

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Transkranielle Gleichstromtherapie des präfrontalen Kortex als neue
Therapieform bei Depressionen**

Wirksamkeit, Sicherheit und Prädiktoren



Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt von

Dr. med. Gerrit Burkhardt

(2025)

Für Klaus

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	4
1.1. Notwendigkeit verbesserter Therapiemöglichkeiten bei depressiven Störungen	4
1.2. Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren als neue interventionelle Therapien	5
1.3. Ansätze zur individuellen Wahl der Behandlungsform bei depressiven Störungen	6
2. Ziele des Habilitationsprojektes.....	7
3. Darstellung der habilitationsrelevanten Arbeiten.....	8
3.1. Wirksamkeit und Sicherheit der bifrontalen tDCS bei unzureichendem Ansprechen auf eine medikamentöse Standardtherapie.....	8
3.1.1. Randomisiert kontrollierte Multicenter-Studie zur bifrontalen tDCS als zusätzliche Behandlung bei unzureichendem Ansprechen auf eine SSRI-Behandlung	8
3.1.1. Untersuchungen zur Fahrtauglichkeit unter bifrontaler tDCS	12
3.1.1. Vergleichende Analyse von technischen Parametern zwischen tDCS im Home-Treatment und im kontrollierten klinischen Setting	13
3.2. Prädiktoren des Ansprechens auf die bifrontale tDCS	15
3.2.1. Einfluss aversiver Kindheitserfahrungen auf die Wirksamkeit der tDCS.....	16
3.2.2. Neurokognitive Funktion als Prädiktor klinischer Effekte der tDCS	17
3.2.3. Ensemble Machine-Learning als multivariater Prädiktionsansatz	19
4. Diskussion und Ausblick	20
5. Literaturverzeichnis.....	23
6. Anhang.....	29
6.1. Lebenslauf	29
6.2. Publikationsverzeichnis	30
6.3. Danksagung	33
6.4. Übersicht und Anhang der relevanten Publikationen als Erst- oder Letztautor.....	34

1. Hintergrund

1.1. Notwendigkeit verbesserter Therapiemöglichkeiten bei depressiven Störungen

Depressive Störungen betreffen weltweit etwa 5% der Bevölkerung (Institute of Health Metrics and Evaluation 2022) und tragen als wiederkehrende Erkrankungen, die mit deutlichen Einschränkungen des täglichen Lebens einhergehen, in erheblichem Maße zur globalen Krankheitslast bei (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators 2022). Zwar stehen zur Behandlung wirksame psychopharmakologische (Cipriani et al. 2018) und psychotherapeutische (Cuijpers et al. 2023) Optionen zur Verfügung, dennoch erleben viele Betroffene langwierige Krankheitsverläufe: Etwa 50% der Patient:innen sprechen nicht ausreichend auf einen ersten medikamentösen Therapieversuch mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) an (Rush et al. 2006) und etwa 30% profitieren auch nicht von weiteren medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlungsversuchen (Thase et al. 2007). Darüber hinaus entscheiden sich viele Betroffene aufgrund seltener, jedoch mit erheblichen Einschränkungen einhergehenden Nebenwirkungen (Healy et al. 2022) oder im weiteren Krankheitsverlauf relevanten Absetzphänomen (Henssler et al. 2024) gegen eine Behandlung mit antidepressiv wirksamen Medikamenten. Auch psychotherapeutische Therapieverfahren können mit negativen Effekten einhergehen (Linden and Schermuly-Haupt 2014) und sind aufgrund regional unterschiedlicher Verfügbarkeiten oft nicht zeitnah zugänglich. Ob neue digitale Interventionen diese Versorgungslücke schließen können, bleibt unklar (“DiGA-Report II: Wo stehen die Apps auf Rezept? | Die Techniker - Presse & Politik” 2024). Diese Herausforderungen verdeutlichen die dringende Notwendigkeit der Entwicklung und Optimierung neuer Behandlungsverfahren für depressive Störungen, die insbesondere dann wirksam und zugänglich sind, wenn etablierte Methoden versagen. Dem wird auch aus Sicht von Betroffenen, Fürsorgenden und Behandlern eine Forschungspriorität zugesprochen (James Lind Alliance 2016). Die Entwicklung solcher Therapien ist jedoch in den letzten Jahrzehnten mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden gewesen (Hyman 2012), was insbesondere auf die ausgeprägte Heterogenität der Symptomatik (Fried and Nesse 2015), den interindividuell stark variierenden und schwer vorhersagbaren Krankheitsverläufen (Monroe and Harkness 2022) sowie dem Fehlen replizierbarer biologischer Korrelate depressiver Störungen (Border et al. 2019; Schmaal et al. 2020; Winter et al. 2022) zurückgeführt wird. Obwohl zahlreiche soziodemographische, klinische, genetische und andere neurobiologische Faktoren identifiziert wurden, die mit einem Ansprechen auf etablierte Behandlungsverfahren assoziiert sind (Perlman et al. 2019), ist es bisher nicht gelungen, Algorithmen zur stratifizierten Therapiezuordnung oder personalisierte Ansätze, die einzelne Verfahren an individuelle Patient:innen-Eigenschaften oder spezifische Symptomdomänen anpassen, zu entwickeln. Die 2022

aktualisierte, in Deutschland geltende Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression (S3-Leitlinie) empfiehlt daher weiterhin eine Behandlungsstrategie, die sich bei der Therapieauswahl, neben generellen Faktoren wie der Patient:innen-Präferenz und möglichen Medikamenten-Interaktionen, an der Symptomausprägung während der aktuellen depressiven Episode orientiert (NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF 2022). Weitere Möglichkeiten der personalisierten Therapieauswahl, insbesondere bei Nicht-Ansprechen auf erste Therapieversuche, kann die Leitlinie aktuell nicht aufzeigen.

1.2. Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren als neue interventionelle Therapien

Neben medikamentösen, psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Behandlungsverfahren stehen inzwischen auch die sogenannten nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren als Therapieoption zur Behandlung depressiver Störungen zur Verfügung. Diese Methoden beruhen auf der wiederholten, direkten Stimulation oder Modulation der elektrischen Aktivität von Nervenzellverbänden im Kortex. Hierdurch sollen neuroplastische Veränderungen angeregt und somit Defizite in strukturellen und funktionellen Verbindungen weitläufiger Gehirnnetzwerke ausgleichen werden, welche in der Pathophysiologie depressiver Störungen beteiligt sein könnten (Baeken and De Raedt 2011; Leanne M Williams 2016). Die nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren werden mittlerweile der sogenannten interventionellen Psychiatrie zugeordnet, welche, analog zu interventionellen Ansätzen in anderen medizinischen Fachgebieten, Behandlungsverfahren mit umfassenderen prozeduralen Aspekten umfasst (Padberg et al. 2022; Padberg and Burkhardt 2024). Für eines der Verfahren, der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (engl. repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS), konnte in mehreren multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studien (engl. randomized controlled trial; RCT) positive Effekte auf depressive Symptome nachgewiesen werden (Blumberger et al. 2018; Levkovitz et al. 2015; O'Reardon et al. 2007). Hierauf basierend empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie Unipolare Depression die rTMS inzwischen als Behandlungsoption bei Nicht-Ansprechen auf medikamentöse Therapieversuche (NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF 2022). Ein wesentlicher Vorteil der rTMS ist ihre hohe Sicherheit und Verträglichkeit; Nebenwirkungen sind überwiegend auf vorübergehende Kopfschmerzen und Benommenheitsgefühle während und kurz nach der Behandlung beschränkt (Rossi et al. 2021). Allerdings ist das Verfahren aufgrund der hohen Anschaffungskosten und der fehlenden Möglichkeit zur Eigenanwendung meist nur in spezialisierten Behandlungszentren in Deutschland verfügbar und somit nicht flächendeckend zugänglich.

Neben der rTMS wurde insbesondere die transkranielle Gleichstromtherapie (engl. transcranial direct-current stimulation; tDCS) als weiteres, vielversprechendes nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren in der Depressionsbehandlung untersucht. Bei der tDCS wird über an der Stirn befestigte Elektroden ein niedrigamplitudiger Gleichstrom (0,5-2 mA) appliziert, der durch Aufbau eines elektrischen Feldes über dem Kortex eine anhaltende Veränderung

der Erregbarkeit von Neuronen und neuronalen Netzwerken bewirken soll (Nitsche and Paulus 2001; Philip et al. 2017). Anders als die TMS führt die tDCS nicht zu einer direkten Auslösung von Aktionspotentialen, sondern beeinflusst polaritätsabhängig das Membranpotential von Nervenzellen: Eine anodale Stimulation bewirkt in Summe eine Depolarisation und somit einer Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit, während eine kathodale Stimulation durch Hyperpolarisation zu einer kortikalen Inhibition führt (Creutzfeldt, Fromm, and Kapp 1962). Diese Effekte sollen über die Stimulationsdauer hinweg durch long-term-potentiation-(LTP)-like Mechanismen zu Veränderungen der neuronalen Plastizität führen (Monte-Silva et al. 2013). Obwohl die beschriebenen Untersuchungen überwiegend am Motorkortex durchgeführt wurden, wird angenommen, dass eine wiederholte Anwendung der tDCS auch im präfrontalen Kortex zu vergleichbaren neuroplastischen Veränderungen führen und sich hierdurch positiv auf präfrontal-vermittelte kognitive Funktionen auswirken könnte (Philip et al. 2017; Stagg, Antal, and Nitsche 2018). Frühe bildgebende Untersuchungen mittels funktionaler Magnetresonanztomographie (fMRT) bei gesunden Probanden wiesen auf eine spezifische Modulation des Default Mode Netzwerks sowie Fronto-Parietalen Netzwerks durch eine präfrontale tDCS Anwendung hin (Keeser et al. 2011), ließen sich jedoch aufgrund der intra-individuell deutlich ausgeprägten Variabilität der Effekte bisher nicht bestätigen (Wörsching et al. 2017).

Im Gegensatz zur rTMS lässt sich die tDCS sicher in der Eigenbehandlung anwenden und eignet sich somit möglicherweise für einen breiten Einsatz als sogenanntes Home-Treatment (Ulrike Kumpf et al. 2023). Nachdem erste klinische Studien positive Effekte auf depressive Symptome für eine Variante der tDCS nachweisen konnten, bei der die Anode über dem linken und die Kathode über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (engl. dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC) positioniert werden (Boggio et al. 2008; Fregni et al. 2006), wurde diese sogenannte bifrontale tDCS in mehreren RCTs bei Menschen mit depressiven Störungen untersucht (Blumberger et al. 2012; Brunoni et al. 2013; 2017; Loo et al. 2018; Palm et al. 2012). In einem monozentrischen, hochrangig publizierten RCT zeigte sich hierbei insbesondere für die Kombination aus einem 30-minütigen tDCS Protokoll und einer medikamentösen Behandlung mit einem SSRI eine signifikante Wirksamkeit bei Patient:innen mit akuter Depression (Brunoni et al. 2013). Meta-Analysen legen bisher Effektstärken im niedrigen bis moderaten Bereich nahe, lassen sich jedoch auf der ausgeprägten Heterogenität und unterschiedlichen Qualität der zugrundeliegenden Studien nur eingeschränkt interpretieren (Hyde et al. 2022; Moffa et al. 2020; Razza et al. 2020). Im Gegensatz zur Evidenzlage zur rTMS, fehlten bisher größere, multizentrische RCTs, die die Wirksamkeit des Verfahrens für spezifische, klinisch relevante Anwendungsgebiete, wie beispielsweise bei Nicht-Ansprechen auf vorherige Therapieversuche, bestätigen.

1.3. Ansätze zur individuellen Wahl der Behandlungsform bei depressiven Störungen

Neben der Entwicklung neuer Therapien stellt insbesondere die auf einzelne Patient:innen zugeschnittene, personalisierte Auswahl geeigneter Behandlungsverfahren eine wesentliche Strategie dar, um Behandlungsergebnisse bei depressiven Störungen zu verbessern (Cohen and DeRubeis 2018). Dies brachte der amerikanische Psychologe Gordon Paul bereits 1967 prägnant auf den Punkt: "What treatment, by whom, is most effective for this individual with that specific problem, and under which set of circumstances?" (Paul 1967).

Um eine solche gezielte Therapieauswahl zu ermöglichen, müssen Variablen identifiziert werden, die verlässliche Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit positiver Behandlungsverläufe erlauben. Hierbei lassen sogenannte präskriptive Variablen Aussagen zur Richtung und Stärke von Gruppenunterschieden zwischen verschiedenen Therapien zu und unterstützen somit direkt die Entscheidung für eine von mehreren möglichen Behandlungsverfahren (Baron and Kenny 1986). Beispielsweise konnte eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigen, dass die Zuordnung zu typischen Profilen traumatischer Kindheitserfahrungen ein differentielles Ansprechen auf zwei psychotherapeutische Verfahren zur Behandlung chronischer Depressionen vorhersagt (Goerigk et al. 2024). Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit vergleichender Studien liegen in der Depressionsforschung bislang jedoch nur wenige präskriptive Ansätze vor. Stattdessen wurden überwiegend sogenannte prognostische Variablen untersucht, die Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Ansprechens innerhalb einzelner Behandlungsformen erlauben (Cohen and DeRubeis 2018; Perlman et al. 2019). Prognostische Aussagen bieten gerade dann ein großes klinisches Potential, wenn sie die Entscheidung unterstützen, ob ein bestimmtes Verfahren zur Anwendung kommen soll, das in seiner Verfügbarkeit limitiert ist oder für welches ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil besteht. So stützt sich die Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie Unipolare Depression, die Entscheidung zum Einsatz einer antidepressiven Medikation vom Schweregrad der depressiven Symptomatik abhängig zu machen, auf die prognostische Informationen aus Subgruppenanalysen und Meta-Analysen pharmakotherapeutischer Studien (Hieronymus et al. 2019; Kirsch et al. 2008; NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF 2022). Neben solchen klassischen Hypothesen-geleiteten Sekundäranalysen einzelner Variablen, haben im Rahmen einer Initiative zur Präzisionsmedizin (Collins and Varmus 2015) insbesondere daten-geleitete, multivariate Prädiktionsmethoden an Bedeutung in der Entwicklung prognostischer Modelle gewonnen. In den letzten Jahren wurden mehrere, auf Machine-Learning Methoden basierende Algorithmen zur Vorhersage des Ansprechens einzelner Patient:innen auf antidepressive Medikamente entwickelt (Browning et al. 2019; 2021; Nunez et al. 2021). Auch wenn diese Modelle bislang nicht ausreichend validiert sind und daher bisher keinen Einzug in die klinische Praxis gefunden haben (Cearns, Hahn, and Baune 2019; Meehan et al. 2022), zeigen erste Ergebnisse, dass sie auch in der Prädiktion des Ansprechens auf eine Behandlung mit nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren zur Anwendung kommen könnten (Dong et al. 2024; Kambeitz et al. 2020).

