

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr.med. Dipl.-Psych. Isabella Heuser

Habilitationsschrift

Die Wirkung therapeutischer Stimulationsverfahren auf die Neurobiologie der Depression

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Psychiatrie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dipl.-Psych. Angela Merkl-Maßmann

Eingereicht: April 2018

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Volker Arolt, Münster.....

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Alexander Sartorius, Mannheim.....

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1. Fragestellungen	13
2. Eigene Arbeiten	14
2.1. Metabolitenveränderungen im anterioren Cingulum und präfrontalen Kortex bei Patienten mit einer Majoren Depression nach Elektrokonvulsionstherapie	14
2.2. Die Vagusnervstimulation ist mit einer guten Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit einer TRD assoziiert	24
2.3. Die Tiefe Hirnstimulation (THS) in psychiatrischer Indikation – Studie zur Wirksamkeit und Tolerabilität der THS im subgenualen anterioren Cingulum (Cg25) bei Patienten mit einer TRD	35
2.4. Lokale Feldpotential Studie zur Erfassung störungsspezifischer Korrelate der oszillatorischen Gehirnaktivität im subgenualen anterioren Cingulum bei Patienten mit einer TRD	46
2.5. Doppel-blinde randomisierte Follow-up Studie zur Wirksamkeit der THS im Cg25 bei Patienten mit einer TRD	61
3. Diskussion	71
3.1. Die Wirksamkeit und neurobiologischen Mechanismen der therapeutischen Stimulationsverfahren EKT und VNS	71
3.2. Effekte der Behandlung mit Tiefer Hirnstimulation	76
3.2.1. Klinische Wirksamkeit und Tolerabilität der THS im Cg25 bei Patienten mit TRD.....	76
3.2.1. Modulation der Beta-Band Oszillationen im subgenualen anterioren Cingulum als mögliches störungsspezifisches Korrelat	79
4. Zusammenfassung	84
5. Literaturangaben	85
Danksagung	98
Erklärung	99

Abkürzungen

ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
BDI	Beck Depressionsinventar
Cg25	subgenuales Cingulum, Brodmann Areal 25
Cr	Creatinin
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
ERD	Ereigniskorrelierte Desynchronisation (engl.: „event-related desynchronisation“)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HAMD	Hamilton Depressions-Ratingskala
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MD	Majore Depression
NAcc	Nucleus Accumbens
NAA	N-Acetyl-Aspartat
¹H-MRS	Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie
RCT	Randomized Controlled Trial
SCAcc	Subcallosales Anteriores Cingulum
STAR*D	“The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial”
THS	Tiefe Hirnstimulation (engl.: „Deep brain stimulation“)
TRD	Therapieresistente Depression (engl.: „treatment resistant depression“)
VNS	Vagusnervstimulation

1. Einleitung

Die Major Depression (MD) tritt mit einer Lebensprävalenz von 16%-20% auf (Kessler et al., 2007). Nach Erhebungen der WHO werden sich depressive Erkrankungen in den nächsten Jahrzehnten zu der Krankheitsgruppe entwickeln, die mit den höchsten Gesundheitskosten und Beeinträchtigung an Lebensjahren assoziiert sein werden (Lopez et al., 2006). Innerhalb der Gruppe aller psychischen Störungen nimmt die Depression den ersten Rang mit ca. mehr als 3 Millionen Menschen unterschiedlichen Alters ein (Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017) und sie birgt ein Suizidrisiko von 3-15% (Bostwick and Pankratz, 2000; Fawcett et al., 2009). Die mittleren depressionsspezifischen Behandlungskosten pro Patient liegen in Deutschland bei ca. 2.500 Euro pro Jahr (Salize et al., 2004). Gegenwärtige Depressionsmodelle konzeptualisieren affektive Störungen als eine multidimensionale Störung mit Ursachen in neuronalen Netzwerken, verschiedenen Neurotransmittersystemen sowie neuroendokrinen und zellulären Strukturen (Krishnan and Nestler, 2008). Die Amygdala und der subgenuale anteriore cinguläre Kortex (ACC), darin die Brodman Area 25 (Cg25), eine Subregion des präfrontalen Kortex (PFC), weisen einen hohen Zusammenhang mit der Verarbeitung von negativen Emotionen auf (Krishnan and Nestler, 2008). Das Areal um das Cg25 zeigt bei depressiven Störungen eine messbare Hyperaktivität in bildgebenden Studien (Mayberg et al., 1999). In Anlehnung wurde von Mayberg ein Modell, das eine „limbisch-kortikale Dysregulation“ bei der Major Depression postuliert entwickelt, wobei der PFC und das ACC eine zentrale Rolle einnehmen (Mayberg et al., 1999).

Hält eine depressive Episode länger als zwei Jahre ohne Remission (häufigstes Kriterium Wert auf der Hamilton-Depressions-Skala < 7) im Intervall an, spricht dies für den Verlauf einer chronisch andauernden depressiven Episode (Rush et al., 2006). Die chronische Depression, die einen Subtyp depressiver Erkrankungen darstellt (Diagnostic statistical manual of mental disorders; DSM-5: „Persistent depressive disorder“) (American Psychiatric Association., 2013), ist eine die Lebensqualität besonders schwer beeinträchtigende Erkrankung, welche eine große Herausforderung für den Psychiater und Angehörige darstellt (Judd et al., 2000). Rund ein Drittel, ca. 15-30% aller Patienten mit einer Depression leidet zudem nach der Behandlung weiterhin unter der Erkrankung in Form einer therapieresistenten

Depression (TRD) (Nemeroff, 2007). So zeigen in 8-wöchigen placebokontrollierten Studien mit Antidepressiva (AD) nur ca. 50% der Patienten eine Besserung der Symptomatik um mindestens 50% (= Response; 50% Verbesserung des Ausgangswertes auf der Hamilton-Rating-Depressions-Skala). Eine komplette Beschwerdefreiheit (eine Remission) wird dabei lediglich in ca. 30-40% der Patienten erreicht. Eine weitere Anzahl an 20-30 % der Patienten remittieren schließlich nach zwei Behandlungsversuchen. In der Studie von Rush und Kollegen erreichen 15 % der Patienten auch nach einem dritten adäquaten Therapieversuch keine Remission (Rush et al., 2006). Diese Ansprechraten sind letztendlich enttäuschend und es bedarf neuer Strategien der Behandlung, nicht zuletzt ist die Therapieresistenz ein signifikanter Risikofaktor für suizidales Verhalten (Oquendo et al., 1997; Seemüller et al., 2009). Aktuell gibt es keinen internationalen Konsensus der die TRD definiert, wenngleich gängige Definitionen beinhalten, dass ein Patient als therapieresistent gilt, wenn er auf zwei adäquat durchgeführte pharmakologische Behandlungsstufen nicht angesprochen hat (Bschor et al., 2014). Die diagnostische Einschätzung und Therapie der TRD sind dadurch kompliziert, dass die neurobiologischen Grundlagen der Therapieresistenz in Teilen unverstanden sind (Kuhn et al., 2010). Eine bessere Kenntnis könnte die Auswahl und die Konsequenzen therapeutischer Interventionen vorhersehbarer machen. Für diese Patientengruppe ist es demnach dringend notwendig, alternative und innovative Therapieoptionen zu etablieren. Hierbei bieten sich nichtmedikamentöse Maßnahmen wie die therapeutischen Stimulationsverfahren an, insbesondere die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) (Folkerts, 2011) und die Vagusnervstimulation (VNS) (Nemeroff et al., 2006). Einen neuen, in psychiatrischer Indikation, experimentellen Behandlungsansatz der schweren therapieresistenten Depression stellt die hochfrequente (HF) Tiefe Hirnstimulation (THS) dar (Kuhn et al., 2010).

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift wird Studien zu diesen drei therapeutischen Stimulationsverfahren zusammenfassen. Dabei werden neurobiologische Grundlagen spezifischer psychopathologischer und neurophysiologischer Merkmale dieser Patientengruppe diskutiert. Der gemeinsame Fokus der Studien der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift sind demzufolge die Überprüfung klinischer Effekte in der Akut,- und Langzeittherapie therapeutischer Stimulationsverfahren bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen. Im

Folgenden soll ein Überblick über die zentralen Themen dieser Habilitationsschrift gegeben werden.

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) – das wirksamste antidepressive Verfahren in der Akutbehandlung therapieresistenter Depressionen

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT), erstmals von den Psychiatern Cerletti und Bini zur Behandlung von Psychosen eingeführt, stellt eine Hauptbehandlungsmethode der therapieresistenten Depressionen dar, insbesondere bei wahnhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen katatonen Zuständen (Folkerts, 2011). Die Indikationen zur EKT sind neben der wahnhaften Depression, schizoaffektive Psychosen, die unipolare Depression mit hoher Suizidalität oder Nahrungsverweigerung (Zilles et al., 2015). Die EKT sollte dabei keineswegs als „Ultima Ratio“ verstanden, sondern bei einer schweren Depression frühzeitig in Erwägung gezogen werden. Grundsätzlich handelt es sich bei der EKT um eines der sichersten antidepressiven therapeutischen Stimulationsverfahren (Zilles et al., 2015). Die EKT zeigt Responseraten von 20% bis 80% bei schweren depressiven Störungen (Merkl et al., 2009; Sackeim et al., 2000) und noch 50% bis 60% bei therapieresistenten Depressionen (Bschor et al., 2014) auf. Die Wirksamkeit der EKT konnte ausreichend in placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen werden (Baghai et al., 2005; UK ECT Review Group, 2003). Trotz vieler Wirksamkeitsnachweise mit Remissionsraten in der Akut-Behandlung der Depression von bis zu 80% (Lisanby, 2007) liegen die geschätzten Rückfallraten nach einer erfolgreichen EKT jedoch zwischen 50% und 95% (Bourgon and Kellner, 2000). Führt man wiederum eine Kombinationsbehandlung aus EKT und kognitiver Verhaltenstherapie im Anschluss an eine erfolgreiche EKT als Erhaltungstherapie weiter, lassen sich die Rückfälle deutlich verringern, wie eine randomisierte Studie aus der Forschungsgruppe Affektive Neurowissenschaften Berlin (AG Prof. Bajbouj) zeigte (Brakemeier, Merkl et al., 2014). Es liegen jedoch weiterhin Vorbehalte gegen die EKT und eine oft starke Ablehnung der Patienten vor. Dies liegt im Auftreten von unmittelbaren und langfristigen Nebenwirkungen begründet (Folkerts, 2011). Unmittelbar während oder nach der EKT-Behandlung können kardio-pulmonale Störungen, milde Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, postiktales Delir oder vorübergehende anterograde Gedächtnisdefizite auftreten (Lisanby, 2007; Merkl et al., 2009). Langzeiteffekte betreffen vor allem retrograde Gedächtnisdefizite, wie die des

autobiographischen Gedächtnisses (Lisanby, 2007; Sackeim, 2014a). Ein Zusammenhang zwischen kognitiven Nebenwirkungen und Stimulationsparametern, besonders der Impulsdauer und der Elektrodenplatzierung, ist hochwahrscheinlich (Sackeim et al., 2000). So ist die kognitive Beeinträchtigung nach einer erfolgten EKT bei bilateraler größer als bei unilateraler Durchführung der EKT (Lisanby, 2007; Sackeim, 2014b; UK ECT Review Group, 2003). Des Weiteren kommt es zu transienten kognitiven Beeinträchtigungen bei steigender Häufigkeit und bei Ansteigen der Stromstärke der EKT-Behandlung (UK ECT Review Group, 2003).

Der Wirkmechanismus der EKT ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird eine, durch den kontrolliert generalisierten Anfall ausgelöste, Ausschüttung neurotropher Faktoren, Verstärkung der Neurogenese und Initiierung axonaler Aussprossung (Taylor, 2008). Die große syndromale Wirkbreite dieses therapeutischen Stimulationsverfahrens sowohl bei Störungen wie der Depression, Schizophrenie, M. Parkinson und stuporös-katatonen Zustandsbildern ist jedoch eine nennenswerte auffällige Besonderheit (Folkerts, 2011). Während des kontrollierten generalisierten Anfalls wird die Zunahme monoaminerg und Gamma-Aminohydroxybutyrat (GABA)-erger Neurotransmission postuliert (Folkerts, 2011). Es wird angenommen, dass eine Übererregung des glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Kanals einen wesentlichen Mechanismus in der Ätiopathogenese und Aufrechterhaltung der Depression darstellt und, dass unter anderem, in Folge eine Suppression der glutamatergen Neurotransmission zum antidepressiven Effekt der EKT beiträgt (siehe Überblick in Grötzing et al., 2013). Diese Suppression scheint durch Thyreotropin-Releasing-Hormon moduliert zu sein (Sattin, 1999).

Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist die Neurobiologie der Depression durch Maldapationen in mesokortikalen und mesolimbischen Regelkreisen gekennzeichnet, wobei Störungen der serotonergen, glutamatergen und dopaminergen Transmission Schlüsselfunktionen haben (Price and Drevets, 2010; Sanacora et al., 2012). Deshalb ist es für ein besseres Verständnis und zukünftige Behandlungsstrategien wichtig, Veränderungen im Glutamat-System bei der Depression zu erforschen.

Die Vagusnervstimulation (VNS)

Die zweite vorgelegte Studie beschäftigte sich mit einem weiteren zugelassenen und klinisch eingesetzten therapeutischen Stimulationsverfahren, der

Vagusnervstimulation (VNS) (Nemeroff et al., 2006). Die VNS wurde bereits 1988 zur Behandlung der therapierefraktären Epilepsie eingesetzt (Penry and Dean, 1990) und wurde für diese Indikation in Europa 2001 zugelassen. Die Zulassung der VNS (zusätzlich mit einer TAU, engl. „Treatment as usual“) für die therapieresistente Depression folgte 2005 in Europa (Überblick siehe Nemeroff et al., 2006). Sie ergab sich aus den antidepressiven Effekten der VNS bei Epilepsiepatienten und dass die VNS in verschiedenen Hirnarealen Konzentrationsveränderungen an GABA, Glutamat und Serotonin hervorruft (Ben-Menachem et al., 1995).

Die genaue Wirkweise der VNS ist nicht hinlänglich bekannt. Es wird vermutet, dass vagale Projektionen zum Locus Coeruleus und zum Raphe-Kern, noradrenerge und serotonerge Neurotransmission induzieren (Nemeroff et al., 2006). In Studien an Patienten mit TRD ließen sich mittels Single-Photon-Emissions-Computed-Tomography (SPECT) Aktivierungen im bilateralen cingulären Kortex und dem rechten parietalen Kortex ausmachen (Conway et al., 2006). Nach 4 Wochen VNS-Therapie zeigte sich bei den Patienten eine signifikante Reduzierung in diesen depressionsassoziierten Arealen, zudem zeigten Zobel und Kollegen (2005) unter VNS-Therapie eine Zunahme des regionalen Blutflusses im mittleren Frontallappen (Zobel et al., 2005), die mit einer antidepressiven Wirkung einherging.

