

Neue Hirnstimulationsverfahren in der Psychiatrie

Die tDCS zur Behandlung der Depression

U. Palm^{1*}; A. Hasan¹; D. Keeser^{1,2*}; T. Bunse¹; F. Padberg^{1*}

¹Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Ludwig-Maximilians-Universität, München;

²Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter

Nicht invasive Hirnstimulation, tDCS, Depression

Keywords

Non-invasive brain stimulation, tDCS, major depressive disorder

Zusammenfassung

Ziel: Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) wird in der Behandlung von Depressionen seit einigen Jahren intensiv erforscht. Es soll untersucht werden, welche Schlüsse die Studienlage über den klinischen Einsatz der tDCS in der Behandlung der Depression zulässt. **Material und Methoden:** Randomisierte placebokontrollierte klinische Studien, offene Studien, Fallberichte und Übersichtsarbeiten, sämtlich aus der englischsprachigen Fachliteratur, wurden in einer systematischen und umfangreichen Literaturrecherche ausgewertet. Die Übersichtsarbeiten wurden hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz gewertet. **Ergebnisse:** Die Datenlage präsentiert sich uneinheitlich aufgrund des heterogenen Patientenkollektivs und der teilweise hohen Therapieresistenz in einigen Studien, die eine allgemeine Aussage über die Wirksamkeit der tDCS bei Depressionen nicht zuverlässig ermöglichen. **Schlussfolgerung:** Die tDCS gilt als sicher und mit nur geringen Nebenwirkungen behaftet. Die Wirksamkeit der tDCS sinkt mit steigender Therapieresistenz. Psychotrope Medikamente können ihre Wirkung abschwächen oder verstärken. Eine Stimulation mit 2 mA Stromstärke über 20 Minuten Dauer pro Tag über einen begrenzten Zeitraum kann als sicher gelten.

Summary

Objective: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been investigated for the treatment of major depressive disorders in recent years. Here, we review the implications of current research for the clinical use of tDCS in the treatment of major depressive disorder. **Materials and methods:** Randomized, placebo-controlled clinical trials, open-label trials, case reports and review articles from English-spoken journals were examined in an extensive and systematic literature search. The review articles were evaluated with regard to their clinical relevance. **Results:** Data of the review articles is inconsistent due to the heterogeneous patient samples and the partially high treatment resistance in some studies. A general statement about the efficacy of tDCS as a therapeutic tool in major depression seems not possible yet. **Conclusions:** tDCS is considered as a safe therapeutic option and is associated with only minor side effects. The effectiveness of tDCS decreases with resistance to treatment. Psychotropic drugs may attenuate or amplify its effects. The use of 2 mA current strength over 20 minutes per day over a short time span can be considered as safe.

Korrespondenzadresse

Dr. Ulrich Palm
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstr. 7, 80336 München
Tel. 089/51605511, Fax 089/51603930
ulrich.palm@med.uni-muenchen.de

New brain stimulation methods in psychiatry: tDCS for the treatment of depression

Nervenheilkunde 2013; 32: 866–876
eingegangen am: 29. Mai 2013,
angenommen am: 27. Juni 2013

* in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie (DGHP) e. V., www.dghp-online.de

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: transcranial direct current stimulation, tDCS) ist eine nicht invasive Methode der Hirnstimulation, bei der ein Gleichstrom geringer Stärke über an den Kopf angelegte Schwammelektroden appliziert wird. Ausgehend von der im Jahr 1964 erstmals von Bindman et al. (1) beschriebenen Beobachtung, dass Gleichstrom je nach Polarität die Spontanaktivität in kortikalen Neuronen von Ratten moduliert, folgten in den 1960er- und 1970er-Jahren eine Reihe von Studien zur Anwendung der Gleichstromstimulation im Tierexperiment und am Menschen. Dieser Ansatz wurde jedoch nicht weiterverfolgt bis Nitsche und Paulus Anfang des letzten Jahrzehnts die tDCS wiederentdeckten und in Untersuchungen am Motorkortex die differenzielle Wirkung der anodalen und kathodalen tDCS auf die kortikale Exzitabilität gezeigt werden konnte (2). Im Gegensatz zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS), bei der durch einzelne Magnetimpulse die neuronale Depolarisationsschwelle jeweils überschritten und Aktionspotenziale ausgelöst werden, wird diese Schwelle bei der tDCS durch die niedrigen konstanten und unter-schweligen Stromstärken nicht überschritten und es wird kein Aktionspotenzial ausgelöst. Durch tDCS werden die kortikale Aktivität und Ruhemembranpotenziale durch anodale (= exzitatorische) Stimulation zu einer erniedrigten Depolarisationsschwelle hin verschoben, während kathodale (= inhibitorische) Stimulation die kortikale Erregbarkeit reduziert, das Ruhemembranpotenzial erhöht und die Depolarisationsschwelle in Richtung Hyperpolarisierung verschiebt (tonische Verschiebung der Ruhemembranschwelle) (3). Die Spontanentladungsrate wird also entweder erhöht (fazilitiert, anodal) oder erniedrigt

(inhibiert, kathodal). Die Wirkung kann somit als neuromodulatorisch bezeichnet werden. Je nach Stärke und Dauer der exzitatorischen Stimulation halten die messbaren Nacheffekte bis zu 90 Minuten an. Die Effekte können insbesondere anhand von Amplitudenveränderungen motorisch evozierter Potenziale nachgewiesen werden (4). Dies dient als Nachweis einer Veränderung der Neuroplastizität, also einer aktivitätsvermittelten Änderung der neuronalen Informationsübertragung.

Die Rationale für die Anwendung der tDCS bei depressiven Erkrankungen ergab sich aus den positiven Ergebnissen in Studien mit transkranieller Magnetstimulation an depressiven Patienten und dem Nachweis, dass in der Depression verschiedene kortikale Regionen, vor allem der linke dorsolaterale und ventromediale präfrontale Kortex, die Amygdala und der Hippocampus, funktionelle und zum Teil strukturelle Veränderungen zeigen (5–7). Daneben wurde beschrieben, dass der linke dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) bei depressiven Erkrankungen eine verminderte Aktivität aufweist, während der rechte präfrontale Kortex eine Überaktivität aufweist (Hypofrontalitätshypothese) (8) und dies mit einer Veränderung der emotionalen Beurteilung zu negativen Aspekten hin verknüpft ist (9). Allerdings ist die Hypofrontalitätshypothese umstritten, da auch gegenläufige Ergebnisse zur *interhemispheric imbalance* bekannt sind (10, 11) und syndromale Unterschiede in der Psychopathologie, Komorbiditäten, der Einfluss subkortikaler Strukturen wie Amygdala, Hippocampus, subgenualer Kortex und ihre gegenseitigen Netzwerkverbindungen berücksichtigt werden müssen. Mit dem Ziel, die veränderte kortikale Aktivität zu normalisieren, ergab sich der Einsatz einer exzitatorischen Stimulation über dem linken DLPFC, mit der inhibitorischen Referenzelektrode zunächst über der rechten Orbita, bzw. in späteren Studien über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex. Der Nachweis einer kortikalen Aktivitätsveränderung durch anodale tDCS des präfrontalen Kortex konnte bei gesunden Probanden sowohl mittels EEG als Verminderung der Deltaaktivität im linken subgenualen präfrontalen Kortex (12) und durch Nachweis von Aktivitäts-

veränderungen der linken und rechten frontoparietalen Ruhenetzwerke (FPN) und des *default mode network* im funktionellen MRT gezeigt werden (13). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht klar, ob die Veränderung der Ruhenetzwerke die Grundlage der antidepressiven und kognitionsverbessernden Wirkung der tDCS ist. Ebenso ist noch nicht geklärt, ob die anodale/kathodale Stimulation dafür allein verantwortlich ist oder ob es sich eine Kombination aus anodaler und kathodaler Stimulation handelt.