2. Ziele des Habilitationsprojektes

Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war es, die bifrontale tDCS als neue Behandlungsform bei Menschen mit depressiven Störungen zu untersuchen, die unter einer stabilen antidepressiven Standardtherapie kein ausreichendes Ansprechen zeigen. Hierdurch sollte ein Beitrag zur Erweiterung der Therapieoptionen in einer klinisch relevanten Entscheidungssituation geleistet werden. Im Einzelnen sollten Antworten auf folgende Fragen gefunden werden:

1. Ist die bifrontale tDCS eine wirksame und sichere Behandlung für Menschen mit Depression, die von einer medikamentösen Standardtherapie nicht ausreichend profitiert haben?
2. Lassen sich basierend auf klinischen Daten prognostische Aussagen über das Ansprechen auf die bifrontale tDCS bei depressiven Störungen treffen?

Den Fragestellungen wurde als Mitglied der Arbeitsgruppe Center for Non-Invasive Brain Stimulation Munich (Co-Leitung: Dr. Gerrit Burkhardt, Dr. Dr. Lucia Bulubas, Prof. Dr. Frank Padberg) mittels einer großen, multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie und hierauf basierenden Sekundäranalysen nachgegangen. Zunächst erfolgte eine Einarbeitung in die Methodik nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren und klinischer Studien als Studienarzt und Projektkoordinator mehrerer randomisiert kontrollierter Studien zur tDCS (Aust et al. 2022; Burkhardt, Kumpf, et al. 2023). Im Rahmen eines durch die medizinische Fakultät der LMU München geförderten Projekts (FöFoLe Reg.-Nr. 1127) wurden schließlich die genannten klinischen Studien abgeschlossen und in einer internationalen Kooperation, unter Hinzunahme externer Datensätze, Analysen zur Entwicklung prognostischer Modelle durchgeführt.

3. Darstellung der habilitationsrelevanten Arbeiten

3.1. Wirksamkeit und Sicherheit der bifrontalen tDCS bei unzureichendem Ansprechen auf eine medikamentöse Standardtherapie

In den hier dargestellten Arbeiten des ersten Abschnitts der Habilitationsleistung wurde untersucht, ob sich die bifrontale tDCS als zusätzliche Behandlung für Menschen mit Depression eignet, die zuvor nicht ausreichend auf eine medikamentöse Standardtherapie angesprochen hatten.

3.1.1. Randomisiert kontrollierte Multicenter-Studie zur bifrontalen tDCS als zusätzliche Behandlung bei unzureichendem Ansprechen auf eine SSRI-Behandlung

Burkhardt G., Kumpf, U., Crispin, A., Goerigk, S., Andre, E., Plewnia, C., Brendel, B., Fallgatter, A., Langguth, B., Abdelnaim, M., Hebel, T., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Diemer, J., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Kamp, D., Bajbouj, M., Behler, N., Wilkening, A., Nenov-Matt, T.,

Dechantsreiter, E., Keeser, D., Bulubas, L., Palm, U., Blankenstein, C., Mansmann, U., Falkai, P., Brunoni, A.R., Hasan, A., Padberg, F. Transcranial direct current stimulation as an additional treatment to selective serotonin reuptake inhibitors in adults with major depressive disorder in Germany (DepressionDC): a triple-blind, randomised, sham-controlled, multicentre trial. **Lancet** (2023). DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00640-2.

Einleitung: Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der bifrontalen tDCS wurde die international erste randomisierte-kontrollierte Multicenter-Studie (DepressionDC) bei Menschen mit unipolarer Depression durchgeführt (Burkhardt, Kumpf, et al. 2023). Die bis dahin größte positiv ausgefallene RCT zur tDCS, die Sertraline versus Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study (SELECT TDCS) Studie, hatte gezeigt, dass die Kombination von tDCS mit SSRIs wirksamer ist als eine tDCS-Monotherapie (Brunoni et al. 2013). Zudem deuteten experimentelle Studien darauf hin, dass SSRIs die neuroplastischen Effekte der tDCS verstärken können (Kuo et al. 2016). DepressionDC sollte daher klären, ob sich tDCS insbesondere für Patient:innen eignet, die eine ergänzende Behandlung zu einer bestehenden, unzureichend wirksamen Erstlinientherapie mit einem SSRI benötigen. Da initiale antidepressive Behandlungen überwiegend in der hausärztlichen Versorgung erfolgen, während der Zugang zu Hirnstimulationsverfahren im Rahmen der fachärztlichen Versorgung äußerst begrenzt ist, entspricht dies einer sowohl klinisch relevanten als auch versorgungsstrukturell gerechtfertigten Indikation.

Methodik: DepressionDC wurde als dreifach verblindete, randomisiert, Schein-(Sham-)kontrollierte Multicenter-Studie an acht psychiatrischen Kliniken in Deutschland durchgeführt. Teilnehmende waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, erfüllten die Diagnosekriterien einer Major Depressive Disorder (MDD) mit einer durch die Hamilton Depression Rating Scale definierten minimalen Symptomschwere von 15 Punkten, hatten in der aktuellen depressiven Episode auf mindestens einen medikamentösen Behandlungsversuch nicht ausreichend angesprochen und waren bei Studienbeginn über mindestens vier Wochen mit einem SSRI in stabiler Dosis vorbehandelt. Nach Abschluss der Screening-Untersuchungen erfolgte eine randomisierte Zuordnung (1:1) zu einer aktiven, bifrontalen tDCS Behandlung oder einer entsprechende Sham-Bedingung. Die Studienbehandlung umfasste 24 Behandlungssitzungen, zunächst täglich an Wochentagen über 4 Wochen hinweg, sowie anschließend zweimal wöchentlich für 2 Wochen. Die Parameter der tDCS basierten auf der bereits oben erwähnten monozentrischen RCT aus Brasilien, die positive Effekte des Verfahrens nahegelegt hatte (Brunoni et al. 2013), und umfassten eine 30-minütige Gleichstromapplikation mit einer Stromstärke von 2 mA. Die technischen Parameter der Behandlung wurden über eine für die Studie entwickelte, cloud-basierte Softwarelösung zur Qualitätskontrolle über die gesamte Stimulationsdauer hinweg erfasst (U Kumpf et al. 2021). Teilnehmende, klinische Rater, Anwender sowie der unabhängige Studienstatistiker waren bezüglich der Gruppenzuordnung verblindet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Symptomschwere, gemessen mit der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), am Ende der Behandlung in Woche 6, verglichen mit der Symptomschwere vor Behandlungsbeginn. Die Auswertung erfolgte in der

Intention-To-Treat (ITT) Population. Die Sicherheit des Verfahrens wurde anhand berichteter unerwünschter medizinischer Ereignisse (engl. adverse events; AEs) bei allen Teilnehmenden untersucht, die mindestens eine Behandlungssitzung im Rahmen der Studie erhalten hatten (Safety Population).

Ergebnisse: Zwischen Januar 2016 und Juni 2020 wurden 160 ambulante oder stationäre Patient:innen eingeschlossen und der aktive tDCS (n=83) oder Sham-Behandlung (n=77) zugeordnet. 150 Teilnehmende (89 Frauen und 61 Männer) konnten in die ITT-Analyse des primären Endpunkts eingeschlossen werden. Teilnehmende waren durchschnittlich 40,1 Jahre alt, zu 59% weiblich und zeichneten sich bei Studienbeginn durch eine durchschnittlich moderate Symptomschwere aus (siehe Tabelle 1 für weitere klinische Charakteristika).

	Aktive tDCS (n = 77)	Sham-tDCS (n = 73)
Alter (Jahre)	40,2 (13,6)	40,0 (13,3)
Geschlecht		
Weiblich	48 (62 %)	41 (56 %)
Männlich	29 (38 %)	32 (44 %)
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	33,8 (13,2)	34,1 (13,9)
Dauer der aktuellen Episode (Monate)	12,0 (14,3)	11,6 (13,9)
Dauer der aktuellen Episode >24 Monate	14 (18 %)	10 (14 %)
Therapieresistenz in der aktuellen Episode (ATHF)		
Kein Ansprechen auf 1 Level-2-Versuch	7 (9 %)	4 (6 %)
Kein Ansprechen auf ≥1 Level-3-Versuche	57 (74 %)	60 (82 %)
Kein Ansprechen auf ≥2 Level-3-Versuche	13 (17 %)	9 (12 %)
Dauer der SSRI-Medikation vor Randomisierung (Wochen)	35,9 (61,2)	25,6 (42,0)

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika. Daten sind als Mittelwert (Standardabweichung) oder n (%) angegeben. ATHF = Antidepressant Treatment History Form. Adaptiert aus (Burkhardt, Kumpf et al., 2023).

Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen der aktiven tDCS und Sham-Behandlung im primären Endpunkt (Differenz von 0,3 [95% Konfidenzintervall -2,4 bis 2,9]; siehe Abbildung 1). Auch in mehreren sekundären Endpunkten wie der selbstberichteten Symptomschwere sowie in Verlaufsuntersuchungen nach 3 und 6 Monaten zeigten sich konsistent keine Gruppenunterschiede.

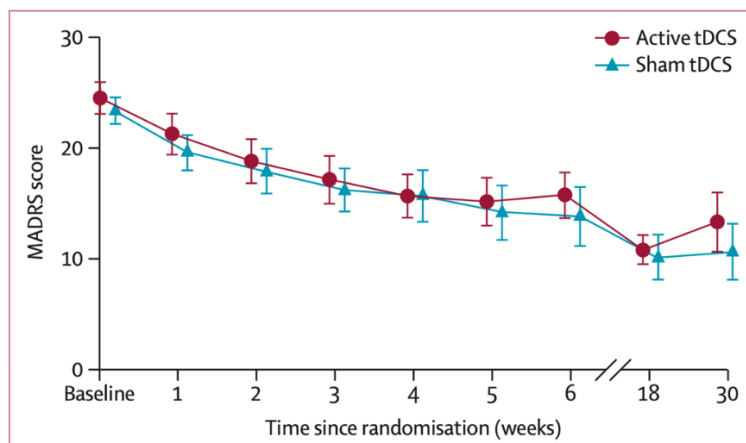


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der MADRS Werte über 30 Wochen. Die Daten stellen rohe Mittelwerte mit oberen und unteren 95%-Konfidenzintervallen dar. Zur besseren Lesbarkeit sind die Werte an den einzelnen Messzeitpunkten leicht gegeneinander versetzt dargestellt. Entnommen aus (Burkhardt, Kumpf et al., 2023).

In der aktiven Behandlungsgruppe kam es zu signifikant mehr leichten AEs, insbesondere zu Kopfschmerzen, Schlafstörungen und lokalen Missempfindungen am Stimulationsort (siehe Tabelle 2). Auf die Behandlung zurückführbare schwere Nebenwirkungen zeigten sich nicht. Das Monitoring der technischen Parameter ergab, dass 95% der Behandlungssitzungen adäquat durchgeführt werden konnten.

	Aktive tDCS (n = 83)	Sham-tDCS (n = 77)	p-Wert
Schweregrad der berichteten unerwünschten Ereignisse			
Keine unerwünschten Ereignisse berichtet	21 (25 %)	31 (40 %)	0,04
Mindestens ein leichtes unerwünschtes Ereignis	50 (60 %)	33 (43 %)	0,03
Mindestens ein mäßig schweres unerwünschtes Ereignis	33 (40 %)	22 (29 %)	0,14
Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	5 (6 %)	9 (12 %)	0,21
Median der berichteten unerwünschten Ereignisse pro Teilnehmer:in			
Jegliche Ereignisse	1,0 (1–2)	1,0 (1–2)	0,29
Leichte Ereignisse	1,5 (1–2)	2,0 (1–4)	0,05
Mäßige Ereignisse	2,0 (1–2)	1,0 (1–3)	0,21
Schwere Ereignisse	1,0 (1–2)	1,0 (1–2)	0,81
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Studie			
Stationäre Aufnahme wegen neu aufgetretener psychotischer Manie	0	1 (1 %)	0,48
Stationäre Aufnahme wegen Kontaktekzem	0	1 (1 %)	0,48
Medizinische Behandlung aufgrund einer Nierenkolik	1 (1 %)	0	1,00

Tabelle 2: Unerwünschte medizinische Ereignisse. Daten sind als n (%) oder Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben. Adaptiert aus (Burkhardt, Kumpf et al., 2023).