Die VNS erfolgt über einen programmierbaren Pulsgenerator, der subklavikulär positioniert wird. Der linke Vagusnerv wird in zervikaler Höhe dauerhaft stimuliert, dies erfolgt aufgrund der geringeren efferenten Projektionen zum Herzen. Über einen tragbaren Computer können Patienten die Stimulationsparameter (Intensität, Pulsweite, Frequenz) verändern. Unmittelbare Nebenwirkungen können Infektionen und Strukturverletzungen mit Rekurrensparese darstellen. Nachfolgende Nebenwirkungen können in Form von Veränderungen der Stimme, Husten und Schmerzen an der Implantationsstelle auftreten (Nemeroff et al., 2006)

Im Rahmen von ersten Pilotstudien wurden Patienten mit schwerer therapieresistenter Depression für zehn Wochen mit der VNS behandelt, es ergab sich eine Responderrate von 31%, die sich nach 12 Monaten auf 45% erhöhte (Rush et al., 2005; Sackeim et al., 2001). Zum Nachweis einer Langzeitwirksamkeit der VNS liegen bei depressiven Patienten vergleichsweise wenige Untersuchungen vor. In der zweiten vorliegenden Studie werden Ergebnisse einer europäischen multizentrischen unkontrollierten Verlaufsstudie über zwei Jahre zur Überprüfung der Langzeitwirkung bei therapieresistenten depressiven Patienten vorgestellt. Sie wurde durchgeführt um

die Ergebnisse einer vorangegangenen amerikanischen klinischen Studie (Nahas et al., 2005) mit den beiden Behandlungsarmen VNS und TAU zu erweitern.

Eine mögliche Ursache für die bislang nicht ausreichend effektive Therapie depressiver Störungen beruht auf der unzureichenden Berücksichtigung bekannter pathophysiologischer Prozesse in der Entwicklung kausal-therapeutischer Interventionen. Die in der Behandlung von Bewegungsstörungen etablierte Tiefe Hirnstimulation (THS) stellt eine derartige Methode dar, da sie an abgegrenzten Knotenpunkten neuronale Netzwerke zu beeinflussen vermag. Seit der ersten Beschreibung des Erfolgs der hochfrequenten Stimulation zur Unterdrückung des Tremors (Benabid et al., 1987) hat sich die THS bei verschiedenen Bewegungsstörungen zu einem etablierten und effektiven Therapieverfahren in der Neurologie entwickelt (Reich et al., 2013). Die Translation der Behandlungsmethode in den Bereich der psychiatrischen Störungen ergab sich aus Beobachtungen an Patienten, die wegen neurologischer Indikationen mit einer THS behandelt wurden und affektive Nebenwirkungen zeigten (Bejjani et al., 1999).

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) – eine experimentelle Methode zur Modulation depressionsassoziiierter neuronaler Netzwerke

Der Einsatz der THS bei depressiven Störungen basiert auf Befunden funktioneller bildgebender und tierexperimenteller Studien, die das neurobiologische Konzept der Depression in Richtung einer Störung eines dysfunktionalen fronto-limbischen neuronalen Netzwerkes postulieren (Berton and Nestler, 2006; Krishnan and Nestler, 2008). Das subgenuale Cingulum (Cg), der Bereich des Gyrus cinguli unterhalb des Genu Corporis callosi, projiziert zum orbitofrontalen Kortex (OFC), zu anderen Bereichen des anterioren Cingulums, des Hypothalamus, Amygdala und Hippokampus, sowie weist es Projektionen zum Nucleus accumbens (NAcc) auf (Johansen-Berg et al., 2008). Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren und emotionaler Aktivierungsparadigmen bei depressiven Patienten haben gezeigt, dass bei emotionaler Stimulation geringere Signalantworten, vor allem in den basalen frontokortikalen Arealen (ventromedialer präfrontaler Kortex, lateraler PFC, subgenuales ACC), vorliegen (Kupfer et al., 2012). Im Gegensatz dazu zeigen Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studien bei depressiven Patienten im Bereich des Gyrus cinguli unterhalb des Genu corporis callosi in Ruhe eine messbare Hyperaktivität (Mayberg et al., 2005). Diese wird durch eine antidepressive Medikation

(Mayberg, 2003), durch kognitive Verhaltenstherapie (Kennedy et al., 2007), EKT (Nobler et al., 2001) und VNS (Pardo et al., 2008) bei der Depression reduziert. Nach experimenteller Induktion von Traurigkeit wurde eine erhöhte „Blood-Oxygenation-Level Dependent“ (BOLD)-Antwort im subgenualen Cg25 bei Depressiven beobachtet (Mayberg et al., 1999). Je niedriger die Cg25-Aktivität in Reaktion auf negative Wörter bei depressiven Patienten, desto größer ihre Chancen auf Therapie-Response und Remission (Siegle et al., 2012). Weiterhin spielt die subgenuale Cg25-Aktivität eine Rolle bei der Regulation aversiver Stimuli (Grimm et al., 2009). Diese Areale sind durch monoaminerge Projektionen des Mittelhirns und Kernen des Hirnstamms (Dopamin aus der ventralen tegmentalen Area (VTA), Serotonin aus dem N. raphe dorsalis im zentralen Höhlengrau, und Noradrenalin aus dem Locus coeruleus moduliert (Berton and Nestler, 2006). In früheren Arbeiten zu therapeutischen Stimulationsverfahren wurde postuliert, dass die hochfrequente THS (HF-THS) innerhalb der stimulierten Gehirnregion zu einer Hemmung der neuronalen Aktivität führt. Diese Theorie stützt sich auf die Beobachtung, dass die Hemmung, analog zu einem ablativen stereotaktischen Eingriff, bei dem Neuronengruppen funktionell außerstand gesetzt werden, therapeutische Effekte auf den Krankheitsverlauf haben kann (Limousin et al., 1995). Aktuelle Modelle der Wirkmechanismen bei THS sind deutlich komplexer und sind am besten im Kontext des Morbus Parkinson untersucht worden (McIntyre et al., 2004a).

Über den Einsatz der Cg25-THS in psychiatrischer Indikation bei der Depression wurde erstmals 2005 von Mayberg und Kollegen berichtet (Mayberg et al., 2005). In dieser ersten Studie zeigten vier von sechs Patienten eine anhaltende Verbesserung des Schweregrades der Depression zwei bis sechs Monate nach einer hochfrequenten Cg25-THS (Mayberg et al., 2005). Nach weiteren sechs Monaten (Lozano et al., 2008) erreichten 35% der Patienten den Zustand einer Remission. Dieser Effekt war auch noch nach einem Jahr stabil. Die Responder-Raten dieser Studie lagen nach einem Jahr bei 62%, nach zwei Jahren bei 46,2% und nach drei Jahren bei 75% (Kennedy et al., 2011). Bei der letzten Kontrolle nach einem Zeitraum von bis zu sechs Jahren lag die durchschnittliche Responder-Rate bei 64,3% (Kennedy et al., 2011). Es wurden keine signifikanten Nebenwirkungen als direkte Folge der Stimulation gefunden. Diese Ergebnisse sind deshalb beachtlich, weil sie an Patienten mit schweren therapierefraktären Depressionen erzielt wurden. Die Ergebnisse dahingegen einer kürzlich veröffentlichten randomisierten

placebokontrollierten multizentrischen Studie zur Wirksamkeit der Cg25-THS waren dahingegen wenig erfolgversprechend und wurden nach einer ersten Zwischenanalyse gestoppt (Holtzheimer et al., 2017). Diese Studie, die eine wesentliche Richtung für weitere Anwendungen der Behandlungsmethode mittels THS bei Depression vorgeben sollte, zeigte einen eher enttäuschenden Effekt der Cg25-THS (Holtzheimer et al., 2017). Bislang wurden neben der hochfrequenten Stimulation im Cg25-Areal auch die Stimulation des vorderen Schenkels der Capsula interna (ALIC) (Malone et al., 2009), des Nucleus accumbens (NAcc) (Bewernick et al., 2012; Bewernick et al., 2010), der Habenula (Sartorius et al., 2010) und das superolaterale mediale Vorderhirnbündel (mVB) (Schlaepfer et al., 2013a) als weitere Zielregionen für die THS zur Behandlung der Depression untersucht.

Die Methode der THS ermöglicht es, bei den depressiven Patienten während der Externalisierung der Stimulationselektroden und bevor der interne Impulsgeber eingesetzt wird, über die Stimulationselektroden die neuronale Aktivität aus tiefer gelegenen Strukturen abzuleiten, die sonst bei Messungen am Menschen nicht zugänglich sind (Kringelbach et al., 2007). Für die Ableitung neuronaler Aktivität aus tiefer gelegenen Hirnstrukturen existiert die Möglichkeit lokale Feldpotentiale (LFP), die synchrone unterschwellige synaptische Aktivität widerspiegeln, aufzuzeichnen. Die Synchronisation oszillatorischer Aktivität wurde als ein möglicher Mechanismus postuliert, der die hochgradig unterschiedlichen neuronalen Antworten in Netzwerken des Kortex abstimmt (Buzsáki and Draguhn, 2004). Untersuchungen an Patienten mit Bewegungsstörungen zeigten abnorme Entladungsmuster und das Auftreten von verstärkter synchroner Aktivität von Nervenzellen (Hammond et al., 2007). Bei Morbus Parkinson konnte durch die HF-THS eine Suppression der Betaband-Aktivität beobachtet werden, die hochgradig mit einer Symptomverbesserung der Motorik einherging (Kühn et al., 2004). Diese neuronalen Synchronisationsphänomene konnten mit krankheitsspezifischen Markern korreliert werden (Huebl et al., 2016) und erste Studien an psychiatrischen Populationen sind erfolgt (Uhlhaas and Singer, 2010).

Inwieweit lassen sich neurobiologische Erkenntnisse demnach nutzen, um Wirkmechanismen besser zu verstehen und neue Therapieoptionen zu entwickeln?

Die durch antidepressive Therapieformen induzierte Modulation von Neurotransmittern, Metaboliten, neuroendokrinen Botenstoffen sowie das Anstoßen von Prozessen der Signaltransduktion stellt einen wichtigen Beitrag zum Verständnis von Wirkmechanismen und zur Entwicklung neuer effektiverer Therapieoptionen dar (Akil et al., 2018; Stoppel et al., 2006). Erst die Erforschung verschiedener antidepressiver Therapieoptionen und deren neurobiologischer Grundlagen können zu einer systematischen Annäherung an neue Behandlungsmethoden zur verbesserten Behandlung therapieresistenter Depressionen führen (Akil et al., 2018). So haben Studien zur Behandlung mit EKT gezeigt, dass ein Einsatz der EKT zu neurogenetischen und neuroplastischen Effekten im Hippokampus und frontalen Kortex führt (Madsen et al., 2005, 2000). Neurobiologische Untersuchungen haben den Einfluss frühkindlicher traumatischer Ereignisse auf die Regulation der Hypophysen-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) dargelegt (Heim et al., 2000; Otte et al., 2016). Des Weiteren lassen Studien über genetische Polymorphismen (Binder et al., 2004) vermuten, dass es verschiedene Subtypen depressiver Patienten gibt. Wie diese Ergebnisse aus neurochemischen, genetischen, strukturellen und funktionellen Studien zusammenhängen, ist bislang ungeklärt. Die Erforschung neurobiologischer Grundlagen der Depression mittels des Einsatzes antidepressiver Therapieoptionen stellt eine zielführende und potente Investition dar.

Aus der hier dargestellten Einleitung wird ersichtlich, dass ein heterogenes Bild an Befunden über die Ätiopathogenese der Depression vorliegt. Ein Ziel wäre es möglicherweise eine Subgruppe depressiver Patienten über ihre spezifischen pathophysiologischen Muster erkennen zu können und dahingehend das optimale Therapieverfahren anbieten zu können. Hierbei könnten neurobiologische Studien den erforderlichen Schritt zu einer individualisierten und personalisierten Therapie insbesondere der therapieresistenten Depression liefern (Keck et al., 2018). Demnach wäre es denkbar, dass den Patienten eine individuelle antidepressive Therapie mit unterschiedlichen Therapieformen bedarfsgerecht angeboten werden kann und somit die individuellen Eigenschaften für die Optimierung einer Behandlung nutzbar gemacht werden.

1.1. Fragestellungen

In diesem Kontext stellt die vorliegende Habilitationsschrift Untersuchungsergebnisse zu den drei therapeutischen Stimulationsverfahren und den folgenden Problemstellungen vor:

- Es liegen heterogene Ergebnisse zur glutamatergen Neurotransmission nach einer EKT vor. Welche Rolle spielt die Glutamat Konzentration im anterioren Cingulum und präfrontalen Kortex im Rahmen einer Akutbehandlung mit EKT?
- Die EKT zeigt gute Erfolge hinsichtlich der Akutbehandlung depressiver Patienten, hat aber nur unzureichende Behandlungserfolge bei der Erhaltungstherapie. Könnte die Behandlung mittels einer Vagusnervstimulation über einen längeren Zeitraum eine neue Option zur Erhaltungstherapie darstellen?
- Die Cg25-THS kann zu klinischen Verbesserungen in der Akutbehandlung der therapieresistenten Depression in Einzelfällen führen. Welche kognitiven Nebenwirkungen können nach 6 Monaten einer Cg25-THS auftreten? Wie wirksam ist eine Langzeitbehandlung mittels Cg25-THS bei Patienten mit TRD?
- Intrazerebrale Ableitungen von lokalen Feldpotentialen bei Patienten mit therapieresistenter Depression sind bisher nicht möglich gewesen. Lässt sich oszillatorische Aktivität bei Patienten mit TRD im Cg25 erfassen? Welche frequenzspezifischen Bänder lassen sich im Areal des subgenualen anterioren Cingulums an Patienten mit TRD ableiten?

