4: Anteil der mit EKT behandelten Patienten allgemein



Grafik 1: Behandelte Patienten zwischen 2008 und 2013

Eine Erhaltungstherapie wurde bei 12% der Patienten angewendet. Eine Erhaltungstherapie kann als Fortführung der Behandlungsserie nach der 12. Behandlung definiert werden. Dabei zeigte sich eine über den untersuchten Zeitraum durchaus variable Anzahl der Verlängerung der Behandlungen über die übliche Länge hinaus. Die Indikation für eine Fortführung der Therapie nach der üblichen Serie von 12 Behandlungen wurde aufgrund einer noch nicht ausreichenden klinischen Wirksamkeit bei gegebener Response der Behandlung gestellt. Eine Fortführung der Therapie nach der 30. Behandlung erfolgte durchschnittlich bei 48% der Patienten welche eine Erhaltungstherapie erhielten. Eine Spezifizierung der Daten hierzu erfolgt in Tabelle 4.

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013
EKT>12x	216	52	252	167	122
EKT>30x	128	115	197	145	138
E-EKT insgesamt	344	167	449	312	250
Anteil E-EKT in %	37	23	40	39	30

Tabelle 5: Daten zur Erhaltung-EKT



Grafik 2: Erhaltungs-EKT zwischen 2008 und 2013

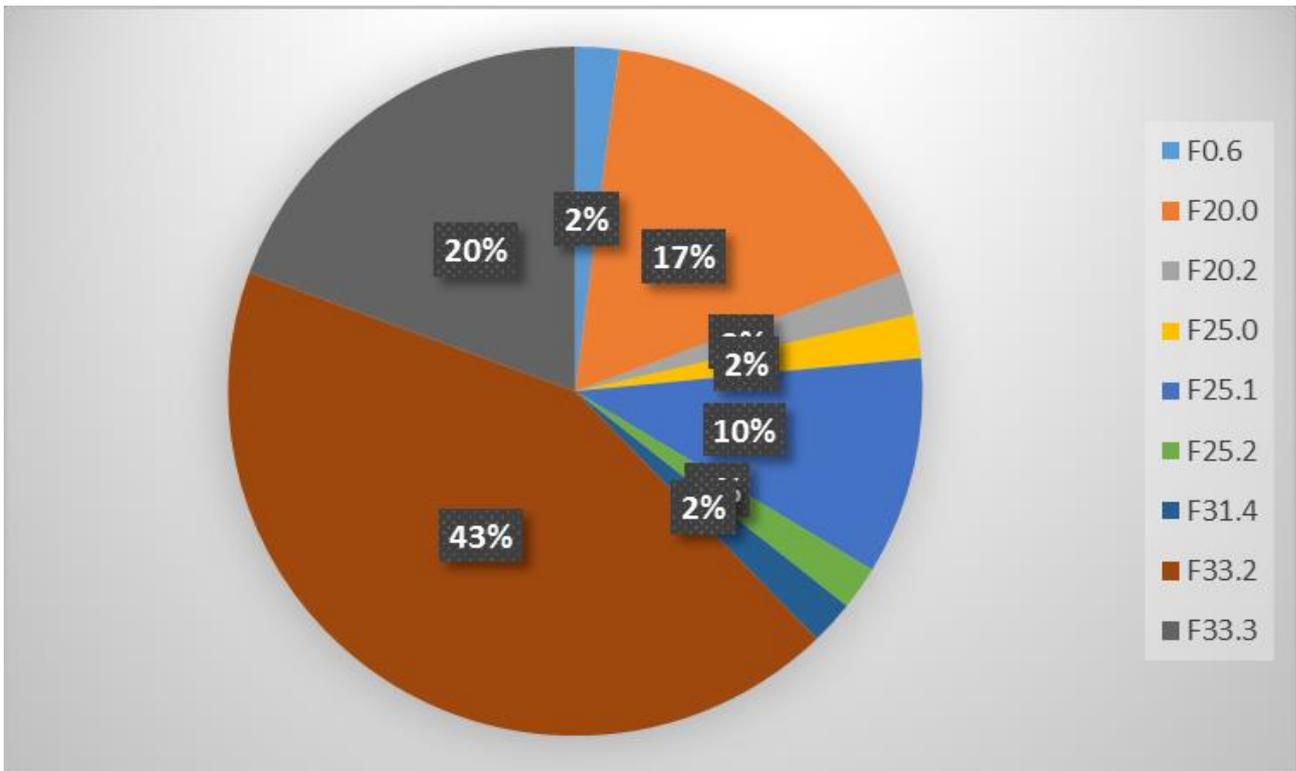
Diagnosen der Patienten, welche E-EKT erhielten

Die erhobenen Diagnosen stammen aus den in Krankenblättern dokumentierten Entlassungsdiagnosen. Die Gesamtzahl der Diagnosen ($n = 47$) enthält etwa zur Hälfte die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung. Dabei gab es 20 Fälle, welche aufgrund von einer schweren Episode ohne psychotische Symptome behandelt wurden und 9 Fälle einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen. Aus dem Spektrum der depressiven Erkrankungen stammten 61% der behandelten Störungen. Aus dem Spektrum der schizoaffektiven Störungen wurde ein Patient aufgrund eines manischen Zustandes und einer aufgrund einer gemischten Episode behandelt. Aus der Gruppe der schizoaffektiven Störungen wurden die meisten Patienten aufgrund einer depressiven Episode behandelt, nämlich 5 Patienten. Der Patient, welcher aufgrund einer bipolaren Störung mit einer EKT behandelt wurde, zeigte zu jenem Zeitpunkt ein depressives Zustandsbild. Dies erhöht den Anteil der Patienten, welche aufgrund eines depressiven Zustandes mit einer EKT behandelt wurden auf 74% des Gesamtkollektives. Es wurden 9 Patienten aufgrund einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis behandelt. Ein Patient litt an einer organischen schizophreniformen Störung. Insgesamt ist dies ein Anteil von 21% des Gesamtkollektives. Zwei Patienten litten im Rahmen einer paranoiden Schizophrenie an einer katatonen Störung. Der Patient

mit organischer Störung litt unter rezidivierenden katatonen Zustandsbildern. Lediglich in einem Fall wurde eine Behandlung mit EKT notfallmäßig aufgrund eines malignen neuroleptischen Syndroms durchgeführt. Einen detaillierten Überblick über Untergruppen der Klassifizierung der Diagnosen gibt Tabelle 5.

Diagnose	Anzahl der Patienten	Prozent
F0.6	1	2
F20.0	8	17
F20.2	1	2
F25.0	1	2
F25.1	5	10
F25.2	1	2
F31.4	1	2
F33.2	20	42
F33.3	9	19
Gesamt	47	100

Tabelle 6: Diagnosen des E-EKT-Gesamtkollektivs



Grafik 3: Prozentuale Verteilung der Diagnosen

Alter des E-EKT- Patientenkollektivs

Unter den Patienten, welche eine Erhaltungstherapie erhielten, war lediglich einer, welcher 20 Jahre alt war. Alle weiteren Patienten waren älter. Die Gruppe der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Behandlung älter als 30 Jahre alt waren, war mit 15% des Kollektivs kleiner als die Gruppe der Patienten, die älter als 40 Jahre waren. Dieses war mit 27% der behandelten Patienten die größte Gruppe. Die Gruppe der Patienten in den Fünfzigern und Sechzigern war jeweils 24% stark. Deutlich weniger Patienten im höheren Lebensalter wurden mit E-EKT behandelt. So waren 6% dieser Patienten älter als 70 Jahre und lediglich ein Patient war älter als 80 Jahre.

Alter des Patienten	Anzahl der Patienten	Prozent bei n=47
>20 Jahre	1	2
>30 Jahre	7	15
>40 Jahre	13	27
>50 Jahre	11	24
>60 Jahre	11	24
>70 Jahre	3	6
> 80 Jahre	1	2

Tabelle 7: Alter der E-EKT-Patienten

Indikationsstellung der EKT

Die Behandlungsdokumentation der Patienten erhielt Hinweise auf die Indikationsstellung für eine Behandlung mit Elektrokonvulsion. Darunter fand sich in jedem Fall der Vermerk, dass eine Therapieresistenz auf die bisher erfolgten Therapieversuche vorlag. Zusätzlich wurde etwa in der Hälfte der untersuchten Fälle Unverträglichkeit auf antidepressive oder neuroleptische Medikation erwähnt.

Indikation für EKT	Anzahl der Patienten	Prozent bei n=47
Therapieresistenz	47	100
Unverträglichkeit der Medikation	24	51
Suizidalität	4	8
Katatonie	3	6
Malignes neuroleptisches Syndrom	1	2

Tabelle 8: Indikationsstellung der EKT bei E-EKT-Patienten

Es fand sich kein Fall, an dem vor Beginn einer Erhaltungstherapie die Akut-Behandlung nicht zunächst fortgeführt wurde. Üblicherweise wurden an der Klinik für Psychiatrie die Akut-Behandlungen bis höchstens der 20. Behandlung fortgeführt. Aus diesem Grunde wurden lediglich die Patienten mit mehr als 20 Behandlungen näher untersucht. Eine Erhaltungsindikation fand sich in keinem Fall mit weniger als 20 Akut-Behandlungen.

Indikationsstellung der E-EKT

Es gab verschiedene Indikationen für die Durchführung einer Erhaltungstherapie bei den EKT-Patienten. Häufig (40%) wurde eine Weiterführung der Therapie mit einer protrahierten Symptomverbesserung trotz klinischer Wirksamkeit begründet. Etwas weniger häufig (31%) dokumentierte der behandelnde Arzt eine Befundverschlechterung bei Therapieerfolg unter Beendigung der Therapie oder Verlängerung der Behandlungsintervalle. Immerhin in 17% der Fälle wurden zuvor angegebene Gründe für die Indikationsstellung genannt. Eine Erhaltung des Therapieerfolges wurde gelegentlich als Grund für die Fortführung der Behandlung angegeben. In drei Fällen ließ sich in der Dokumentation keine Begründung für die Indikation einer Erhaltungstherapie eruieren.