Diskussion: Zusammengefasst konnte die Studie somit die Wirksamkeit der tDCS als zusätzliche Behandlung zu SSRIs bei Patient:innen mit MDD trotz einer zuverlässigen Anwendung sowie eines günstigen Sicherheitsprofils nicht nachweisen. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer weiteren multizentrischen RCT, an der der Autor als Studienarzt und Ko-Autor beteiligt war: In der PsychotherapiePlus-Studie wurde das gleiche bifrontale tDCS-Protokoll über 6 Monate in einem dreiarmligen Studiendesign zusätzlich zu einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie bei 148 Patient:innen mit depressiven Störungen untersucht, um mögliche synergistische Effekte beider Verfahren nachzuweisen (Aust et al. 2022). Auch in dieser Studie zeigte die tDCS ein günstiges Nebenwirkungsprofil, jedoch keine Überlegenheit im Vergleich zu den Kontrollbedingungen. Während beide Studien keine direkten Aussagen über weitere Anwendungsgebiete der tDCS, beispielweise als Erstlinienbehandlung oder bei leichter betroffenen Patient:innen, erlauben, verdeutlichen sie die dringende Notwendigkeit weiterer konfirmatorischer Multicenter-RCTs mit ausreichend

langen Beobachtungszeiträumen, die für die meisten Anwendungsgebiete der tDCS aktuell fehlen.

3.1.1. Untersuchungen zur Fahrtauglichkeit unter bifrontaler tDCS

Burkhardt G., Goerigk, S., Dechantsreiter, E., Bulubas, L., Soldini, A., Zwanzger, P., Diemer, J., Padberg, F., Brunbauer, A., Kumpf, U. Driving-related cognitive skills during antidepressant transcranial direct current stimulation (tDCS): results in a subsample from the DepressionDC trial. **Frontiers in Psychiatry (2023)**. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1255415.

Einleitung: Die bifrontale tDCS wird zunehmend auch in neurowissenschaftlichen Studien sowie neuen neuropsychiatrischen Indikationsgebieten wie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eingesetzt (Lefaucheur et al. 2017). In einer weiteren Untersuchung wurden daher mögliche Effekte der tDCS auf die Fahrtauglichkeit als zentralem Aspekt der Anwendungssicherheit von Therapieverfahren untersucht (Burkhardt, Goerigk, Dechantsreiter, et al. 2023). Die Fahrtauglichkeit stellt eine komplexe, situationsabhängige kognitive Leistung dar, die für das tägliche Leben von hoher Relevanz ist und bei Menschen mit depressiven Erkrankungen beeinträchtigt sein kann (Liebherr et al. 2019). Bisher wurde sie jedoch nur nach einzelnen tDCS-Sitzungen und nicht im Rahmen vollständiger Behandlungsserien untersucht (Brunbauer et al. 2018).

Methodik: Teilnehmende der DepressionDC Studie wurden an den Studienzentren München und Wasserburg zu einer optionalen Fahrtauglichkeitsuntersuchung nach den Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen (Grämann and Albrecht 2022) eingeladen. Hierbei wurden die neuropsychologischen Domänen visuelle Wahrnehmung (Tachistoscopic Traffic Perception Test), Stresstoleranz (Vienna Determination Test) und Reaktionszeit (Choice-Reaction Test) vor und nach der 6-wöchigen Studienbehandlung mittels einer computerisierten, validierten Testbatterie erfasst. Als Maß der globalen Fahrleistung wurde aus den genannten Domänen der Index of Psychomotor Performance (IPP) (Brunbauer et al. 2006) berechnet. Dieser gibt den Anteil der Testleistungen an, die mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwerts einer repräsentativen Stichprobe liegen, bezogen auf die Gesamtzahl der durchgeführten Tests. Zudem wurden die mittleren Prä-Post Veränderungen der Testleistung in den drei Domänen zwischen der aktiven tDCS und Sham-Behandlung verglichen. Hierfür wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße ein Bayesianischer Ansatz verwendet, um die Evidenz zugunsten der Nullhypothese (keine Gruppenunterschiede) zu quantifizieren.

Ergebnisse: 21 Teilnehmende der DepressionDC Studie (aktive tDCS, n = 11; Sham tDCS, n = 10) mit einem mittleren Alter von 39,1 Jahren nahmen an der Fahreignungstestung teil. Insgesamt 6 Teilnehmende zeigten zu Beginn der Studie milde Einschränkungen sowie 2 Teilnehmende schwere Einschränkungen der Fahrleistung im IPP (siehe Abbildung 2). Mit Bayes Faktor-Werten zwischen 2 und 2,5 zugunsten der Nullhypothese (BF01) ergab sich eine

anekdotische Evidenz gegen Gruppenunterschiede zwischen der aktiven tDCS und Sham-Behandlung in allen untersuchten Domänen.

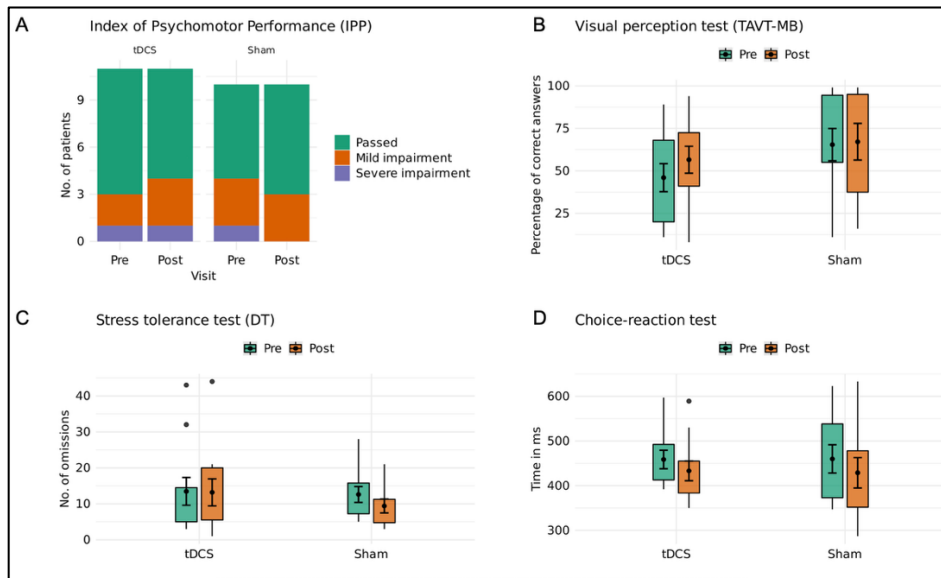


Abbildung 2: Fahreignung während der 6-wöchigen DepressionDC Studie. Entnommen aus (Burkhardt, Goerigk, Dechantsreiter et al., 2023).

Diskussion: Unsere Untersuchung liefert erste Hinweise, dass wiederholte Sitzungen eines Standard tDCS Protokolls keine negativen Auswirkungen auf die Fahrtauglichkeit haben und bestätigen, in Zusammenschau mit der insgesamt geringen Rate an schweren unerwünschten medizinischen Ereignissen in den beschriebenen Multicenter-Studien, das günstige Nebenwirkungsprofil des Verfahrens. Aufgrund der geringen Anzahl bereits zu Behandlungsbeginn in ihrer Fahreignung eingeschränkten Patient:innen und mittleren Alters der Stichprobe, lassen sich diese Ergebnisse jedoch nur begrenzt auf ältere Patient:innen und Patient:innen mit bereits bekannten kognitiven Einschränkungen übertragen.

3.1.1. Vergleichende Analyse von technischen Parametern zwischen tDCS im Home-Treatment und im kontrollierten klinischen Setting

Vogelmann, U., Stadler, M., Soldini, A., Chang, K.-Y., Chen, M., Bulubas, L., Dechantsreiter, E., Plewnia, C., Fallgatter, A., Langguth, B., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Kamp, D., Bajbouj, M., Hunold, A., Schramm, S., Priller, J., Palm, U., Charvet, L., Keeser, D., **Burkhardt, G.***, Padberg, F.* A comparative analysis of technical data: at-home vs. in-clinic application of transcranial direct current stimulation in depression. **Brain Stimulation (2025)**. DOI: 10.1016/j.brs.2025.05.103. (*shared last author)

Einleitung: Aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils und der einfachen Anwendbarkeit wird der tDCS eine Eignung als sogenanntes Home-Treatment zugesprochen, bei dem Patient:innen die Behandlung selbstständig in ihrer häuslichen Umgebung durchführen (Palm et al. 2018). Dies könnte die Verfügbarkeit des Verfahrens erhöhen und somit zur verbesserten Versorgung von Patient:innen in Regionen mit eingeschränktem Zugang zu anderen

Behandlungsmöglichkeiten beitragen. Allerdings ist bisher unzureichend untersucht, ob sich in der Home-Treatment-Anwendung eine ähnlich hohe Anwendungsqualität wie durch speziell geschultes Personal in klinischen Settings erreichen lässt. Technische Stimulationsparameter wie die Impedanz, Spannung und Stromstärke könnten als Indikatoren der Anwendungsqualität Vergleiche zwischen verschiedenen Behandlungssettings und Stimulationsprotokolle ermöglichen und für ein individuelles Sicherheitsmonitoring genutzt werden.

Methodik: Um Unterschiede in der Anwendungsqualität zwischen kontrollierten klinischen Settings und selbständigen Anwendungen im häuslichen Umfeld zu untersuchen, wurden technische Parameter zwischen der DepressionDC Studie (Burkhardt, Kumpf, et al. 2023) und einer weiteren RCT unserer Arbeitsgruppe zur Home-Treatment Anwendung der tDCS (Kumpf et al. 2023) verglichen. Die HomeDC Studie sollte die Machbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit der bifrontalen tDCS als Home-Treatment untersuchen, musste jedoch aufgrund einer Häufung von Hautläsionen unter der Kathode frühzeitig beendet werden. Bis auf eine höhere Anzahl von Stimulationssitzungen sowie speziell für die Eigenanwendung hergestellten Elektrodenkappen wurde in HomeDC das gleiche Stimulationsprotokoll sowie -equipment wie in DepressionDC verwendet. In beiden Studien wurden während jeder Stimulationssitzung die Spannung und Stromstärke pro Sekunde aufgezeichnet. Hieraus wurde zusätzlich die Impedanz pro Sekunde berechnet. Nach Abschluss der Sitzung wurden diese technischen Parameter von einem Speichermodul in eine cloud-basierte Datenbank übertragen, welche regelmäßig durch einen Mitarbeiter des Herstellers (neuroConn, GmbH, Ilmenau) überprüft wurde. Mittels einer dynamic time warping (DTW) Analyse wurde die Variabilität der Impedanz und Stromstärke innerhalb von Studienteilnehmern und über Sitzungen hinweg berechnet. Die Variabilitätswerte wurden schließlich zwischen den Studien verglichen. Zusätzlich wurden innerhalb der HomeDC Studie Stimulationssitzungen, nach denen es zum Auftreten von Hautläsionen kam, und Sitzungen ohne solche AEs verglichen.

Ergebnisse: Es wurden Daten von 229 tDCS Sitzungen in der HomeDC Studie und 835 tDCS Sitzungen in der DepressionDC Studie in die Analyse eingeschlossen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren Variabilität der Impedanzwerte zwischen der HomeDC-Studie (Mittelwert [M] = 837, Standardabweichung [SD] = 328) und der DepressionDC-Studie (M = 579, SD = 309; $F(1,46) = 4,96$, $p = .031$, $\eta^2 = .097$; siehe Abbildung 3). Signifikante Gruppenunterschiede in der Variabilität der Stromstärke zeigten sich nicht.

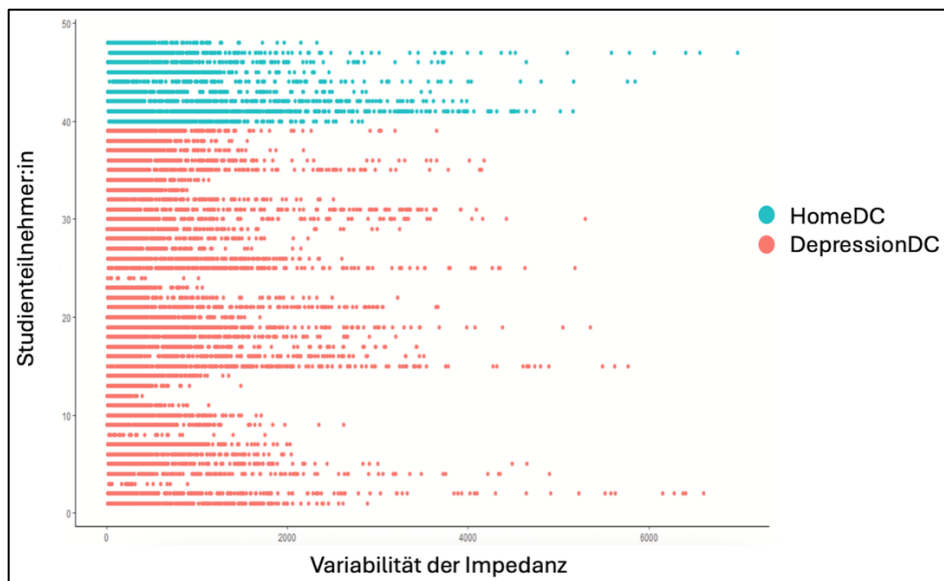


Abbildung 3: Variabilität der Impedanz über Studienteilnehmende und Stimulationssitzungen hinweg. Höhere Werte entsprechen einer höheren Variabilität. Adaptiert aus (Vogelmann et al., 2025).

Innerhalb der HomeDC Studie zeigte sich zudem eine höhere Variabilität der Impedanzwerte in den mit Hautläsionen assoziierten Stimulationssitzungen im Vergleich zu Sitzungen ohne diese Komplikation ($F(1,90) = 3.98$, $p = .047$, $\eta^2 = .017$).