2. Eigene Arbeiten

2.1. Metabolitenveränderungen im anterioren Cingulum und präfrontalen Kortex bei Patienten mit einer Major Depression nach Elektrokonvulsionstherapie

Merkel, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

Der Wirkmechanismus der EKT ist ungeklärt, insbesondere deren Folgen auf metabolische Veränderungen im Gehirn und den daraus möglicherweise resultierenden kognitiven Nebenwirkungen. Gegenstand der ersten vorliegenden Arbeit war die Konzentration von Glutamat mittels Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie ($^1\text{H-MRS}$) im anterioren cingulären Kortex (ACC) und im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) vor und nach EKT-Behandlung bei Patienten mit TRD zu ermitteln. In Anknüpfung an bisherige Studien sollten in dieser Arbeit folgende Hypothesen überprüft werden: Wie verhält sich die Glutamatkonzentration und N-Acetyl-Aspartat (NAA) Konzentration vor und nach einer EKT? Welche kognitiven Nebenwirkungen zeigen Patienten mit einer TRD nach einer EKT? Magnetresonanztomographische ($^1\text{H-MRS}$) Untersuchungen bei unipolaren depressiven Patienten haben heterogene Ergebnisse über den Glutamatmetabolismus nach erfolgreicher EKT ergeben. Die Konzentrationen folgender Metaboliten wurden in dieser ersten vorliegenden Studie im ACC und DLPFC vor und nach neun Sitzungen RUL-EKT (Stimulation erfolgt einseitig rechts im Bereich des temporoparietalen Schädels; RUL, engl.: „Right unilateral“) mit einer ultrakurzen Impulsbreite gemessen: NAA, Cholin, Kreatin und Phosphokreatin (tCr) sowie Glutamat (Glu). Die Metabolitenkonzentrationen von 25 Patienten mit Depression und 27 gesunden Kontrollpersonen wurden mittels einer „PRESS“ (engl.: „Point resolved spectroscopy“) Sequenz mit 3-Tesla Magnetresonanztomographie ($^1\text{H-MRS}$) bestimmt und verglichen. Die MRS ist ein nichtinvasives Analyseverfahren, das nebenwirkungsfrei und nicht belastend für den Untersuchten ist und Einblicke in intrazelluläre

metabolische Vorgänge gewährt. Die vorliegende Untersuchung konnte Folgendes nachweisen:

Im ACC waren die Metaboliten Glutamat und NAA zum Zeitpunkt der Baseline vor EKT-Behandlung bei depressiven Patienten reduziert wohingegen die Metaboliten bei den Kontrollpersonen im Normbereich waren. Im DLPFC fanden sich reduzierte NAA-Metabolitenkonzentrationen bei den Patienten die erfolgreich auf eine EKT angesprochen hatten im Gegensatz zu denen, die auf EKT nicht angesprochen hatten. Es zeigten sich erhöhte NAA-Konzentrationen im ACC nach erfolgreicher EKT. Die neuropsychologischen Testungen ergaben einen Hinweis auf ein beeinträchtigt autobiographisches Gedächtnis bei den Patienten, die erfolgreich auf EKT angesprochen hatten, wohingegen das verbale Lernen und Gedächtnis keine Einschränkungen zeigte. Die NAA-Spiegel Veränderungen standen mit diesen kognitiven Testergebnissen statistisch nicht im Zusammenhang. Vielmehr zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen der Glutamatkonzentration und den Veränderungen in den HAMD-17 Werten, so waren hohe Glutamatkonzentrationen im linken ACC bei Patienten zum Zeitpunkt vor der EKT ein Prädiktor für ein besseres Ansprechen. Erwartungsgemäß respondierten 62% der Patienten auf RUL-EKT (50% Verbesserung im HAMD-17) nach im Durchschnitt 20 EKT-Sitzungen. Ein erstes Ansprechen nach bereits 9 RUL-EKT-Sitzungen zeigte sich bei 32% der Patienten. Die Ergebnisse der Studie konnten in Einklang mit anderen Studien die Hypothese erhärten, dass die glutamaterge Neurotransmission eine wichtige Rolle bei der Depression innehat und kausal im Zusammenhang mit der Wirksamkeit von EKT steht (Pfleiderer et al., 2003). Die Daten dieser Studie lassen die Frage offen, welche Metaboliten mit den kognitiven Nebenwirkungen korrelieren. Die Tatsache, dass die Gedächtnisleistung nach RUL-EKT beeinträchtigt war, stützt die Annahme, dass kognitive Nebenwirkungen zumindest partiell durch die EKT vermittelt sind. Die Frage stellt sich daher: Gibt es therapeutische Stimulationsverfahren zur Langzeitanwendung, die besonders bei Patienten mit hohen Rückfallraten effektiver und nebenwirkungsärmer als die EKT sind?

Merkel, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69).

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.009>

Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.-L., Grimm, S., Heuser, I., Bajbouj, M. Abnormal Cingulate and Prefrontal Cortical Neurochemistry in Major Depression after Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. April 2011; 772-9 (69). doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009. Epub 2010 Oct 16.

2.2. Die Vagusnervstimulation ist mit einer guten Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit einer TRD assoziiert

Bajbouj, M.*, **Merkl, A.***, Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Ein generelles Problem der EKT, welches die Wirksamkeit der EKT langfristig einschränkt, sind die hohen Rückfallraten nach einer erfolgreichen EKT bei depressiven Patienten (Brakemeier et al., 2014; Kellner et al., 2006; McCall et al., 2018). Vorangehende Studien haben das therapeutische Stimulationsverfahren der VNS als ein vielversprechendes Verfahren zur Erhaltungstherapie bei depressiven Patienten vorgeschlagen (Sackeim et al., 2007). In der zweiten vorliegenden Arbeit wurde nun in einer europäischen offenen multizentrischen Studie die Nachhaltigkeit der VNS als ein weiteres therapeutisches Stimulationsverfahren untersucht. In Anknüpfung an bisherige Studien sollten in dieser Arbeit folgende Hypothese überprüft werden: Sind die Erfolge der akuten Behandlung mittels VNS auch über einen längeren Zeitraum haltbar? Der neurobiologische Wirkmechanismus der VNS bei der Behandlung der Depression beruht auf der Stimulation von Amygdala, Thalamus, Locus coeruleus sowie frontalen und Hirnstammarealen über das Ganglion nodosum und den Nucleus tractus solitarius (NST), die wiederum über vagale Afferenzen erreicht werden, zu beruhen (Nemeroff et al., 2006). Evidenz aus PET-Studien zeigt, dass die VNS den Metabolismus und die Funktion limbischer Strukturen im Sinne einer antidepressiven Wirkrichtung beeinflusst (Rush et al., 2002). Analog zur EKT (Nobler et al., 2001) reduziert die VNS die bei depressiven Patienten beobachtete Hyperaktivität im anterioren Cingulum (Pardo et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit überprüften sechs europäische Zentren (Großbritannien, Irland, Schweden, Belgien, Schottland, Deutschland: Bonn, Bielefeld, Berlin, München) die Wirksamkeit der VNS über zwei Jahre. Die Studie wurde an 74 Patienten mit TRD mit einem chronischen oder rezidivierenden Verlauf, (27% davon bipolare Depressionen) die zusätzlich eine pharmakologische Therapie erhielten,

durchgeführt. Dabei wurde die antidepressive Verbesserung nach 3,- 12,- und 24 Monaten anhand der 28-item Hamilton Rating Skala für Depression (HAMD-28) gemessen. Nach 3 Monaten unter VNS-Therapie hatten 37.1% der Patienten respondiert, dies steigerte sich innerhalb des Jahres auf 53.3% und blieb konstant bis nach 2 Jahren bei 53.1% (26/49) Responserate (50% Verbesserung der HAMD-28 Werte). Die Ergebnisse der Studie konnten in Übereinstimmung mit anderen Studien eine nachhaltige Wirkung der Effekte der VNS darlegen, da über 50% der Patienten noch nach 24 Monaten auf die VNS ansprachen. Nach 2 Jahren fand sich eine Remissionsrate (HAMD-28 unter 10 Punkten) von 38.9% (19/49) bei den therapieresistenten depressiven Patienten. Dies ist beträchtlich angesichts des Schweregrades, der Chronizität und zahlreichen erfolglosen Vorbehandlungen der Patienten. Diese Effekte könnten auch durch die medikamentöse Begleitbehandlung oder durch einen Placebo-Effekt entstanden sein. Beide Punkte sind jedoch unwahrscheinlich aufgrund des Zeitverlaufs des Ansprechens in dieser Studie. Die Adhärenz der Patienten betrug 66%, welche sich auf die gute Verträglichkeit zurückzuführen ließ. Die VNS wurde insgesamt gut toleriert, Nebenwirkungen traten in Form von Veränderungen der Stimme, Husten und Schmerzen an der Implantationsstelle auf. Zwei Patienten vollendeten einen Suizid während des ersten Jahres der Studie und es ergab sich damit eine erhöhte Suizidrate. Ein Vergleich zu anderen antidepressiven Stimulationsverfahren ist schwierig, da nur selten Verlaufsstudien über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren an Patienten mit TRD durchgeführt werden. Limitationen der vorliegenden Studie sind die fehlende Kontrollgruppe, die medikamentöse Begleitbehandlung wurde stabil gehalten. Neurobiologische oder präklinische Prädiktoren, die eine Vorhersage von Therapieresponse der VNS erlauben, fehlen derzeit. Mögliche Vorteile scheint, nach den Ergebnissen unserer Studie zufolge, die VNS in der antidepressiven Langzeitwirkung zu haben, wenngleich diese als moderat zu interpretieren sind. Neben der EKT und der gegenwärtig noch experimentellen Behandlungsmethode der THS, die in der darauffolgenden Arbeit beschrieben wird, nimmt die VNS eine wichtige Rolle bei der Behandlung der therapieresistenten Depression ein.

Bajbouj, M.*, **Merkel, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft).

<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181db8831>

Bajbouj, M.*, **Merkl, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkel, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkel, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkl, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkl, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkel, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkl, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkl, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

Bajbouj, M.*, **Merkl, A.***. Schlaepfer, TE., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., O'Keane, V., Corcoran, C., Adolfsson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H.J, Padberg, F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele, D., Matthews, K., Christmas, D., Eljamel, S., Heuser, I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. June **2010**; 273-81 (30) (*geteilte Erst-Autorenschaft). doi: 10.1097/JCP.0b013e3181db8831.

2.3. Die Tiefe Hirnstimulation (THS) in psychiatrischer Indikation – Studie zur Wirksamkeit und Tolerabilität der THS im subgenualen anterioren Cingulum (Cg25) bei Patienten mit einer TRD

Merkel, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Kühl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es, einerseits Effektivität und Tolerabilität der Tiefen Hirnstimulation (THS) im Cg25 bei Patienten mit therapierefraktärer Depression zu untersuchen und andererseits die Beteiligung des Cg25 an zentralen Krankheitsmechanismen zu beleuchten. Die Studie wurde als prospektive, placebokontrollierte randomisierte, doppelblinde Phase II-Studie mit einem „delayed-onset“ konzipiert. Der subgenuale cinguläre Kortex (Cg25) wurde aufgrund seiner besonderen Rolle bei der Modulation des Depressionsnetzwerks gewählt (Mayberg et al., 2005; Lozano et al., 2008). In der dritten vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Cg25-THS 1) Akuteffekte über einen Zeitraum von 24 Stunden und in Abhängigkeit des Stimulationspaares, das angesteuert wird, zeigt; 2) einer Scheinstimulation hinsichtlich der antidepressiven Wirksamkeit über einen Zeitraum von vier Wochen überlegen ist und 3) nach kontinuierlicher Stimulation klinische Effekte und kognitive Nebenwirkungen zeigt. Dabei wurde das Elektrodenpaar zur dauerhaften Stimulation ausgewählt, das bei der 24h-Testung oder intraoperativ die größten klinischen Effekte gezeigt hatte. Nach 4 Wochen wurden alle Patienten kontinuierlich stimuliert und nach 24 bis zu 36 Wochen Cg25-THS im Vergleich zum Tag der präoperativen Ausgangsmessung mittels des HAMD-24, des BDI und der Montgomery-Åsberg Rating-Skala (MADRS) untersucht. Eine 50%-Verbesserung der HAMD24-Werte wurde als primäres Zielkriterium für ein antidepressives Ansprechen gewählt. Die vorliegende dritte Untersuchung konnte nachweisen, dass moderate, nicht statistisch signifikante Verringerungen der HAMD-24, des BDI und der MADRS-Werte im Vergleich zu einer sham-Stimulation nach den 24-Stunden Akutmessungen zu beobachten waren. Als ein weiteres Ergebnis wurde eine

Tendenz zur Reduktion der depressiven Symptomatik (Prä-/Post-OP) nach 4 Wochen beobachtet, jedoch keine Überlegenheit der THS gegenüber einer Scheinstimulation. Nach bereits 3 Monaten zeigten 2 Patienten eine 50%-Verbesserung des HAMD-24. Nach 6 Monaten verglichen mit der Baseline konnte eine Ansprechrate von 36,8% erzielt werden. Zum diesem Zeitpunkt der jeweils letzten Beobachtung der sechs Patienten wurden 2 Patienten als „Remitter“ (HAMD-24 Itemversion < 10) klassifiziert, während die restlichen Patienten nur eine Teilremission zeigten. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung nach 6 und 12 Monaten Cg25-THS zeigten im Vergleich zur präoperativen Ausgangsmessung keine kognitiven Beeinträchtigungen bei den Patienten mit TRD. Die Akutstimulationseffekte erwiesen sich nicht als ein prädiktiver Aussagewert für eine weitere Programmierung (Parametereinstellung) der vier homologen Elektrodenpaare. Eine richtungsweisende signifikante Korrelation zwischen den einzelnen Elektrodenpaaren und HAMD-Werten ergaben sich also nicht. Eine Aussage über anatomische Cluster innerhalb der Region des subcallosalen Cingulums, die als potentieller Prädiktor für ein späteres Ansprechen auf die Therapie darstellen könnten, kann nur mit einer größeren Fallzahl in zukünftigen Studien getroffen werden. Trotz der geringen Fallzahl konnte diese experimentelle Pilotstudie eine Evidenz für eine moderate antidepressive Wirksamkeit der Cg25-THS bei schwer therapieresistenten Patienten beweisen. Basierend auf diesen ersten klinischen Ergebnissen zur Cg25-THS wurde eine weitere Studie durchgeführt, um die Rolle des Areals des subgenualen Cingulums bei der Depression besser zu verstehen. Die vierte darauffolgende Studie befasst sich mit intrazerebralen Ableitungen bei Patienten mit TRD aus dem Areal des Cg25.

Merkel, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Kühl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249).

<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.08.017>

Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Köhl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Köhl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Köhl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Köhl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Köhl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Köhl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

Merkl, A., Schneider, G.-H., Schönecker, T., Aust, S., Köhl, K., Kupsch, A., Kühn, A.A., Bajbouj, M. Antidepressant Effects after Short-term and chronic Stimulation of the Subgenual Cingulate Gyrus in Treatment-Resistant Depression. *Experimental Neurology*. Nov **2013**; 160-8 (249). doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017. Epub 2013 Sep 5.