Indikation für E-EKT	Anzahl der Patienten	Prozent bei n=47
Protrahierte Symptomverbesserung	19	40
Zustandsverschlechterung	15	31
Protrahierte Symptomverbesserung und Befundverschlechterung	8	17
Stabilisierung des Therapieerfolges	2	4
Keine Dokumentation zur Indikation	3	6

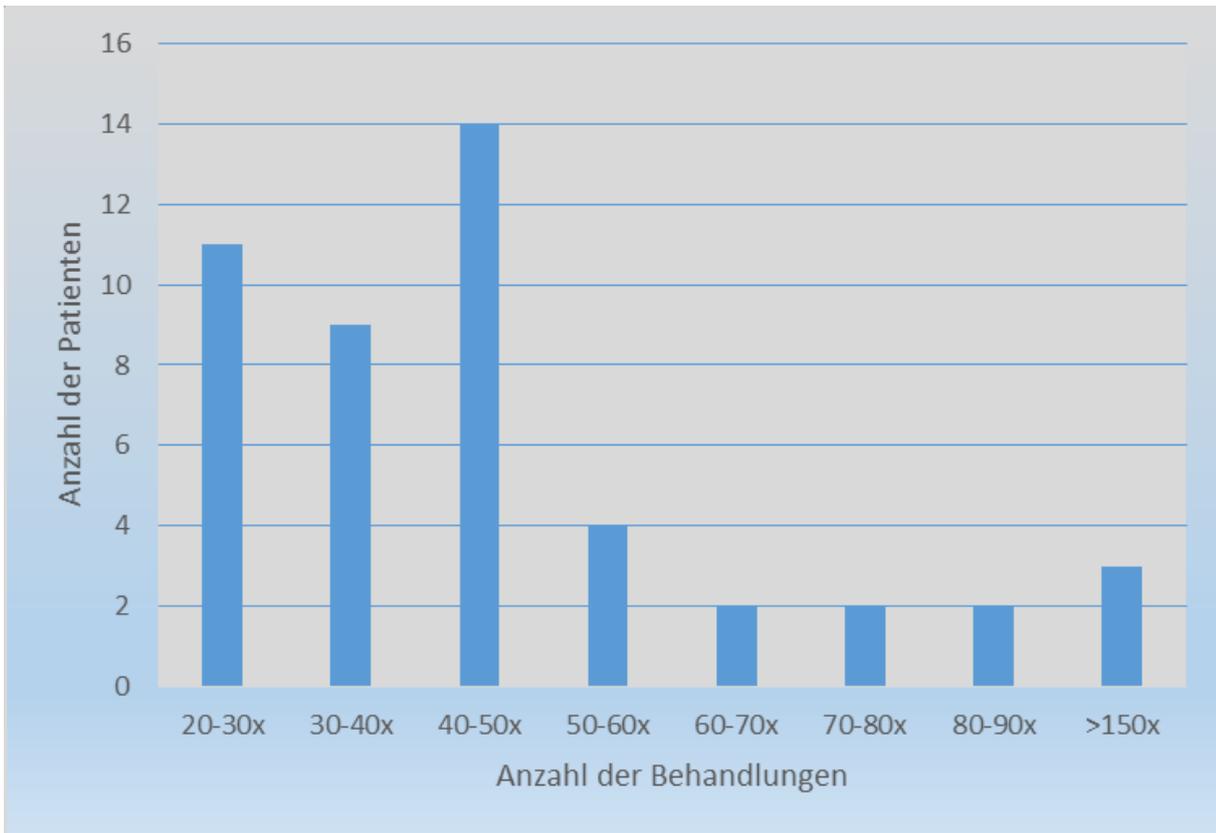
Tabelle 9: Indikation der Erhaltungstherapie (EKT)

Anzahl der durchgeführten EKT-Behandlungen

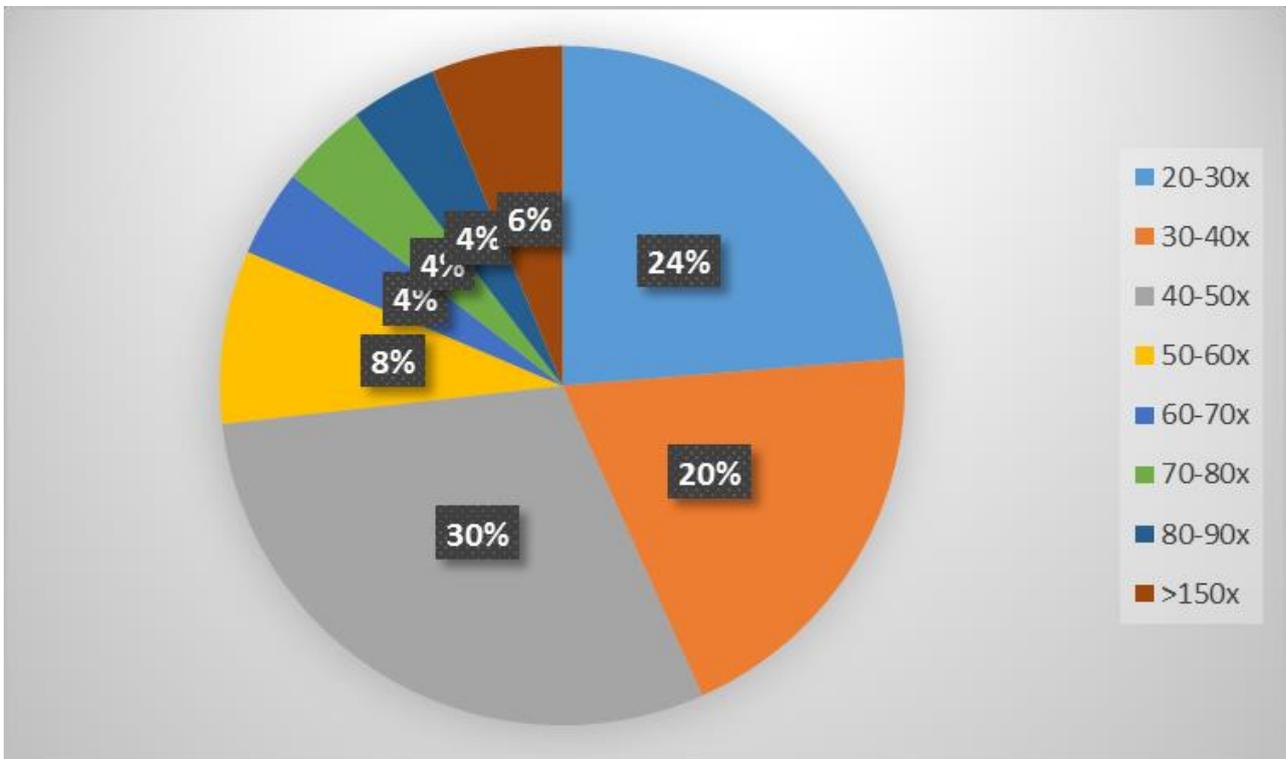
Die jeweilige Gesamtzahl der durchgeführten E-EKT-Behandlungen jedes Patienten war sehr variabel. Einige Patienten erhielten nach der Akut-Behandlung lediglich 2-3-malig Erhaltungstherapie im Abstand von einer Woche. Andere Patienten wurden über den gesamten untersuchten Zeitraum hinweg durchgehend behandelt. Etwa ein Viertel der Patienten erhielt weniger als 30 EKT-Behandlungen. Etwas weniger als 20% der Patienten erhielt weniger als 40 Behandlungen. Die meisten Patienten fanden sich in der Gruppe derjenigen, welche zwischen 40 und 50 Behandlungen erhielt. Sehr viel geringer, mit 9% der Behandelten, war die Gruppe der Patienten, die zwischen 50 und 60 Behandlungen erhielt. Es gab Patienten, welche eine deutlich größere Anzahl an Behandlungen erhielt, dies waren vergleichsweise nur einzelne. Es gab 2 Patienten, welche zwischen 80 und 90 Behandlungen erhielten. Die Gruppe der Patienten mit den meisten EKT-Behandlungen war mit insgesamt 3 Patienten ebenfalls relativ klein. Bemerkenswert erscheint dabei die Gesamtzahl der jeweiligen Behandlungen (187x, 269x und 317x).

Anzahl der Behandlungen	Anzahl der Patienten	Prozent bei n=47
20-30x	11	23
30-40x	9	19
40-50x	14	29
50-60x	4	8
60-70x	2	4
70-80x	2	4
80-90x	2	4
>150x	3	6

Tabelle 10: Anzahl der EKT/Patient insgesamt



Grafik 4: Anzahl der Patienten nach Anzahl der Behandlungen



Grafik 5: Prozentuale Verteilung der Patienten mit x Behandlungen

4.2. Ergebnisse der TMS-Patientenkollektivs

Im Jahr 2008 erfolgten die ersten TMS-Behandlungen, welche nicht im Rahmen von Studien durchgeführt wurden. So wurde zum Beispiel eine Patientin seit dem Jahr 2004 behandelt, und erhielt ab 2008 über die EEG-Abteilung eine Weiterbehandlung mit TMS. Dies erklärt die insgesamt gering anmutende Anzahl der Behandlungen im Jahr 2008. In der Folge zeigt sich eine starke Zunahme der Behandlungszahlen. Im Jahr 2009 wurden 122 Behandlungen dokumentiert. Für das Jahr 2010 fanden sich keine direkten Nachweise für die erfolgten Behandlungen, da diese nicht archiviert worden waren. Über eine Recherche des Behandlungsablaufes der einzelnen Patienten kann eine genäherte Behandlungsanzahl von ca. 150 Behandlungen angenommen werden. Im Jahr 2011 erfolgte eine starke Zunahme der Behandlungsanzahl auf 729 Behandlungen. Im nächsten Jahr wurden etwas weniger Behandlungen durchgeführt. Im letzten untersuchten Jahr wurden über 1000 Behandlungen durchgeführt. Die Anzahl der Erhaltungs-Behandlungen verdoppelte sich zwischen 2011 und 2012.

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013
TMS-Behandlungen insgesamt	122	ca.150	729	657	1021
Anzahl der Erhaltungs-therapie-Patienten	2	4	4	8	7
davon Frauen	1	3	3	5	4
davon Männer	1	1	1	3	3

Tabelle 11: Zahlen zu den TMS-Behandlungen an der LMU allgemein, die Zahlen beziehen sich auf die für jedes Jahr erhobenen Zahlen, wobei einzelne Patienten über mehrere Jahre behandelt und hier genannt werden.

Diagnosen der Patienten, welche E-TMS erhielten

Im Gegensatz zur den EKT-Behandlungen, welche aufgrund verschiedener Indikationen durchgeführt wurden, bestand für die durchgeführten TMS-Behandlungen lediglich eine mögliche Indikation für die Behandlung. Lediglich für depressive Erkrankungen besteht eine konsistente

Datenlage. Aus diesem Grund wurden die in dieser Arbeit berücksichtigten Behandlungen insgesamt aufgrund eines depressiven Syndroms durchgeführt. Die Patienten, welche Erhaltungs-Therapie mit TMS erhielten, litten an therapieresistenten, rezidivierenden depressiven Störungen (ICD-10: F33.2). Ausnahme war ein Patient, welcher an einer schizoaffektiven Störung litt. Die Behandlung wurde aufgrund einer depressiven Episode durchgeführt und es erfolgte ein engmaschiges Monitoring, welches die Gefahr eines Switches in ein manisches Bild oder Auftreten von Halluzinationen unter Therapie ausschloss.