Diskussion: Zusammengefasst sprechen diese Ergebnisse für eine verminderte Anwendungsqualität der tDCS in der Selbstanwendung. Das Auftreten von Hautläsionen nach Sitzungen mit höherer Impedanzvariabilität deutet einen möglichen Nutzen eines kontinuierlichen Monitorings technischer Parameter zur individuellen Sicherheitsprüfung sowie Qualitätsprüfung neuer tDCS Geräte und deren Zubehör an. Da die Übertragung und Analyse technischer Parameter im Rahmen der HomeDC und DepressionDC Studien erst nach Abschluss der Behandlungssitzungen erfolgte, sollten neue Ansätze zum Real-Time-Monitoring entwickelt werden, um zeitnah auf mögliche Komplikationen der Behandlung reagieren zu können.

3.2. Prädiktoren des Ansprechens auf die bifrontale tDCS

Im zweiten Abschnitt der Habilitationsleistung wurde in mehreren Sekundäranalysen der DepressionDC Studie untersucht, inwiefern sich Prädiktoren eines differentiellen Ansprechens zwischen aktiver tDCS und Sham-Behandlung identifizieren lassen, die für eine Weiterentwicklung des Verfahrens in Richtung einer stratifizierten und personalisierten Anwendung genutzt werden könnten. Hierfür wurden hypothesengeleitete Auswertungen auf Basis klinischer Informationen durchgeführt, die in der Routine einfach zu erfassen sind. Zudem wurden Vorarbeiten für weitere datengetriebene Prädiktionsanalysen vorgenommen.

3.2.1. Einfluss aversiver Kindheitserfahrungen auf die Wirksamkeit der tDCS

Burkhardt G., Goerigk, S., Bulubas, L., Dechantsreiter, E., Keeser, D., Kumpf, U., Soldini, A., Wolf, J., Amann, B.L., Plewnia, C., Fallgatter, A., Langguth, B., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Kamp, D., Bajbouj, M., Falkai, P., Brunoni, A.R., Bertsch, K., Jobst, A., Reinhard, M.A., Padberg, F. Adverse childhood experiences and clinical effects of transcranial direct current stimulation in major depressive disorder: Results from the DepressionDC trial. **Psychiatry Research (2023)**. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115577.

Einleitung: Aversive Kindheitserfahrungen (engl. adverse childhood experiences [ACE]) stellen einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten psychischer Erkrankungen dar, beeinflussen das Ansprechen auf psychopharmakologische sowie psychotherapeutische Behandlungen und sind mit strukturellen und funktionellen Veränderungen des präfrontalen Kortex assoziiert (Nemeroff et al. 2003; L. M. Williams et al. 2016). Obwohl DLPFC ein wesentliches Zielgebiet nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren in der Depressionsbehandlung darstellt, wurde der Einfluss von ACE auf die Wirksamkeit dieser Therapien bisher nicht in Datensätzen kontrollierter Studien untersucht.

Methodik: In einer Subgruppe von 126 Patient:innen der DepressionDC Studie, für die Informationen zu ACE vorlagen, wurde daher basierend auf Vorarbeiten unter Beteiligung des Autors (Goerigk et al. 2023) mehrere Ebenen aversiver Kinderheitserfahrungen ausgewertet (Burkhardt, Goerigk, Bulubas, et al. 2023): eine dichotome Unterscheidung zwischen Patient:innen mit oder ohne ACE Vorgeschichte, die Unterscheidung einer Vorgeschichte von einzelnen im Vergleich zu mehreren ACE-Typen (emotionaler Missbrauch, körperlicher Missbrauch, sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung, körperliche Vernachlässigung) sowie eine daten-basierte Einteilung der Traumabelastung in drei Schweregrade (trauma load).

Ergebnisse: 67% der Patient:innen der Subgruppe gaben ACE an, wovon 40% von mehreren ACE-Typen berichteten. Am häufigsten kamen körperliche Vernachlässigung, emotionale Vernachlässigung und emotionaler Missbrauch vor. Über verschiedene symptom-basierte und alltagsrelevante Endpunkte sowie Messzeitpunkte hinweg zeigte sich kein differentielles Therapieansprechen zwischen der aktiven tDCS und der Sham-Behandlung für die untersuchten Ebenen (siehe Abbildung 4). Patient:innen mit höherer Traumabelastung zeigten eine höhere Symptomschwere vor Therapiebeginn im Vergleich zu Patient:innen mit geringer Traumabelastung.

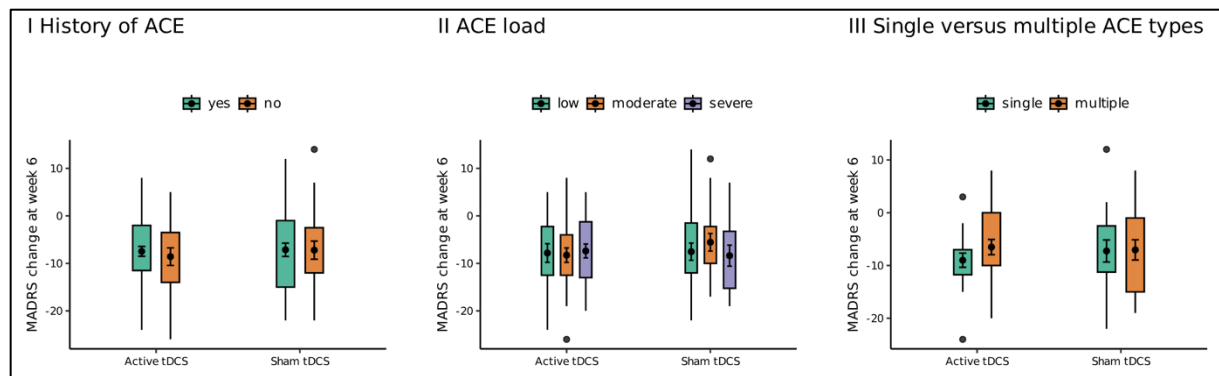


Abbildung 4: Einfluss mehrerer Ebenen aversiver Kindheitserfahrungen auf die Effekte der bifrontalen tDCS. Basierend auf (Burkhardt, Goerigk, Bulubas et al., 2025).

Diskussion: In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen selbst berichteten aversiven Kindheitserfahrungen und den Effekten der bifrontalen tDCS. Die Stichprobe wies insgesamt eine hohe Traumabelastung auf, was mit Beobachtungsstudien bei Menschen mit Depression übereinstimmt (Struck et al. 2020). Die datenbasierte Schweregradeinteilung der Traumabelastung ermöglichte im Vergleich zu rein dichotomen Definitionen der Traumavorgeschichte eine differenziertere Charakterisierung der aktuellen Psychopathologie. Künftige Studien zum Zusammenhang zwischen ACE und Stimulationseffekten sollten somit neben der direkten Erfassung ACE-assoziiierter funktioneller Netzwerkveränderungen mittels bildgebender Verfahren auch graduelle Maße der Traumabelastung berücksichtigen.

3.2.2. Neurokognitive Funktion als Prädiktor klinischer Effekte der tDCS

Soldini, A., Vogelmann, U., Aust, S., Goerigk, S., Plewnia, C., Fallgatter, A., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Vural, G., Bajbouj, M., Padberg, F., **Burkhardt G.** Neurocognitive function as outcome and predictor for prefrontal transcranial direct current stimulation in major depressive disorder: an analysis from the DepressionDC trial. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (2024)**. DOI: 10.1007/s00406-024-01759-2. (last author)

Einleitung: Der linke DLPFC ist als Teil des frontoparietalen Netzwerks an verschiedenen kognitiven Domänen wie der Aufmerksamkeitsleistung und dem Arbeitsgedächtnis beteiligt, für die bei depressiven Störungen Leistungs-Defizite nachgewiesen werden konnten (Kaiser et al. 2015). Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse konnte für die tDCS über verschiedene neuropsychiatrische Diagnosen hinweg Funktionsverbesserungen in diesen Domänen nachweisen, ist jedoch aufgrund der hohen Heterogenität und geringen Qualität der einfließenden Studien in ihrer Aussagekraft begrenzt (Begemann et al. 2020). Vor diesem Hintergrund wurde in einer weiteren Sekundäranalyse der DepressionDC Studie untersucht, ob sich solche pro-kognitiven Effekte der tDCS replizieren lassen und ob kognitive Testergebnisse, die vor Studienbeginn erhoben wurden, als potenzielle Surrogat-Marker der DLPFC-Funktion prognostische Hinweise auf das Ansprechen auf die tDCS liefern könnten (Soldini et al. 2024).

Methodik: Mittels einer validierten, tablet-basierten Testbatterie wurden mehrere relevante neurokognitive Domänen (Gedächtnisspanne, Arbeitsgedächtnis, selektive und anhaltende Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit) vor Beginn der Studienbehandlung und direkt im Anschluss an die letzte Behandlungssitzung in Woche 6 erfasst. Mögliche prokognitive Effekte wurden untersucht, indem die Veränderung von Baseline bis Woche 6 in den jeweiligen Domänen zwischen den Behandlungsgruppen verglichen wurde. In zusätzlichen Modellen wurde geprüft, ob die Leistung in den jeweiligen Domänen die Veränderung der Depressionsschwere im Behandlungsverlauf differentiell zwischen den Behandlungsgruppen prädiziert.

Ergebnisse: Bei 101 Teilnehmer:innen (aktive tDCS, n = 50; sham tDCS, n = 51), für die kognitive Testergebnisse vorlagen, zeigten sich nach der 6-wöchigen Behandlung keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktiven tDCS- und Sham-Behandlung in allen getesteten Domänen. Für die Modelle zur Vorhersage der Depressionsschwere, zeigten sich zudem keine signifikanten Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und den jeweiligen Testdomänen (siehe Tabelle 3).

	Behandlungsgruppe x Testergebnis			
	F (df)	p	pFDR	η^2
Gedächtnisspanne (max. Anzahl korrekter Ziffern)	0,14 (1, 89)	0,71	0,71	0,001
Arbeitsgedächtnis (% korrekte Antworten)	0,42 (1, 88)	0,52	0,63	0,01
Arbeitsgedächtnis (Reaktionszeit in ms)	1,43 (1, 81)	0,24	0,63	0,02
Verarbeitungsgeschwindigkeit (Anzahl verarbeiteter Items)	0,43 (1, 89)	0,51	0,63	0,01
Verarbeitungsgeschwindigkeit (korrekte Items in %)	0,92 (1, 85)	0,34	0,63	0,01
Selektive Aufmerksamkeit (korrekte Items in %)	0,47 (1, 89)	0,49	0,63	0,01
Selektive Aufmerksamkeit (Reaktionszeit in ms)	0,40 (1, 84)	0,53	0,63	0,01
Anhaltende Aufmerksamkeit (korrekte Items in %)	0,62 (1, 74)	0,43	0,63	0,01
Anhaltende Aufmerksamkeit (Reaktionszeit in ms)	1,36 (1, 73)	0,25	0,63	0,02
Trail Making Test B (Zeit in s)	1,59 (1, 85)	0,21	0,63	0,02
Turm von Hanoi (Anzahl Züge)	0,55 (1, 88)	0,46	0,63	0,01
Turm von Hanoi (Zeit in s)	0,03 (1, 87)	0,58	0,63	0,004

Tabelle 3: Prädiktion der MADRS Veränderung von Baseline zu Woche 6. η^2 = Effektstärke: 0,01–0,06 (klein), 0,06–0,14 (mittel), $\geq 0,14$ (groß). Adaptiert aus (Soldini et al., 2024).

Diskussion: Unsere Analyse konnte keine Verbesserung präfrontal vermittelter kognitiver Funktionen durch die bifrontale tDCS nachweisen. Auch die vor Behandlungsbeginn deutlich variablen kognitiven Testleistungen konnten nicht genutzt werden, um Unterschiede in der Verbesserung depressiver Symptome zwischen der aktiven tDCS- und der Sham-Behandlung zu prädizieren.

3.2.3. Ensemble Machine-Learning als multivariater Prädiktionsansatz

Burkhardt G., Adorjan, K., Kambeitz, J., Kambeitz-Illankovic, L., Falkai, P., Eyer, F., Koller, G., Pogarell, O., Koutsouleris, N., Dwyer, D.B. A machine learning approach to risk assessment for alcohol withdrawal syndrome. **European Neuropsychopharmacology (2020)**. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.016.

Einleitung: Im Gegensatz zu den beschriebenen hypothesen-geleiteten Analysen, könnten daten-geleitete, Machine-Learning-basierte Prädiktionsmodelle ermöglichen, das Ansprechen auf die bifrontale tDCS auf der Ebene einzelner Patient:innen vorherzusagen. In einer Vorstudie an stationär zur Alkoholentgiftung behandelten Patient:innen wurde hierfür eine Validierungsstrategie für solche Prädiktionsmodelle getestet (Burkhardt et al. 2020). Obwohl Alkoholentgiftungen meist mit milden Symptomen verlaufen, können in seltenen Fällen schwerwiegende und unvorhersehbare Komplikationen auftreten, weshalb die Behandlung in der Regel stationär erfolgt. Eine zuverlässige Risikoprognose solcher Komplikationen könnte eine gezieltere Auswahl des Settings und die Entwicklung präventiver Maßnahmen ermöglichen.

Methodik: Es wurden 121 klinische, soziodemographische und laborbasierte Variablen, die zu Beginn einer stationären Entgiftungsbehandlung erhoben wurden, zur Vorhersage relevanter Marker der Alkoholentzugsschwere verwendet: das Auftreten moderater bis schwerer Entzugssymptomen, Delirium tremens und Alkoholentzug-assozierte epileptische Anfälle. In einem Ensemble Machine-Learning-Ansatz (siehe Abbildung 5), der durch strikte Trennung von Training und Testung die interne Validität der Modelle sicherstellt, wurden zunächst für 389 Patient:innen des LMU Klinikums sowie für 805 Patient:innen des Klinikums Rechts der Isar der TU München jeweils getrennte Klassifikatoren entwickelt. Diese Modelle wurden dann am jeweils anderen Standort extern angewandt.