2.4. Lokale Feldpotential Studie zur Erfassung störungsspezifischer Korrelate der oszillatorischen Gehirnaktivität im subgenualen anterioren Cingulum bei Patienten mit einer TRD

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Als ein potentieller Knotenpunkt innerhalb des neuronalen Netzwerkes der Depression konnte das subgenuale Cingulum identifiziert werden, dessen Modulation in der vorangegangenen Pilotstudie einen therapeutischen Effekt bei therapieresistenten depressiven Patienten zeigte. In Anknüpfung an diese Studie sollten in dieser Arbeit folgende Hypothesen überprüft werden: Lässt sich im Areal des Cg25 intrazerebrale oszillatorische Aktivität ableiten? Zeigen Patienten mit TRD spezifische oszillatorische Aktivität während der Durchführung eines emotionalen und kognitiven Empathie-Paradigma? Welche Rolle hat das Areal des Cg25 bei der emotionalen Reizverarbeitung?

In dieser vierten vorliegenden Studie wurde oszillatorische Aktivität im Cg25 bei Patienten mit einer TRD untersucht. Oszillatorische Aktivität verschiedener Frequenzbänder ableitbar aus Gehirnregionen wurde mit einer großen Anzahl an kognitiven, emotionalen und sensomotorischen Prozessen verknüpft (Buzsáki and Draguhn, 2004; Uhlhaas and Singer, 2010). Die Behandlungsmethode mittels der HF-THS ermöglicht es, lokale Feldpotentiale (LFP) intrazerebral über die externalisierten Makroelektroden beim Menschen abzuleiten und somit der Frage nachzugehen, ob neuronale Aktivität im Cg25-Areal während emotionaler Verarbeitung moduliert wird.

Neun Patienten mit TRD wurden präoperativ und 6 Monate nach kontinuierlicher Cg25-THS auf depressive Symptome anhand des HAMD-24 und des BDI erfasst. Die Patienten nahmen einige Tage nach der Elektrodenimplantation an einem emotionalen und kognitiven Empathie-Paradigma teil, bei dem affektive Bilder des „Multifaceted Empathy Test“ (MET) (Dziobek et al., 2011) gezeigt wurden. Dabei wurden die LFP vorerst explorativ über alle Frequenzbänder Alpha (8-12Hz), Beta

(13-35Hz) und Gamma (36-85Hz) abgeleitet. Die Experimente konnten nachweisen, dass eine breite ereigniskorrelierte Desynchronisation im Beta-Band (13–35 Hz) vorlag. Diese wurde schließlich als Maß der Cg25-Aktivität berechnet. Die Modulation der Beta-Band-Oszillationen korrelierte mit erhöhter Empathieleistung der Patienten mit negativ salienten Bildern. Diese Studie konnte somit zum ersten Mal beim Menschen ein Muster oszillatorischer Aktivität im anterioren Cingulum erheben. Auf Verhaltensebene zeigten die Patienten einen deutlichen „Negativity Bias“ bei der Einschätzung emotional bedeutsamer Bilder, welcher aus Vorstudien bekannt ist (Watters and Williams, 2011). Die Patienten hatten andererseits keine Auffälligkeiten bei der reinen Emotionserkennung in diesem Verhaltensexperiment. Die Korrelationsberechnung nach Spearman zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Aktivität im Beta-Band während der gesteigerten Empathie mit negativen Reizen und dem selbstberichteten Schweregrad der Depression im Beck-Depressions-Inventar (BDI). Nach 6 Monaten kontinuierlicher Cg25-THS führte die Wiederholung des Empathietests zu keinem „Negativität-Bias“ zugunsten einer gesteigerten Empathie mit negativen Bildern. Nach 6 Monaten hochfrequenter Cg25-THS sprachen 33.3% der Patienten auf die Behandlung an und die Patienten schätzten sich im BDI weniger beeinträchtigt ein. In der vorliegenden vierten Arbeit konnte erstmals ein elektrophysiologisches Korrelat der emotionalen Reizverarbeitung im limbischen System bei Patienten mit TRD nachgewiesen werden. Analog mit bildgebenden Studien (Mayberg et al., 1999) deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass das Cg25 im Zusammenhang mit einer verstärkten Wahrnehmung negativer Reize steht. Die Ergebnisse der klinischen Auswertung der vorliegenden Arbeit konnten darlegen, dass die THS im subgenualen ACC gut toleriert wird. In der folgenden Studie der Habilitationsschrift wurde der Frage nachgegangen, wie die klinischen Effekte über einen Verlauf von bis zu vier Jahren bei der Cg25-THS gegeben sind.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). [https://doi: 10.1093/cercor/bhv100](https://doi.org/10.1093/cercor/bhv100). Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6).

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhv100>

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

Merkl, A., Neumann, WJ., Huebl, J., Aust, S., Horn, A., Krauss, J.K., Kuhn, J., Dziobek, I., Schneider, G.-H., Bajbouj, M., Kühn, A. A. Modulation of beta-band activity in the subgenual anterior cingulate cortex during emotional empathy in treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Jun 2016; 2626-38, 26(6). doi: 10.1093/cercor/bhv100. Epub 2015 May 19.

2.5. Doppel-blinde randomisierte Follow-up Studie zur Wirksamkeit der THS im Cg25 bei Patienten mit einer TRD

Merkl, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

Studien zur nachhaltigen Wirkung des antidepressiven Effektes der Cg25-THS sind selten. Ziel der fünften, anschließenden Untersuchung war es die Langzeitwirksamkeit und Tolerabilität der Cg25-THS über den Verlauf von bis zu 4 Jahren kontinuierlicher hochfrequenter Stimulation zu erheben. Hierzu wurde in einer doppel-blinden, randomisierten Studie an 8 Patienten mit TRD ein sogenanntes „delayed-start“ Design angewendet: eine Gruppe der Patienten wurde mit einem verzögerten Stimulationsbeginn von acht Wochen (zuvor 4 Wochen Sham-THS) im Vergleich zu einer Gruppe depressiver Patienten, die nach 4 Wochen mit der Stimulation begann, auf die antidepressive Effektivität untersucht. Primäres Zielkriterium war eine 50%-ige Verbesserung in der Hamilton-Depressions Rating-Skala (HAMD-24). Die vorliegende fünfte Untersuchung konnte nachweisen, dass die Vergleiche zwischen vier Wochen Stimulation nach Implantation und vier Wochen „sham-THS“ (Placebo-Bedingung) keine Gruppenunterschiede bezüglich der antidepressiven Wirkung ergaben. Nach 6 Monaten zeigte sich im Vergleich zur Ausgangserhebung ein signifikanter Unterschied in den HAMD-24 Werten. Insgesamt zeigten 37.5% der Patienten ein Ansprechen auf die Behandlung mittels THS im Cg25. Zwei Patienten entschieden sich zur Explantation der Stimulationselektroden, wobei sich ein Patient als Therapie-Responder nach 6 Monaten erwiesen hatte, der andere Patient wiederum nicht auf die Therapie angesprochen hatte. Nach weiteren 24 Monaten zeigten sich bei den restlichen sechs Patienten signifikant reduzierte HAMD-24-Werte nach kontinuierlicher Cg25-THS. Die Patienten mit einer chronischen Cg25-Stimulation wurden bis zu vier Jahre nach der Operation regelmäßig untersucht und wiesen eine Ansprechrate von 51% auf, wobei zwei Patienten (2/6) eine Remission zeigten (33%).

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). [https://doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.024). Epub 2017 Nov 8.

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.024>

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

Merkl, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

Merkel, A., Aust, S., Schneider, GH., Visser-Vandewalle, V., Horn A, Kühn, AA, Kuhn, J, Bajbouj, M. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. Feb 2018; 521-529, 227(8). doi: 10.1016/j.jad.2017.11.024. Epub 2017 Nov 8.

j

3. Diskussion

3.1. Die Wirksamkeit und neurobiologischen Mechanismen der therapeutischen Stimulationsverfahren EKT und VNS

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift befasst sich mit akuten und nachhaltigen klinischen Effekten der Elektrokonvulsionstherapie und der Vagusnervstimulation sowie der experimentellen Methode der Tiefen Hirnstimulation des subgenualen anterioren Cingulums auf depressiven Symptome und emotionale Verarbeitungsprozesse. Die Stimulationseffekte sollen vor dem Hintergrund depressionsassoziiertes neuroanaler Netzwerke, neurochemischer Veränderungen und elektrophysiologischer Auffälligkeiten, die bei der Depression eine Rolle spielen, diskutiert werden. Empfehlungen zum Einsatz der Stimulationsverfahren in Akut-, oder Erhaltungstherapie sollen geprüft werden.

In der ersten vorliegenden Studie untersuchten wir die Wirksamkeit der EKT bei Patienten mit einer Major Depression und identifizierten Metaboliten mittels des Verfahrens einer ^1H -MRS. Erwartungsgemäß respondierten 62% der Patienten auf die RUL-EKT nach im Durchschnitt 20 EKT-Sitzungen. Eine erste Response nach 9 RUL-EKT-Sitzungen zeigten 32% der Patienten. Dies ist aufgrund der niedrigen Impulsbreite, die wir verwendeten, ein positives Ergebnis. Diese Responseraten bestätigen Ergebnisse anderer Wirksamkeitsstudien (Lisanby, 2007).

Im ACC waren die Metaboliten Glutamat und NAA zum Zeitpunkt der Untersuchung vor der EKT Behandlung bei depressiven Patienten eindeutig reduziert. Niedrige Glutamat Werte bei depressiven Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen unterstützen die Hypothese einer dysfunktionalen glutamatergen Neurotransmission bei der Depression (Berton and Nestler, 2006; Krishnan and Nestler, 2008). Die Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren MRS Studien, die reduzierte Glutamat-Werte im ACC (Auer et al., 2000) und dem DLPFC (Hasler et al., 2007) bei Patienten mit einer Depression fanden. Regionen-spezifische Muster im mittleren cingulären Kortex (MCC) bei unipolar depressiven Patienten, im Vergleich zu Gesunden, zeigten sich auch in einer weiteren Studie aus der Forschungsgruppe Affektive Neurowissenschaften Berlin (AG Prof. Bajbouj) (Grimm et al., 2012). Hier wurde ein Ansprechen auf antidepressive Pharmakotherapie wiederum durch hohe

Glutamatkonzentrationen zur Ausgangsmessung im DLPFC und MCC prädiziert. Zusätzlich zeigten Patienten, die eine erfolgreiche Pharmakotherapie erhalten hatten, einen weiteren Anstieg des Glutamat-Spiegels im DLPFC (Grimm et al., 2012). So ist aufgrund einer relativ hohen Konzentration an Glutamat im PFC zu vermuten, dass die Behandlung mittels EKT die glutamaterge Neurotransmission (Berton and Nestler, 2006; Price and Drevets, 2010) wesentlich moduliert. Im Einklang dazu fanden wir interessanterweise, dass auch in unserer Studie hohe Glutamatkonzentrationen bei den depressiven Patienten den Therapieerfolg einer EKT prädizierten.

Im ZNS befindet sich NAA fast ausschließlich in Neuronen und repräsentiert ein Maß für die neuronale Integrität. Eine verminderte Konzentration von NAA, wie sie in der vorliegenden Arbeit über alle Patienten im Vergleich zu Gesunden im ACC und PFC gefunden wurde, lässt sich folglich als ein Zeichen für den Verlust von Neuronen oder eine Fehlfunktion der Mitochondrien in den Neuronen interpretieren und könnte auf neurodegenerative Veränderungen bei der MD hinweisen (Lu et al., 2004). Post-mortem Studien an depressiven Patienten haben dies belegt (Rajkowska et al., 1999). Verminderte Konzentrationen von NAA wurden im ACC auch bei unbehandelten schizophrenen Patienten nachgewiesen (Klär et al., 2010). Es wird zudem diskutiert, dass NAA womöglich als ein Reservoir für Glutamat dienen könnte, da beide über energetisch günstige Syntheseschritte innerhalb des Zitratzyklus in Verbindung stehen (Clark et al., 2006). Die Höhe des NAA-Signals wird als hochsensitives Maß für den Bestand morphologisch und funktionell intakter Neuronen und damit als Marker für neuronale Funktion und synaptische Plastizität gewertet (Lu et al., 2004). Überraschenderweise zeigte unsere Untersuchung auch einen Anstieg an NAA im ACC ausschließlich für die EKT-Responder, dieser wurde bereits in früheren Studien mit erfolgreicher EKT in Zusammenhang gebracht (Michael et al., 2003; Pfeleiderer et al., 2003). Im Gegensatz dazu stehen die reduzierten NAA-Spiegel im linken DLPFC, die ebenfalls bei EKT-Respondern identifiziert wurden. Ein volumetrischer Verlust von Nervenzellen könnte bei dieser schwer beeinträchtigten Patientengruppe vorliegen. Unsere Patientenpopulation zeichnete sich durch extrem hohe Werte im ATHF (Engl. „Modified Antidepressant Treatment History Form“) (Sackeim et al., 2000) aus, die den Schweregrad der Therapieresistenz fast doppelt so hoch als in anderen Studien angab. Eine kausale

Ursache durch die Elektrodenplatzierung oder Stimulusintensität ist unwahrscheinlich, da die NAA-Werte nicht mit den Intensitäten korrelierten.

Limitationen dieser Studie waren die begleitende psychopharmakologische und psychotherapeutische Behandlung, welche die Ergebnisse möglicherweise mitbeeinflusst haben könnten. Die pharmakologische Behandlung hat in früheren Studien einen Einfluss auf NAA-Konzentrationen gezeigt (Patel et al., 2008). Die stationär behandelten schwer depressiven Patienten, die teilweise die Kriterien für eine Therapieresistenz erfüllten, wurden jedoch während der Untersuchung mit stabiler Medikation während dieser vorliegenden Studie behandelt. Die Lithium-Plasmaspiegel wurden konstant unter 0.5 mmol/L gehalten.