Alter des E-TMS-Patientenkollektivs

Die Gesamtzahl der mit einer Erhaltungstherapie behandelten Patienten war mit nur 9 Patienten insgesamt gering. Dabei war auffällig, dass etwa die Hälfte dieser Patienten zwischen 30 und 50 Jahre alt war. Eine weitere Häufung fand sich bei den Patienten, welche älter als 60 Jahre als waren.

Alter des Patienten	Anzahl der Patienten
>30 Jahre	1
>40 Jahre	4
>50 Jahre	0
>60 Jahre	2
>70 Jahre	2

Tabelle 12: Alter der E-TMS-Patienten

Indikationsstellung der TMS

Alle Patienten, welche eine E-TMS erhielten, berichteten im Verlauf der Akutbehandlung von einer Unverträglichkeit der Medikation und von einer unzureichenden Besserung der Symptomatik unter der Vorbehandlung. Es wurden in der Vorgeschichte bei allen Patienten mehrfach psychopharmakologische Behandlungsversuche unternommen, welche nicht die erwünschte therapeutische Wirksamkeit gezeigt hatten. Bei drei Patienten, darunter der bereits erwähnte Patient

mit der schizoaffektiven Störung, bestand zum Zeitpunkt der Behandlung eine Mehrfachkombination an Antidepressiva und Neuroleptika, unter der es nicht zur erwünschten Entaktualisierung der Symptome gekommen war.

Indikation für EKT	Anzahl der Patienten	Prozent bei n=9
Therapieresistenz	9	100
Unverträglichkeit der Medikation	9	100

Tabelle 13: Indikation der E-TMS

Indikationsstellung der E-TMS

Die Gründe für die spezifische Indikationsstellung für die E-TMS der untersuchten Patienten waren ähnlich wie die für die E-EKT. Eine Weiterführung der Therapie nach der Indexbehandlung in der Akutphase wurde in allen Fällen mit einer protrahierten Symptomverbesserung trotz klinischer Wirksamkeit begründet. Lediglich in einem Fall dokumentierte der behandelnde Arzt eine Befundverschlechterung bei Therapieerfolg unter Beendigung der Therapie oder Verlängerung der Behandlungsintervalle.

Anzahl der durchgeführten TMS-Behandlungen

Die Gesamtzahl der Behandlungen blieb stark individuell. Etwa die Hälfte der untersuchten Patienten erhielt weniger als 60 Behandlungen. Bei zwei dieser Patienten, wurden als Grund für den Behandlungsabbruch zu hohe Behandlungskosten angegeben (die Krankenkassen dieser Patienten hatten sich nicht mehr bereit erklärt, die Kosten zu tragen). Die anderen Patienten berichteten bei Abbruch von einem gut stabilisierten Zustand und Remission des depressiven Syndroms. Die andere Hälfte der untersuchten Patienten erhielt eine sehr viel höhere Behandlungszahl. Dies waren Patienten, welche über mehrere Jahre Behandlungen erhielten.

Anzahl der Behandlungen	Anzahl der Patienten n=9
>60x	3
>70x	2
>80x	0
>90x	1
>130	1
>500	1
>540	1

Tabelle 14: Anzahl der E-TMS-Behandlungen/Patient

5. Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit retrospektiv erhobenen Daten von Patienten, welche eine Erhaltungstherapie mit den an der Klinik für Psychiatrie der LMU angebotenen transkraniellen Hirnstimulationsverfahren erhielten. Transkranielle Hirnstimulation wird inzwischen an vielen Zentren in Deutschland in der klinischen Routine angewendet. EKT ist ein seit langem etabliertes Behandlungsverfahren in der Psychiatrie und findet sicherlich in der klinische Routine eine breitere Anwendung als die rTMS. Nachdem rTMS erst seit den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts angewandt wird, ist dieses Verfahren noch weniger verbreitet, erfreut sich jedoch zunehmender Beliebtheit. Trotz steigendem Interesse bei Patienten und in der Forschung ist die Studienlage für beide Verfahren noch nicht ausreichend und teilweise inkonsistent. Es viele Hinweise für gute klinische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit von transkranieller Hirnstimulation allgemein, jedoch noch viele offene Fragen bezüglich der einzelnen Hirnstimulationsverfahren. Unter anderem ist der Wirkmechanismus der einzelnen transkraniellen Hirnstimulationsverfahren noch nicht ausreichend beleuchtet. Behandlungsprotokolle sind oftmals noch nicht etabliert und müssten mittels randomisierter kontrollierter Studien noch validiert werden. Darunter fallen auch mögliche Protokolle einer Erhaltung- und Fortführungstherapie, sowohl von EKT wie auch von rTMS.

An der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU wurden im Beobachtungszeitraum (2009 bis 2013) Hirnstimulationsverfahren (EKT und rTMS) nicht nur im Rahmen klinischer Studien, sondern ebenfalls in der klinischen Routine angewendet. Die EKT war damals fester Bestandteil des Therapiekonzeptes und wurde Patienten mit schwerwiegenden Symptomen und unzureichender psychopharmakologischer Therapieresponse in der klinischen Routine angeboten. Wenn es im Verlauf der Behandlung zu einer ausreichenden Besserung der Symptomatik gekommen war, entschied das Behandlungsteam auf dem Hintergrund der eigenen Expertise und des Willens des Patienten, ob eine Erhaltungstherapie durchgeführt wurde. Ein etabliertes Behandlungsprotokoll für die Erhaltungstherapie lag nicht vor. Für die rTMS gab es zum damaligen Zeitpunkt noch wenig konsistente Studiendaten, so dass die Behandlung im Rahmen von individuellen Heilversuchen durchgeführt wurde und eine Weiterbehandlung nach der Indexserie im Falle einer klinischen Besserung des depressiven Syndroms angeboten wurde.

Etwa 74 % der behandelten Patienten, welche im Beobachtungszeitraum mit einer E-EKT behandelt wurden, boten zum Zeitpunkt der Behandlung ein depressives Zustandsbild. Diagnostisch lagen dabei entweder eine schwere depressive Episode mit oder ohne psychotische Symptome oder eine depressive Episode im Rahmen einer bipolaren oder schizoaffektiven Störung vor. Eine Responserate

von bis zu 90% wurde in der Literatur für Behandlung einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen beschrieben und die Wirksamkeit von EKT ist für affektive Erkrankungen am besten belegt. Somit entspricht diese Mehrzahl von E-EKT Behandlungen aufgrund von affektiven Symptomen den Erwartungen, die durch die Datenlage erzeugt werden.

Insgesamt 21% des Gesamtkollektives, welches mit E-EKT behandelt wurde, litt an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. Auch dieses entspricht einem zu erwartenden Ergebnis, da auch bei dieser Indikation von einer guten klinischen Wirksamkeit ausgegangen werden kann (Grözinger 2013). Es gibt Evidenz, dass EKT im Sinne einer Augmentation der antipsychotischen Medikation wirkt (Zervas 2012). Dies würde auch den erfolgreichen Einsatz des Therapieverfahrens bei nicht ausreichender klinischer Wirksamkeit der Medikation erklären, welche ja im Sinne der Indikationsstellung für die Therapie Voraussetzung ist.

Zwei Patienten, welche eine E-EKT erhielten, litten im Rahmen einer paranoiden Schizophrenie an einem katatonen Zustandsbild. Ein weiterer Patient mit der Diagnose einer organischen wahnhaften Störung litt vor der Erhaltungstherapie mit EKT ebenfalls unter rezidivierenden Katatonien. Es gibt gute Evidenz, dass EKT klinische Wirksamkeit bei Katatonie zeigt. Diese Effektstärke der EKT ist wohl besser als die auf Positivsymptome, paranoides Erleben und Negativsymptomen (Zervas et al. 2012). Die relativ kleine Anzahl an Patienten, welche im Beobachtungszeitraum an der Klinik für Psychiatrie der LMU aufgrund einer Katatonie mit EKT behandelt wurde, mag der relativen Seltenheit dieses Krankheitsbildes geschuldet sein. Das klinische Outcome war jedoch in den beschriebenen Fällen erfreulich, was auf dem Hintergrund der Daten aus der Literatur den Erwartungen entspricht. Bemerkenswert hier ist jedoch, dass es im Beobachtungszeitraum eine (wenn auch nicht große) Patientengruppe gab, welche aufgrund einer Katatonie akut mit EKT behandelt wurde und anschließend einer Erhaltungstherapie bedurfte. Ähnlich stellt sich das in einem Fall einer Behandlung mit EKT, welche zunächst notfallmäßig aufgrund eines malignen neuroleptischen Syndroms durchgeführt wurde und anschließend E-EKT erhielt. Auch hier mag die relative Seltenheit dieses Krankheitsbildes die geringe Fallzahl an der Klinik für Psychiatrie der LMU in diesem Beobachtungszeitraum erklären.

In 40% der beobachteten Fälle wurde als Indikation für eine Weiterführung der Therapie mit EKT nach der Indexserie eine protrahierte Symptomverbesserung bei dennoch messbarer klinischer Wirksamkeit begründet. Etwas weniger häufig mit 31%, wurde eine Befundverschlechterung nach Beendigung der Therapie oder Verlängerung der Behandlungsintervalle angegeben. Immerhin in 17% der Fälle wurden beide zuvor angegebenen Gründe für die Indikationsstellung gleichzeitig genannt. Somit erhöht sich die Anzahl der Fälle, bei denen eine protrahierte Wirksamkeit der EKT

angegeben wurde auf 58%, also mehr als die Hälfte des untersuchten Patientenkollektives. Dies könnte bedeuten, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, welche erst nach einer höheren Anzahl an Behandlungen auf EKT ausreichend respondiert, als dies in der klinischen Praxis üblich ist. Die Indexserie beinhaltet an den meisten Kliniken in Deutschland 12 Behandlungen. Meist wird die Therapieresponse nach einer gewissen Anzahl von Behandlungen evaluiert, und das Behandlungsteam entscheidet, ob eine Indikation zur Weiterbehandlung gegeben ist. Zum Beobachtungszeitpunkt war es an der Klinik für Psychiatrie der LMU üblich, dass auch nach Ende der Indexserie, bei noch nicht ausreichender klinischer Wirksamkeit, die EKT-Behandlungen weitergeführt werden konnten. Nachdem es kein etabliertes Behandlungsprotokoll für diese Fortführungstherapie mit EKT gab, blieb es der klinischen Einschätzung des Behandlungsteams und dem Wunsch des Patienten überlassen, wie genau das individuelle Therapiekonzept erarbeitet werden konnte.