Ergebnisse: Moderat bis schwere Entzugssymptome sowie das Auftreten eines Delirium tremens ließen sich mit einer signifikanten Genauigkeit an den einzelnen Standorten vorhersagen. Die Prädiktion negativer Endpunkte war hierbei mit einem höheren Bedarf an Entzugsmedikamenten assoziiert, was die klinische Validität der Vorhersagen unterstützt. Jedoch konnten die Modelle nicht extern validiert werden.

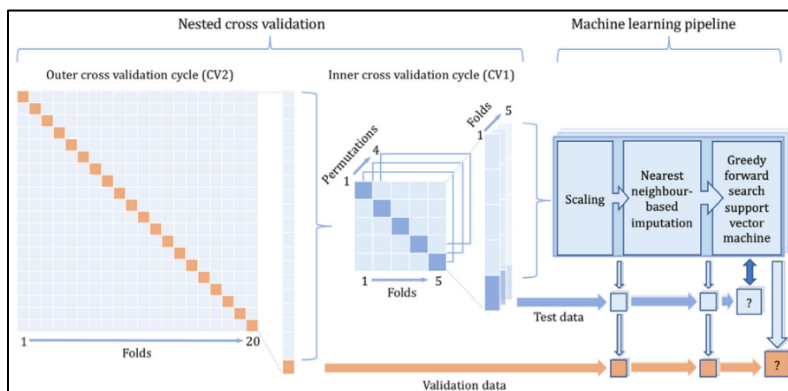


Abbildung 5: Ensemble Machine-Learning Pipeline. Entnommen aus (Burkhardt et al., 2020).

Diskussion: Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von Machine-Learning-basierten Prädiktionsmodellen zur Unterstützung individueller Prognosen für klinisch relevante Endpunkte, verdeutlicht jedoch auch die Notwendigkeit umfassender Validierungsschritte, bevor solche Modelle in der klinischen Praxis eingesetzt werden können. Ihr Nutzen zur Prädiktion von Behandlungseffekten der bifrontalen tDCS hängt somit wesentlich von der Verfügbarkeit unabhängiger, qualitativ hochwertiger Datensätze ab.

4. Diskussion und Ausblick

Die hier dargestellten Studien zeigen, dass die bifrontale tDCS derzeit nicht zur Behandlung von Menschen mit depressiven Störungen und unzureichendem Ansprechen auf medikamentöse Therapieversuche empfohlen werden kann. Zwar eignet sich das negative Ergebnis der DepressionDC Studie nicht, um eine Wirksamkeit der tDCS auf depressive Störungen generell auszuschließen (Voineskos & Blumberger, 2023), jedoch liegen mittlerweile drei weitere Multicenter-Studien mit negativen oder nur gering positiven Ergebnissen bei Verwendung eines vergleichbaren bifrontalen tDCS-Protokolls vor (Aust et al., 2022; Borriane et al., 2024; Woodham et al., 2024). Da auch für andere Indikationsgebiete der tDCS bisher keine qualitativ hochwertigen Multicenter-Studien mit positiven Ergebnissen vorliegen, sollten bestehende klinische Angebote sowie kommerzielle Anwendungen außerhalb des regulären Versorgungssystems kritisch hinterfragt werden. Im Hinblick auf die Sicherheit zukünftiger experimenteller und klinischer Studien zur tDCS, konnte das günstige Sicherheitsprofils des Verfahrens bestätigt und erste Daten zur Fahrtauglichkeit während mehrwöchiger tDCS-Behandlungsserien veröffentlicht werden. Des Weiteren zeigen die beschriebenen Auswertungen kontinuierlicher technischer Stimulationsparameter eine vielversprechende neue Möglichkeit zum Qualitäts- und Sicherheitsmonitoring des Verfahrens auf, welche aufgrund der zunehmenden Entwicklung von tDCS Interventionen für die Eigenanwendung weiter an Bedeutung gewinnen könnte.

Durch die umfassende Phänotypisierung der Teilnehmenden der DepressionDC Studie war es im Rahmen der vorliegenden Arbeiten erstmalig möglich den Einfluss aversiver Kindheitsuntersuchungen auf die Effekte der bifrontale tDCS zu untersuchen und den prädiktiven Wert von mit der Funktion des präfrontalen Kortex assoziierter kognitiver Leistungen einzuschätzen. Hierbei ließen sich jedoch keine prognostischen Variablen identifizieren, die die Wirksamkeit der bifrontalen tDCS durch eine stratifizierte Anwendung erhöhen könnten. Die im Rahmen der Habilitationsleistung bei Menschen mit Alkoholentzugssyndrom entwickelte Machine-Learning-Strategie wurde inzwischen in einer anschließenden, sich im Review befindenden Analyse verwendet, um das Ansprechen auf die bifrontale tDCS auf der Ebene einzelner Patient:innen vorherzusagen (Burkhardt, Goerigk, et al. 2024). Basierend auf den Ergebnissen der beschriebenen Vorstudie wurde hierbei erneut ein besonderer Fokus auf die Validierungsstrategie gelegt und der Datensatz der DepressionDC-Studie um eine weitere, hochqualitative RCT im Indikationsgebiet, die ELECT-

TDCS Studie (Brunoni et al. 2013), ergänzt. Es wurden 15 in beiden Studien verfügbare, einfach zu erfassende klinische und soziodemographische Baseline-Variablen genutzt, um das Therapieansprechen einzelner von insgesamt 246 Patient:innen vorherzusagen. Die Modelle wurden getrennt in jedem Studiendatensatz entwickelt und zur externen Validierung im jeweils anderen Datensatz angewandt. In der DepressionDC-Studie konnten so mit einer signifikanten Genauigkeit (balanced accuracy 63.5%) Patient:innen mit Ansprechen auf die aktive tDCS identifiziert werden. Allerdings ließen sich die Modelle nicht extern validieren und auch keine vergleichbaren Modelle in der ELECT-TDCS-Studie entwickeln. Trotz der Anwendung einer Modellierungsstrategie, die auf die Entwicklung generalisierbarer Prädiktoren abzielte, scheint das Potenzial von Machine-Learning-basierten Prädiktionsmodellen in RCT-Datensätzen somit deutlich von den spezifischen Studienpopulationen, den verfügbaren prädiktiven Variablen und weiteren kontextuellen Faktoren wie Unterschieden im Studiendesign sowie der Studiengröße abzuhängen. Die Weiterentwicklung solcher Modelle hängt daher unter anderem von der zukünftigen Verfügbarkeit großer, harmonisierter Datensätze ab, die vergleichbare Messinstrumente, diverse Patient:innen-Populationen und verschiedene klinische Kontexte abdecken (Chekroud et al. 2024). Der Autor ist daher aktiv am Aufbau einer digitalen Infrastruktur zur verbesserten Erfassung von Anwendungen nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren in der klinischen Routine beteiligt (Kalman et al. 2022; 2023).

Eine weitere Herausforderung für zukünftige Forschungsarbeiten zu Wirkmechanismen und Effekten der tDCS ergibt sich aus der großen und mit neuen technischen Fortschritten weiter wachsenden Zahl möglicher Behandlungsparameter. Die hiermit einhergehenden hohen methodischen Freiheitsgraden können wie im Fall der im Rahmen der Rehabilitationsleistung untersuchten bifrontalen tDCS Intervention zu einer verfrühten Festlegung auf ein Standardprotokoll führen (Burkhardt, Goerigk, and Padberg 2024). Dieses Risiko traditioneller Entwicklungspfade, in denen wenige Varianten einer Intervention in Phasen durch einzelne klinische Studien laufen, könnte mit sogenannten adaptiven Plattformstudien begegnet werden, die in den letzten Jahren insbesondere in der onkologischen Forschung etabliert wurden (Adaptive Platform Trials Coalition 2019). Adaptive Plattformstudien bieten die Möglichkeit, neue Behandlungsvarianten flexibel in eine etablierte Studieninfrastruktur einzubringen, in der sie zunächst mit einer state-of-the-art Behandlung oder Scheinbehandlung verglichen werden. Durch die Anwendung sequentieller Analysemethoden können vielversprechende Studienarme frühzeitig identifiziert werden und die bisherige Kontrollbedingung ersetzen (siehe Abbildung 6). Ineffektive Arme werden frühzeitig aus der Studie ausgeschlossen. In der Folge werden verbleibende Arme nun gegen die optimierte Kontrollbedingung getestet, die iterativ durch überlegene Varianten ersetzt wird.

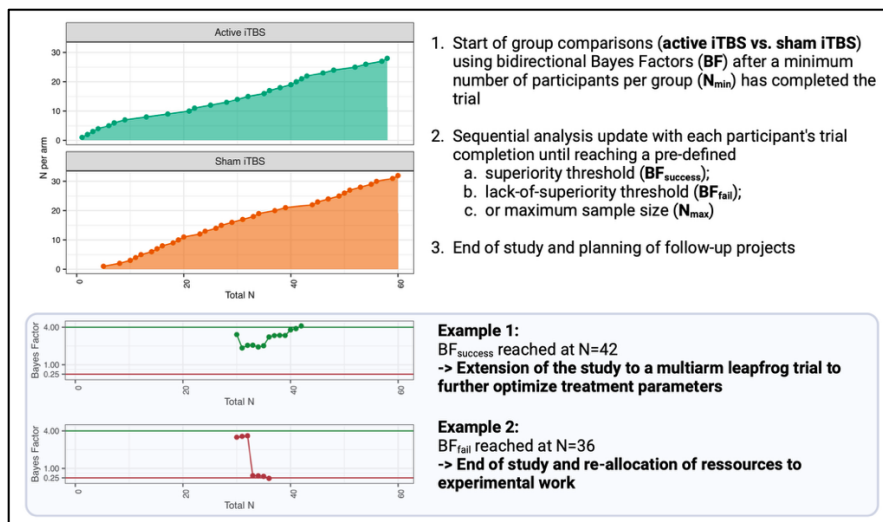


Abbildung 6: Sequentielles Studiendesign. Entnommen aus (Burkhardt, Blackwell et al., 2024).

Eine so schrittweise optimierte Form der Behandlung kann schließlich für konfirmatorische Multicenter-Studien ausgewählt werden. Durch diesen Ansatz sollen falsch-positiv und falsch-negativ Studienergebnisse reduziert, Translationsprozesse beschleunigt und Ressourcen eingespart werden (Blackwell 2024; Gold et al. 2025). Basierend auf den Ergebnissen der Habilitationsleistung wurde inzwischen ein umfassendes Folgeprojekt zur Etablierung eines für translationale Forschung optimierten Studiendesigns zur Entwicklung neuer nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren begonnen, welches durch das FöFoLe+-Programm des Munich Clinician Scientist Programs (MCSP, Reg.-Nr. CS 063) sowie als Teilprojekt des BMBF-geförderten Deutschen Zentrums für psychische Gesundheit (DZPG) gefördert wird. Hierbei kommt in einer aktuell laufenden adaptiven RCT zur rTMS als möglichen Frühintervention zur Behandlung von Patient*innen im Übergangsalter vom Jugendlichen- zum jungen Erwachsenenalter, erstmals ein adaptives Studiendesigns als neue Entwicklungsstrategie für nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren zur Anwendung (Burkhardt, Blackwell, et al. 2024).