Obgleich in dieser Studie eine RUL-EKT mit einer rechts unilateralen Anordnung, einhergehend mit einer extrem kurzen Impulsdauer im Bereich von 0.3msec „Ultrabrief-Pulse“ Stimulation angewandt wurde, die als nebenwirkungsärmer gilt (Merkl et al., 2009), beobachteten wir bei den Patienten eine deutliche Beeinträchtigung im autobiographischen Gedächtnis. Aktuelle Studien fanden dahingegen divergierende Ergebnisse, wie zuletzt eine EKT-Studie, die trotz bilateraler Elektrodenplatzierung ein Ausbleiben kognitiver Einbußen berichtete (Semkovska et al., 2016). Die kognitiven Störungen nach einer EKT treten üblicherweise bei einem Drittel der Patienten auf und können vorübergehend sein (Baghai et al., 2005). Einige Studien weisen nach, dass bei nur wenigen Patienten die Gedächtnisbeeinträchtigungen länger als vier Wochen nach abgeschlossener EKT-Serie andauern (Baghai et al., 2005). Andere Studien wiederum belegen, dass die retrograden Amnesien nach EKT nicht vollständig rückläufig sind (Fink, 2001; Lisanby, 2007; Sackeim, 2000). Die Auswirkungen der EKT auf kognitive Leistungen wurden zuletzt mittels standardisierter neuropsychologischer Tests in Abhängigkeit von der Zeitdauer seit der letzten EKT-Behandlung in einer großen Metaanalyse untersucht (Semkovska and McLoughlin, 2010) und dabei zeigte sich bei den depressiven Patienten keine mittel- bis langfristigen kognitiven Störungen. Vielmehr berichtete die Metaanalyse von deutlichen remissionsassoziierten Verbesserungen der Kognition bei den erfolgreich behandelten Patienten. Diese Ergebnisse werden jedoch kontrovers diskutiert (Sackeim, 2014b).

Wie bereits erläutert, stellten die hohen Rückfallraten ein generelles Problem nach einer erfolgreichen EKT bei depressiven Patienten dar (Brakemeier, Merkl et al., 2014; Kellner et al., 2006; McCall et al., 2018), sodass bei weiteren Stimulationsverfahren

wie der Vagusnervstimulation bereits seit langem der Fokus auf die Dauer der positiven Effekte gelegt wurde.

Nach 3 Monaten unter VNS-Therapie hatten 37.1% unserer Patienten respondiert, dies steigerte sich innerhalb des Jahres auf 53.3% und blieb konstant bis nach zwei Jahren bei 53.1% (26/49) Responserate (=50% Verbesserung des HAMD-28 Wertes). Nach 2 Jahren fand sich insgesamt eine Remissionsrate (HAMD-28 unter 10 Punkten) von 38.9% (19/49) bei den schwer depressiven Patienten. Unsere Ergebnisse der vorliegenden zweiten Studie legen die Vermutung nahe, dass die VNS durch die kontinuierliche Stimulation eine moderate phasenprophylaktische Wirkung innehat. Diese Annahme wird umso mehr von anderen Studien gestützt. So erzielte eine Studie, die zwei nicht randomisierte Gruppen mit therapieresistenter Depression über 24 Monate verglich, die VNS zusätzlich zur Standardmedikation oder nur TAU erhielten, Responseraten von 27% vs. 13% (Nahas et al., 2005). Beide Gruppen unterschieden sich nicht in Krankheitscharakteristika und -schwere. Ähnlich wie in der zweiten hier vorgelegten Arbeit ist auffällig, dass in allen Studien zur Wirksamkeit der VNS ein ungewöhnlich hoher Anteil an „late respondern“ zu beobachten ist, denn die durchschnittliche Responsezeit betrug 10,6 Monate. Zugleich zeigten 22% der implantierten Patienten eine anhaltende Responserate nach 24 Monaten, 50% der Patienten mit Response blieben frei von Rückfällen (Nahas et al., 2005). Die VNS scheint im Gegensatz zur EKT als zusätzliche Intervention eher eine Langzeitwirkung zu entfalten. Im Vergleich dazu zeigte eine in der Forschungsgruppe Affektive Neurowissenschaften Berlin (AG Prof. Bajbouj) durchgeführte Studie zur Erhaltungstherapie der EKT, nach 12 Monaten nur noch eine Responserate von 28% im EKT-Randomisierungs-Arm (Brakemeier et al., 2014). Der neurobiologische Hintergrund dafür ist unverstanden. Mit Vorsicht muss auf die erhöhte Suizidrate mit einer Prävalenz von 3% in der vorliegenden VNS-Studie hingewiesen werden, welche oberhalb des Bereiches ist, den man bei Patienten mit TRD erwartet. Eine Ursache dafür ist unklar. Eine Empfehlung ist es daher, Ärzte die mittels innovativer Stimulationsverfahren behandeln, darauf hinzuweisen, die neue Behandlungsoption nicht als ultima ratio anzuwenden und den Patienten vorab im Kontext weiterer Möglichkeiten aufzuklären. Schließlich wurden kürzlich im Rahmen einer 5-Jahres Verlaufsstudie, die von der FDA (eng.: „Federal Drug Administration“) im Rahmen des "Treatment-Resistant Depression Registry" durchgeführt wurde (Aaronson et al., 2017), Patienten mit TRD entweder mit konventioneller Behandlung (TAU) oder

zusätzlich mit VNS (VNS plus TAU) behandelt. Die Patienten wiesen eine Ansprechrate (50%-ige MADRS-Verbesserung) von 67.6% verglichen mit 40.9% der Kontrollgruppe auf, ferner erwies sich eine Remissionsrate von 43.3% im Gegensatz zu 25.7% in der Gruppe die mit TAU behandelt wurde. Interessanterweise zeigte sich eine durchlaufene erfolgreiche EKT in der Vergangenheit als prognostisch günstig. So sprachen 71% der EKT-Responder auch auf die VNS an, bei den EKT-Non-Respondern lagen die Werte mit 60% vergleichsweise niedriger. Die Effekte von EKT und VNS scheinen sich gegenseitig zu begünstigen. Eine ähnliche Beobachtung konnten wir in unseren THS-Studien (Kap. 2.3) machen, denn die Patienten die unter Cg25-THS remittierten, hatten initial sehr gut auf EKT angesprochen.

Möglicherweise wird dieser Effekt durch eine GABA-vermittelte intrakortikale Hemmung und kortikale Exzitabilität gebahnt. Die kortikale Exzitabilität wird über GABA-A-Interneurone vermittelt und scheint den antidepressiven Wirkmechanismus ähnlich den Antikonvulsiva, über eine erhöhte γ -Aminobuttersäure- (GABA-) Transmission zu entfalten (Bajbouj et al., 2007; Sanger et al., 2001; Ziemann et al., 1996). In diesem Kontext sprechen einige Befunde für einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der depressiven Erkrankung und intrakortikaler Hemmung (Bajbouj et al., 2006b) und für eine verminderte motorische kortikale Exzitabilität bei klinischer Besserung auf EKT (Bajbouj et al., 2006a).

Nach gegenwärtiger Datenlage und den Ergebnissen vorliegender 2-Jahres Verlaufsstudie ist die Evidenz für eine ausreichende antidepressive Wirksamkeit der VNS in der Akutbehandlung als weniger effektiv als die der EKT einzuschätzen. Vergleiche zwischen verschiedenen therapeutischen Stimulationsverfahren sind hierbei vor dem Hintergrund unterschiedlicher Ausprägung des Grades der Therapieresistenz der Patienten und unterschiedlicher Adhärenz sicherlich komplex und schwierig. Vorteile scheint die VNS (zusätzlich zu TAU) jedoch zumindest moderat in der antidepressiven Erhaltungstherapie zu haben. Die VNS kann daher eine zusätzliche mögliche Behandlungsoption für Patienten mit TRD sein, die nicht mindestens auf vier vorhergehende antidepressive Behandlungen (inklusive EKT) angesprochen haben (Gelenberg, 2010).

3.2. Effekte der Behandlung mit Tiefer Hirnstimulation

3.2.1. Klinische Wirksamkeit und Tolerabilität der THS im Cg25 bei Patienten mit TRD

Betrachtet man die Depression als klinische Folge eines dysfunktionalen limbisch-kortikalen Netzwerkes könnte eine gezielte Modulation dieses Netzwerkes mithilfe der Tiefen Hirnstimulation (THS) einen kausal-therapeutischen Ansatz darstellen. In drei der vorliegenden Arbeiten wurde das Areal des subcallosalen anterioren Cingulums mittels der Tiefen Hirnstimulation (THS) untersucht. Der subgenuale Anteil des ACC, in Verbindung mit dem DLPFC, stellt einen Teil des limbischen cortico–striatalen–pallido–thalamischen Netzwerkes dar (Mayberg, 2003; Savitz and Drevets, 2009). Ausgeprägte Netzwerkverbindungen bestehen zudem zum medialen PFC und anterioren MCC (Johansen-Berg et al., 2008). Es spielt eine kausale Rolle bei kognitiven Leistungen und Emotionswahrnehmung (Anderson et al., 2012).

Unsere Ansprechraten von 36,8 % bis 34% nach einer Cg25-THS in den vorliegenden dritten bis fünften Studien waren als gering bis zufriedenstellend einzuschätzen. Nach 12 Monaten war eine Response von 25% zu beobachten. Nach 24 Monaten chronischer Cg25-Stimulation waren zwei unserer Patienten (2/6) in Remission und blieben stabil remittiert bis zu 4 Jahren. Diese Ergebnisse standen im Einklang mit Beobachtungen aus THS-Studien, die eine Ansprechraten von 33,3% bis 60% nach 6 Monaten verzeichneten (Lozano et al., 2008; Mayberg et al., 2005) und eine Responserate von 21% bis 62,5% berichteten (Bergfeld et al., 2016; Holtzheimer et al., 2017). Die Studien zur Wirksamkeit der THS konnten Hinweise darauf geben, dass die Behandlung im subgenualen Cg25 Areal gut toleriert wird. Vor dem Hintergrund der schwer depressiven Patienten mit TRD, die zumeist einen chronischen Verlauf aufwiesen, sind diese Ergebnisse als befriedigend zu anzuführen. Kennedy und Kollegen konnten eine Responserate von 45% nach zwei Jahren, 60% nach drei Jahren und 55% nach bis zu sechs Jahren feststellen (Kennedy et al., 2011). In der dritten THS-Studie wurden die Patienten in randomisierter Reihenfolge an verschiedenen Elektrodenpaaren für jeweils 24 Stunden stimuliert. Antidepressive Effekte dieser Stimulation wurden mit einer ebenfalls 24-stündigen Scheinstimulation sowie der präoperativen und postoperativen Baseline-Bedingung verglichen. Insgesamt konnte beobachtet werden, dass die depressive Symptomatik nach dem postoperativen Zeitpunkt in den ersten zehn Tagen rückläufig war, dies lässt einen

Placebo-Effekt oder „Setzeffekt“ (post-operativer kurzfristigen emotionalen Effekt) wie bei Parkinson Patienten beobachtet, vermuten.

Eine Identifikation von neuroanatomischen Clustern durch das Korrelieren von klinischen Effekten mit übereinander gelagerten anatomischen Lokalisationen ergab keine richtungsweisenden Ergebnisse. Die Resultate der Studie lassen offen, ob neuroanatomische Besonderheiten der Patienten, konsekutiv unterschiedliche stereotaktisch-neurochirurgische Zugangswege oder die Varianz der Elektrodenpositionierung eine Rolle spielten. Eine kürzlich veröffentlichte Studie, die unsere klinischen Daten miteinbezog, berichtete eine neue Methode, die die THS-Elektrodenposition in das 3-D Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute („MNI space“) konvertiert (Horn et al., 2017). Dies könnte in der Zukunft präzisere Vorhersagen zur Effektivität von Elektrodenposition ermöglichen (siehe auch <http://www.lead-dbs.org/>).

Kritisch muss bei der dritten vorliegenden Studie angemerkt werden, dass es sich bei dieser Pilotstudie um eine offene unkontrollierte Studie handelte und sie kann daher rein explorativ gewertet werden, und nicht repräsentativ für eine größere Patientenkohorte stehen. Durch das, den Patienten nicht bemerkbare, An-, oder Ausschalten des Impulsgebers konnten wir dennoch eine Annäherung an eine Placebo-Situation schaffen. Das methodisch unangreifbarste Vorgehen zum Vergleich von Therapieverfahren ist unbestritten die randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie (RCT). In einem Einzelfall kam es während der THS zu einer akzidentiellen Stimulatorunterbrechung, sodass die Patientin ohne ihr Wissen unstimuliert war, die antidepressive Wirkung ließ nach, prompt war durch das erneute Austauschen des externen Impulsgebers eine antidepressive Wirkung erneut zu beobachten. In der fünften vorgelegten Studie zum Langzeitverlauf konnten die Effektstärken zumindest durch eine doppelt-verblindete Phase der Stimulationsunterbrechung kontrolliert werden.

Die Stimulation der Zielregion des Cg25 geht ohne neuropsychologische Beeinträchtigungen einher. Dies zeigte in Einklang damit auch eine ähnliche Studie, die das neuropsychologische Profil der Patienten nach 12 Monaten untersuchte (McNeely et al., 2008). Für andere Zielgebiete, die für die THS in psychiatrischer Indikation verwendet werden (Nacc), zeigten sich teilweise sogar Verbesserungen von vorher eingeschränkten kognitiven Funktionen (Grubert et al., 2011). In

Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen beobachteten wir bei keinem der Patienten schwerwiegende kognitive Nebenwirkungen. Neuropsychologische Parameter wurden präoperativ und nach 6 sowie 12 Monaten erhoben und umfassten die kristalline und fluide Intelligenz, Aufmerksamkeits- und Vigilanzprozesse, verbale und hippokampale Gedächtnisprozesse. Es konnten auch keine Beeinträchtigungen festgestellt werden, wie die im Rahmen der EKT gelegentlich in Mitleidenschaft gezogenen autobiographischen Gedächtnisfunktionen (McNeely et al., 2008), welche aufgrund des Trajektes auch nicht zu erwarten wären. Kritisch zu erwähnen sei hier, dass kontrollierte Studien über längere Beobachtungszeiträume an größeren Patientenkohorten noch fehlen, um Rückschlüsse auf Tolerabilität und spezifische kognitive Leistungsparameter ziehen zu können. Es muss konstatiert werden, dass zahlreiche methodische Limitationen, in nahezu allen Studien, durch sehr kleine und sehr heterogene Stichproben die Gültigkeit von Aussagen zu unterschiedlichen psychopathologischen Besonderheiten innerhalb der Gruppe der Patienten mit TRD einschränken. Nur wenige Studien beinhalten grössere differenzierte Testbatterien zur Messung kognitiver Domänen. Die Bedeutung der Befunde sollten vor dem Hintergrund der Aktivitäten des täglichen Alltagslebens und der Lebensqualität der einzelnen Patienten untersucht werden. Aufgrund der jeweils sehr kleinen Stichproben in der dritten bis fünften Studie, kann eine repräsentative Aussage über die Wirksamkeit oder die effektivste Zielregion bei Patienten mit TRD derzeit nicht eindeutig festgelegt werden. Die verschiedenen Stimulationsorte, die im Rahmen bisheriger Studien bei relativ kleinen Patientengruppen getestet wurden, sollten in multizentrischen randomisierten kontrollierten Vergleichsstudien mit mindestens 2 verschiedenen Zielgebieten durchgeführt werden. Hauptgründe dafür, dass Patienten nicht eingeschlossen worden sind, waren in unserer Studie psychiatrische Komorbiditäten (vor allem Persönlichkeitsstörungen, Abhängigkeitserkrankungen und schizoaffektive Störungen) sowie die fehlende Bereitschaft zur Studienteilnahme (vor allem wegen der Invasivität der Methode). Allerdings zeigten unsere Einschätzungsfragebogen zur THS, die wir mittels eines semi-strukturierten Fragebogens erhoben hatten, dass sich über die Hälfte unserer Patienten wieder einer THS unterziehen würden. Die Tatsache, dass erste antidepressive Effekte nach der THS neben unserem gewählten Zielpunkt des Cg25 auch an anderen verschiedenen Zielpunkten gezeigt werden konnten, spricht dennoch dafür, die THS als Therapieoption für behandlungsresistente Depressionen weiterzuverfolgen.