Eine Erhaltung des Therapieerfolges wurde bei 4% der beobachteten Patienten eher selten als Indikation für die Fortführung der Behandlung angegeben. Dies ist umso bemerkenswerter, da in dem an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU verwendeten Behandlungsstandard eine Erhaltungstherapie mit der Indikation einer Erhaltung des Therapieerfolges erwähnt wird (jedoch nicht näher erläutert). Nur bei 4% der untersuchten Patienten ist eine solche Rationale dokumentiert worden. Weitaus häufiger waren die protrahierte Wirksamkeit der Therapie und eine Befundverschlechterung ausschlaggebend für die Indikationsstellung einer Erhaltungstherapie. Dies könnte auf eine Unschärfe in der an der Klinik für Psychiatrie der LMU verwendeten Definition einer Erhaltungstherapie hinweisen. Auch in der Literatur zu diesem Thema ist die Nomenklatur zur Erhaltungstherapie nicht einheitlich. So wie oft in der Literatur auch, wurde an der Klinik für Psychiatrie der LMU eine Weiterbehandlung mit EKT über die Indexserie von 12 Behandlungen hinaus Erhaltungs-EKT genannt.

Diese Arbeit konnte belegen, dass die Behandlung mit EKT bei vielen der untersuchten Patienten, welche anschließend eine E-EKT erhielten, erst nach Beendigung der Indexserie zur erwarteten klinischen Verbesserung geführt hatte. Immerhin erhielten 23% der untersuchten Patienten zwischen 20 und 30 Behandlungen, und 29% erhielten zwischen 40 und 50 EKT Behandlungen. Diese Zahlen sind durchaus erstaunlich, da sie zeigen, dass es eine nicht unbeträchtliche Patientengruppe gibt, welche einer deutlich größeren Behandlungsfrequenz bedürfen, als im klinischen Alltag zu erwarten ist. So erhielten 4% der E-EKT-Patienten zwischen 80 und 90 Behandlungen. Und immerhin 6 % der Patienten erhielten eine noch größere Anzahl an Behandlungen (mehr als 150 Behandlungen). In diesem Zusammenhang könnte ein veränderter Behandlungsstandard diskutiert werden, welcher diesem Umstand Rechnung trägt. An der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU wurden

die EKT-Akut-Behandlungen in Indexserien von 12 Behandlungen mit einer Frequenz von 2-3x/Woche durchgeführt. Diese Serien wurden häufig bis zur 20. Behandlung verlängert. Anschließend erst erfolgte gelegentlich die Dokumentation der Behandlungen als Erhaltungstherapie. Möglicherweise entspricht eine Verlängerung der Behandlung eher der klinischen Realität.

In den letzten Jahren etablierten sich in der psychiatrischen Nomenklatur die Begriffe der Fortführungs-EKT (bis 6 Monate nach der Indexserie) und danach der Erhaltung-EKT. Dabei wird angenommen, dass in den ersten 6 Monaten nach der Indexserie die Erkrankung noch weiter behandelt wird und erst danach ein mögliches Rezidiv verhindert wird. Lediglich Patienten, welche darüber hinaus noch einer Behandlung mit EKT bedürfen, würden demnach eine tatsächliche Erhaltungstherapie erhalten. Diese Arbeit soll als Inspiration dienen, diese Nomenklatur auch im klinischen Alltag zu verwenden und so die Indikationsschärfe der Behandlungen zu verbessern.

Grözinger et al (2013) empfehlen ein bestimmtes Behandlungsschema für die E-EKT (6- bis 12-mal in wöchentlichen Abstand, 4-mal im Abstand von 2 Wochen, 4-mal im Abstand von 3 Wochen und anschließend monatlich). Eine Überprüfung der Indikation zur Weiterbehandlung, sollte dabei jeweils nach 6 Monaten erfolgen. An der Klinik für Psychiatrie der LMU gab es zum Untersuchungszeitpunkt kein solches etabliertes Behandlungsschema. Die Erhaltungstherapie wurde anhand der Expertise und der klinischen Erfahrung der behandelnden Ärzte geplant. Hier könnte gegebenenfalls eine Optimierung des klinischen Outcomes der Patienten durch Etablierung eines Behandlungsschemas erreicht werden. Bei dem Patientenkollektiv, welches einer Erhaltungstherapie mit EKT bedarf, handelt es sich um schwer erkrankte Personen, welche im Behandlungsverlauf engmaschig psychiatrisch untersucht werden müssen, um Rezidive möglichst früh zu erkennen und entgegenzusteuern. Im Falle einer langfristigen Erhaltungstherapie mit EKT (und selbstverständlich auch mit rTMS) ist nicht nur die günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wichtig, sondern auch ein regelmäßiger Ausschluss möglicher negativer Nebenwirkungen der EKT-Behandlung, wie zum Beispiel das Vorliegen einer postiktalen Delirs. Um die dafür notwendige engmaschige klinische Versorgung dieser besonderen Patientengruppe zu gewährleisten, eignet sich die Institutsambulanz eines großen Zentrums wie die Klinik für Psychiatrie der LMU hervorragend.

Die meisten Patienten, welche eine E-EKT erhielten, waren im mittleren Lebensalter (27% waren in den 40er-Jahren, 24% in den 50er-Jahren). Dies mag nicht nur mit dem bekannten Erkrankungsgipfel für depressive Erkrankungen zwischen dem 30. und 40. Lebensalter zusammenhängen (für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis entsprechend früher). Für die Indikationsstellung einer EKT bedarf es laut Behandlungsleitlinien des Nachweises einer Therapieresistenz. Im Beobachtungszeitraum wurde nur ein Patient im Alter von 20 Jahren mit E-EKT behandelt, so dass

in diesem Fall wahrscheinlich besondere Umstände zur Behandlung mit EKT geführt haben sollten. Es war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich diese Umstände retrospektiv zu beleuchten. Dennoch wäre es sicherlich sinnvoll, Daten zu solchen frühen Krankheitsverläufen mit klinisch eindeutiger guter Wirksamkeit von EKT im Rahmen von prospektiven Studien näher zu betrachten. Zudem fanden sich 3 Patienten, welche in einem Alter von über 70 Jahren (und einer über 80 Jahre) eine Erhaltungstherapie mit EKT erhielten, so dass auch für diese Altersgruppen von einer guten klinischen Wirksamkeit der Indexserie ausgegangen werden kann.

Depressive Syndrome gehen mit einer hohen Rezidivrate einher, und für EKT-Patienten gibt es Daten, die zeigen, dass etwa 50% der Patienten in Remission nach EKT-Behandlung neuerlich an einer depressiven Episode erkranken (Baldinger 2014). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine optimierte Erhaltungstherapie zur Prävention erneuter Krankheitsepisoden von großer Bedeutung ist. Im klinischen Alltag wird die Erhaltungstherapie meist mittels Psychopharmakotherapie durchgeführt, obwohl in dieser Indikation keine Substanz eine Zulassung erhielt und obwohl die Behandlung mit EKT meist aufgrund einer nicht ausreichenden klinischen Wirksamkeit der zuvor durchgeführten psychopharmakologischen Behandlungsstrategien initiiert wurde. Im Falle einer Remission nach psychopharmakologischer Intervention wird eine radikale Umstellung dieser zielführenden Medikation nicht empfohlen. Im Fall einer Behandlung mit EKT ist dies jedoch weiterhin eine etablierte Praxis. Durch diese Arbeit soll die Bedeutung einer Fortführung der EKT als Erhaltungstherapie unterstrichen werden. Auch wenn in den vergangenen Jahren positive Studien zur E-EKT veröffentlicht wurden, wird diese im klinischen Alltag weiterhin eher mit Zurückhaltung eingesetzt. Dies mag durch den relativ großen Aufwand, welcher mit der Durchführung von EKT einhergeht, erklärt werden. Sowohl die Verfügbarkeit des Verfahrens, welches meist nur an großen Zentren, und meist nur unter stationären Bedingungen angeboten wird, wie auch die hohen Kosten, welche durch einen großen Personalaufwand und meist eher längere Behandlungsdauer gekennzeichnet sind, könnten diese Zurückhaltung bei der Anwendung einer Erhaltungstherapie mit EKT erklären. Insbesondere die längere Behandlungsdauer von schweren depressiven Störungen und Schizophrenien belastet die Kliniken für Psychiatrie in Deutschland nach dem aktuellen Entgeltsystem der Krankenkassen. Hier erscheint es um so wichtiger, effektive Behandlungsmethoden einzusetzen, welche nicht nur die Kosten der Krankenkassen durch Verhinderung von Langzeitverläufen vermindert, sondern auch eine Entgelt-Optimierung der Behandlungspauschale für die Kliniken ermöglicht. Durch die Verhinderung von Rezidiven würde zusätzlich die Re-Hospitalisierungsrate sinken, und so könnten durch eine bessere Prävention von Rezidiven die sozioökonomischen Kosten einer chronischen Erkrankung, wie im Falle rezidivierender depressiver Störungen, gesenkt werden. Durch ein verbessertes Outcome der

Behandlung würde jedoch letztlich die betroffene Patientengruppe am meisten profitieren. Solange jedoch die Datenlage noch unzureichend und inkonsistent ist, kann eine breitere Anwendung von Erhaltungstherapie mit EKT nicht substantiell empfohlen werden. Hier könnte sich eine breitere Förderung von prospektiven und kontrollierten randomisierten Studien zu diesem Thema als hilfreich erweisen.

Im Mai 2018 wurde ein systematisches Review zu E-EKT bei Depression publiziert (Elias 2018), welches insgesamt 5 Studien und insgesamt 436 Patienten untersuchte. Dabei zeigte sich, dass eine E-EKT in Kombination mit Psychopharmakotherapie zu signifikant weniger Rezidiven führte als Psychopharmakotherapie alleine. Dennoch waren die vorhandenen Daten nicht ausreichend, um eine Meta-Analyse durchzuführen. Es gibt nur wenige randomisierte Studien zu E-EKT. Diese Arbeit soll auch dazu beitragen, dass die Notwendigkeit der Durchführung weiterer randomisiert-kontrollierter Studien in diesem Gebiet unterstrichen wird. Zusätzlich finden sich sehr wenige Daten zu E-EKT bei anderen Indikationen als der Depression, so dass hier ebenfalls weitere Studien notwendig sind.

Die erhobenen Daten zur Behandlung mit E-rTMS sind letztlich durch die geringe Anzahl (n=9) an Patienten die mit Erhaltungstherapie behandelt wurden limitiert. Im Jahr 2008 erfolgten an der Klinik für Psychiatrie der LMU die ersten TMS-Behandlungen außerhalb von klinischen Studien., d.h. im Rahmen von individuellen Heilversuchen (insgesamt 10 Behandlungen). Im untersuchten Zeitraum erhöhte sich diese Zahl auf 1000 Behandlungen/Jahr. Diese starke Zunahme mag die stark gestiegene Akzeptanz des Behandlungsverfahrens bei Patienten und behandelnden Ärzten widerspiegeln. Trotz dieser starken Zunahme an Behandlungen kam es nicht gleichzeitig zu einer exponentiellen Zunahme von mit diesem Verfahren behandelten Patienten. Die Anzahl der Patienten, welche E-TMS erhielten, verdoppelte sich lediglich. Dies bedeutet im Umkehrschluss, nachdem die Gesamtzahl der rTMS-Behandlungen stark gestiegen ist und die Anzahl der Patienten nicht im gleichen Maße stieg, dass bei vielen der behandelten Patienten der Wunsch zu einer höheren Behandlungszahl entstand, möglicherweise aufgrund von guter klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Es könnte sein, dass auch im Falle der rTMS, wie schon für die EKT beschrieben, eine bestimmte Patientengruppe existiert, welche von einer veränderten Behandlungsrationalen mit einem intensiveren Behandlungsschema (verlängerter Akuttherapie oder Erhaltungstherapie) profitieren würde. Diese Gruppe zu identifizieren, könnte Gegenstand von weiterer Forschung sein.