5. Literaturverzeichnis

- Adaptive Platform Trials Coalition. 2019. "Adaptive Platform Trials: Definition, Design, Conduct and Reporting Considerations." *Nat. Rev. Drug Discov.* 18 (10): 797–807. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0034-3>.
- Aust, Sabine, Eva-Lotta Brakemeier, Jan Spies, Ana Lucia Herrera-Melendez, Tim Kaiser, Andreas Fallgatter, Christian Plewnia, et al. 2022. "Efficacy of Augmentation of Cognitive Behavioral Therapy With Transcranial Direct Current Stimulation for Depression: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Psychiatry* 79 (6): 528. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0696>.
- Baeken, Chris, and Rudi De Raedt. 2011. "Neurobiological Mechanisms of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Underlying Neurocircuitry in Unipolar Depression." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 13 (1): 139–45. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/cbaeken>.
- Baron, Reuben M., and David A. Kenny. 1986. "The Moderator–Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research: Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations." *Journal of Personality and Social Psychology* 51 (6): 1173–82. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.51.6.1173>.
- Begemann, Marieke J, Bodyl A Brand, Branislava Ćurčić-Blake, André Aleman, and Iris E Sommer. 2020. "Efficacy of Non-Invasive Brain Stimulation on Cognitive Functioning in Brain Disorders: A Meta-Analysis." *Psychol. Med.* 50 (15): 2465–86. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003670>.
- Blackwell, Simon E. 2024. "Using the 'Leapfrog' Design as a Simple Form of Adaptive Platform Trial to Develop, Test, and Implement Treatment Personalization Methods in Routine Practice." *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*, February. <https://doi.org/10.1007/s10488-023-01340-4>.
- Blumberger, Daniel M, Lisa C Tran, Paul B Fitzgerald, Kate E Hoy, and Zafiris J Daskalakis. 2012. "A Randomized Double-Blind Sham-Controlled Study of Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression." *Front. Psychiatry* 3 (August):74. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00074>.
- Blumberger, Daniel M, Fidel Vila-Rodriguez, Kevin E Thorpe, Kfir Feffer, Yoshihiro Noda, Peter Giacobbe, Yuliya Knyahnytska, et al. 2018. "Effectiveness of Theta Burst versus High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Depression (THREE-D): A Randomised Non-Inferiority Trial." *The Lancet* 391 (10131): 1683–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2).
- Boggio, Paulo S, Sergio P Rigonatti, Rafael B Ribeiro, Martin L Myczkowski, Michael A Nitsche, Alvaro Pascual-Leone, and Felipe Fregni. 2008. "A Randomized, Double-Blind Clinical Trial on the Efficacy of Cortical Direct Current Stimulation for the Treatment of Major Depression." *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11 (2): 249–54. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007833>.
- Border, Richard, Emma C Johnson, Luke M Evans, Andrew Smolen, Noah Berley, Patrick F Sullivan, and Matthew C Keller. 2019. "No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples." *Am. J. Psychiatry* 176 (5): 376–87. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>.
- Browning, Michael, Amy C. Bilderbeck, Rebecca Dias, Colin T. Dourish, Jonathan Kingslake, Jürgen Deckert, Guy M. Goodwin, et al. 2021. "The Clinical Effectiveness of Using a Predictive Algorithm to Guide Antidepressant Treatment in Primary Care (PREDiCT): An Open-Label, Randomised Controlled Trial." *Neuropsychopharmacology* 46 (7): 1307–14. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00981-z>.
- Browning, Michael, Jonathan Kingslake, Colin T. Dourish, Guy M. Goodwin, Catherine J Harmer, and Gerard R. Dawson. 2019. "Predicting Treatment Response to Antidepressant Medication Using Early Changes in Emotional Processing." *European Neuropsychopharmacology* 29 (1): 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1102>.
- Brunnauer, Alexander, Gerd Laux, Elisabeth Geiger, Michael Soyka, and Hans-Jürgen Möller. 2006. "Antidepressants and Driving Ability: Results from a Clinical Study." *J. Clin. Psychiatry* 67 (11): 1776–81. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1116>.
- Brunnauer, Alexander, Felix M Segmiller, Sabine Löschner, Valérie Grun, Frank Padberg, and Ulrich Palm. 2018. "The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Psychomotor and Visual Perception Functions Related to Driving Skills." *Front. Behav. Neurosci.* 12 (January):16. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00016>.
- Brunoni, Andre R., Adriano H. Moffa, Bernardo Sampaio-Junior, Lucas Borriane, Marina L. Moreno, Raquel A. Fernandes, Beatriz P. Veronezi, et al. 2017. "Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression." *New England Journal of Medicine* 376 (26): 2523–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>.

- Brunoni, Andre R., Leandro Valiengo, Alessandra Baccaro, Tamires A. Zanão, Janaina F. de Oliveira, Alessandra Goulart, Paulo S. Boggio, Paulo A. Lotufo, Isabela M. Benseñor, and Felipe Fregni. 2013. "The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial." *JAMA Psychiatry* 70 (4): 383. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>.
- Burkhardt, Gerrit, Kristina Adorjan, Joseph Kambeitz, Lana Kambeitz-Illankovic, Peter Falkai, Florian Eyer, Gabi Koller, Oliver Pogarell, Nikolaos Koutsouleris, and Dominic B. Dwyer. 2020. "A Machine Learning Approach to Risk Assessment for Alcohol Withdrawal Syndrome." *European Neuropsychopharmacology* 35 (June):61–70. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.016>.
- Burkhardt, Gerrit, Simon E. Blackwell, Miaoxi Chen, Lisa Feldmann, Jonas Björklund, Esther Dechantsreiter, Lucia Bulubas, et al. 2024. "Intermittent Theta Burst Stimulation in Adolescents and Young Adults with Depressive Disorders: Protocol of a Randomized, Sham-Controlled Study with a Sequential Bayesian Design for Adaptive Trials." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, October. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01926-5>.
- Burkhardt, Gerrit, Stephan Goerigk, Lucia Bulubas, Esther Dechantsreiter, Daniel Keeser, Ulrike Kumpf, Aldo Soldini, et al. 2023. "Adverse Childhood Experiences and Clinical Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Major Depressive Disorder: Results from the DepressionDC Trial" 330 (December):115577–115577. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115577>.
- Burkhardt, Gerrit, Stephan Goerigk, Lucia Bulubas, Esther Dechantsreiter, Daniel Keeser, Ulrike Vogelmann, Katharina von Wartensleben, et al. 2024. "Cross-Trial Prediction of Treatment Response to Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Major Depressive Disorder." *medRxiv*, January, 2024.09.29.24314556. <https://doi.org/10.1101/2024.09.29.24314556>.
- Burkhardt, Gerrit, Stephan Goerigk, Esther Dechantsreiter, Lucia Bulubas, Aldo Soldini, Peter Zwanzger, Julia Diemer, Frank Padberg, Alexander Brunnauer, and Ulrike Kumpf. 2023. "Driving-Related Cognitive Skills during Antidepressant Transcranial Direct Current Stimulation: Results in a Subsample from the DepressionDC Trial." *Front. Psychiatry* 14 (December):1255415. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1255415>.
- Burkhardt, Gerrit, Stephan Goerigk, and Frank Padberg. 2024. "How Effective Is Transcranial Direct Current Stimulation? – Authors' Reply." *The Lancet* 403 (10445): 2689–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00635-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00635-4).
- Burkhardt, Gerrit, Ulrike Kumpf, Alexander Crispin, Stephan Goerigk, Elisabeth Andre, Christian Plewnia, Bettina Brendel, et al. 2023. "Transcranial Direct Current Stimulation as an Additional Treatment to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Adults with Major Depressive Disorder in Germany (DepressionDC): A Triple-Blind, Randomised, Sham-Controlled, Multicentre Trial." *Lancet*. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00640-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00640-2/fulltext).
- Cearns, Micah, Tim Hahn, and Bernhard T. Baune. 2019. "Recommendations and Future Directions for Supervised Machine Learning in Psychiatry." *Translational Psychiatry* 9 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0607-2>.
- Chekroud, Adam M., Matt Hawrilenko, Hieronimus Loho, Julia Bondar, Ralitz Gueorguieva, Alkomiet Hasan, Joseph Kambeitz, et al. 2024. "Illusory Generalizability of Clinical Prediction Models." *Science* 383 (6679): 164–67. <https://doi.org/10.1126/science.adg8538>.
- Cipriani, Andrea, Toshi A. Furukawa, Georgia Salanti, Anna Chaimani, Lauren Z. Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, et al. 2018. "Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *The Lancet* 391 (10128): 1357–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).
- Cohen, Zachary D., and Robert J. DeRubeis. 2018. "Treatment Selection in Depression." *Annual Review of Clinical Psychology* 14 (May):209–36. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084746>.
- Collins, Francis S., and Harold Varmus. 2015. "A New Initiative on Precision Medicine." *New England Journal of Medicine* 372 (9): 793–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>.
- Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm, and H. Kapp. 1962. "Influence of Transcortical D-c Currents on Cortical Neuronal Activity." *Experimental Neurology* 5 (June):436–52. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(62\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(62)90056-0).
- Cuijpers, Pim, Clara Miguel, Mathias Harrer, Constantin Yves Plessen, Marketa Ciharova, David Ebert, and Eirini Karyotaki. 2023. "Cognitive Behavior Therapy vs. Control Conditions, Other Psychotherapies, Pharmacotherapies and Combined Treatment for Depression: A Comprehensive Meta-Analysis Including 409 Trials with 52,702 Patients." *World Psychiatry* 22 (1): 105–15. <https://doi.org/10.1002/wps.21069>.

- “DiGA-Report II: Wo stehen die Apps auf Rezept? | Die Techniker - Presse & Politik.” 2024. Die Techniker. April 25, 2024. <https://www.tk.de/presse/themen/digitale-gesundheit/digitaler-fortschritt/diga-report-2-2024-2125138>.
- Dong, Mark Sen, Jaroslav Rokicki, Dominic Dwyer, Sergi Papiol, Fabian Streit, Marcella Rietschel, Thomas Wobrock, et al. 2024. “Multimodal Workflows Optimally Predict Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Schizophrenia: A Multisite Machine Learning Analysis.” *Transl. Psychiatry* 14 (1): 196. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02903-1>.
- Fregni, Felipe, Paulo S Boggio, Michael A Nitsche, Sergio P Rigonatti, and Alvaro Pascual-Leone. 2006. “Cognitive Effects of Repeated Sessions of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Depression.” *Depress. Anxiety* 23 (8): 482–84. <https://doi.org/10.1002/da.20201>.
- Fried, Eiko I., and Randolph M. Nesse. 2015. “Depression Is Not a Consistent Syndrome: An Investigation of Unique Symptom Patterns in the STAR*D Study.” *Journal of Affective Disorders* 172 (February):96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.010>.
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. 2022. “Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.” *The Lancet Psychiatry* 9 (2): 137–50. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).
- Goerigk, Stephan, Moritz Elsaesser, Matthias A. Reinhard, Levente Kriston, Martin Härter, Martin Hautzinger, Jan Philipp Klein, James P. McCullough, Elisabeth Schramm, and Frank Padberg. 2024. “Childhood Trauma Questionnaire-Based Child Maltreatment Profiles to Predict Efficacy of the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy versus Non-Specific Psychotherapy in Adults with Early-Onset Chronic Depression: Cluster Analysis of Data from a Randomised Controlled Trial.” *The Lancet Psychiatry* 11 (9): 709–19. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00209-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00209-8).
- Goerigk, Stephan, Matthias Reinhard, Barbara B. Barton, Gerrit Burkhardt, Thomas Ehling, Katja Bertsch, Benedikt L. Amann, et al. 2023. “Transdiagnostic Analysis of Adverse Childhood Experiences and Their Association with Psychopathology - a TRANS-D Conform Study” 329 (November):115545–115545. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115545>.
- Gold, Stefan M., Fanni-Laura Mäntylä, Kim Donoghue, Jelena Brasanac, Michaela Maria Freitag, Franz König, Martin Posch, et al. 2025. “Transforming the Evidence Landscape in Mental Health with Platform Trials.” *Nature Mental Health* 3 (3): 276–85. <https://doi.org/10.1038/s44220-025-00391-w>.
- Gräcmann, N, and M Albrecht. 2022. “Begutachtungsleitlinien Zur Kraftfahreignung. Stand: 01.06.2022.” *Berichte Der Bundesanstalt Für Straßenwesen. Unterreihe Mensch Und Sicherheit*, no. 115 (June). <https://trid.trb.org/view/1988022>.
- Healy, David, Audrey Bahrick, Maarten Bak, Angelo Barbato, Rocco Salvatore Calabrò, Barbara M Chubak, Fiammetta Cosci, et al. 2022. “Diagnostic Criteria for Enduring Sexual Dysfunction after Treatment with Antidepressants, Finasteride and Isotretinoin.” *Int. J. Risk Saf. Med.* 33 (1): 65–76. <https://doi.org/10.3233/JRS-210023>.
- Henssler, Jonathan, Yannick Schmidt, Urszula Schmidt, Guido Schwarzer, Tom Bschor, and Christopher Baethge. 2024. “Incidence of Antidepressant Discontinuation Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *The Lancet Psychiatry*, June, S2215036624001330. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00133-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00133-0).
- Hieronymus, Fredrik, Alexander Lisinski, Staffan Nilsson, and Elias Eriksson. 2019. “Influence of Baseline Severity on the Effects of SSRIs in Depression: An Item-Based, Patient-Level Post-Hoc Analysis.” *The Lancet Psychiatry* 6 (9): 745–52. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30216-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30216-0).
- Hyde, Joshua, Hannah Carr, Nicholas Kelley, Rose Seneviratne, Claire Reed, Valeria Parlatini, Matthew Garner, et al. 2022. “Efficacy of Neurostimulation across Mental Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of 208 Randomized Controlled Trials.” *Mol. Psychiatry*, April. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8>.
- Hyman, Steven E. 2012. “Revolution Stalled.” *Science Translational Medicine* 4 (155): 155cm11-155cm11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003142>.
- Institute of Health Metrics and Evaluation. 2022. “Global Health Data Exchange (GHDx).” <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>.
- James Lind Alliance. 2016. “Depression Top 10.” 2016. <https://www.jla.nihr.ac.uk/priority-setting-partnerships/depression#tab-26801>.