Insgesamt sind deutliche Besserungsquoten zwischen 35% bis 70% hinsichtlich des primären Zielparameters dokumentiert (Nacc, mediales Vorderhirnbündel: „mVB“, anteriorer Teil der capsula interna: „ALIC“) (Bewernick et al., 2017, 2012; Bewernick et al., 2010; Dougherty et al., 2015; Schlaepfer et al., 2013b). Das Versagen der kürzlich publizierten placebokontrollierten multizentrischen Studie zur Wirksamkeit der Cg25-THS (Holtzheimer et al., 2017) impliziert zwar eine schwierige Argumentationslage für weitere klinische Arbeiten in diesem Bereich und in dieser Zielregion. Es scheint aber notwendig, klinischen Studien mit einer gezielten Grundlagenforschung zur Neurobiologie der Depression zu verbinden, um zum einen die Wirkmechanismen der THS in der psychiatrischen Indikation aufzuklären und zum anderen besser zu verstehen, wie eine veränderte neuronale Netzwerkfunktion zum Krankheitsbild der therapieresistenten Depression beiträgt. Zielregionen sollten mittels Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) weitergehend in Bezug auf benachbarte neuronale Netzwerke und neurobiologische Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Tiefe Hirnstimulation in Cg25 untersucht werden (Weigand et al., 2017). Mittels Konnektivitätsanalysen können effektivere und langfristig patientenspezifische Platzierungen der THS-Elektroden definieren werden, welche das klinische Ansprechen der Patienten verbessern und Nebenwirkungen vermeiden (Henderson, 2012; Horn et al., 2017). Auch mit der Verwendung von segmentierten Elektroden bestünde die Möglichkeit, das induzierte elektrische Feld räumlich anzupassen und damit das zu modulierende neuronale Netzwerk noch besser ansteuern zu können (Timmermann et al., 2015).

Obwohl hier kein direkter Vergleich von Akutbehandlung zwischen den Verfahren EKT, VNS und THS durchgeführt wurde, legen unsere Ergebnisse nahe, dass die EKT als Akutverfahren zur Behandlung der TRD weiterhin in Anlehnung an die S3-Leitlinien der unipolaren Depression (DGPPN, 2015) das Mittel der Wahl einnimmt. Die Daten sprechen zudem dafür, dass Patienten, die in ihrer Vorgeschichte auf eine EKT erfolgreich angesprochen hatten, eher für eine THS in Frage kommen.

3.2.1. Modulation der Beta-Band Oszillationen im subgenualen anterioren Cingulum als mögliches störungsspezifisches Korrelat

Die vorliegenden elektrophysiologischen Experimente, die im Anschluss an die Implantation der Elektroden erfolgte, konnten erstmals nachweisen, dass

oszillatorische Aktivität im subgenualen ACC ableitbar ist und legen ein Netzwerkphänomen bei der Entstehung der Pathophysiologie der Depression nahe. Nach derzeitiger Kenntnislage sind die LFP-Aufzeichnungen neben weiteren aus dem elektrophysiologischen Labor in Berlin (KFO247 AG Prof. Kühn) die ersten LFP-Aufzeichnungen im Areal des Cg25 bei Patienten mit TRD. Die hier vorgestellten Befunde sind in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus bildgebenden Studien, die zeigen, dass der subgenuale ACC in affektiver Verarbeitung impliziert ist (Lebreton et al., 2009).

Abweichende oszillatorische Aktivität in Form von Desynchronisierungen entstehen vermutlich in rhythmusgenerierenden GABAergen Interneuronen (Uhlhaas and Singer, 2010). Der Wirkmechanismus der THS ist weiterhin ungeklärt, am ehesten wird er über eine axonale Aktivierung elektrodennaher Projektionsneurone und afferenter Inputs vermittelt (McIntyre et al., 2004b). Die für diese unterschiedlichen Wirkungen zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht aufgeklärt. Es wird angenommen, dass die hohen elektrischen Felder in der direkten Umgebung der THS-Elektroden vollständig blockiert werden, während in mittleren und größeren Abständen eine dendritische und axonale Aktivierung möglich ist (McIntyre et al., 2004a). Bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) die eine STN-THS (THS im N. subthalamicus; STN) erhielten, konnte die Modulation der Alpha-ERD (ERD; ereigniskorrelierte Desynchronisation) als eine Funktion der emotionalen Valenz nachgewiesen werden (Brücke et al., 2007; Kühn et al., 2005). Insgesamt zeigen die bisherigen Beobachtungen, dass man die Netzwerkeffekte der THS unterschätzt und die lokalen räumlichen Effekte überschätzt hat. Dies deutet darauf hin, dass nicht die erregende oder hemmende Wirkung der THS auf die elektrischen Entladungsmuster allein ausschlaggebend ist, sondern dass insbesondere die Rhythmen der neuronalen Aktivität durch die THS positiv verändert werden (McIntyre et al., 2004a). Bei Patienten mit TRD, bei denen unter Ruhebedingung LFP abgeleitet wurden, konnte ein krankheitsspezifisches Muster der oszillatorischen Aktivität mit einer erhöhten Power im theta-alpha Bereich sowohl im Cg25 als auch im bed nucleus der stria terminalis (BNST) gezeigt werden (Neumann et al., 2014). Die vorliegende vierte Studie erbrachte darüber hinaus einen unerwarteten Befund: Sie konnte eine ereigniskorrelierte Desynchronisation (ERD) im Beta-Band im Cg25 identifizieren, die während der Durchführung eines Empathieparadigmas abgeleitet wurde. Bei den depressiven Patienten konnte insbesondere während des Einfühlens

in Bilder negativen emotionalen Inhaltes desynchronisierte Beta-Band Aktivität von Neuronen im subgenualen Cingulum gemessen werden. Zudem korrelierte die Amplitude der stimulusabhängigen Beta-Band-Oszillationen mit der berichteten Symptomschwere (BDI) zum Zeitpunkt der LFP-Messung. Bislang wurden Beta-Band-Oszillationen in vielen Experimenten eher mit motorischen Funktionen in Verbindung gebracht (Kühn et al., 2004). Ferner haben gekoppelte EEG und funktionelle MRT (fMRT) Studien gezeigt, dass die Beta-Aktivität eine wichtige Rolle im sogenannten "default-network" (Neuner et al., 2014; Whitton et al., 2018) spielt, dessen wichtige Struktur das subgenuale Cingulum darstellt. Beta-Band-Oszillationen scheinen bei der Top-Down Kontrolle in Aufmerksamkeitsprozessen bedeutsam (Engel et al., 2001) und an Prozessen der Gesichtererkennung und emotionalen Verarbeitung (Güntekin and Basar, 2007) beteiligt zu sein. Es ist zu vermuten, dass eine Integration des Cg25 in limbischen Schleifen vorliegt, die eine bedeutsame Rolle bei der Psychopathologie der Depression einnehmen.

Zu den Sicherheitsbedenken zählen Infektionsrisiken, die durch das zweizeitige Vorgehen durch die LFP-Ableitungen stattfindet. Die implantierten THS-Elektroden wurden zunächst noch nicht mit dem Impulsgeber verbunden, sondern blieben einige Tage externalisiert, bevor sie in einer zweiten Operation an den batteriebetriebenen Impulsgeber angeschlossen wurden. Über die externalisierten Elektrodenkabel können jedoch eine mögliche akute Wirksamkeit oder Nebenwirkungen der THS im klinischen Hintergrund überprüft werden und so gegebenenfalls nötige Feinkorrekturen der Elektrodenlage in der zweiten Operation noch realisiert werden. Zudem liefert die postoperative Bildgebung Hinweise auf die korrekte Elektrodenplatzierung. Zwei Patienten ließen sich die implantierten Makroelektroden nach 11 und 20 Monaten kontinuierlicher Stimulation wegen mangelnder antidepressiver Wirkung wieder entfernen. In unseren THS-Studien wurden keine Suizidversuche oder vollendeten Suizide verzeichnet.

Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen der ersten, dritten bis fünften Arbeit deutliche Hinweise darauf, dass das Areal des Cg25 mit seinen limbischen und kortikalen Verbindungen eine Rolle bei der emotionalen Verarbeitung von Reizen spielt. Die Ergebnisse der Experimente zur Modulation oszillatorischer Aktivität bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli weisen darauf hin, dass eine Vermittlung emotionaler Wertigkeiten (Valenzen) über die Gehirnregion des ACC erfolgt.

Die Verfügbarkeit neuer Stimulationssysteme für eine „Closed-Loop“-Stimulation kann in diesem Forschungsgebiet einen wichtigen Beitrag leisten (Hebb et al., 2014). Bei neueren „Closed-Loop“-Systemen kann die Stimulation bei veränderter Netzwerkaktivität, die simultan über Elektroden gemessen wird, angepasst werden. Erkenntnisse, die aus elektrophysiologischen Ableitungen wie der vorliegenden Arbeit gewonnen werden, können wichtige Beiträge zu den Wirkmechanismen der THS auf veränderte Netzwerkaktivität geben. Dennoch, neurobiologische oder präklinische Prädiktoren, die eine Vorhersage von Therapieresponse erlauben, fehlen derzeit.

Die Depression ist eine Erkrankung mit einer hohen gesundheitspolitischen Relevanz wie in Kap. 1 beschrieben. Der sogenannte „sequential approach“ (Fava and Tomba, 2010) bezeichnet den sequentiellen Einsatz unterschiedlicher Therapieverfahren in Abhängigkeit von der individuellen Symptomatik des depressiven Patienten. Die zugrundeliegende Hypothese ist, dass eine reine Pharmakotherapie, Stimulationsverfahren oder Psychotherapie als Monotherapie bei schwer depressiven Patienten vermutlich nicht zur vollständigen Remission der Symptome führen kann (Fava and Tomba, 2010). Vielmehr werden störungsspezifische personalisierte Therapiestrategien nach Leitsymptomen und der Krankheitsphase favorisiert (Keck et al., 2018). Die Kombination aus neurobiologischen Behandlungsoptionen (Pharmakotherapie und therapeutische Stimulationsverfahren) und kognitiver Psychotherapie kann möglicherweise gezielter zur Verbesserung der Behandlung bei Patienten mit TRD eingesetzt werden. Dies zeigte sich zuletzt in einer unserer Studien zur nachhaltigen antidepressiven Wirkung von EKT mit adjunktiver kognitiver Verhaltenstherapie (Brakemeier et al., 2014). Auf der Basis dieser vorliegenden Studienergebnisse können die Empfehlung für eine Akuttherapie mittels EKT und eine VNS als mögliche zusätzliche Erhaltungstherapie zu TAU bei Patienten mit TRD ausgesprochen werden. Die Cg25-THS bleibt aktuell eine rein experimentelle Methode in psychiatrischer Indikation.

Aus den referierten Therapiestudien, die teilweise experimentellen Status haben, ergeben sich demnach neue Fragestellungen und folgender Ausblick. In tierexperimentellen Studien sollte parallel das Ziel verfolgt werden, die noch ungeklärten Wirkmechanismen der therapeutischen Stimulationsverfahren aufzuklären, um die Grundlagen der Therapie nachvollziehen zu können. Randomisierte multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven wären

notwendig, um verschiedene Zielorte der THS in psychiatrischer Indikation zu vergleichen. Idealerweise sollte die Anzahl der Patientenpopulation der Studien über therapeutische Stimulationsverfahren es ermöglichen klinische oder biologische Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie zu generieren, damit die Selektion geeigneter depressiver Patienten möglich ist. Die vorgelegten neurobiologischen Erkenntnisse könnten einen ersten Schritt zu personalisierter Medizin liefern.

4. Zusammenfassung

Die in dieser Schrift vorgestellten Studien belegen, dass die Behandlung mittels therapeutischer Stimulationsverfahren eine sinnvolle und wirksame alternative Behandlungsoption bei Patienten mit TRD darstellt. Die EKT sollte als optima ratio bei der Akutbehandlung von Patienten mit TRD eingesetzt werden. Die Ergebnisse der magnetresonanztomographischen und neuropsychologischen Untersuchung nach EKT zeigen, dass bestimmte kognitive Defizite bei der TRD therapieinduziert sind. Daher wird empfohlen, sowohl Patienten als auch Angehörige über die möglichen Einbußen des autobiographischen Gedächtnisses vor der EKT gewissenhaft aufzuklären. Aus den Erfahrungen unserer EKT und VNS-Studien ließen sich für die Patientenselektion zum Einschluss in die Studien zur THS wichtige Erkenntnisse ableiten. So sollten nur Patienten für einen Einschluss in THS-Studien aufgenommen werden, die in früheren Behandlungsschritten auf eine EKT reagiert hatten. Es besteht die Annahme einer besseren Therapieresponse.