Etwa die Hälfte der untersuchten Patienten erhielt weniger als 60 TMS-Behandlungen. Diese Anzahl mag im Vergleich zu EKT-Behandlungen relativ hoch erscheinen. Die Indexserie, also eine Akuttherapie mit rTMS beinhaltet deutlich mehr Behandlungseinheiten als eine Indexserie bei der EKT (dort werden jeweils 12 Behandlungen als Indexserie geplant). Selbst bei dem erst im Jahr 2013 eingeführtem Behandlungs-Protokoll (zuvor war an der Klinik für Psychiatrie der LMU das

Therapiekonzept individuell erarbeitet worden) galten bis zu 40 rTMS-Behandlungen noch als Teil der Akutbehandlung. Es darf nicht vergessen werden, dass die Wirksamkeit von rTMS erst nach dieser relativ hoch anmutenden Zahl an Behandlungen erwartet werden kann. Dies stellt jedoch im klinischen Alltag meist kein Hindernis dar, da es sich bei der TMS um ein in der klinischen Routine wenig aufwändiges Verfahren handelt, welches ambulant und durch nicht-ärztliches Personal durchgeführt werden kann und von den Patienten meist als wenig belastend beschrieben wird.

Diese Arbeit beschreibt die Anwendung von E-TMS bei Patienten mit affektiven Störungen, da dies das Indikationsspektrum ist, welches an der Klinik für Psychiatrie der LMU angewendet wurde. Es gibt jedoch inzwischen ein weites Untersuchungsfeld der Behandlung mit TMS aufgrund anderer Indikationen, wie zum Beispiel Schizophrenie, Schmerz, kognitive Störung und Sucht. Dazu findet sich keine Literatur zu einer möglichen Erhaltungstherapie nach etwaiger Remission. So gibt es Hinweise für Verbesserung der kognitive Leistung von Patienten mit frontotemporaler Demenz nach rTMS-Behandlung (Antczak 2018). Die dementielle Entwicklung erscheint als Folge eines neurodegenerativen Prozesses ohne kurative Therapieoptionen prädestiniert für die Erhaltungstherapie mit dem therapeutischen Verfahren, welches zu einer Symptomverbesserung geführt hat. Auf diese Weise könnte der Symptomprogress eventuell günstig beeinflusst werden. In diesem Sinne mag eine Erweiterung des Indikationsspektrums für die Behandlung mit rTMS sinnvoll erscheinen. Auch hier möchte diese Arbeit einen Beitrag zur Diskussion möglicher Behandlungsalternativen bei chronischen Erkrankungen leisten. Leider liegen noch nicht genug klinische Daten zu der Behandlung bei diesen Indikationen vor und weitere Studien werden benötigt. Auch hier soll unterstrichen werden, dass weitere kontrolliert-randomisierte Studien notwendig sind, um den Stellungswert dieses Therapieverfahrens im klinischen Alltag zu konsolidieren.

In der Literatur wird die rTMS oft als Verfahren mit einer guter klinischen Wirksamkeit beschrieben. Dabei wird eigentlich auch regelhaft auf eine gute Verträglichkeit hingewiesen. Insgesamt wurden während des Beobachtungszeitraum an der Klinik für Psychiatrie der LMU keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen der rTMS-Therapie beschrieben. Lediglich Kopf- und Nackenschmerzen wurden von den Patienten als Nebenwirkung beklagt. Diese Symptome waren stets selbstlimitierend. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Patienten, welche im Untersuchungszeitraum einer Erhaltungstherapie mit rTMS erhielten, lassen sich keine Aussagen bezüglich der Verträglichkeit von E-rTMS machen. Ein Hinweis dafür könnte jedoch sein, dass einzelne Patienten bis zu 540 Behandlungen erhielten und dabei keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen der Behandlung berichtet wurden.

Es gibt nur wenige Daten zu Erhaltungstherapie mit TMS, so zum Beispiel die Studie von Richieri 2013, welche eine signifikant geringere Rezidivrate unter E-TMS bei Patienten mit unipolarer Depression zeigte. Diese Daten sind vielversprechend, so dass weitere Untersuchungen zu diesem Thema sicherlich notwendig sind. Randomisierte doppelblinde Studien sind in diesem Feld noch selten, müssten jedoch mit einheitlichen Behandlungsprotokollen durchgeführt werden, um eine bessere Beurteilung des Outcomes zu gewährleisten. Für die Behandlung mit E-EKT ist oben ein Therapieschema beschrieben worden, welches sicherlich nicht übertragbar ist auf rTMS-Behandlungen ist. Um die Behandlungsstrategie in Zukunft für den einzelnen Patienten zu optimieren, ist eine derartige Standardisierung des Behandlungsprozesses mit Einarbeitung der vorhandenen Studienergebnisse jedoch sicherlich von Vorteil.

Ein Nicht-Ansprechen auf die EKT oder rTMS fand sich in keinem der Fälle, da in diesem Fall die Behandlung jeweils während der Index-Behandlung abgebrochen worden war. Dies bedeutet, dass das gesamte untersuchte Patientenkollektiv zu den Respondern einer transkraniellen Hirnstimulation gehört, und die hier erhobenen Daten beleuchten das Outcome von Erhaltungstherapie in diesem besonderen Patientenkollektiv.

Die wissenschaftliche Qualität retrospektiver Datenerhebung unterscheidet sich deutlich von prospektiver Datenerhebungen. So konnten für diese Arbeit retrospektiv wichtige Daten, wie die Motivation eines Therapieabbruches oder Veränderungen der Psychopharmakotherapie nur unzureichend dargestellt werden. Auch weitere Faktoren, welche das Outcome beeinflussen können, wie sozialpsychiatrische Maßnahmen, mögliche Integration in Arbeitsmarkt oder betreute Wohngemeinschaften und letztlich auch Kombinationsbehandlung mit Psychotherapie konnten nicht erfasst und evaluiert werden. Diese Faktoren beeinflussen jedoch das individuelle Outcome und können in dieser retrospektiven Datenerhebung nicht beschrieben werden. Untersuchungen zur nicht-medikamentösen Weiterbehandlung nach einer erfolgreichen EKT- oder rTMS-Behandlung wurden kaum durchgeführt und wären von immanenter Wichtigkeit, da es sich bei diesem Patientenkollektiv um therapieresistente Patienten handelt, welche stark von einer verbesserten Behandlungsstrategie im Falle einer Remission profitieren würden.

Um eine Erhaltungstherapie ausreichend beurteilen zu können, ist neben der Wirksamkeit bezüglich der Symptome auch eine Einschätzung der Nebenwirkungen notwendig. Insbesondere durch EKT induzierte, also iatrogene Gedächtnisstörungen erscheinen hier von Relevanz. Diese sind jedoch schwer einzuschätzen, da das kognitive Leistungsniveau vor Behandlung meist krankheitsbedingt deutlich eingeschränkt ist. Hier wäre eine neurokognitive Testung, welche das prämorbid Leistungprofil einschätzt und eine Verlaufstestung im Rahmen einer prospektiven Untersuchung

notwendig. Diese Daten konnten retrospektiv nicht erhoben werden. Eine prospektive Untersuchung erscheint auch deshalb wichtig, da hier auch biologische Marker wie neurotrophe Wachstumsfaktoren und Rezeptordichtemessungen in der Bildgebung durchgeführt werden könnten. Dies könnte zur Beleuchtung des eigentlichen Wirkmechanismus von Hirnstimulationsverfahren beitragen, welcher noch nicht abschließend geklärt werden konnte.

Die sonstige Rezidivprophylaxe dieses durchaus schwer erkrankten Patientenkollektivs konnte retrospektiv jedoch nicht näher beleuchtet werden. Für die Patienten, welche nach Akuttherapie mit Hirnstimulationsverfahren eine derartige Erhaltungstherapie erhielten, wurde eine gute Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit der Verfahren beschrieben. Die Rezidivprophylaxe erscheint bei eben diesem schwer erkrankten Patientenkollektiv von großer Bedeutung, da dies nicht nur Implikationen für die persönliche Lebensqualität der einzelnen Erkrankten hat, sondern ebenfalls sozioökonomische Folgen zeigt, indem eine effizientere Behandlung kürzere und seltenerer Krankheitsphasen ermöglichen könnte.

Eine Erhaltungstherapie mit Hirnstimulationsverfahren entspricht einer effizienten und gut verträglichen Therapieoption. Im Rahmen einer 3-Säulen-Therapie stellt eine solche Erhaltungstherapie neben der psychotherapeutischen Behandlung und einer Basis-Psychopharmakotherapie ein wichtiges therapeutisches Agens dar, welches das Outcome dieser meist chronischen und schwerwiegenden Erkrankungen deutlich verbessern könnte. Insbesondere auch, weil eine psychotherapeutische Behandlung während der Krankheitsphasen mit schwerwiegenden Symptomen oftmals aufgrund krankheitsbedingter kognitiver Defizite limitiert erscheint. Gleichzeitig sind Patienten durch das Vorhandensein von schwerwiegenden Symptomen wie Suizidalität, Katatonie und anderen besonders gefährdet und benötigen eine möglichst effiziente Behandlung. Nach einer erfolgreichen Behandlung und Stabilisierung dieser Patienten mittels Hirnstimulationsverfahren (und Psychopharmakotherapie) erscheint eine psychotherapeutische Begleitung der Patienten ebenfalls als eine notwendige und wirksame Behandlungsstrategie. Das therapeutische Agens jedoch, welches zunächst zu einer Verbesserung der Symptomatik geführt hatte, wird im Falle einer Behandlung mit Hirnstimulationsverfahren meist nicht mehr im Sinne einer Rezidivprophylaxe verwendet.

6. Zusammenfassung

In Kapitel 1 beschäftige ich mich zunächst mit den nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren, insbesondere mit den an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie im beschriebenen Zeitraum klinisch angewandten Verfahren EKT und rTMS. Dabei erfolgte eine Zusammenfassung der Geschichte und des aktuellen Stands der Forschung. Angesichts dessen, dass der Einsatz von EKT und TMS in der Akutbehandlung viel Beachtung in der internationalen Forschung findet, bleibt die Anzahl der Arbeiten zur Erhaltungstherapie mit nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren dennoch vergleichsweise gering.