Methodik

Die Suche nach Literatur erfolgte über die Suchmaschinen *Pubmed* und *Scopus* mit der Kreuzkombination der Stichwörter „tDCS“ bzw. „transcranial direct current stimulation“ und „depression“ bzw. „major depressive disorder“. Die Suche ergab bei *Pubmed* bzw. *Scopus* für die Kombination „tDCS+depression“ 94 bzw. 118 Treffer, für die Kombination „tDCS+major depressive disorder“ jeweils 33 Treffer, für die Kombination „transcranial direct current stimulation+depression“ 130 bzw. 213 Treffer, für die Kombination „transcranial direct current stimulation+major depressive disorder“ 49 bzw. 54 Treffer. Zur Auswertung wurden nur Arbeiten mit klinischer und therapeutischer Fragestellung herangezogen, Arbeiten mit neurophysiologischen/neuropsychologischen Fragestellungen und Kongressbeiträge wurden ausgeschlossen. Randomisierte kontrollierte klinische Studien (n = 10), offene Studien (n = 8), Fallberichte (n = 6) und Übersichtsarbeiten (n = 3) wurden nach weiterer relevanter Literatur durchsucht. In der Auswertung wurden Studiendesign, Teilnehmerzahl, Alter, Therapieresistenz, Elektrodengröße und -platzierung, Stimulationsstärke, -dauer, -frequenz und Gesamtzahl der Stimulationen erfasst. Daneben wurden Resultate und ggf. unerwünschte Nebenwirkungen untersucht.

Ergebnisse

Studien und Protokolle seit 2006

Die therapeutische Anwendung der tDCS bei Depressionen wurde unter Einbeziehung der neuen Erkenntnisse über die Ver-

änderung der Neuroplastizität erstmals in zwei Studien im Jahr 2006 beschrieben (14, 15). Seit dieser Zeit sind 10 doppelverblindete, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (14–23) (►Tab. 1), 8 unverblindete offene Studien (24–31) (►Tab. 2) und 6 Fallberichte (32–37) (►Tab. 3) erschienen. Während die kontrollierten klinischen Studien und die Open-label-Studien von tDCS-Behandlung in unterschiedlichen Patientenkollektiven (z. B. begleitende Psychopharmakotherapie, Therapieresistenz, unipolare vs. bipolare Depression) und Zielsetzungen (z. B. Add-on-Behandlung, Vergleich zu Psychopharmaka, Langzeitbehandlung, Vergleich unterschiedlicher Stimulationsbedingungen) berichten, finden sich in den Fallbeschreibungen in vier von sechs Publikationen Beschreibungen von unerwünschten Wirkungen (Auslösung von Hypomanie/Manie). Neben den genannten Studien/Fallberichten wurde die Behandlung der Depression mittels tDCS in drei Übersichtsarbeiten evaluiert (38–40).

Es finden sich in den Originalarbeiten überwiegend einheitliche Grundlagen in der Anwendung der tDCS, dies insbesondere den Stimulationsort (Anode über dem linken DLPFC, Kathode supraorbital rechts oder über dem rechten DLPFC), Elektrodengröße (Schwammelektrode 7 x 5 cm = 35 cm²) und Stimulationsdauer (20 Minuten) betreffend (38). Während in den ersten Studien aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen länger dauernder tDCS-Anwendung noch 1 mA Stromstärke zum Einsatz kam (14, 15), wurden die neueren Studien nach erstmaliger sicherer Anwendung durch Boggio (16) mit 2 mA Stromstärke durchgeführt. Die Stimulationsdauer von 20 min/Tag blieb über viele Jahre der Standard, erst in den letzten Jahren wurden erweiterte Protokolle mit 30 min Stimulationsdauer oder mehrfacher Anwendung pro Tag (2 x 20 min) eingesetzt, um die Auswirkungen auf die Neuroplastizität zu erhöhen. Die Elektrodengröße ist in den meisten Studien mit 35 cm² angegeben, wenige Studien verwenden kleinere Flächen, einige Studien benutzen extrazephal Referenzelektroden mit 100 cm² Fläche. Die Platzierung der exzitatorisch wirksamen Elektrode (Anode) über dem linken DLPFC (EEG-Punkt F3 – internationales

Tab. 1 Doppelblind randomisierte placebokontrollierte Studien

| Autor (Literatur) | Studiendesign | Anzahl n mittleres Alter in Jahre | MDD/BD Therapie-resistenz | Medikation | Elektrodenposition | Referenzelektrode | Stromstärke Elektroden-größe | Frequenz/Tag Gesamtzahl Stimulationen und Gesamtdauer | Ergebnis |
|----------------------------|--|-----------------------------------|--|--|--|--------------------------------|------------------------------|---|--|
| Fregni et al. 2006 (14) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert (je 9 Patienten Verum/Placebo) | n = 18 47 ± 10 | MDD, keine Therapie-resistenz notwendig, keine Angabe frustrierender Therapieversuche | keine antidepressive Behandlung in den letzten 3 Monaten | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 1 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 5 Stimulationen in 1 Woche | Signifikante kognitive und Stimmungsverbesserung nach Verum-tDCS. Keine Korrelation zwischen beiden Konditionen und HDRS/BDI-Rating. |
| Fregni et al. 2006 (15) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert (je 5 Patienten Verum/Placebo) | n = 10 46 ± 9 | MDD, keine Therapie-resistenz notwendig, keine Angabe frustrierender Therapieversuche | keine antidepressive Behandlung in den letzten 3 Monaten | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 1 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 5 Stimulationen in 1 Woche | Signifikante Verbesserung depressiver Symptome nach Verum-tDCS im HDRS/BDI-Rating. |
| Boggio et al. 2007 (16) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert (12 Patienten Verum, 7 okzipital, 7 Placebo) | n = 26 48 ± 8 | MDD, keine Therapie-resistenz notwendig, keine Angabe frustrierender Therapieversuche | keine antidepressive Behandlung | F3 (anodal) okzipital: 2 cm über Inition (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 2 Wochen | Signifikante Verbesserung im Arbeitsgedächtnis (gongo-task) nach Verum-tDCS. Keine Korrelation mit Stimmungsänderung (HDRS). |
| Boggio et al. 2008 (17) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert (20 Patienten Verum, 10 okzipital, 10 Placebo) | n = 40 49 ± 7 | MDD, keine Therapie-resistenz notwendig (Ø 1,7 frustrierte Therapieversuche) | keine antidepressive Behandlung in den letzten 2 Monaten | F3 (anodal) okzipital: 2 cm über Inition (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 2 Wochen | Signifikante Stimmungsverbesserung (HDRS/BDI) Verbesserung im vgl. zu Placebo-/okzipitaler tDCS. Effekte bis zu 30 Tagen. |
| Rigonatti et al. 2008 (18) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert (21 Patienten Verum-tDCS, 10 Placebo-tDCS, 11 Fluoxetin 20 mg/Tag. Fluoxetin-Gruppe nicht verblindet) | n = 42 49 ± 7 | MDD, keine Therapie-resistenz notwendig (Ø 1,6 frustrierte Therapieversuche in Verumgruppe vs. 1,2 in Fluoxetin-gruppe und 1,5 in Placebogruppe) | keine antidepressive Behandlung in den letzten 2 Monaten | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 2 Wochen | Schnellere Verbesserung unter Verum-tDCS als unter Fluoxetin. Gleiche Verbesserung in Verum-tDCS- und Fluoxetingruppe nach 6 Wochen. |