In den Experimenten zu den klinischen Effekten der tiefen Hirnstimulation wurden Nachweise für eine Beteiligung des subgenualen ACC an der Verarbeitung emotionaler Empathieprozesse vorgelegt. Zudem legen die hier erstmals am Menschen durchgeführten intrazerebralen Ableitungen im Cg25-Areal eine störungsspezifische oszillatorische Aktivität nahe. Durch den Nachweis der hier teils erstmals beschriebenen Auffälligkeiten erweitern sie das Verständnis der Rolle des fronto-limbischen Netzwerkes und des ACC für ausgewählte kognitive und affektive Funktionen. Wenngleich erste Ergebnisse noch keine zukunftsweisenden Erfolge in der Wirksamkeit erzielten, erlauben die generell reversiblen Veränderungen der Netzwerkaktivität unter THS nicht nur eine kausaltherapeutische Intervention in der Behandlung ansonsten therapieresistenter Patienten, sondern bieten in der experimentellen Nutzung auch einen Erkenntnisgewinn über die, der Depression zugrunde liegenden, pathophysiologischen Mechanismen und deren beteiligten neuronalen Strukturen. Es ist in der Zukunft unbedingt notwendig die Verläufe der stimulierten Patienten im Hinblick auf potentielle Biomarker, aber auch besonders im Hinblick auf eine mögliche Gefährdung durch eine erhöhte Suizidalität, sowie mit der Frage nach kognitiven Nebenwirkungen aufmerksam zu verfolgen.

5. Literaturangaben

- Aaronson, S.T., Sears, P., Ruvuna, F., Bunker, M., Conway, C.R., Dougherty, D.D., Reimherr, F.W., Schwartz, T.L., Zajecka, J.M., 2017. A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality. *Am J Psychiatry* 174, 640–648.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16010034>
- Akil, H., Gordon, J., Hen, R., Javitch, J., Mayberg, H., McEwen, B., Meaney, M.J., Nestler, E.J., 2018. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev* 84, 272–288.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>
- American Psychiatric Association., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC.
- Anderson, R.J., Frye, M.A., Abulseoud, O.A., Lee, K.H., McGillivray, J.A., Berk, M., Tye, S.J., 2012. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 1920–1933.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.001>
- Auer, D.P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J., Holsboer, F., 2000. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol. Psychiatry* 47, 305–313.
- Baghai, T.C., Marcuse, A., Möller, H.-J., Rupprecht, R., 2005. [Electroconvulsive therapy at the Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Munich. Development during the years 1995-2002]. *Nervenarzt* 76, 597–612.
<https://doi.org/10.1007/s00115-004-1813-5>
- Bajbouj, M., Gallinat, J., Lang, U.E., Hellen, F., Vesper, J., Lisanby, S.H., Danker-Hopfe, H., Neu, P., 2007. Motor cortex excitability after vagus nerve stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 27, 156–159.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31803308f3>
- Bajbouj, M., Lang, U.E., Niehaus, L., Hellen, F.E., Heuser, I., Neu, P., 2006a. Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *J Psychiatr Res* 40, 322–327.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.002>
- Bajbouj, M., Lisanby, S.H., Lang, U.E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., Neu, P., 2006b. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol. Psychiatry* 59, 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.036>

- Bejjani, B.P., Damier, P., Arnulf, I., Thivard, L., Bonnet, A.M., Dormont, D., Cornu, P., Pidoux, B., Samson, Y., Agid, Y., 1999. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N. Engl. J. Med.* 340, 1476–1480.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199905133401905>
- Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., de Rougemont, J., 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50, 344–346.
- Ben-Menachem, E., Hamberger, A., Hedner, T., Hammond, E.J., Uthman, B.M., Slater, J., Treig, T., Stefan, H., Ramsay, R.E., Wernicke, J.F., 1995. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res.* 20, 221–227.
- Bergfeld, I.O., Mantione, M., Hoogendoorn, M.L., Ruhe, H.G., Notten, P., van Laarhoven, J., Visser, I., Figeo, M., de Kwaasteniet, B.P., Horst, F., Schene, A.H., van den Munckhof, P., Beute, G., Schuurman, R., Denys, D., 2016. Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 73, 456–64.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0152>
- Berton, O., Nestler, E.J., 2006. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 137–151. <https://doi.org/10.1038/nrn1846>
- Bewernick, B.H., Hurlmann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Lemke, M., Cooper-Mahkorn, D., Cohen, M.X., Brockmann, H., Lenartz, D., Sturm, V., Schlaepfer, T.E., 2010. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 67, 110–116.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.013>
- Bewernick, B.H., Hurlmann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Lemke, M., Cooper-Mahkorn, D., Cohen, M.X., Brockmann, H., Lenartz, D., Sturm, V., Schlaepfer, T.E., 2010. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67, 110–6.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.013>
- Bewernick, B.H., Kayser, S., Gippert, S.M., Switala, C., Coenen, V.A., Schlaepfer, T.E., 2017. Deep brain stimulation to the medial forebrain bundle for depression- long-term outcomes and a novel data analysis strategy. *Brain Stimul.*
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.581>
- Bewernick, B.H., Kayser, S., Sturm, V., Schlaepfer, T.E., 2012. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 37, 1975–1985.
<https://doi.org/10.1038/npp.2012.44>

- Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G.M., Ising, M., Pütz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M.A., Nickel, T., Künzel, H.E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., Zill, P., Bondy, B., Rupprecht, R., Messer, T., Köhnelein, O., Dabitz, H., Brückl, T., Müller, N., Pfister, H., Lieb, R., Mueller, J.C., Löhmussaar, E., Strom, T.M., Bettecken, T., Meitinger, T., Uhr, M., Rein, T., Holsboer, F., Muller-Myhsok, B., 2004. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat. Genet.* 36, 1319–1325. <https://doi.org/10.1038/ng1479>
- Bostwick, J.M., Pankratz, V.S., 2000. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 157, 1925–1932. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1925>
- Bourgon, L.N., Kellner, C.H., 2000. Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT* 16, 19–31.
- Brakemeier, E.-L., Merkl, A., Wilbertz, G., Quante, A., Regen, F., Bührsch, N., van Hall, F., Kischkel, E., Danker-Hopfe, H., Anghelescu, I., Heuser, I., Kathmann, N., Bajbouj, M., 2014. Cognitive-behavioral therapy as continuation treatment to sustain response after electroconvulsive therapy in depression: a randomized controlled trial. *Biol. Psychiatry* 76, 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.030>
- Brücke, C., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Hariz, M.I., Nuttin, B., Kopp, U., Kempf, F., Trottenberg, T., Doyle, L., Chen, C.C., Yarrow, K., Brown, P., Kühn, A.A., 2007. The subthalamic region is activated during valence-related emotional processing in patients with Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 26, 767–774. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05683.x>
- Bschor, T., Bauer, M., Adli, M., 2014. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int* 111, 766–775; quiz 775. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0766>
- Buzsáki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304, 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Clark, J.F., Doepke, A., Filosa, J.A., Wardle, R.L., Lu, A., Meeker, T.J., Pyne-Geithman, G.J., 2006. N-acetylaspartate as a reservoir for glutamate. *Med. Hypotheses* 67, 506–512. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.047>
- Conway, C.R., Sheline, Y.I., Chibnall, J.T., George, M.S., Fletcher, J.W., Mintun, M.A., 2006. Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psychiatry Res* 146, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.12.007>
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2. Auflage, Version 5.
- Dougherty, D.D., Rezai, A.R., Carpenter, L.L., Howland, R.H., Bhati, M.T., O'Reardon, J.P., Eskandar, E.N., Baltuch, G.H., Machado, A.D., Kondziolka, D., Cusin, C., Evans,

- K.C., Price, L.H., Jacobs, K., Pandya, M., Denko, T., Tyrka, A.R., Brelje, T., Deckersbach, T., Kubu, C., Malone, D.A., 2015. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol. Psychiatry* 78, 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.023>
- Dziobek, I., Preissler, S., Grozdanovic, Z., Heuser, I., Heekeren, H.R., Roepke, S., 2011. Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *Neuroimage* 57, 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.005>
- Engel, A.K., Fries, P., Singer, W., 2001. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 704–716. <https://doi.org/10.1038/35094565>
- Fava, G.A., Tomba, E., 2010. New modalities of assessment and treatment planning in depression: the sequential approach. *CNS Drugs* 24, 453–465. <https://doi.org/10.2165/11531580-000000000-00000>
- Fawcett, J.A., Baldessarini, R.J., Coryell, W.H., Silverman, M.M., Stein, D.J., 2009. Definition and management of suicidality in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 70, e38. <https://doi.org/10.4088/JCP.8145tx1c>
- Fink, M., 2001. ECT has much to offer our patients: it should not be ignored. *World J. Biol. Psychiatry* 2, 1–8.
- Folkerts, H.W., 2011. [Electroconvulsive therapy. Indications, procedure and treatment results]. *Nervenarzt* 82, 93–102, quiz 103. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3130-5>
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390, 1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Gelenberg, A.J., 2010. A review of the current guidelines for depression treatment. *J Clin Psychiatry* 71, e15. <https://doi.org/10.4088/JCP.9078tx1c>
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Birmahler, B., Walter, M., Ernst, J., Hell, D., Boeker, H., Northoff, G., 2009. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 34, 932–943. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.81>
- Grimm, S., Luborzewski, A., Schubert, F., Merkl, A., Kronenberg, G., Colla, M., Heuser, I., Bajbouj, M., 2012. Region-specific glutamate changes in patients with unipolar depression. *J Psychiatr Res* 46, 1059–1065. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.018>

- Grötzinger, M., Conca, Nickl-Jockschat, Di Pauli, 2013. Elektrokonvulsionstherapie kompakt. Springer Verlag, Berlin.
- Grubert, C., Hurlmann, R., Bewernick, B.H., Kayser, S., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Sturm, V., Schlaepfer, T.E., 2011. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation. *World J. Biol. Psychiatry* 12, 516–527. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.583940>
- Güntekin, B., Basar, E., 2007. Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *Int J Psychophysiol* 64, 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.003>
- Hammond, C., Bergman, H., Brown, P., 2007. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 30, 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004>
- Hasler, G., van der Veen, J.W., Tuminis, T., Meyers, N., Shen, J., Drevets, W.C., 2007. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 193–200. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193>
- Hebb, A.O., Zhang, J.J., Mahoor, M.H., Tsiokos, C., Matlack, C., Chizeck, H.J., Pouratian, N., 2014. Creating the feedback loop: closed-loop neurostimulation. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 25, 187–204. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2013.08.006>
- Heim, C., Newport, DJ., Miller, AH., Nemeroff, CB., 2000. Long-term neuroendocrine effects of childhood maltreatment. *JAMA* 284, 2321.
- Henderson, J.M., 2012. "Connectomic surgery": diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for surgical modulation of neural networks. *Front Integr Neurosci* 6, 15. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00015>
- Holtzheimer, P.E., Husain, M.M., Lisanby, S.H., Taylor, S.F., Whitworth, L.A., McClintock, S., Slavin, K.V., Berman, J., McKhann, G.M., Patil, P.G., Rittberg, B.R., Abosch, A., Pandurangi, A.K., Holloway, K.L., Lam, R.W., Honey, C.R., Neimat, J.S., Henderson, J.M., DeBattista, C., Rothschild, A.J., Pilitsis, J.G., Espinoza, R.T., Petrides, G., Mogilner, A.Y., Matthews, K., Peichel, D., Gross, R.E., Hamani, C., Lozano, A.M., Mayberg, H.S., 2017. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 4, 839–849. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30371-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30371-1)
- Horn, A., Kühn, A.A., Merkl, A., Shih, L., Alterman, R., Fox, M., 2017. Probabilistic conversion of neurosurgical DBS electrode coordinates into MNI space. *Neuroimage* 150, 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.004>
- Huebl, J., Brücke, C., Merkl, A., Bajbouj, M., Schneider, G.-H., Kühn, A.A., 2016. Processing of emotional stimuli is reflected by modulations of beta band activity in the subgenual anterior cingulate cortex in patients with treatment resistant

depression. *Soc Cogn Affect Neurosci* 11, 1290–1298.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsw038>

Johansen-Berg, H., Gutman, D.A., Behrens, T.E.J., Matthews, P.M., Rushworth, M.F.S., Katz, E., Lozano, A.M., Mayberg, H.S., 2008. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb. Cortex* 18, 1374–1383.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm167>

Judd, L.L., Paulus, M.J., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Endicott, J., Leon, A.C., Maser, J.D., Mueller, T., Solomon, D.A., Keller, M.B., 2000. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 157, 1501–1504. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1501>

Keck, M.E., Kappelmann, N., Kopf-Beck, J., 2018. Translational research as prerequisite for personalized psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 268, 215–217.
<https://doi.org/10.1007/s00406-018-0885-3>

Kellner, C.H., Knapp, R.G., Petrides, G., Rummans, T.A., Husain, M.M., Rasmussen, K., Mueller, M., Bernstein, H.J., O'Connor, K., Smith, G., Biggs, M., Bailine, S.H., Malur, C., Yim, E., McClintock, S., Sampson, S., Fink, M., 2006. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 1337–1344.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1337>

Kennedy, S.H., Giacobbe, P., Rizvi, S.J., Placenza, F.M., Nishikawa, Y., Mayberg, H.S., Lozano, A.M., 2011. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 168, 502–510.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10081187>

Kennedy, S.H., Konarski, J.Z., Segal, Z.V., Lau, M.A., Bieling, P.J., McIntyre, R.S., Mayberg, H.S., 2007. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 164, 778–788. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.5.778>

Kessler, R.C., Angermeyer, M., Anthony, J.C., DE Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., DE Girolamo, G., Gluzman, S., Gureje, O., Haro, J.M., Kawakami, N., Karam, A., Levinson, D., Medina Mora, M.E., Oakley Browne, M.A., Posada-Villa, J., Stein, D.J., Adley Tsang, C.H., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., Heeringa, S., Pennell, B.-E., Berglund, P., Gruber, M.J., Petukhova, M., Chatterji, S., Ustün, T.B., 2007. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 6, 168–176.