Das Kapitel 2 beschreibt die Zielsetzung dieser Arbeit: die Praxis der Erhaltungstherapie von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU zwischen den Jahren 2009 und 2013. Dabei beschäftigte ich mich mit Erhaltungs-EKT (E-EKT) und Erhaltungs-rTMS (E-rTMS), da zum damaligen Zeitpunkt keine weiteren nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren in der klinischen Routine der Klinik für Psychiatrie der LMU angewandt wurden.

Die Methodik dieser Untersuchung ist Gegenstand von Kapitel 3. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde zunächst unabhängig von der indikationsstellenden Diagnose eingeschlossen. Für die EKT-Behandlung wurde in den Akten nicht immer klar angegeben, ab wann es sich um eine Erhaltungstherapie handelte. Daher wurden nur Fälle mit mindestens 20 Sitzungen eingeschlossen. Bei der rTMS war die Indikationsstellung einer Erhaltungstherapie aus den Akten ersichtlich. In die Doktorarbeit gingen nur Fälle mit der Indikation eines individuellen Heilversuchs im Rahmen der klinischen Behandlung ein, Behandlungen im Rahmen von Studien wurden ausgeschlossen. Aus den Akten wurden Daten über Diagnose, spezifische Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungsfrequenz und Therapieresistenz extrahiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv über die Darstellung von Häufigkeiten und Mittelwerten.

Die Ergebnisse der Untersuchung werden im Kapitel 4 beschrieben. Insgesamt wurden bei durchschnittlich 882 EKT-Behandlungen im Jahr etwa 66 Patienten behandelt (davon 43% Männer und 57% Frauen). Davon erhielten über den fünfjährigen Analysezeitraum insgesamt 47 nach oben genanntem Kriterium eine Erhaltungs-EKT. Von diesen erhielten 23% 20-30 Sitzungen, 19% 30-40 Sitzung, 29% 40-50 Sitzungen und 24% erhielten mehr als 50 Sitzungen (Maximum 317 Sitzungen). Die Diagnosen nach ICD-10 waren: rezidivierende depressive Störung (43%), wahnhafte Depression

(19%), schizophrener Formenkreis (33%), bipolare Störung (2%), organische wahnhafte Störung (2%). Etwa die Hälfte der Patienten war im Alter zwischen 40 und 60 Jahren, der jüngste Patient war 20 Jahre alt, 3 Patienten waren über 70 und einer über 80 Jahre alt. Diese Daten decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten der Indikationsstellungen. Bezüglich der ursprünglichen Indikationsstellung für die EKT in der Akutphase bestand bei allen Fällen eine psychopharmakologische Therapieresistenz. Zusätzlich wurde bei etwa der Hälfte der Fälle eine Unverträglichkeit der Medikation beschrieben. Weitere initiale Indikationsstellungen für die EKT waren Suizidalität, Katatonie und in einem Fall ein malignes neuroleptisches Syndrom. Auch diese Häufigkeiten entsprechen im Großen und Ganzen den in der Literatur beschriebenen. Was die Gründe für die Weiterführung der EKT als E-EKT angeht, wurde durch das ärztliche Personal meist um eine protrahierte Symptomverbesserung unter Therapie (40%) oder eine Zustandsverschlechterung nach Therapieende (31%) bzw. beides in Kombination (17%) angegeben. Bei 6 % der Patienten fanden sich in der Dokumentation keine Hinweise für die Indikation der Erhaltungstherapie. Hervorzuheben ist auch, dass nur bei 4 % der Patienten die Erhaltungstherapie zur Stabilisierung des Therapieerfolges explizit genannt wurde.

Im Gegensatz zu den im Wesentlichen über die 5 Jahre konstant gebliebenen Behandlungszahlen der EKT, stiegen die TMS Sitzungen von 122 im Jahr 2009 auf 1021 im Jahr 2013 stark an. Insgesamt erhielten in diesem Zeitraum 9 Patienten eine ErhaltungsrTMS. Mit Ausnahme eines Patienten mit schizoaffectiver Störung litten alle Patienten an einer rezidivierenden depressiven Störung nach ICD-10. Trotz der aufgrund der geringeren Fallzahl eingeschränkten Vergleichbarkeit ist bemerkenswert, dass das Alter im Vergleich zu den E-EKT Patienten anders verteilt war: die Hälfte der Patienten war jünger als 50 Jahre. Das Segment zwischen 50 und 60 Jahren war nicht besetzt. Zur Indikationsstellung für die initiale rTMS in der Akutbehandlung wurde auch hier bei allen Patienten eine Therapieresistenz und zusätzlich eine Unverträglichkeit der Medikation angegeben. Was die Gründe für die ErhaltungsrTMS angeht, fanden sich: protrahierte klinische Besserung und Befundverschlechterung nach Beendigung der Therapie. Die meisten Patienten erhielten insgesamt weniger als 80 Behandlungen. Ein Patient erhielt jedoch über 540 Behandlungen.

Abschließend werden in Kapitel 5 die Ergebnisse der Untersuchung diskutiert. Lediglich bei 4% der untersuchten Patienten konnte zum Zeitpunkt der Erhaltungstherapie von einer ausreichenden Krankheitsstabilisierung ausgegangen werden. Ein weitaus höherer Anteil der Patienten erhielt eine Weiterbehandlung mit dem Ziel einer Stabilisierung. Auch die relativ hohe Anzahl an Behandlungen, welche bei vielen Patienten durchgeführt wurde (29% der Patienten erhielten zwischen 40 und 50 EKT-Behandlungen und 24% erhielten mehr als 50 Sitzungen), spricht dafür, dass es eine Gruppe

von Patienten geben könnte, welche erst nach einer höheren Anzahl an Behandlungen auf EKT ausreichend respondiert und eine klinische Stabilisierung erfährt. Möglicherweise könnte eine Verlängerung der Index-Behandlung in vielen Fällen klinisch vertreten werden.

Die Behandlungsstrategie mittels E-EKT hing zum Untersuchungszeitpunkt von der klinischen Expertise des Behandlungsteams ab. Ein festes Behandlungsschema hatte sich noch nicht etabliert, so dass das von Grözinger et al (2013) empfohlene E-EKT Behandlungsschema vorgestellt wurde: 6- bis 12-malige Behandlung in wöchentlichen Abstand, 4-malige Behandlung im Abstand von 2 Wochen, 4-maliger Behandlung im Abstand von 3 Wochen und anschließend monatlicher Behandlung. Eine Überprüfung der Indikation zur Weiterbehandlung, wurde dabei jeweils nach 6 Monaten empfohlen.

Die starken Zunahme an durchgeführten rTMS-Behandlungen während des Untersuchungszeitraums (122 im Jahr 2009 und 1021 im Jahr 2013) könnte auf eine gestiegene Akzeptanz des Behandlungsverfahrens bei Patienten und behandelnden Ärzten hinweisen. Diskutiert wurde auch, dass es für die rTMS ein inzwischen breiteres Behandlungsspektrum gibt, wie zum Beispiel die Behandlung von Schizophrenie, Schmerz, kognitive Störung und Sucht. Für diese Indikationen wurde die rTMS zum damaligen Zeitpunkt an der Klinik für Psychiatrie der LMU nicht angeboten.

Die meisten Fälle einer Erhaltungstherapie mittels Hirnstimulationsverfahren wurden bei Patienten mit EKT beschrieben. Dies erscheint nicht kontraintuitiv, da die EKT ein Therapieverfahren ist, welches deutschlandweit etabliert ist, für das es eine relativ gute Datenlage gibt und welches darüber hinaus laut Behandlungsleitlinien die besseren Empfehlungsstärken hat. Die rTMS ist ein relativ neues Verfahren, für das entsprechend weniger Daten zur Verfügung stehen, so dass eine Erhaltungstherapie mit rTMS in deutlich weniger Fällen empfohlen wurde.

Im klinischen Alltag wird eine Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Behandlung mit Hirnstimulationsverfahren meist mittels Psychopharmakotherapie durchgeführt, obwohl in dieser Indikation keine Substanz zugelassen ist und obwohl die Behandlung mit EKT oder rTMS meist aufgrund einer nicht ausreichenden klinischen Wirksamkeit der zuvor durchgeführten psychopharmakologischen Behandlungsstrategien initiiert wurde. Eine solche grundsätzliche Umstellung der Behandlungsstrategie wird nach erfolgreicher psychopharmakologischer Behandlung nicht empfohlen. Es könnte sein, dass der erhöhte finanzielle und zeitliche Aufwand, welche Patienten und Kliniken durch Behandlungsfälle mit Hirnstimulationsverfahren erleben, entgegen einer weiteren Verbreitung dieser gut verträglichen und gut wirksamen Verfahren spricht. Durch diese Arbeit soll die Bedeutung einer Fortführung von EKT und rTMS als Erhaltungstherapie unterstrichen werden und daran erinnert werden, dass weitere Forschung in diesem Bereich notwendig sein könnte.

Die wissenschaftliche Qualität retrospektiver Datenerhebung unterscheidet sich deutlich von prospektiver Datenerhebungen. So konnten für diese Arbeit retrospektiv wichtige Daten, wie die Motivation eines Therapieabbruches oder Veränderungen der Psychopharmakotherapie nur unzureichend dargestellt werden. Auch weitere Faktoren, welche das Outcome beeinflussen können, wie sozialpsychiatrische Maßnahmen, mögliche Integration in Arbeitsmarkt oder betreute Wohngemeinschaften und letztlich auch Kombinationsbehandlung mit Psychotherapie konnten nicht erfasst und evaluiert werden. Diese Faktoren beeinflussen jedoch das individuelle Outcome und können in dieser retrospektiven Datenerhebung nicht beschrieben werden. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist neben der retrospektiven Datenerhebung insbesondere auch die geringe Fallzahl von Patienten, welche zum untersuchten Zeitraum E-EKT (n=47) und insbesondere E-TMS (n=9) erhielten.

Die Studienlage weist aktuell darauf hin, dass die Erhaltungstherapie mit EKT eine gute und sichere Behandlungsstrategie zur langfristigen Behandlung rezidivierender affektiver und psychotischer Erkrankungen ist. Voraussetzung hierfür wäre jeweils ein gutes Ansprechen bei der Akutherapie. Dennoch ist die Studienlage noch unzureichend, insbesondere bezüglich der Behandlungsmodalitäten und der Begleittherapie, so dass die Durchführung prospektiver Studien sicherlich notwendig sein wird. Bezüglich einer langfristigen Behandlung mit TMS ist die Studienlage noch unzureichend und inkonsistent. Hier sollten zur Validierung und Optimierung der verschiedenen bisher etablierten Behandlungsansätze ebenfalls kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt werden.