Tab. 1 Fortsetzung

| Autor (Literatur) | Studiendesign | Anzahl n mittleres Alter in Jahre | MDD/BD Therapie-resistenz | Medikation | Elektrodenposition | Referenzelektrode | Stromstärke Elektroden-größe | Frequenz/Tag Gesamtzahl Stimulationen und Gesamtdauer | Ergebnis |
|-----------------------------|--|--|---|--|--------------------|--------------------------------|--|--|--|
| Loo et al. 2010 (19) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert. 5x Verum oder Placebo gefolgt von 5x Verum-tDCS (open label). (20 Verum 19 Verum; 20 Placebo 16 Verum) | n = 40 48 ± 10 (Verum) 45 ± 12 (Placebo) | MDD, keine Therapieresistenz notwendig (Ø 1,0 in Verumgruppe vs. 1,7 frustrierte Therapievorsuche in Placebogruppe) | teils ohne, teils mit antidepressiver Medikation, stabile Dosis > 4 Wochen | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 1 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag, 3x/Woche 5 Stimulationen pro Kondition, jeweils in 1,5 Wochen | Signifikante Verbesserung in HAM-D, MADRS, BDI nach Placebo-/Verum- und Verum-/Verum-tDCS. Keine Verbesserung im CORE. |
| Loo et al. 2012 (20) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert | n = 64 47 ± 12 (Verum) 48 ± 12 (Placebo) | MDD, keine Therapieresistenz notwendig (Ø 1,7 frustrierte Therapievorsuche in Verumgruppe, Ø 1,8 frustrierte Therapievorsuche in Placebogruppe) | teils ohne, teils mit antidepressiver Medikation, stabile Dosis > 4 Wochen | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 15 Stimulationen in 3 Wochen | Signifikante Stimmungsverbesserung in der Verumgruppe, jedoch kein Unterschied in den Responderraten zwischen Verum und Placebo. |
| Palm et al. 2012 (21) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, Cross-over-Design: 10 Tage Verum 10 Tage Placebo vs. 10 Tage Placebo 10 Tage Verum | n = 22 56 ± 12 (Verum) 58 ± 12 (Placebo) | 20 MDD, 2 BD, Therapieresistenz notwendig (Ø 2,9 frustrierte Therapievorsuche in Verumgruppe vs. 2,91 in Placebogruppe) | mit antidepressiver Medikation, stabile Dosis > 3 Wochen | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 10 Patienten: 1 mA, 35 cm ² 12 Patienten: 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 10 Stimulationen pro Kondition im Wechsel, jeweils in 2 Wochen | Keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum-/Placebobehandlung oder unterschiedlicher Stromstärke. |
| Blumberger et al. 2012 (22) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert | n = 24 45 ± 12 (Verum) 49 ± 9 (Placebo) | MDD, Therapieresistenz notwendig (Ø 4,3 frustrierte Therapievorsuche in Verumgruppe vs. Ø 4,1 frustrierte Therapievorsuche in Placebogruppe) | mit antidepressiver Medikation, stabile Dosis > 4 Wochen | F3 (anodal) | F4 (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 15 Stimulationen in 3 Wochen | Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum-/Placebobehandlung. |

Tab. 1 Fortsetzung

| Autor (Literatur) | Studiendesign | Anzahl n mittleres Alter in Jahre | MDD/BD Therapie-resistenz | Medikation | Elektroden-position | Referenz-elektrode | Stromstärke Elektroden-größe | Frequenz/Tag Gesamtzahl Sti-mulationen und Gesamtdauer | Ergebnis |
|--------------------------|---|-----------------------------------|--|--|---------------------|--------------------|------------------------------|--|---|
| Brunoni et al. 2013 (23) | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert. 4 parallele Gruppen mit Verum-/Placebo-tDCS x Verum-/Placebo-Sertralin (Phase 1 der Studie SELECT-TDCS) | n = 120, 18 bis 65 | MDD, keine Therapie-resistenz notwendig (0-1 frustrierte Therapieversuche bei 56%, > 2 frustrierte Therapieversuche bei 22%) | Sertralin 50 mg bzw. Placebo als Festmedikation, keine weitere Medikation außer Benzodiazepine | F3 (anodal) | F4 (kathodal) | 2 mA, 25 cm ² | 1 x 30 min/Tag 10 Stimulationen in 2 Wochen + je 1 Stimulation in Woche 4 und 6 | Verum-Sertralin-tDCS-Behandlung war den anderen Gruppen überlegen. Kein Unterschied zwischen Verum-tDCS und Verum-Sertralin. Verum-tDCS+Placebo-Sertralin war Placebo-tDCS+Placebo-Sertralin überlegen. |