Klär, A.A., Ballmaier, M., Leopold, K., Häke, I., Schaefer, M., Brühl, R., Schubert, F., Gallinat, J., 2010. Interaction of hippocampal volume and N-acetylaspartate

- concentration deficits in schizophrenia: a combined MRI and 1H-MRS study. *Neuroimage* 53, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.006>
- Kringelbach, M.L., Jenkinson, N., Owen, S.L.F., Aziz, T.Z., 2007. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 623–635. <https://doi.org/10.1038/nrn2196>
- Krishnan, V., Nestler, E.J., 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Kühn, A.A., Hariz, M.I., Silberstein, P., Tisch, S., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Limousin-Dowsey, P., Yarrow, K., Brown, P., 2005. Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. *Neurology* 65, 707–713. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000174438.78399.bc>
- Kühn, A.A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G.-H., Yarrow, K., Brown, P., 2004. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 127, 735–746. <https://doi.org/10.1093/brain/awh106>
- Kuhn, J., Gründler, T.O.J., Lenartz, D., Sturm, V., Klosterkötter, J., Huff, W., 2010. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int* 107, 105–113. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0105>
- Kupfer, D.J., Frank, E., Phillips, M.L., 2012. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 379, 1045–1055. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60602-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60602-8)
- Lebreton, M., Jorge, S., Michel, V., Thirion, B., Pessiglione, M., 2009. An automatic valuation system in the human brain: evidence from functional neuroimaging. *Neuron* 64, 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.040>
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.F., Broussolle, E., Perret, J.E., Benabid, A.L., 1995. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345, 91–95.
- Lisanby, S.H., 2007. Electroconvulsive therapy for depression. *N. Engl. J. Med.* 357, 1939–1945. <https://doi.org/10.1056/NEJMct075234>
- Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T., Murray, C.J.L., 2006. Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990–2001, in: Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T., Murray, C.J. (Eds.), *Global Burden of Disease and Risk Factors*. World Bank, Washington (DC).
- Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R.C., Kennedy, S.H., 2008. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 64, 461–467. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.034>

- Lu, Z.-H., Chakraborty, G., Ledeen, R.W., Yahya, D., Wu, G., 2004. N-Acetylaspartate synthase is bimodally expressed in microsomes and mitochondria of brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 122, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2003.12.002>
- Madsen, T.M., Treschow, A., Bengzon, J., Bolwig, T.G., Lindvall, O., Tingström, A., 2000. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol. Psychiatry* 47, 1043–1049.
- Madsen, T.M., Yeh, D.D., Valentine, G.W., Duman, R.S., 2005. Electroconvulsive seizure treatment increases cell proliferation in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 30, 27–34. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300565>
- Malone, D.A., Dougherty, D.D., Rezai, A.R., Carpenter, L.L., Friehs, G.M., Eskandar, E.N., Rauch, S.L., Rasmussen, S.A., Machado, A.G., Kubu, C.S., Tyrka, A.R., Price, L.H., Stypulkowski, P.H., Giftakis, J.E., Rise, M.T., Malloy, P.F., Salloway, S.P., Greenberg, B.D., 2009. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 65, 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.029>
- Mayberg, H.S., 2003. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 13, 805–815.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., Fox, P.T., 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156, 675–682. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.5.675>
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J.M., Kennedy, S.H., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- McCall, W.V., Lisanby, S.H., Rosenquist, P.B., Dooley, M., Husain, M.M., Knapp, R.G., Petrides, G., Rudorfer, M.V., Young, R.C., McClintock, S.M., Mueller, M., Prudic, J., Greenberg, R.M., Weiner, R.D., Bailine, S.H., Youssef, N.A., McCloud, L., Kellner, C.H., CORE/PRIDE Work Group, 2018. Effects of continuation electroconvulsive therapy on quality of life in elderly depressed patients: A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res* 97, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.11.001>
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., Vitek, J.L., 2004a. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 115, 1239–1248. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.024>
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Walter, B.L., Vitek, J.L., 2004b. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol* 21, 40–50.
- McNeely, H.E., Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Kennedy, S.H., 2008. Neuropsychological

impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *J. Nerv. Ment. Dis.* 196, 405–410.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181710927>

Merkl, A., Heuser, I., Bajbouj, M., 2009. Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Exp. Neurol.* 219, 20–26.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.04.027>

Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Arolt, V., Heindel, W., Pfliederer, B., 2003. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 33, 1277–1284.

Nahas, Z., Marangell, L.B., Husain, M.M., Rush, A.J., Sackeim, H.A., Lisanby, S.H., Martinez, J.M., George, M.S., 2005. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 66, 1097–1104.

Nemeroff, C.B., 2007. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res* 41, 189–206.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.008>

Nemeroff, C.B., Mayberg, H.S., Krahl, S.E., McNamara, J., Frazer, A., Henry, T.R., George, M.S., Charney, D.S., Brannan, S.K., 2006. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 31, 1345–1355. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301082>

Neumann, W.-J., Huebl, J., Brücke, C., Gabriëls, L., Bajbouj, M., Merkl, A., Schneider, G.-H., Nuttin, B., Brown, P., Kühn, A.A., 2014. Different patterns of local field potentials from limbic DBS targets in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder. *Mol. Psychiatry* 19, 1186–1192. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.2>

Neuner, I., Arrubla, J., Werner, C.J., Hitz, K., Boers, F., Kawohl, W., Shah, N.J., 2014. The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study. *PLoS ONE* 9, e88214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088214>

Nobler, M.S., Oquendo, M.A., Kegeles, L.S., Malone, K.M., Campbell, C.C., Sackeim, H.A., Mann, J.J., 2001. Decreased regional brain metabolism after ect. *Am J Psychiatry* 158, 305–308. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.305>

Oquendo, M.A., Malone, K.M., Mann, J.J., 1997. Suicide: risk factors and prevention in refractory major depression. *Depress Anxiety* 5, 202–211.

Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D.C., Schatzberg, A.F., 2016. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>

Pardo, J.V., Sheikh, S.A., Schwindt, G.C., Lee, J.T., Kuskowski, M.A., Surerus, C., Lewis, S.M., Abuzzahab, F.S., Adson, D.E., Rittberg, B.R., 2008. Chronic vagus nerve

stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *Neuroimage* 42, 879–889.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.267>

Patel, N.C., DelBello, M.P., Cecil, K.M., Stanford, K.E., Adler, C.M., Strakowski, S.M., 2008. Temporal change in N-acetyl-aspartate concentrations in adolescents with bipolar depression treated with lithium. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18, 132–139.
<https://doi.org/10.1089/cap.2007.0088>

Penry, J.K., Dean, J.C., 1990. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 31 Suppl 2, S40-43.

Pfleiderer, B., Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Hohmann, U., Wolgast, M., Fiebich, M., Arolt, V., Heindel, W., 2003. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res* 122, 185–192.

Price, J.L., Drevets, W.C., 2010. Neurocircuitry of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* 35, 192–216. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.104>

Price, J.L., Drevets, W.C., 2010. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35, 192–216. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.104>

Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A., 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 45, 1085–1098.

Reich, M.M., Kühn, A.A., Volkmann, J., 2013. [Deep brain stimulation. New target areas and new indications]. *Nervenarzt* 84, 927–936. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3757-0>

Rush, A.J., Linden, M., Zobel, A., 2002. [Vagus nerve stimulation. A potential therapy for chronic/recurrent depression?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70, 297–302.
<https://doi.org/10.1055/s-2002-32022>

Rush, A.J., Sackeim, H.A., Marangell, L.B., George, M.S., Brannan, S.K., Davis, S.M., Lavori, P., Howland, R., Kling, M.A., Rittberg, B., Carpenter, L., Ninan, P., Moreno, F., Schwartz, T., Conway, C., Burke, M., Barry, J.J., 2005. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol. Psychiatry* 58, 355–363. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.024>

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J., Fava, M., 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1905–1917.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>

- Sackeim, H.A., 2014a. Autobiographical memory and electroconvulsive therapy: do not throw out the baby. *J ECT* 30, 177–186.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000117>
- Sackeim, H.A., 2014b. Autobiographical memory and electroconvulsive therapy: do not throw out the baby. *J ECT* 30, 177–186.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000117>
- Sackeim, H.A., 2000. Memory and ECT: from polarization to reconciliation. *J ECT* 16, 87–96.
- Sackeim, H.A., Brannan, S.K., Rush, A.J., George, M.S., Marangell, L.B., Allen, J., 2007. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 10, 817–826. <https://doi.org/10.1017/S1461145706007425>
- Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., Nobler, M.S., Lisanby, S.H., Peyser, S., Fitzsimons, L., Moody, B.J., Clark, J., 2000. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 425–434.
- Sackeim, H.A., Rush, A.J., George, M.S., Marangell, L.B., Husain, M.M., Nahas, Z., Johnson, C.R., Seidman, S., Giller, C., Haines, S., Simpson, R.K., Goodman, R.R., 2001. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 25, 713–728.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00271-8)
- Salize, H.J., Stamm, K., Schubert, M., Bergmann, F., Härter, M., Berger, M., Gaebel, W., Schneider, F., 2004. [Cost of care for depressive disorders in primary and specialized care in Germany]. *Psychiatr Prax* 31, 147–156. <https://doi.org/10.1055/s-2003-814828>
- Sanacora, G., Treccani, G., Popoli, M., 2012. Towards a glutamate hypothesis of depression. *Neuropharmacology* 62, 63–77.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Sanger, T.D., Garg, R.R., Chen, R., 2001. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 530, 307–317.
- Sartorius, A., Kiening, K.L., Kirsch, P., von Gall, C.C., Haberkorn, U., Unterberg, A.W., Henn, F.A., Meyer-Lindenberg, A., 2010. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol. Psychiatry* 67, e9–e11. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.027>
- Sattin, A., 1999. The role of TRH and related peptides in the mechanism of action of ECT. *J ECT* 15, 76–92.
- Savitz, J., Drevets, W.C., 2009. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 699–771.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.004>

- Schlaepfer, T.E., Bewernick, B.H., Kayser, S., Mädler, B., Coenen, V.A., 2013a. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol. Psychiatry* 73, 1204–1212. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.034>
- Schlaepfer, T.E., Bewernick, B.H., Kayser, S., Mädler, B., Coenen, V.A., 2013b. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol. Psychiatry* 73, 1204–1212. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.034>
- Seemüller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., Holsboer, F., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Jäger, M., Henkel, V., Möller, H.-J., 2009. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 181–189. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009139>
- Semkovska, M., Landau, S., Dunne, R., Kolshus, E., Kavanagh, A., Jelovac, A., Noone, M., Carton, M., Lambe, S., McHugh, C., McLoughlin, D.M., 2016. Bitemporal Versus High-Dose Unilateral Twice-Weekly Electroconvulsive Therapy for Depression (EFFECT-Dep): A Pragmatic, Randomized, Non-Inferiority Trial. *Am J Psychiatry* 173, 408–417. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030372>
- Semkovska, M., McLoughlin, D.M., 2010. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 68, 568–577. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.009>
- Siegle, G.J., Thompson, W.K., Collier, A., Berman, S.R., Feldmiller, J., Thase, M.E., Friedman, E.S., 2012. Toward clinically useful neuroimaging in depression treatment: prognostic utility of subgenual cingulate activity for determining depression outcome in cognitive therapy across studies, scanners, and patient characteristics. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 913–924. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.65>
- Stoppel, C., Bielau, H., Bogerts, B., Northoff, G., 2006. [Neurobiological basis of depressive disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 74, 696–705. <https://doi.org/10.1055/s-2006-932192>
- Taylor, S.M., 2008. Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy. *J ECT* 24, 160–165. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181571ad0>
- Timmermann, L., Jain, R., Chen, L., Maarouf, M., Barbe, M.T., Allert, N., Brücke, T., Kaiser, I., Beirer, S., Sejio, F., Suarez, E., Lozano, B., Haegelen, C., Vérin, M., Porta, M., Servello, D., Gill, S., Whone, A., Van Dyck, N., Alesch, F., 2015. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol* 14, 693–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00087-3)

- Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2010. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 100–113. <https://doi.org/10.1038/nrn2774>
- UK ECT Review Group, 2003. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)
- Watters, A.J., Williams, L.M., 2011. Negative biases and risk for depression; integrating self-report and emotion task markers. *Depress Anxiety* 28, 703–718. <https://doi.org/10.1002/da.20854>
- Weigand, A., Horn, A., Caballero, R., Cooke, D., Stern, A.P., Taylor, S.F., Press, D., Pascual-Leone, A., Fox, M.D., 2017. Prospective Validation That Subgenual Connectivity Predicts Antidepressant Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Sites. *Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.028>
- Whitton, A.E., Decy, S., Ironside, M.L., Kumar, P., Beltzer, M., Pizzagalli, D.A., 2018. Electroencephalography Source Functional Connectivity Reveals Abnormal High-Frequency Communication Among Large-Scale Functional Networks in Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.07.001>
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W., 1996. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109, 127–135.
- Zilles, D., Wolff-Menzler, C., Wiltfang, J., 2015. [Electroconvulsive therapy for the treatment of major depression]. *Nervenarzt* 86, 549–556. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4101-z>
- Zobel, A., Joe, A., Freymann, N., Clusmann, H., Schramm, J., Reinhardt, M., Biersack, H.-J., Maier, W., Broich, K., 2005. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res* 139, 165–179. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.02.010>

Danksagung

Den akademischen Lehrern, Mentoren und Kollegen, die meinen klinischen und wissenschaftlichen Werdegang durch ihr Engagement gefördert haben, möchte ich von Herzen danken:

Professor Andrea Kühn und Professor Malek Bajbouj danke ich für ihre Förderung meiner Studien während meiner Zeit als Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Postdoc-Fellow an der Charité und die stets wissenschaftlich anregende und offene Arbeitsatmosphäre. Ihnen habe ich meine Expertise im Bereich der Diagnostik und Therapie von depressiven Patienten aber auch Basalganglienerkrankungen und den therapeutischen Stimulationsverfahren zu verdanken.

Professor Andreas Hartmann und Professor Bruno Dubois von der Pitié-Salpêtrière in Paris, Service de Neurologie, danke ich dafür, dass sie mich in die kognitiven Neurowissenschaften und das Gebiet der Tiefen Hirnstimulation eingeführt haben. Professor Isabella Heuser und Professor Mathias Endres danke ich dafür, dass sie mir ermöglicht haben, in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie und in der Neurologischen Klinik der Charité wissenschaftlich zu arbeiten. Herrn PD Dr. Mazda Adli danke ich für die Möglichkeit auch an seiner Klinik einige wissenschaftliche Projekte beenden zu können.

Danken möchte ich auch Dr. Cornelia Sauter, Professor Simone Grimm, Dr. Julian Neumann, Dr. Julius Hübl, Eva-Lotta Brakemeier, PD Dr. Tanja Schmitz-Hübsch, Dr. Julia Schanda, Dr. Thomas Schönecker, Dr. Christof Brücke und Dr. Andreas Horn deren freundschaftliche Zusammenarbeit von unschätzbarem Wert war. Den von mir betreuten Diplomandinnen, Sabine Aust, Jana Mertin und Eva Röck danke ich für ihren großen Einsatz bei der gemeinsamen Forschung. Besonders danke ich den Patientinnen und Patienten ohne deren Bereitschaft und Vertrauen, diese Studien nicht durchgeführt hätten werden können.

Danken möchte ich auch meinen Eltern und meinen Geschwistern die mir kontinuierlich Rückhalt und Unterstützung boten.

Ganz besonders aber gilt mein Dank meinem Ehemann Sebastian Maßmann.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift

25.6.2018