- Kaiser, Roselinde H., Jessica R. Andrews-Hanna, Tor D. Wager, and Diego A. Pizzagalli. 2015. "Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity." *JAMA Psychiatry* 72 (6): 603–11. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>.
- Kalman, Janos, Gerrit Burkhardt, Kristina Adorjan, Barbara B. Barton, Sylvia De Jonge, D. Eser-Valeri, Christine M. Falter-Wagner, et al. 2022. "Biobanking in Everyday Clinical Practice in Psychiatry—The Munich Mental Health Biobank." *Frontiers in Psychiatry* 13 (July). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.934640>.
- Kalman, Janos, Gerrit Burkhardt, Jerzy Samochowiec, Christian Gebhard, Geert Dom, Miriam John, Ozge Kilic, et al. 2023. "Digitalising Mental Health Care: Practical Recommendations from the European Psychiatric Association." *Eur. Psychiatry* 67 (1): e4. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2466>.
- Kambeitz, Joseph, Stephan Goerigk, Wagner Gattaz, Peter Falkai, Isabela M Benseñor, Paulo A Lotufo, Markus Bühner, Nikolaos Koutsouleris, Frank Padberg, and Andre R Brunoni. 2020. "Clinical Patterns Differentially Predict Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Escitalopram in Major Depression: A Machine Learning Analysis of the ELECT-TDCS Study." *Journal of Affective Disorders* 265 (March):460–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.118>.
- Keeser, Daniel, Thomas Meindl, Julie Bor, Ulrich Palm, Oliver Pogarell, Christoph Mulert, Jerome Brunelin, Hans-Jürgen Möller, Maximilian Reiser, and Frank Padberg. 2011. "Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (43): 15284–93. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011>.
- Kirsch, Irving, Brett J Deacon, Tania B Huedo-Medina, Alan Scoboria, Thomas J Moore, and Blair T Johnson. 2008. "Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration." *PLoS Medicine* 5 (2): e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>.
- Kumpf, U, M Stadler, C Plewnia, M Bajbouj, B Langguth, P Zwanzger, C Normann, et al. 2021. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Major Depression - Interim Analysis of Cloud Supervised Technical Data from the DepressionDC Trial." *Brain Stimul.* 14 (5): 1234–37. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.08.005>.
- Kumpf, Ulrike, Ulrich Palm, Julia Eder, Harry Ezim, Matthias Stadler, Gerrit Burkhardt, Esther Dechantsreiter, and Frank Padberg. 2023. "TDCS at Home for Depressive Disorders: An Updated Systematic Review and Lessons Learned from a Prematurely Terminated Randomized Controlled Pilot Study." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, May. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01620-y>.
- Kuo, Hsiao-I, Walter Paulus, Giorgi Batsikadze, Asif Jamil, Min-Fang Kuo, and Michael A Nitsche. 2016. "Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity." *Neuropsychopharmacology* 41 (5): 1223–30. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.270>.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, Andrea Antal, Samar S Ayache, David H Benninger, Jérôme Brunelin, Filippo Cogiamanian, Maria Cotelli, et al. 2017. "Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)." *Clin. Neurophysiol.* 128 (1): 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>.
- Levkovitz, Yechiel, Moshe Isserles, Frank Padberg, Sarah H. Lisanby, Alexander Bystritsky, Guohua Xia, Aron Tendler, et al. 2015. "Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial." *World Psychiatry* 14 (1): 64–73. <https://doi.org/10.1002/wps.20199>.
- Liebherr, Magnus, Stephanie Antons, Stephan Schweig, Niko Maas, Dieter Schramm, and Matthias Brand. 2019. "Driving Performance and Specific Attentional Domains." *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives* 3 (December):100077. <https://doi.org/10.1016/j.trip.2019.100077>.
- Linden, Michael, and Marie-Luise Schermuly-Haupt. 2014. "Definition, Assessment and Rate of Psychotherapy Side Effects." *World Psychiatry* 13 (3): 306–9. <https://doi.org/10.1002/wps.20153>.
- Loo, Colleen K, Mustafa M Husain, William M McDonald, Scott Aaronson, John P O'Reardon, Angelo Alonzo, Cynthia Shannon Weickert, et al. 2018. "International Randomized-Controlled Trial of Transcranial Direct Current Stimulation in Depression." *Brain Stimul.* 11 (1): 125–33. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.011>.
- Meehan, Alan J, Stephanie J Lewis, Seena Fazel, Paolo Fusar-Poli, Ewout W Steyerberg, Daniel Stahl, and Andrea Danese. 2022. "Clinical Prediction Models in Psychiatry: A Systematic Review of Two Decades of Progress and Challenges." *Mol. Psychiatry* 27 (6): 2700–2708. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01528-4>.
- Moffa, Adriano H, Donel Martin, Angelo Alonzo, Djamila Bennabi, Daniel M Blumberger, Isabela M Benseñor, Zafiris Daskalakis, et al. 2020. "Efficacy and Acceptability of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Major Depressive Disorder: An Individual Patient Data Meta-Analysis." *Prog.*

- Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 99 (April):109836.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109836>.
- Monroe, Scott M., and Kate L. Harkness. 2022. "Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters." *Annual Review of Clinical Psychology* 18 (1): annurev-clinpsy-072220-021440.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440>.
- Monte-Silva, Katia, Min-Fang Kuo, Silvia Hesselthaler, Shane Fresnoza, David Liebetanz, Walter Paulus, and Michael A. Nitsche. 2013. "Induction of Late LTP-like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation." *Brain Stimulation* 6 (3): 424–32.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>.
- Nemeroff, Charles B, Christine M Heim, Michael E Thase, Daniel N Klein, A John Rush, Alan F Schatzberg, Philip T Ninan, et al. 2003. "Differential Responses to Psychotherapy versus Pharmacotherapy in Patients with Chronic Forms of Major Depression and Childhood Trauma." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100 (24): 14293–96. <https://doi.org/10.1073/pnas.2336126100>.
- Nitsche, M A, and W Paulus. 2001. "Sustained Excitability Elevations Induced by Transcranial DC Motor Cortex Stimulation in Humans." *Neurology* 57 (10): 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>.
- Nunez, John-Jose, Teyden T Nguyen, Yihan Zhou, Bo Cao, Raymond T Ng, Jun Chen, Benicio N Frey, et al. 2021. "Replication of Machine Learning Methods to Predict Treatment Outcome with Antidepressant Medications in Patients with Major Depressive Disorder from STAR*D and CAN-BIND-1." *PLoS One* 16 (6): e0253023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253023>.
- NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF. 2022. "Unipolare Depression." *Leitlinien.de*. 2022.
<https://www.leitlinien.de/themen/depression>.
- O'Reardon, John P., H. Brent Solvason, Philip G. Janicak, Shirlene Sampson, Keith E. Isenberg, Ziad Nahas, William M. McDonald, et al. 2007. "Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial." *Biological Psychiatry* 62 (11): 1208–16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>.
- Padberg, Frank, and Gerrit Burkhardt. 2024. "Chapter 1 - Interventional Therapeutics in Psychiatry: Beyond Psychopharmacology and Psychotherapy?" In *Interventional Psychiatry*, edited by Joao Quevedo, André R. Brunoni, and Clement Hamani, 1–15. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18496-3.00001-X>.
- Padberg, Frank, Gerrit Burkhardt, Stephan Goerigk, and Andre R Brunoni. 2022. "Interventional Psychiatry: The Elephants in the Room." *Revista Brasileira de Psiquiatria*, January. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-0044>.
- Palm, Ulrich, Ulrike Kumpf, Nora Behler, Linda Wulf, Beatrice Kirsch, Jana Wörsching, Daniel Keeser, Alkomiet Hasan, and Frank Padberg. 2018. "Home Use, Remotely Supervised, and Remotely Controlled Transcranial Direct Current Stimulation: A Systematic Review of the Available Evidence." *Neuromodulation* 21 (4): 323–33. <https://doi.org/10.1111/ner.12686>.
- Palm, Ulrich, C Schiller, Z Fintescu, M Obermeier, D Keeser, E Reisinger, O Pogarell, M A Nitsche, H-J Möller, and F Padberg. 2012. "Transcranial Direct Current Stimulation in Treatment Resistant Depression: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Brain Stimul.* 5 (3): 242–51.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.005>.
- Paul, G. L. 1967. "Strategy of Outcome Research in Psychotherapy." *Journal of Consulting Psychology* 31 (2): 109–18. <https://doi.org/10.1037/h0024436>.
- Perlman, Kelly, David Benrimoh, Sonia Israel, Colleen Rollins, Eleanor Brown, Jingla-Fri Tunteng, Raymond You, et al. 2019. "A Systematic Meta-Review of Predictors of Antidepressant Treatment Outcome in Major Depressive Disorder." *Journal of Affective Disorders* 243 (January):503–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.067>.
- Philip, Noah S, Brent G Nelson, Flavio Frohlich, Kelvin O Lim, Alik S Widge, and Linda L Carpenter. 2017. "Low-Intensity Transcranial Current Stimulation in Psychiatry." *Am. J. Psychiatry* 174 (7): 628–39.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16090996>.
- Razza, Lais B., Priscila Palumbo, Adriano H. Moffa, Andre F. Carvalho, Marco Solmi, Colleen K. Loo, and Andre Russowsky Brunoni. 2020. "A Systematic Review and Meta-analysis on the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Depressive Episodes." *Depression and Anxiety* 37 (7): 594–608.
<https://doi.org/10.1002/da.23004>.
- Rossi, Simone, Andrea Antal, Sven Bestmann, Marom Bikson, Carmen Brewer, Jürgen Brockmöller, Linda L. Carpenter, et al. 2021. "Safety and Recommendations for TMS Use in Healthy Subjects and Patient Populations, with Updates on Training, Ethical and Regulatory Issues: Expert Guidelines." *Clinical*

- Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 132 (1): 269–306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>.
- Rush, A John, Madhukar H Trivedi, Stephen R Wisniewski, Andrew A Nierenberg, Jonathan W Stewart, Diane Warden, George Niederehe, et al. 2006. “Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report.” *Am. J. Psychiatry*, 13.
- Schmaal, Lianne, Elena Pozzi, Tiffany C. Ho, Laura S. van Velzen, Ilya M. Veer, Nils Opel, Eus J. W. Van Someren, et al. 2020. “ENIGMA MDD: Seven Years of Global Neuroimaging Studies of Major Depression through Worldwide Data Sharing.” *Translational Psychiatry* 10 (1): 172. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0842-6>.
- Soldini, Aldo, Ulrike Vogelmann, Sabine Aust, Stephan Goerigk, Christian Plewnia, Andreas Fallgatter, Claus Normann, et al. 2024. “Neurocognitive Function as Outcome and Predictor for Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation in Major Depressive Disorder: An Analysis from the DepressionDC Trial.” *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, February. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01759-2>.
- Stagg, Charlotte J., Andrea Antal, and Michael A. Nitsche. 2018. “Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation.” *The Journal of ECT* 34 (3): 144. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510>.
- Struck, Nele, Axel Krug, Dilara Yuksel, Frederike Stein, Simon Schmitt, Tina Meller, Katharina Brosch, et al. 2020. “Childhood Maltreatment and Adult Mental Disorders – the Prevalence of Different Types of Maltreatment and Associations with Age of Onset and Severity of Symptoms.” *Psychiatry Research* 293 (November):113398. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113398>.
- Thase, Michael E, Edward S Friedman, Melanie M Biggs, Stephen R Wisniewski, Madhukar H Trivedi, James F Luther, Maurizio Fava, et al. 2007. “Cognitive Therapy versus Medication in Augmentation and Switch Strategies as Second-Step Treatments: A STAR*D Report.” *Am. J. Psychiatry* 164 (5): 739–52. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.5.739>.
- Williams, L. M., C. DeBattista, A.-M. Duchemin, A. F. Schatzberg, and C. B. Nemeroff. 2016. “Childhood Trauma Predicts Antidepressant Response in Adults with Major Depression: Data from the Randomized International Study to Predict Optimized Treatment for Depression.” *Translational Psychiatry* 6 (May):e799. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.61>.
- Williams, Leanne M. 2016. “Precision Psychiatry: A Neural Circuit Taxonomy for Depression and Anxiety.” *The Lancet Psychiatry* 3 (5): 472–80. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00579-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00579-9).
- Winter, Nils R, Ramona Leenings, Jan Ernsting, Kelvin Sarink, Lukas Fisch, Daniel Emden, Julian Blanke, et al. 2022. “Quantifying Deviations of Brain Structure and Function in Major Depressive Disorder Across Neuroimaging Modalities.” *JAMA Psychiatry* 79 (9): 879–88. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1780>.
- Wörsching, Jana, Frank Padberg, Konstantin Helbich, Alkomiet Hasan, Lena Koch, Stephan Goerigk, Sophia Stoecklein, Birgit Ertl-Wagner, and Daniel Keeser. 2017. “Test-Retest Reliability of Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effects on Functional MRI Connectivity in Healthy Subjects.” *NeuroImage* 155 (July):187–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.052>.

6. Anhang

6.1. Lebenslauf

In der elektronischen Version wurde auf den Lebenslauf verzichtet.

6.2. Publikationsverzeichnis

Erst- und Letztautorenschaften (Originalarbeiten)

1. Vogelmann, U., Stadler, M., Soldini, A., Chang, K.-Y., Chen, M., Bulubas, L., Dechantsreiter, E., Plewnia, C., Fallgatter, A., Langguth, B., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Kamp, D., Bajbouj, M., Hunold, A., Schramm, S., Priller, J., Palm, U., Charvet, L., Keeser, D., **Burkhardt, G.***, Padberg, F.* A comparative analysis of technical data: at-home vs. in-clinic application of transcranial direct current stimulation in depression. *Brain Stimulation* (2025). DOI: 10.1016/j.brs.2025.05.103. (*shared last authors; *IF* 2023: 7.6)
2. **Burkhardt, G.**, Blackwell, S.E., Chen, M., Feldmann, L., Björklund, J., Dechantsreiter, E., Bulubas, L., Goerigk, S., Keeser, D., Falkai, P., Greimel, E., Bechmann, P., Schulte-Körne, G., Hasan, A., Strube, W., Padberg, F. Intermittent theta burst stimulation in adolescents and young adults with depressive disorders: protocol of a randomized, sham-controlled study with a sequential Bayesian design for adaptive trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2024). DOI: 10.1007/s00406-024-01926-5. (*IF* 2023: 3.5)
3. Soldini, A., Vogelmann, U., Aust, S., Goerigk, S., Plewnia, C., Fallgatter, A., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Vural, G., Bajbouj, M., Padberg, F., **Burkhardt, G.** Neurocognitive function as outcome and predictor for prefrontal transcranial direct current stimulation in major depressive disorder: an analysis from the DepressionDC trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2024). DOI: 10.1007/s00406-024-01759-2. (*IF* 2023: 3.5)
4. **Burkhardt, G.**, Goerigk, S., Dechantsreiter, E., Bulubas, L., Soldini, A., Zwanzger, P., Diemer, J., Padberg, F., Brunbauer, A., Kumpf, U. Driving-related cognitive skills during antidepressant transcranial direct current stimulation (tDCS): results in a subsample from the DepressionDC trial. *Frontiers in Psychiatry* (2023). DOI: 10.3389/fpsy.2023.1255415. (*IF* 2023: 3.2)
5. **Burkhardt, G.**, Goerigk, S., Bulubas, L., Dechantsreiter, E., Keeser, D., Kumpf, U., Soldini, A., Wolf, J., Amann, B.L., Plewnia, C., Fallgatter, A., Langguth, B., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Kamp, D., Bajbouj, M., Falkai, P., Brunoni, A.R., Bertsch, K., Jobst, A., Reinhard, M.A., Padberg, F. Adverse childhood experiences and clinical effects of transcranial direct current stimulation in major depressive disorder: Results from the DepressionDC trial. *Psychiatry Research* (2023). DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115577. (*IF* 2023: 4.2)
6. **Burkhardt, G.**, Kumpf, U., Crispin, A., Goerigk, S., Andre, E., Plewnia, C., Brendel, B., Fallgatter, A., Langguth, B., Abdelnaim, M., Hebel, T., Normann, C., Frase, L., Zwanzger, P., Diemer, J., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Kamp, D., Bajbouj, M., Behler, N., Wilkening, A., Nenov-Matt, T., Dechantsreiter, E., Keeser, D., Bulubas, L., Palm, U., Blankenstein, C., Mansmann, U., Falkai, P., Brunoni, A.R., Hasan, A., Padberg, F. Transcranial direct current stimulation as an additional treatment to selective serotonin reuptake inhibitors in adults with major depressive disorder in Germany (DepressionDC): a triple-blind, randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* (2023). DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00640-2. (*IF* 2023: 98.4)
7. Reinhard, M.A.*, **Burkhardt, G.***, Grosse-Wentrup, F., Eser-Valerie, D., Mumm, F.H.A., Barnikol-Oettler, B., Bausewein, C., von Bergwelt-Baildon, M., Klein, M., Falkai, P., Jauch, K.-W., Adorjan, K., Padberg, F., Hoch, E. Psychosoziale Unterstützung während der COVID-19-Pandemie: interdisziplinäres Versorgungskonzept an einem Universitätsklinikum. *Nervenarzt* (2021). DOI: 10.1007/s00115-020-01014-8. (*IF* 2021: 1.3; *contributions: conceptualization, methodology, formal analysis, visualization, writing – first draft, writing – review & editing; *shared first authorship*)
8. **Burkhardt, G.***, Adorjan, K.*, Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Falkai, P., Eyer, F., Koller, G., Pogarell, O., Koutsouleris, N., Dwyer, D.B. A machine learning approach to risk assessment for alcohol withdrawal syndrome. *European Neuropsychopharmacology* (2020). DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.016. (*shared first authors; *IF* 2020: 4.6)

Ko-Autorenschaften (Originalarbeiten)

9. Wolf, J., Goerigk, S., Midderhoff, F., **Burkhardt, G.**, Bühner, M., Köhler, S., Falkai, P., Jobst, A., Padberg, F., Reinhard, M.A. Temporal interaction of suicidal ideations and behaviors with loneliness in persistent depressive disorder – a feasibility study using ecological momentary assessment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2024). DOI: 10.1007/s00406-024-01931-8. (*IF* 2023: 3.5; *contributions: writing – review & editing*)
10. Wolf, J., Reinhard, M.A., Goerigk, S., Barton, B.B., **Burkhardt, G.**, Tang, J., Eder, J., Amann, B.L., Bertsch, K., Jobst, A., Musil, R., Padberg, F. Suicidal behaviors and adverse childhood experiences: A cross-diagnostic study in persistent depressive disorder and borderline personality disorder. *Psychiatry Research* (2023). DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115562. (*IF* 2023: 4.2; *contributions: writing – review & editing*)
11. Goerigk, S., Reinhard, M.A., Barton, B.B., **Burkhardt, G.**, Ehrling, T., Bertsch, K., Amann, B.L., Sarubin, N., Seidl, E., Falkai,

- P., Musil, R., Jobst, A., Padberg, F. Transdiagnostic analysis of adverse childhood experiences and their association with psychopathology - A TRANS-D conform study. *Psychiatry Research* (2023). DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115545. (IF 2023: 4.2; contributions: writing – review & editing)
12. Kumpf, U., Soldini, A., **Burkhardt, G.**, Bulubas, L., Dechantsreiter, E., Eder, J., Padberg, F., Palm, U. Association between Mood and Sensation Seeking Following rTMS. *Brain Sciences* (2023). DOI: 10.3390/brainsci13091265. (IF 2023: 2.7; contributions: data curation)
 13. Kumpf, U., Palm, U., Eder, J., Ezim, H., Stadler, M., **Burkhardt, G.**, Dechantsreiter, E., Padberg, F. TDCS at home for depressive disorders: an updated systematic review and lessons learned from a prematurely terminated randomized controlled pilot study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (2023). DOI: 10.1007/s00406-023-01620-y. (IF 2023: 3.5; contributions: conceptualization, investigation, writing – review & editing)
 14. Kumpf, U., Ezim, H., Stadler, M., **Burkhardt, G.**, Palm, U., Dechantsreiter, E., Padberg, F. Transcranial direct current stimulation as treatment for major depression in a home treatment setting (HomeDC trial): study protocol and methodology of a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pilot and Feasibility Studies* (2023). DOI: 10.1186/s40814-023-01423-x. (IF 2023: 0.6; contributions: conceptualization, writing – review & editing)
 15. Glocker, C., Grohmann, R., **Burkhardt, G.**, Seifert, J., Bleich, S., Held, T., Toto, S., Stübner, S., Schüle, C. Antipsychotic drug-induced neutropenia: results from the AMSP drug surveillance program between 1993 and 2016. *Journal of Neural Transmission* (2023). DOI: 10.1007/s00702-023-02589-7. (IF 2023: 3.2; contributions: methodology, formal analysis, data curation, writing – review & editing)
 16. Dechantsreiter, E., Padberg, F., Morash, A., Kumpf, U., Nguyen, A., Menestrina, Z., Windel, F., **Burkhardt, G.**, Goerigk, S., Morishita, T., Soldini, A., Ahissar, S., Cohen, T., Pasqualotto, A., Rubene, L., Konosonoka, L., Keeser, D., Zill, P., Assi, R., Gardier, R., Viñals, R., Thiran, J.-P., Segman, R., Benjamini, Y., Bonne, O., Hummel, F.C., Bavelier, D., Rancans, E., Nahum, M. Examining the synergistic effects of a cognitive control video game and a home-based, self-administered non-invasive brain stimulation on alleviating depression: the DiSCoVeR trial protocol. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (2022). DOI: 10.1007/s00406-022-01464-y. (IF 2022: 4.7; contributions: conceptualization, writing – review & editing)
 17. Kalman, J.L., **Burkhardt, G.**, Adorjan, K., Barton, B.B., De Jonge, S., Eser-Valeri, D., Falter-Wagner, C.M., Heilbronner, U., Jobst, A., Keeser, D., Koenig, C., Koller, G., Koutsouleris, N., Kurz, C., Landgraf, D., Merz, K., Musil, R., Nelson, A.M., Padberg, F., Papiol, S., Pogarell, O., Pernecky, R., Raabe, F., Reinhard, M.A., Richter, A., Rüther, T., Simon, M.S., Schmitt, A., Slapakova, L., Scheel, N., Schüle, C., Wagner, E., Wichert, S.P., Zill, P., Falkai, P., Schulze, T.G., Schulte, E.C. Biobanking in everyday clinical practice in psychiatry—The Munich Mental Health Biobank. *Frontiers in Psychiatry* (2022). DOI: 10.3389/fpsy.2022.934640. (IF 2022: 4.5; contributions: methodology, formal analysis, investigation, data curation, visualization, writing – original draft, writing – review & editing)
 18. Aust, S., Brakemeier, E.-L., Spies, J., Herrera-Melendez, A.L., Kaiser, T., Fallgatter, A., Plewnia, C., Mayer, S.V., Dechantsreiter, E., **Burkhardt, G.**, Strauß, M., Mauche, N., Normann, C., Frase, L., Deuschle, M., Böhlinger, A., Padberg, F., Bajbouj, M. Efficacy of Augmentation of Cognitive Behavioral Therapy With Transcranial Direct Current Stimulation for Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* (2022). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0696. (IF 2022: 25.8; contributions: acquisition, analysis, interpretation of data, critical revision of the manuscript, administrative support)

Ko-Autorenschaften (Reviews)

19. Kalman, J.L., **Burkhardt, G.**, Samochowiec, J., Gebhard, C., Dom, G., John, M., Kilic, O., Kurimay, T., Lien, L., Schouler-Ocak, M., Palao Vidal, D., Wiser, J., Gaebel, W., Volpe, U., Falkai, P. Digitalising mental health care: practical recommendations from the European Psychiatric Association. *European Psychiatry* (2023). DOI: 10.1192/j.eurpsy.2023.2466. (IF 2023: 7.8; contributions: conceptualization, methodology, writing – original draft, writing – review & editing; corresponding author)
20. Padberg, F., Bulubas, L., Mizutani-Tiebel, Y., **Burkhardt, G.**, Kranz, G.S., Koutsouleris, N., Kambeitz, J., Hasan, A., Takahashi, S., Keeser, D., Goerigk, S., Brunoni, A.R. The intervention, the patient and the illness - Personalizing non-invasive brain stimulation in psychiatry. *Experimental Neurology* (2021). DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113713. (IF 2021: 5.6; contributions: writing – review & editing)

Andere (Buchkapitel/Kommentare)

21. Padberg F., **Burkhardt G.** Interventional therapeutics in psychiatry: Beyond psychopharmacology and psychotherapy? In J. Quevedo, A.R. Brunoni & C. Hamani (Hrsg.), *Interventional Psychiatry: Road to Novel Therapeutics*. Academic Press,

- Cambridge, Massachusetts, United States (2024). DOI: 10.1016/C2022-0-00231-2.
22. **Burkhardt G.**, Goerigk S, Padberg F. Mood Disorders: Predictors of tDCS Response. In A.R. Brunoni, M.A. Nitsche, C.K. Loo (Hrsg.), *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders*. Springer, Cham, Switzerland (2022). DOI: 10.1007/978-3-319-33967-2.
 23. **Burkhardt G.**, Goerigk S., Padberg F. How effective is transcranial direct current stimulation for major depressive disorder? Authors' reply. *Lancet* (2024). DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00635-4.
 24. Padberg F., **Burkhardt G.**, Goerigk S., Brunoni A.R. Interventional Psychiatry: The Elephants in the Room. *Brazilian Journal of Psychiatry* (2022). DOI: 10.47626/1516-4446-2022-0044. (contributions: writing – review & editing)

6.3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Mentor Prof. Dr. Frank Padberg, der mich über viele Jahre hinweg mit Vertrauen, fachlicher Expertise und einem kritischen wie stets wohlwollenden Blick begleitet hat. Seine kontinuierliche Förderung und Offenheit für neue Ideen haben meine wissenschaftliche Entwicklung maßgeblich geprägt.

Lieber Frank, ich freue mich auf viele weitere gemeinsame Projekte in den kommenden Jahren!

Ebenso danke ich Prof. Dr. Peter Falkai, der mich von meinem ersten Tag in der Nußbaumstraße an dazu motiviert hat, einen Weg zwischen Klinik und Forschung zu gehen. Für seine stetige Unterstützung, sein ehrliches Feedback und die hervorragenden Rahmenbedingungen bin ich sehr dankbar.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Jan Remi, der sich als Teil meines Fachmentorats zur Verfügung gestellt hat.

Ein besonderer Dank geht an alle aktuellen und ehemaligen Brain Stimulators an der LMU – insbesondere Esther Dechantsreiter, Lucia Bulubas, Daniel Keeser und Ulrike Vogelmann – für die kollegiale und engagierte Zusammenarbeit, viele inspirierende Gespräche und einen abwechslungsreichen Forschungsalltag.

Ebenso danke ich allen Kooperationspartner:innen sowie den Studienteilnehmer:innen, ohne deren Mitwirkung diese Forschung nicht möglich gewesen wäre.

Mein größter Dank gilt meiner Familie – meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinen Freunden – und dir, liebe Sue. Ohne eure Geduld, Unterstützung und Ermutigung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

6.4. Übersicht und Anhang der relevanten Publikationen als Erst- oder Letztautor

Nachfolgend sind die habilitationsrelevanten Publikationen in chronologischer Reihenfolge aufgeführt:

- Vogelmann, U., (...), **Burkhardt, G.***, Padberg, F.* A comparative analysis of technical data: at-home vs. in-clinic application of transcranial direct current stimulation in depression. Brain Stimulation (2025). DOI: 10.1016/j.brs.2025.05.103. (*shared last author; IF 2023: 7.6)
- Soldini, A., (...), **Burkhardt G.** Neurocognitive function as outcome and predictor for prefrontal transcranial direct current stimulation in major depressive disorder: an analysis from the DepressionDC trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2024). DOI: 10.1007/s00406-024-01759-2. (last author; IF 2023: 3.5)
- **Burkhardt G.**, et al. Driving-related cognitive skills during antidepressant transcranial direct current stimulation (tDCS): results in a subsample from the DepressionDC trial. Frontiers in Psychiatry (2023). DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1255415. (IF 2023: 3.2)
- **Burkhardt G.**, et al. Adverse childhood experiences and clinical effects of transcranial direct current stimulation in major depressive disorder: Results from the DepressionDC trial. Psychiatry Research (2023). DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115577. (IF 2023: 4.2)
- **Burkhardt G.**, et al. Transcranial direct current stimulation as an additional treatment to selective serotonin reuptake inhibitors in adults with major depressive disorder in Germany (DepressionDC): a triple-blind, randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet (2023). DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00640-2. (IF 2023: 98.4)
- **Burkhardt G.***, Adorjan, K.*, et al. A machine learning approach to risk assessment for alcohol withdrawal syndrome. European Neuropsychopharmacology (2020). DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.016. (*shared first author; IF 2020: 4.6)