Tab. 2 Studien ohne Verblindung

| Autor (Literatur) | Studiendesign | Anzahl n mittleres Alter in Jahre | MDD/BD Therapie-resistenz | Medikation | Elektroden-position | Referenz-elektrode | Stromstärke Elektroden-größe | Frequenz/Tag Gesamtzahl Sti-mulationen und Gesamtdauer | Ergebnis |
|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|--|---------------------|--------------------------------|------------------------------|--|---|
| Ferrucci et al. 2009 (24) | open label, keine Placebokontrolle | n = 14 52 ± 2 | MDD, Therapie-resistenz nach mehrfachen Medikationsversuchen (keine Angabe frustrierender Therapieversuche) | antidepressive Medikation, stabile Dosis > 4 Wochen | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 2 mA, 32 cm ² | 2 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 1 Woche | 30% Verbesserung in HDRS und BDI, 4 Wochen nach Studienende andauernd. Keine kognitive Verbesserung. |
| Ferrucci et al. 2009 (25) | open label, keine Placebokontrolle | n = 32 49 ± 12 | 13 milde/mittelschwere MDD, 19 schwere MDD, Therapie-resistenz in 19 Patienten (2 frustrierte Therapieversuche) | antidepressive Medikation in stabiler Dosis | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 2 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 1 Woche | 50% Verbesserung in BDI und HDRS bei schwerer Depression, 5 bis 10% Verbesserung bei milder/ mittelschwerer Depression. |
| Brunoni et al. 2011 (26) | open label, keine Placebokontrolle | n = 31 54 ± 11 | 17 MDD (14 therapieresistent), 14 BD (11 therapieresistent), keine Angabe frustrierender Therapieversuche | verschiedene Psychopharmaka außer in 2 Patienten, stabile Dosis > 2 Wochen | F3 (anodal) | F4 (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 2 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 1 Woche | Signifikante Stimmungsverbesserung bei Patienten mit MDD und BDD, bis zu 4 Wochen andauernd. |

Tab. 2 Fortsetzung

| Autor (Literatur) | Studiendesign | Anzahl n mittleres Alter in Jahre | MDD/BD Therapieresistenz | Medikation | Elektrodenposition | Referenzelektrode | Stromstärke Elektrodengröße | Frequenz/Tag Gesamtzahl Stimulationen und Gesamtdauer | Ergebnis |
|----------------------------|--|---|---|---|--------------------|---|-----------------------------|--|--|
| Martin et al. 2011 (27) | open label, keine Placebokontrolle | n = 11 46 ± 13 | 9 MDD, 2 BD, mittlere Therapieresistenz notwendig (Ø 2,6 frustrane Therapieversuche) | mit oder ohne Psychopharmaka, stabile Dosis > 4 Wochen | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal, 35 cm ²); rechter Oberarm (kathodal, 100 cm ²) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 20 Stimulationen in 4 Wochen | Schnellere Response bei tDCS mit extrazephalischer Elektrode verglichen zu bilateralen Elektroden. |
| Dell'Osso et al. 2012 (28) | open label, keine Placebokontrolle | n = 23 51 ± 13 | 15 MDD, 8 BD, keine Therapieresistenz notwendig (1 frustranter Therapieversuch, keine weiteren Angaben) | verschiedene Psychopharmaka, stabile Dosis > 4 Wochen | F3 (anodal) | supraorbital rechts(kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 2 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 2 Wochen | Signifikante Verbesserung in HAM-D, MADRS. |
| Brunoni et al. 2012 (29) | open label, keine Placebokontrolle | n = 82 54 ± 12 | 63 MDD, 19 BD, keine Angabe frustranter Therapieversuche | verschiedene Psychopharmaka, stabile Dosis > 4 Wochen | F3 (anodal) | F8 (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 2 x 20 min/Tag 10 Stimulationen in 2 Wochen | Signifikante Verbesserung in HAM-D/BDI nach tDCS. Wirkabschwächung durch Benzodiazepine. |
| Martin et al. 2013 (30) | open label, keine Placebokontrolle, Follow-up aus 2 anderen Studien | n = 26 47 ± 14 (Studie 1) 54 ± 16 (Studie 2) | MDD, keine Therapieresistenz notwendig (Ø 1,4 frustrane Therapieversuche in Studie 1, Ø 1,1 frustrane Therapieversuche in Studie 2) | ohne oder mit stabiler/neuer antidepressiver Medikation | F3 (anodal) | F8 (35 cm ²) bzw. rechter Oberarm (100 cm ²) (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 1 x/Woche für 3 Monate bzw. 1 x/2 Wochen für 3 Monate | Erhöhte Rückfallrate nach Wechsel von wöchentlicher auf 2-wöchentliche Stimulation. |
| Valiengo et al. 2013 (31) | (Phase 2+3 der Studie SELECT-TDCS) Phase 2: open label; 10 Verumstimulationen für Placebo-tDCS non-responder aus Phase 1, Phase 3: open label; tDCS-/Sertralin-Erhaltungstherapie für Verum-tDCS-responder aus Phase 1+2 | Phase 2: n = 25 keine Altersangabe Phase 3: n = 42 43 ± 13 | MDD, Therapieresistenz wie in Phase 1 der Studie. die SELECT-TDCS. Phase 3 nur für tDCS-responder | Fortführung von Sertralin 50 mg nur wenn Verummedikation in Phase 1, ansonsten keine Medikation außer Benzodiazepinen | F3 (anodal) | F4 (kathodal) | 2 mA, 25 cm ² | Phase 2: 1 x 30 min/Tag 2 x 20 min/Tag Phase 3: 1 x 30 min/Tag 2 x/Monat über 3 Monate, 1 x/Monat über 3 Monate | Phase 2: Response bei 52% der Patienten. Phase 3: Höhere Rückfallrate (40%) in den ersten 3 Monaten bei zweiwöchentlicher tDCS als nach 6 Monaten (53%). Höhere Rückfallraten bei höherer Therapieresistenz zu Beginn von Phase 1. |

Tab. 3 Fallberichte

| Autor (Literatur) | Design | Alter in Jahre | MDD/BD Therapie-resistenz | Medikation | Elektroden-position | Referenz-elektrode | Stromstärke Elektroden-größe | Frequenz/Tag Gesamtzahl Stimulationen und Gesamtdauer | Ergebnis |
|-------------------------------|--|----------------|---|---|---------------------|---|------------------------------|--|--|
| Palm et al. 2009 (32) | open label, keine Placebo-kontrolle | 66 | MDD, 2 frustrene Therapieversuche | verschiedene Psychopharmaka, stabile Dosis > 6 Wochen | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 1 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 16 Stimulationen in 4 Wochen | Moderate Besserung in HAMD/BDI. |
| Arul-Anandam et al. 2010 (33) | doppelblind, randomisiert, zuerst 5x Placebo-tDCS, dann Wechsel auf Verum-tDCS | 57 | MDD, kein frustrierender Therapie-versuch | keine Medikation | F3 (anodal) | supraorbital rechts (kathodal) | 1 mA, 35 cm ² | 1 x 20 min/Tag 5 Placebo-tDCS, dann 3 Verum-tDCS, in 1,5 Wochen | Hypomanie nach 3. Verumstimulation. |
| Baccaro et al. 2010 (34) | open label, Pilotphase der SE-LECT-TDCS-Studie | 58 | MDD, 1 frustrierender Therapie-versuch | Sertalin 50 mg | F3 (anodal) | F4 (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 30 min/Tag 5 Stimulationen in 1 Woche | Hypomanie nach 5. Stimulation. |
| Brunoni et al. 2011 (35) | doppelblind, randomisiert, in Verum-tDCS-Gruppe der SE-LECT-TDCS-Studie | 62 | MDD, 1 frustrierender Therapie-versuch | Sertralin 50 mg | F3 (anodal) | F4 (kathodal) | 2 mA, 25 cm ² | 1 x 30 min/Tag 5 Stimulationen in 1 Woche | Manie mit psychotischen Symptomen nach 5. Stimulation. |
| Bueno et al. 2011 (36) | open label, keine Placebo-kontrolle | 48 | Post-stroke-Depression, 1 frustrierender Therapie-versuch | Fluoxetin 40 mg | F3 (anodal) | F4 (kathodal) | 2 mA, 35 cm ² | 1 x 30 min/Tag 10 Stimulationen in 2 Wochen | Besserung einer Post-stroke-Depression und der Kognition. |
| Galvez et al. 2011 (37) | open label, keine Placebo-kontrolle | 33 | Bipolar-II-Störung, keine Therapieresistenz | Lithium 750 mg, Desvenlafaxin 100 mg | F3 (anodal) | rechter Oberarm (kathodal) (100 cm ²) | 2 mA, 35 cm ² | 2 x 20 min/Tag 14 Stimulationen in 3 Wochen | Hypomanie bei Bipolar-II-Störung nach der 14. Stimulation. |