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
APA	American Psychiatric Association
BDNF	brain-derived-neurotrophic-factor
CGI	Clinical Global Impression
d	Tag
d-TMS	deep-TMS
Hz	Herz
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
EEG	Elektroenzephalogramm
E-EKT	Erhaltungs-EKT
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EMG	Elektromyogramm
E-TMS	Erhaltungs-TMS
k.a.	keine Angabe
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
HRDS	Hamilton rating scale for depression
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MAO	Monoamino-Oxidase
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
NIBS	Non invasive brain stimulation
PPB	Psychopathologischer Befund
PSI	Postiktaler Suppressions-Index
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SNRI	Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
SPA	Stationär-psychiatrische Aufnahme
Tab.	Tabelle
tACS	Transkranielle Wechselstromstimulation (Transcranial Alternating Current Stimulation)
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial Direct Current Stimulation)

tES	Transcranial Electrical Stimulation
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
VES	Ventrikuläre Extrasystole
u.a.	und andere
uAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Muster der ärztlich-psychiatrischen Behandlungsdokumentation an der LMU

Grafikverzeichnis

Grafik 1: Behandelte Patienten zwischen 2008 und 2013

Grafik 2: Erhaltungs-EKT zwischen 2008 und 2013

Grafik 3: Prozentuale Verteilung der Diagnosen

Grafik 4: Anzahl der Patienten nach Anzahl der Behandlungen

Grafik 5: Prozentuale Verteilung der Patienten mit x Behandlungen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EKT-Behandlungsplan

Tabelle 2: Klassifizierung der Diagnosen nach ICD-10-GM

Tabelle 3: Zahlen zu EKT-Behandlungen an der LMU allgemein

Tabelle 4: Anteil der mit EKT behandelten Patienten allgemein

Tabelle 5: Daten zur Erhaltungs-EKT

Tabelle 6: Diagnosen des E-EKT-Gesamtkollektivs

Tabelle 7: Alter der E-EKT-Patienten

Tabelle 8: Indikationsstellung der EKT bei E-EKT-Patienten

Tabelle 9: Indikation der Erhaltungstherapie (EKT)

Tabelle 10: Anzahl der EKT/Patient insgesamt

Tabelle 11: Zahlen zu den TMS-Behandlungen an der LMU allgemein

Tabelle 12: Alter der E-TMS-Patienten

Tabelle 13: Indikation der E-TMS

Tabelle 14: Anzahl der E-TMS-Behandlungen/Patient

Literaturverzeichnis

Internetquellen

Anti-Stigma-Kampagne: <http://antistigma.info/content/wir-über-uns>, 17.5.2011

DGPPN (2012): Elektrokonvulsionstherapie: Psychiatrische Fachgesellschaften aus vier Ländern empfehlen einen rechtzeitigen und adäquaten Einsatz.

<http://www.dgppn.de/publikationen/stellungnahme/detailansicht/article/141/laenderueber/.html>, 10.01.2013, 1-5

DGPPN (2015): S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression Langfassung. 2. Auflage, Version 1

DGPPN (2019): S3-Leitlinie Schizophrenie

ICD-10-GM (2013): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2013,

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/index.htm>, 26.03.2013

Primärquellen

Psychiatrische und anästhesiologische Dokumentation aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig Maximilian Universität München

Sekundärquellen

Abrams R (1997): The mortality rate with ECT. *Convuls Ther* 13 (3), 125–127

Abrams R (2000): Electroconvulsive therapy requires higher dosage levels. *Arch Gen Psychiatry* 57, 445–446

Abrams R: *Electroconvulsive therapy* 4th edition. Oxford University Press, Oxford 2002

American Psychiatric Association: The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for Treatment, Training and Privileging. Am. Psychiatric Assoc., Washington DC 1990

American Psychiatric Association, Committee on Electroconvulsive Therapy, Weiner RD: The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association 2nd ed. Am. Psychiatric Assoc., Washington DC 2001

Antal A, Chaieb L, Moliadze V, Monte-Silva K, Poreisz C, Thirugnanasambandam N, Nitsche MA, Shoukier M, Ludwig H, Paulus W (2010): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimul* 3, 230-237

Andrade C, Arumugham SS, Thrithalli J (2016): Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *The Psychiatric Clinics of North America*, 513-30

Antczac J, Kowalska K, Klimkiewicz-Mrowiec A (2018): Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an open-label pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14: 749-755

Auriacombe M, Reneric JP, Usandizaga D, Gomez F, Combourieu I, Tignol J (2000): Post-ECT agitation and plasma lactate concentrations. *J ECT* 3, 263-267

Baghai T, Frey R, Kasper S, Möller HJ: Elektrokonvulsionstherapie. Klinische und wissenschaftliche Aspekte. 1.Auflage, Springer Verlag Wien, New York 2004, 3- 21, 22-34, 35-42, 43- 68, 69-86, 89-93, 106-115, 181-195, 205-238

Baghai TC, Lieb M, Rupprecht R (2012): Elektrokonvulsionstherapie – Indikationsstellung und Durchführung bei pharmakotherapieresistenten psychiatrischen Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 80, 720–731

Bandelow B, Gruber O, Falkai P: Kurzlehrbuch Psychiatrie. Steinkopff Verlag Heidelberg 2008, 276-279

Berninger F: Thymatron-IV Beschreibung und Bedienungsanleitung. Fred Berninger Importe OHG und Somatics Inc, Taufkirchen und Lake Bluff 2005, 19- 27, 39-43, 48-53

Brandt MD, Storch A (2008): Adulte Neurogenese im ZNS: Vom Labor zur Klinik? Fortschr Neurol Psychiatr 76, 517-529

Bundesärztekammer (2003): Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme, Dtsch Ärztebl, 100(8), A504-506

Canadian Psychiatric Association, Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Canadian Journal of Psychiatry, 2001. 46(Suppl 1) 5S-90S

Caplan G (1946): Electrical convulsion therapy in treatment of epilepsy. J Ment Sci 92, 784-793

Capuron L, Miller AH (2011): Immune System to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. Pharmacy Ther 2011; 130:226-238

Cerletti U, Bini L (1938): Un Nuevo metodo di shockterapie "L ´elettroshock". Boll Accad Med Roma 64, 136-138

Chanpattana W, Somchai CML, Sackheim HA, Kitaroonchai W, Kongsakon, R, Techakasem P, Buppanharun W , Tuntirungsee Y, Kirdcharoen N (1999): Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. J ECT 15, 178-192

Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC (2008): A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. J Physiol 586; 5717-5725

Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M (1995): Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy: I. Initial Seizure Threshold. Biol Psychiatry 37, 713- 720

Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, Linnoila M (1978): Comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. Arch Gen Psychiatry 35, 639-642

Decina P, Malitz S, Sackheim HA, Holzer J, Yudofsky S (1984): Cardiac arrest during ECT modified by beta-adrenergic blockade. *Am J Psychiatry* 141, 298-300

Der Spiegel (1995): Blitzschlag ins Hirn, *Der Spiegel* 10/1995, 214-217

Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackheim HA (1994): Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 151, 957-970

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg): S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (2006)

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (Hrsg.), S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, 2. Auflage, Version 1, Springer Verlag November 2015

Elias A, Phutane VH, Clarke S, Prudic J (2018): Eletroconvulsive therapy in the continuation an maintenance treatment of depression: Systematik review and meta-analyses. *Aust N Z J Psychiatry* 414-424

Eschweiler GW, Wild B, Bartels M , Hrsg. (2003) *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie*:6-84.

Falkai P: Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. In: *Neuropsychologie der Schizophrenie*. 1. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008, 36-43

Falkai P und Maier W (2006): Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie. Perspektiven für neue Therapieansätze. *Nervenarzt* 77 [Suppl 2], S65-S76

Fink M (1993): The next challenge: the mode of action of ECT. *Convuls Ther* 9, 192-197

Fink M (2001): Convulsive Therapy. A review of the first 55 years. *J Affect Dis* 63, 1–15

Fink M (1984): Meduna and the origins of convulsive therapy. *AmJ Psychiatry*, 1034-41

Fink M; Sackheim HA (1996): Convulsive therapy in schizophrenia? Schizophr Bull 22, 27-39

Folkerts H (1995 a): Elektrokrampftherapie. "Schocktherapie" oder ein differenziertes Behandlungsverfahren? Dtsch Ärztebl 92, A358-364

Folkerts H (1995 b): Spontaneous seizure after concurrent use of methohexital anaesthesia for electroconvulsive therapy and paroxetine: a case report. J Nerv Ment Dis 183(2), 115-116

Folkerts H (1996): The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 246, 155-164

Folkerts H: Elektrokrampftherapie. Ein praktischer Leitfaden für die Klinik. Enke Verlag Stuttgart 1997, 80-85

Folkerts H: Elektrokrampftherapie. Untersuchungen zum Monitoring, zur Effektivität und zum pathischen Aspekt. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie 94, Steinkopff-Verlag Darmstadt 1999, 1-28, 71-80

Folkerts H (2011): Elektrokrampftherapie. Indikation, Durchführung und Behandlungsergebnisse. Nervenarzt 82, 93-103

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12, 189-198

Frank E, Prien RF, Jarret RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissmann MM (1991): Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry 48, 851-855

Frey R, Schreinzer D, Heiden A, Kasper S (2001 a): Einsatz der Elektrokrampftherapie in der Psychiatrie. Nervenarzt 72, 661-676

Frey R, Heiden A, Scharfetter J (2001 b): Inverse relation between stimulus intensity and seizure duration: implications for treatment procedures, J ECT 17, 102-108

Gangadhar BN, Thirhalli J (2010): Frequency of Electroconvulsive Therapy Sessions in a Course. J ECT 26, 181-185

Gaynes et al (2014): Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry, 2014 May:477-89

George MS, Ketter TA, Post RM (1994): Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. Depression 1994, 59-72

George MS, Belmaker RH (2007): Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry. American Psychiatric Publishing Inc. Arlington 2007

George MS, Post RM (2011): Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation für acute treatment of medication-resistant Depression. Am J Psychiatry, 168: 355-364

Grözinger M, et al., Elektrokonvulsionstherapie: Psychiatrische Fachgesellschaften aus vier Ländern empfehlen einen rechtzeitigen und adäquaten Einsatz. Nervenarzt, 2012. 919-21.

Grözinger M, Conca A, Nickl-Jockschat T, Di Pauli J: Elektrokonvulsionstherapie kompakt. 1. Auflage 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Grözinger M, (2014): Elektrokonvulsionstherapie: Durchführung, technische Grundlagen und Wirkungsweise. Aus: Kuhn J, Gaebel W (Hrsg): Therapeutische Stimulationsverfahren für psychiatrische Erkrankungen. Kohlhammer Verlag 2014

Grözinger M, Conca A, Brühl A, Di Pauli J (2018): Elektrokonvulsionstherapie ist ein etablierter Standard. Nervenarzt 2018. 841-842.