10–20-System) und einer auf der rechten Hemisphäre platzierten Referenzelektrode leitet sich aus der Annahme zur funktionellen Anatomie depressiver Störungen ab. Die Platzierung der kathodalen Referenzelektrode rechts supraorbital kam in den frühen Studien häufig zum Einsatz, wobei die Referenzelektrode zwar nicht neurophysiologisch unwirksam ist, aber wahrscheinlich keine eigenen antidepressiven Effekte entfaltet. Neuere Studien verwenden als kathodale Referenz den EEG-Punkt F4, dem rechten DLPFC entsprechend, um über transkalllosal vermittelte Effekte oder direkte Modulation einer entgegengesetzt zum linken DLPFC veränderten regionalen Aktivität die therapeutische Wirkung zu verbessern. Zwei Studien verwendeten eine extrazephal Referenzelektrode (rechter Oberarm), um durch einen breiter aufgefächerten Stromfluss angrenzende und tiefer liegende Hirnareale zu erreichen.

Wirkstärke der tDCS

Kalu et al. (39) schlossen 6 randomisierte placebokontrollierte Studien (14, 15, 17, 19–21) in eine Metaanalyse ein (weitere in Tabelle 1 aufgeführte Studien wurden aufgrund Überschneidungen der Patientenkollektive ausgeschlossen). Kalu et al. errechneten über die prozentuale Verbesserung im *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAMD) eine Effektstärke (Hedges' g) von $g = 0,74$ (95% Konfidenzintervall 0,21–1,27; $p = 0,006$) zugunsten der Verum-tDCS gegenüber Placebo-tDCS, allerdings mit einer über der Zufallsrate liegenden Varianz der Ergebnisse, was von den Autoren auf die Heterogenität der untersuchten Kollektive hinsichtlich Depressionsschwere, Grad der Therapieresistenz und unterschiedliche Stimulationsparameter zurückgeführt wurde. Eine Metaregression zwischen Depressionsschwere bei Studienbeginn, gleichzeitiger Antidepressiva-Einnahme, verwendeter Stromstärke und Gesamtzahl der Stimulationen ergab jedoch keine Korrelationen.

Berlim et al. (40) wiederholten die von Kalu et al. durchgeführte Metaanalyse unter dem Gesichtspunkt von Response- und Remissionsraten und fügten eine weitere Studie (22) zur Auswertung hinzu. Die Response-raten (definiert als Verbesserung \geq

50% vom HAMD-Ausgangswert) ergaben mit einer gepoolten Odds Ratio von 1,97 (95% Konfidenzintervall 0,85–4,56; $z = 1,59$; $p = 0,11$) keine Überlegenheit der Verum-tDCS. Die Remissionsraten (definiert als Punktwert ≤ 7 bzw. ≤ 8 auf der HAMD-17 bzw. HAMD-21-Skala) ergaben mit einer gepoolten Odds Ratio von 2,13 (95% Konfidenzintervall 0,64–7,06; $z = 1,24$; $p = 0,22$) keine Überlegenheit der Verum-tDCS bei Studienende. Weder Anzahl der Stimulationen (weniger als 5 versus mehr als 10) noch die Stromstärke (1 mA versus 2 mA) waren mit unterschiedlicher Wirksamkeit korreliert. Als Ursache diskutieren die Autoren, dass möglicherweise eine Einnahme von Phasenprophylaktika/Antiepileptika die Wirksamkeit der tDCS beeinflusst haben könnte. Zudem könnte die Wirksamkeit der tDCS als add-on bei stabiler antidepressiver Therapie geringer gewesen sein als bei Monotherapie.

Ein wesentlicher, von den Autoren nicht diskutierter Faktor dürfte jedoch die hohe Therapieresistenz der Patienten in den Studien von Palm et al. (\emptyset 2,9 frustrane Therapieversuche vor add-on tDCS) und Blumberger et al. (\emptyset 4,2 frustrane Therapieversuche vor add-on-tDCS) sein. Diese beiden Studien mit negativem Ergebnis stehen im Gegensatz zu den erfolgreichen tDCS-Behandlungen der in Tabelle 1 aufgeführten Studien ohne therapieresistentes Patientenkollektiv. Eine differenzierte Betrachtung der Wirksamkeit der tDCS muss neben einer Betrachtung der Therapieresistenz auch die Anwendung als Monotherapie oder Add-on-Therapie und die mögliche Abschwächung von tDCS-Effekten durch Psychopharmaka wie Phasenprophylaktika/Antiepileptika und Benzodiazepine (41) berücksichtigen.

tDCS versus Antidepressiva

Die meisten Studien der vergangenen Jahre untersuchten tDCS als Monotherapie bei medikationsfreien Patienten oder als Add-on-Therapie bei stabiler antidepressiver Medikation über 3 bis 4 Wochen. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit von tDCS und Antidepressiva findet sich nur in zwei Studien. Rigonatti et al. (18) konnten in einem Vergleich dreier Behandlungsgruppen aus Verum-/Placebo-tDCS und

Fluoxetin 20 mg eine schnellere Verbesserung unter Verum-tDCS als unter Fluoxetin feststellen. Nach 6 Wochen zeigten die Verum-tDCS- und die Fluoxetingruppe gleiche Verbesserungen im Beck's Depression Inventory BDI und waren der Placebo-tDCS-Gruppe signifikant überlegen. In der wesentlich größer angelegten SELECT-TDCS-Studie von Brunoni et al. (23) wurde ein Parallelgruppendesign mit vier Armen verwendet, um die Wirkung von Sertralin 50 mg als Festmedikation gegen tDCS zu testen. 120 Patienten wurden aufgeteilt auf die Gruppen Placebo-tDCS+Placebo-Sertralin, Placebo-tDCS+Sertralin, tDCS+Placebo-Sertralin, tDCS+Sertralin. Die Kombinationsbehandlung aus tDCS+Sertralin zeigte sich allen anderen Gruppen überlegen, während die Verum-tDCS-Gruppe und die Verum-Sertralin-Gruppe sich nicht unterschieden. Die Gruppe tDCS+Placebo-Sertralin war der Gruppe Placebo-tDCS+Placebo-Sertralin überlegen. Als möglicher Mechanismus der additiven Wirkung ist zu diskutieren, dass die tDCS überwiegend Funktionsänderungen kortikaler Strukturen – teilweise aber auch tiefer liegender Strukturen wie Thalamus, Amygdala und Striatum – hervorruft, während die antidepressive Medikation auch die serotonergen und noradrenergen Strukturen des Hirnstamms erreicht, deren Neuronen in die Amygdala und das ventrale Striatum projizieren. Eine kombinierte Behandlung könnte also alle Bereiche der in der Depression betroffenen kortikolimbischen Neuronenkreise abdecken.

tDCS als Rückfallprophylaxe

Martin et al. (30) konnten eine erhöhte Rückfallrate bei Wechsel von wöchentlicher Erhaltungs-tDCS auf zweiwöchentliche tDCS feststellen, wobei die Rückfallrate von 16% nach drei Monate dauernder wöchentlicher Erhaltungs-tDCS auf 49% nach weiterer drei Monate dauernder zweiwöchentlicher Behandlung anstieg. Auch Valiengo et al. (31) (Follow-up der SELECT-TDCS-Studie) beschrieben eine deutlich erhöhte Rückfallrate von 40% in den ersten drei Monaten des Follow-up bei zweiwöchentlicher Erhaltungs-tDCS im Vergleich zum gesamten Follow-up-Zeitraum von 6 Monaten mit monatlicher Erhaltungs-

tDCS über die folgenden 3 Monate (gesamte Rückfallrate 53%). Zudem zeigte sich eine deutlich höhere Rückfallrate, wenn bei Studienbeginn eine Therapieresistenz vorlag. Valiengo et al. schließen daraus, dass die Response in der Akutphase nur vorübergehend gewesen sei und insbesondere Patienten mit therapieresistenter Depression höherfrequente Erhaltungsbehandlung benötigen.

Verbesserung der Kognition

Die Verbesserung von Arbeitsgedächtnis, Lernen und Langzeitgedächtnis durch tDCS ist am gesunden Probanden in Studien nachgewiesen worden (42). In den Studien an depressiven Patienten wurden kognitive Testungen uneinheitlich und unregelmäßig durchgeführt. Eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses konnten im *digit-span-test* (15) und im *go-no-go-task* (16) beobachtet werden, während in anderen Studien keine signifikante Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses festgestellt wurde (19–21, 24, 27). In den Fallberichten konnte eine Verbesserung der Kognition nach Schlaganfall (36) bzw. in der Wortflüssigkeit bei therapieresistenter Depression (32) erreicht werden. Insgesamt ist die Datenlage dünn und vermutlich deswegen uneinheitlicher als die Ergebnisse an gesunden Probanden. In Studien an depressiven Patienten, bei denen tDCS nicht als therapeutische Intervention eingesetzt wurde, zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses unter anodaler tDCS des linken DLPFC (43, 44).

Sicherheit

Insgesamt gilt die tDCS als sichere und gut verträgliche Methode. Die verwendeten Stromstärken liegen ein Vielfaches unter den Grenzwerten, die eine Schädigung des Hirngewebes verursachen könnten (45). Obwohl bei exzitatorischer Stimulation eine Verschiebung des Ruhemembranpotenzials hin zur Depolarisation erfolgt, werden im Gegensatz zur transkraniellen Magnetstimulation keine Aktionspotenziale ausgelöst. Dies dürfte der wesentliche Grund dafür sein, dass die Auslösung eines Krampfanfalls durch tDCS bisher nicht berichtet wurde, wengleich theoretisch die Mög-

lichkeit besteht. In den letzten Jahren wurde über Hautverbrennungen unter der Kathode (21, 46) und der Anode (47) berichtet. Ursache hierfür ist möglicherweise die Austrocknung der wassergetränkten Schwammelektroden mit nachfolgender Erhöhung des Widerstands am Übergang zwischen Schwammelektrode und Haut. Die widerstandsbedingte Kumulation der Stromdichte führt vermutlich zu lokaler Gewebserwärmung mit nachfolgender thermischer Schädigung. Werden die Schwammelektroden mit NaCl getränkt, scheint die Austrocknung geringer zu sein und Hautläsionen bleiben aus (21). In jedem Fall ist für eine ausreichende Befeuchtung der Schwammelektroden zu sorgen.

Eine in den letzten Jahren gehäuft auftretende Komplikation ist die Entwicklung von hypomanen/manischen Phasen unter tDCS allein oder bei Kombinationstherapie mit Antidepressiva. Neben Einzelfallberichten bei unipolar/bipolar depressiven Patienten (33–35, 37) bzw. in einer Studie (20) findet sich die Beschreibung mehrerer Fälle in der SELECT-TDCS-Studie von Brunoni und Kollegen, wobei unter der kombinierten Behandlung von tDCS und Sertralin drei Fälle von Hypomanie und zwei Fälle von Manie auftraten, sich aber auch jeweils eine Hypomanie unter alleiniger Verum-tDCS bzw. alleiniger Sertralin-Medikation zeigte (23). Ob Patienten mit bipolarer Depression gefährdeter sind für die Auslösung manifomer Syndrome durch tDCS, lässt sich aus den Daten nicht erkennen. Insgesamt ist die Sicherheit der Methode über die letzten Jahre gut dokumentiert worden und die in den neueren Studien verwendeten Stimulationsparameter von 2 mA Stromstärke und 20 Minuten Stimulationsdauer können als sicher gelten.

Placebokontrolle und -kontrollierbarkeit

Von den randomisierten kontrollierten klinischen Studien aus Tabelle 1 berichteten 4 Studien (19–22) über die Integrität der Verblindung. Insgesamt gab es zwischen Verum-tDCS- und Placebo-tDCS-Gruppen keinen Unterschied in der korrekten Einschätzung der Intervention. In der SELECT-TDCS-Studie von Brunoni et al. (23) jedoch konnten die Patienten sowohl Ver-

um-tDCS als auch Verum-Sertralin korrekt einschätzen, wobei die subjektive Sicherheit der Einschätzung bei Sertralin höher als bei tDCS war. Die Verblindung der tDCS galt lange Zeit als sicher und einfach durchführbar, indem für die Placebokondition der Stimulator ohne Wissen des Patienten ausgeschaltet oder eine elektronisch programmierte Selbstabschaltung des Stimulators verwendet wurde. Neuere Studien (48, 49) ließen jedoch Zweifel an einer ordnungsgemäßen Verblindung aufkommen, da bei Verumstimulation mit höheren Stromstärken (z. B. 2 mA) vermehrt kribbelnde und brennende Hautsensationen und stärkere Hautrötung auftreten als bei Placebostimulation, und dies besonders bei Cross-over-Studien zu einer möglichen Entblindung führen kann. Durch Abdecken der stimulierten Hautareale mit einer Kopfbedeckung oder mit deckender Hautcreme könnte die Entblindung der Studienteilnehmer aufgrund der Hautrötung vermieden werden. Bei Cross-over-Studien sollte ein 2- bis 3-wöchiges Intervall zwischen den beiden Konditionen gewählt werden, sowohl um die Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen zu erschweren als auch um mögliche Überlagerungseffekte der ersten auf die nachfolgende Bedingung zu vermeiden.

Individualisierung der Behandlung

Sowohl die Wahl des Applikationsorts, der Stromstärke und der Applikationsdauer können die Wirkung der tDCS verändern. Zu geringer Abstand zwischen Anode und Kathode kann zu einem Stromabfluss über die Kopfoberfläche führen, es gelangt weniger Strom in die betreffenden Hirnareale. Sehr großer Abstand zwischen Anode und Kathode, z. B. bei extrazephaler Referenzelektrode, kann zu einer Auffächerung des Stroms führen, der zwar größere Hirnareale durchströmt, damit aber an fokaler Wirkstärke verliert. Mit den gegenwärtigen als sicher geltenden Parametern der tDCS lassen sich jedoch bereits deutliche Veränderungen in tieferliegenden Strukturen wie dem subgenualen Kortex und anterioren Zingulum (32), aber auch in der Veränderung kortikaler Ruhenetzwerke (*resting state networks*) nachweisen (12, 13, 50, 51). Daneben sind anatomische Gegebenheiten

wie Form und Größe des Kopfes, aber auch die Hirnmorphologie (z. B. Anlageanomalien, Gewebnarben, chronische Hämatomme) von Bedeutung für die Wirksamkeit der tDCS, da über sie Richtung, Auffächerung und Eindringtiefe des Stromflusses moduliert wird. Hier kann über computerbasierte Berechnung des intrakraniellen Stromflusses der optimale Applikationsort und die notwendige Stromstärke berechnet werden (52).

Eine weitere Modulationsmöglichkeit der tDCS-Wirkung ist der kombinierte Einsatz mit psychotrop wirkenden Substanzen. Für Citalopram, Amphetamin, D-Cycloserin konnte eine Verlängerung und/oder Verstärkung der anodalen tDCS-Effekte gezeigt werden, während beispielsweise Carbamazepin, Lamotrigin, Pregabalin, Acetylcholin, Sulpirid und Nikotin zu einer Auslöschung der Nacheffekte führen (53). Andere Substanzen wie L-Dopa, Ropinirol, Rivastigmin wiederum wirken modulatorisch auf anodale oder kathodale Stimulation in Abhängigkeit ihrer Dosierung. Für die Forschung und einen zukünftigen klinischen Einsatz bedeutet dies, dass in Abhängigkeit des neuropsychiatrischen Krankheitsbilds eine annähernd individualisierte Kombinationstherapie aus Medikament und anwendungsoptimierter tDCS erstellt werden kann.

Perspektiven

Die Optimierung der Stimulationsprotokolle hinsichtlich Stromstärke, Applikationsort, Applikationsdauer, Applikationsintervall und Langzeitbehandlung stellt gegenwärtig die wesentliche Forschungsaufgabe dar. Insbesondere die zeitlich gestaffelte Abfolge von Stimulationen könnte ein bedeutsamer Faktor für die Verstärkung und Konsolidierung von Neuroplastizitätsveränderungen sein. Daneben bietet die Potenzierung tDCS-vermittelter Neuroplastizitätsveränderungen durch psychotrope Medikamente vielversprechende Möglichkeiten für einen kombinierten Einsatz von tDCS und Psychopharmaka, nicht zuletzt in Form von standardisierten Kombinationsbehandlungen. Dies könnte nicht nur zu einer wesentlich schnelleren und anhaltenden Verbesserung depressiver Er-

krankungen führen, sondern aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate auch die Compliance der Patienten fördern. Des Weiteren könnten durch das günstige Kosten-Nutzen-Verhältnis der tDCS erhebliche Einsparungen bei den Behandlungskosten der Depression erreicht werden. Schließlich werden sich durch die klinische Erforschung und Anwendung von transkranieller random noise stimulation (tRNS) und transkranieller Wechselstromstimulation (tACS) weitere therapeutische Interventionsmöglichkeiten aus dem Bereich der nicht invasiven Hirnstimulationsverfahren ergeben. Ein besonderer Vorteil dieser nicht invasiven Hirnstimulationsverfahren liegt in der Möglichkeit, dass in Zukunft Patienten die Stimulationen nach einer technischen Einweisung selbstständig zuhause durchführen könnten, indem sie einen in Stromstärke, Stimulationsdauer, Stimulationsfrequenz und Anzahl der täglichen Stimulationen vorprogrammierten Stimulator erhalten.

Empfehlungen

Standardisierte Richtlinien über die Anwendung der tDCS oder ein Qualifikationsnachweis für die Anwendung existieren nicht. Eine Zulassung als etablierte Behandlungsmethode, die üblicherweise zuerst von den USA ausgeht (FDA, Food and Drug Administration) und dann auf europäischer Ebene umgesetzt wird, ist nicht absehbar. Die Stimulatoren gelten in Deutschland als „Elektrotherapiegeräte“ und unterliegen dem Medizinproduktegesetz. Auf eine TÜV-/CE-Zertifizierung der verwendeten Geräte sollte geachtet werden. Die Stimulation mit den Parametern 2 mA Stromstärke und 20 min Dauer pro Tag mit insgesamt 10 bis 15 Stimulationen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Wochen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt als sicher und gut verträglich gelten (54). Höhere Stromstärken, eine verlängerte Stimulationsdauer und intensiviertere Protokolle mit 2- oder mehrmaliger täglicher Stimulation über mehrwöchige Zeiträume sollten nur unter kontrollierten klinischen Bedingungen in wissenschaftlich erfahrenen Zentren angewendet werden. Auch sollte bedacht werden, dass mit einer Zunahme der Sti-

mulationsdauer, Stimulationsintensität oder Stimulationsfrequenz metaplastische (Gegen-)Regulationsmechanismen des Gehirns zu einer Veränderung der erwarteten Effekte führen können (z. B. Wechsel einer Fazilitation in eine Inhibition).

Gute Befeuchtung der Schwammelektroden mit NaCl, großflächiger und guter Kontakt der Elektroden mit der Kopfhaut ohne zu viel Druck sowie regelmäßige Inspektion der Haut auf Schädigungen und ggf. Verwendung von Hautpflegeprodukten kann die Rate unerwünschter Nebenwirkungen reduzieren. Im Falle von Hautreizungen/-verbrennungen sollte die Stimulation unter- bzw. abgebrochen werden. Bezüglich Positionierung der Referenzelektrode über der rechten Orbita oder über dem rechten DLPFC gibt es noch keine eindeutigen Hinweise auf die Überlegenheit einer bestimmten Positionierung. Die Verwendung extrazephaler Referenzelektroden ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Bei der Erhaltungstherapie zur Rückfallprophylaxe depressiver Erkrankungen nach einem absolvierten 2- oder 3-wöchigen Zyklus mit täglichen tDCS-Behandlungen scheint eine wöchentliche tDCS der 2-wöchentlich durchgeführten tDCS überlegen. Über die langfristige Verträglichkeit bei 6 und mehr Monate andauernder Erhaltungstherapie oder über damit einhergehende neurophysiologische/neuroanatomische Langzeitveränderungen liegen jedoch noch keine Daten vor, sodass das Nutzen-Risiko-Verhältnis individuell abgewogen werden muss. Bei Add-on-Therapie ist zu beachten, dass Phasenprophylaktika/Antiepileptika über die Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle zu einer Wirkabschwächung von

tDCS-vermittelter Neuroplastizität führen können. Dasselbe gilt für die Einnahme von Benzodiazepinen, wobei die Datenlage hierzu uneinheitlich ist. Aufgrund der heterogenen Studienergebnisse ist zu vermuten, dass Patienten mit hoher Therapiereistenz nur unzureichend von einer kurzzeitigen Add-on-tDCS profitieren. Ziel der weiteren Forschung sollte sein, gerade für diese schwer zu behandelnde Patientengruppe neue Stimulationsprotokolle mit Optimierung von Stimulationsintervallen, Gesamtzahl und -dauer der Behandlungen, Frequenz der Erhaltungsbehandlungen sowie pharmakologische Interventionen zur Verstärkung und Konsolidierung von tDCS-induzierten Neuroplastizitätsveränderungen zu etablieren.

Interessenkonflikt

F. P. erhielt Forschungsförderung von neuroConn GmbH, Ilmenau, sowie von Brainsway Inc., Israel. Die anderen Autoren erklären keinen Interessenkonflikt.

Literatur

1. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents in the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964; 172: 369–382.
2. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633–639.
3. Nitsche MA. Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation. *Nervenarzt* 2002; 73: 332–335.
4. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899–1901.
5. Campbell S, Mariott M, Nahmias C, McQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598–607.
6. Hamilton JP, Siemer M, Gottlieb IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 993–1000.
7. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; 201: 239–243.
8. Grimm S et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgement: an fMRI study in severe major depression. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 369–376.

Fazit für die Praxis

Die tDCS ist bei Einhaltung von etablierten Stimulationsparametern eine sichere Methode zur Behandlung der Depression. Ihre Wirksamkeit sinkt jedoch mit höherer Therapiereistenz. Eine begleitende Medikation kann die Wirksamkeit der tDCS verstärken oder abschwächen. Erhaltungsbehandlungen sollten eher im Wochenabstand durchgeführt werden.

U. Palm: Neue Hirnstimulationsverfahren in der Psychiatrie

9. Vanderhasselt MA, de Raedt R, Leyman L, Baeken C. Acute effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attentional control related to antidepressant outcomes. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 119–126.
10. Reid SA, Duke LM, Allen JJ. Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiol* 1998; 35: 389–404.
11. Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayser J. Is the resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiol* 2000; 41: 31–37.
12. Keeser D et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage* 2011; 55: 644–657.
13. Keeser D et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting state networks during fMRI. *J Neurosci* 2011; 26: 15284–15293.
14. Fregni F et al. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depr Anxiety* 2006; 23: 1–3.
15. Fregni F et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006; 8: 203–205.
16. Boggio PS et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial direct DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 2007; 101: 91–98.
17. Boggio PS et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 249–254.
18. Rigonatti SP et al. Transcranial direct current stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 74–76.
19. Loo CK et al. A double-Blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 61–69.
20. Loo CK et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomized, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 52–59.
21. Palm U et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012; 5: 242–251.
22. Blumberger DM et al. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012; 3: 74.
23. Brunoni AR et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 893–891.
24. Ferrucci R et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 2008; 118: 215–219.
25. Ferrucci R et al. Comparative benefits of transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment in patients with mild/moderate vs. severe depression. *Clin Neuropsychiatry* 2009; 6: 246–251.
26. Brunoni AR et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 96–101.
27. Martin DM, Alonzo A, Mitchell PB, Sachdev P, Galvez V, Loo CK. Frontal-extracerebral transcranial direct current stimulation as a treatment for major depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord* 2011; 134: 469–463.
28. Dell'Osso B, Zanoni S, Ferrucci R, Vergari M, Castellano F, D'Urso N et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 513–517.
29. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Scelzo E, Boggio PS, Fregni F et al. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in major depressive episode: findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2013; 28(6): 356–61.
30. Martin DM et al. Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression. *J Affect Disord* 2013; 25: 274–278.
31. Valiengo L et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (SELECT-TDCS): results of the crossover and follow-up phases. *Depress Anxiety* 2013; 30(7): 646–53.
32. Palm U et al. Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10 (Pt 2): 632–635.
33. Arul-Anandam AP, Loo CK, Mitchell P. Induction of hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *J ECT* 2010; 26: 68–69.
34. Baccaro A, Brunoni AR, Bensenor IM, Fregni F. Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatr* 2010; 22: 316–318.
35. Brunoni AR, Valiengo L, Zanao TA, de Oliveira JF, Bensenor IM, Fregni F. Manic psychosis after sertraline and transcranial direct current stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: E4–5.
36. Bueno VF et al. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression. *Neurocase* 2011; 17: 318–322.
37. Galvez V, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK. Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). *J ECT* 2011; 27: 256–258.
38. Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39: 9–16.
39. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012; 42: 1791–1800.
40. Berlím MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatric Res* 2013; 47: 1–7.
41. Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol* 2012; 590 (Pt 19): 4641–4662.
42. Kuo MF, Nitsche MA. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci* 2012; 43: 192–199.
43. Oliveira JF et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett* 2013; 537: 60–64.
44. Wolkenstein L, Plewnia C. Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 646–651.
45. Iyer MB et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005; 64: 872–875.
46. Palm U et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2008; 1: 386–387.
47. Frank E et al. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2010; 3: 58–59.
48. O'Connell NE et al. Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2 mA. *PLoS One* 2012; 7: e47514.
49. Palm U et al. Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul* 2013; 6: 690–5.
50. Peña-Gómez C, Sala-Lonch R, Junqué C, Clemente IC, Vidal D, Bargalló N et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul* 2012; 5: 252–63.
51. Meinzer M et al. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *J Neurosci* 2012; 32: 1859–1866.
52. Bikson M, Rahman A, Datta A. computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin EEG Neurosci* 2012; 43: 176–183.
53. Nitsche MA et al. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol* 2012; 590: 4641–4662.
54. Rothwell JC. Clinical applications of noninvasive electrical stimulation: problems and potentials. *Clin EEG Neurosci* 2012; 43: 209–214.