Gujavarty K, Greenberg LB, Fink M (1987): Electroconvulsive therapy and neuroleptic medication in therapy-resistant positive-symptom psychosis. Convuls Ther 3, 185-195

Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y (2011): H-Coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; Early Online: 1–9

Hasse-Sander I, Müller H, Schurig W, Kasper S, Möller HJ (1998): Auswirkungen der Elektrokrampftherapie auf die kognitiven Funktionen bei therapieresistenten Depressionen. *Nervenarzt* 69, 609-616

Hautzinger M: Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen, 6. Auflage Beltz Verlag Weinheim, Basel, Berlin 2003, 20-21

Heintz ER, Die Einführung der Elektrokrampftherapie an der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität München 1941-1945. Dissertation, München

Hoffmann-Richter U, Alder B, Finzen A (1998): Die Elektrokrampftherapie und die Defibrillation in der Zeitung. Eine Medienanalyse. *Nervenarzt* 69, 622-628

Horvath JC, Perez JM (2011): Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics* 2011;37:137-143

Iriate IG, George M (2018): Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Elderly. *Current Psychiatry Reports* 20:6

Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P (1985): Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 142, 297-302

Kadosh RC (2014): *The Stimulated Brain, Cognitive Enhancement using non-invasive brain stimulation*, Elsevier-Verlag 2014

Kalinowsky LB und Kennedy F (1943): Observation in electroshock therapy applied to problems in epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 98, 56-67

Kayser S, Walter H, Schläpfer T (2010): Elektrokrampftherapie und neue Hirnstimulationsmethoden. *Nervenheilkunde* 3/2010, 117-123

Keeser D (2012): Der Einfluss von präfrontaler transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) auf EEG- und fMRT-Ruhenetzwerke. Diss. München

Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, Karch S, Möller HJ, Nitsche Ma, Mulert C (2010): Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *NeuroImage* 55, 644-657.

Kellner CH, Tobias KG, Wiegand J (2010): Electrode Placement in Electroconvulsive Therapy (ECT). A review of the Literature. *J ECT* 26, 175-180

Kellner CH, et al.(2005), Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*. 977-82.

Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler P: *Der Mini-Mental-Status-Test*. Beltz Verlag Weinheim 1990, 41

Konig P, Glatter-Gotz U (1990): Combined electroconvulsive and neuroleptic therapy in schizophrenia refractory to neuroleptics. *Schizophr Res* 3, 351-354

Kuhn J, Gaebel W (Hrsg.): *Therapeutische Stimulationsverfahren für psychiatrische Erkrankungen*. 1. Auflage 2014, Kohlhammer Verlag Stuttgart

Lerer B, Shapira B, Calev A, Tubi N, Drexler H, Kindler S, Lidsky D, Schwartz JE (1995): Antidepressant and cognitive effects of twice- versus three-times-weekly ECT. *Am J Psychiatry* 152, 564-570

Mathew SJ (2008): Treatment-resistant depression: recent developments and future directions. *Depress Anxiety* 25, 989-992

Mayur P (2006): Ictal Electroencephalographic Characteristics During Electroconvulsive Therapy: A Review of Determination and Clinical Relevance. *J ECT* 22, 213-217

McCall WV, Shelp FE, Weiner RD, Austin S, Norris J (1993): Convulsive threshold differences in right unilateral and bilateral ECT. *Biol Psychiatry* 34, 606-611

McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackheim HA (2000): Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 57, 438-444

Merkl A, Heuser I, Bajbouj M (2009): Antidepressant electroconvulsive therapy: Mechanism of action, recent advances and limitations. *Exp Neurol* 219, 20-24

Miller AL, Faber RA, Hatch JP, Alexander HE (1985): Factors affecting amnesia, seizure induration, and efficacy in ECT. *Am J Psychiatry* 142, 692-696

Möller HJ: Therapieresistenz unter Antidepressiva: Definition, Epidemiologie und Risikofaktoren. In: Bauer M, Berghöfer A (Hrsg) *Therapieresistente Depressionen*, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 1997, 3-15

Müller U, Klimke A, Jänner M, Gaebel W (1998): Die Elektrokrampftherapie in psychiatrischen Kliniken der Bundesrepublik Deutschland 1995. *Nervenarzt* 69, 15-26

Noack I (2005): Der Einfluss von Neuroleptika auf klinische und elektrophysiologische Wirksamkeitsparameter einer Elektrokonvulsionstherapie bei schizophrenen Patienten. *Med. Diss. München*

Nobler MS, Sackheim HA, Solomou M, Luber B, Devanand DP, Prudic J (1993): EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol Psychiatry* 34, 321-330

Nobler MS, Luber B, Moeller JR (2000): Quantitative EEG during seizure induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. *J ECT* 16, 1-21

Nothdurfter C, Eser D, Schüle C, Zwanzger P, Marcuse A, Noack I, Möller HJ, Rupprecht R, Baghai TC (2006): The influence of concomitant neuroleptic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry* 7 (3), 162–170

Palm U, Hasan A, Keeser D, Bunse T, Padberg F (2013): Neue Hirnstimulationsverfahren in der Psychiatrie. Die tDCS zur Behandlung der Depression. *Nervenheilkunde* 2013, 10-25

Palm U, Strube W, Bunse T, Bauer I, Dunkel G, Hasan A, Pfeiffer A, Padberg F (2015): Transkranielle Gleichstromstimulation, Update 2015. *Nervenheilkunde* 2015, 949-1068

Palm U, Kreuzer P, Langguth B, Padberg F (2019): Betroffene Hirnregionen gezielt modulieren. *DNG - Der Neurologe & Psychiater*

Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, Lipira CM, Arif M, Carpio C, Spitzer G, Santarelli L, Scharf B, Hen R (2007): Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci* 27, 4894-4901

Perrin JS, Merz S, Bennett DM, Currie J, Steele DJ, Reid IC, Schwarzbauer C (2012): Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci* 109, 5464–5468

Peterchev AV, Rosa MA, Deng ZD, Prudic J, Lisanby SH (2010): Electroconvulsive Therapy Stimulus Parameters. Rethinking Dosage. *J ECT* 26, 159-174

Petrides, G., et al. (2001), ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT*, 2001, 244-53.

Plewnia C, Padberg F (2012): Transkranielle und invasive Hirnstimulationsverfahren bei Depression. *Der Nervenarzt* 2012, 1006-1012.

Post T, Kemmler G, Krassnig T, Brugger A, Hausmann A (2014): Wirksamkeit einer EKT-Erhaltungstherapie bei Patienten mit therapieresistenten affektiven Störungen - Ergebnisse einer retrospektiven Datenanalyse. *Neruopsychiatr* 29: 133-138

Prudic J, Sackheim HA, Devanand DP (1990): Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 31, 287-296

Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackheim HA (1996): Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 153, 985-992

Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackheim HA (2004): Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry* 55, 301-312

Rabheru K., Persad E (1997), A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry*. 476-84.

Rasmussen KG, Varghese R, Stevens SR, Ryan DA (2007): Electrode Placement and Ictal EEG Indices in Electroconvulsive Therapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19, 453-457

Regenold WT, Weintraub D, Taller A (1998): Electroconvulsive therapy for epilepsy and major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 6, 180-183

Richieri R et al. (2013): Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: A propensity-adjusted analysis. *J Affect Disord* 151: 129-135

Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, Kronmüller K, Nickel T, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Wolfgang Gaebel W, Seemüller F (2010): Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice. *J Psychiatr Res* 44 (15), 1063-1068

Ressler KJ, Mayberg HS (2007) Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 10:1116– 1124

Rose D, Wykes T, Leese M, Bindman J, Fleischmann P (2003): Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systemic review. *BMJ* 326, 1363-1365

Rossi S et al. (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. Dec. 2009, 2008-2039

Sackheim HA (1994): Continuation therapy following ECT: Directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 30, 501-521

Sackheim HA (1999): The anticonvulsant hypothesis of the mechanism of action of ECT. *J ECT* 15, 5-26

Sackheim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S (1987): Seizure threshold in electroconvulsive therapy: effects of sex, age, electrode placement and number of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 44, 355-360

Sackheim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S (1990): The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 10, 96-104

Sackheim HA, Prudic J, Devanand DP (1993): Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 328, 839-846

Sackheim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J (2000): A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 57, 425-434

Sackheim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, Berman RM, Brakemeier EL, Perera T, Devanand DP (2008): Effects of Pulse Width and Electrode Placement on the Efficacy and Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy. *Brain Stimul* 1(2), 71–83

Schwieler et al. (2016): Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13-51

Scott AIF, Boddy H (2000): The effect of repeated bilateral ECT on seizure threshold. *J ECT* 16, 244-251

Scott BW, Wojtowicz JM, Burnham WM (2000): Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol* 165, 231- 236

Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC (2014): Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry research*, 215(3):505-13

Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE (2010): Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, July 2010, 873-84

Stromgren LS (1990): Frequency of ECT Treatments. *Convuls Ther* 6, 317-318

Swartz CM (2006): 4 ECT electrode options: Which is best for your patient? *J Fam Pract* 5, 37-43

Swartz CM, Larson G (1986): Generalization of the effects of unilateral and bilateral ECT. *Am J Psychiatry* 143, 1040-1041

Swartz CM, Nelson AI (2005): Rational Electroconvulsive Therapy Electrode Placement. *Psychiatry MMC*, 37-43

Trevino K, McClintock SM, Husain MM (2010): A Review of Continuation Electroconvulsive Therapy. Application, Safety, and Efficacy. *J ECT* 26, 186-195

UK ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799- 808

von Meduna L (1934): Über experimentelle Campferpilepsie. *Arch Psychiatr* 102, 333-339

von Meduna L (1935): Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. I. Kampfer- und Cardiazolkrämpfe. *Z Ges Neurol Psychiatr* 152, 235-262

von Meduna L: Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie. Carl Marhold Verlagsbuchhandlung Halle 1937

Weiner RD (1980): ECT and seizure threshold: effects of stimulus wave form and electrode placement. *Biol Psychiatry* 15, 225-241

Weiner RD, Coffey CE, Krystal AD (1991): The Monitoring and Management of Electrically Induced Seizures. *Psychiatr Clin of North Am* 14, 845-869

Weiner RD, Coffey CE, Folk J, Fochtmann LJ, Greenberg RM, Isenberg KE, Kellner CH, Sackheim HA, Moench LM: The practice of electroconvulsive therapy, 2nd edition, Am. Psychiatric Assoc., Washington DC 2001

Wells DG und Davies GG (1987): Hemodynamic changes associated with electroconvulsive therapy. *Anaesth Analg* 11, 1193-1195

Zervas et al. (2012): Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry* 13, 96-105

Danksagung

Für Anita, Sofia und Josef

und

in Dankbarkeit für Stefan und Claudia, die mir stets Mut zugesprochen haben.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ingrid Bauer

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand