

Effizient und verträglich

Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Post-COVID-19-Fatigue

Prof. h.c. (IIOPM) Dr. med. Oliver Seemann, PD Dr. med Bernd Krämer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Spitäler Schaffhausen, Schaffhausen

Den Kommentar zu diesem Artikel finden Sie auf S. 849 in dieser Ausgabe.

Hintergrund

Psychiatrische Symptome während und nach einer COVID-19-Infektion sind vielfältig. Es finden sich Fatigue in 30–50% [1], Konzentrationsstörungen («brain fog»), Depressionen, Angststörungen, Antriebsmangel, rasche Erschöpfbarkeit, Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, vegetative Regulationsstörungen, Bewusstseins- und Verhaltensstörungen. Diese Beeinträchtigungen bleiben nach Ausheilen der akuten Infektion in über 50% der Fälle zumindest teilweise über einen Zeitraum von mehr als 60 Tagen bestehen [2]. Das Beschwerdesyndrom, das über eine Zeitspanne von vier Wochen ab Infektion hinaus vorliegt, wird als Long-COVID oder postakute Folgen von COVID-19 («post-acute sequelae of COVID-19») und bei Persistenz von mehr als zwölf Wochen als Post-COVID-Syndrom bezeichnet.

Als mögliche Erklärung für die psychiatrische Problematik nach akuter COVID-19-Infektion wird ein Ansturm von proinflammatorischen Zytokinen vermutet, zum Beispiel Interleukin-(IL-)6 und «C-X-C motif chemokine ligand 10» (CXCL10) [3, 4], der auch für die hohe Mortalität mitverantwortlich gemacht wird. IL-6 und CXCL10 schädigen zudem wahrscheinlich unmittelbar das zentrale Nervensystem (ZNS) und dabei die graue Substanz und möglicherweise auch den Hippocampus respektive den Gyrus parahippocampalis [5–11]. Beide tiefen Hirnstrukturen sind Zentren des Fühlens und Denkens. Dieser Schädigung

folgt eine axonale Degeneration mit verringerter Verfügbarkeit von Serotonin; ausserdem kann sie zum Tod von Gliazellen führen [12]. Weitere Schädigungsmechanismen werden in Gerinnungs- und Blut-Hirn-Schrankenstörungen, der Bildung von Autoimmunantikörpern [12] sowie in mikrostrukturellen Läsionen [13] gesehen.

Von der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) ist bekannt, dass sie über die Stimulation des dorsolateralen Präfrontal-Cortex (DLPFC) in verschiedene Netzwerke eingreift und regulierend wirkt. Der DLPFC ist über Assoziationsfasern mit dem orbitofrontalen Cortex, dem Thalamus, den Basalganglien und dem Hippocampus verbunden. Damit ist er von zentraler Bedeutung für Exekutivfunktionen wie Arbeitsgedächtnis, zielgerichtetes Handeln, Problemlösung, Entscheidungsfindung, kognitive Flexibilität und Aufmerksamkeit. Über die Verbindung zum limbischen System wird auch der Gyrus parahippocampalis involviert (Papez-Neuronenkreis), der wiederum eine Schlüsselrolle innerhalb des Default-Mode-Netzwerkes (DMN; Ruhezustandsnetzwerk) einnimmt als Schleuse zum medialen Temporallappen und damit zu Gedächtnisfunktionen. Fatigue, mit und ohne Depressionssymptome, steht im Zusammenhang mit einer Hyperkonnektivität des DMN [14]. Insofern liegt es nahe, das Verfahren der rTMS bei psychiatrischen COVID-19-Symptomen einzusetzen.

Fallbericht

Anamnese und Befunde

Die 60-jährige Patientin klagte auch drei Monate nach einer nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Schmerzen im Unterleib, Dünnhätigkeit, Erschöpfung und Vergesslichkeit. Zudem bestand anamnestisch seit 2008 eine Depression, die jedoch vor der Infektion mit Escitalopram in der Dosis von 40 mg zur Remission gebracht worden war. In den vergangenen Jahren traten keine depressiven Symptome auf, auch nicht vor oder im Rahmen der Infektion. Standard-Laborwerte sowie IL-6 waren zu Beginn der Behandlung mit rTMS unauffällig.

Therapie

In der Klinik wurde die High-Intensity-rTMS zunächst fünfmal pro Woche über einen Zeitraum von zwei Wochen angewendet und danach auf einmal pro Woche reduziert. Das verwendete Protokoll (10 Hz, linker DLPFC, Stimulationsdauer 37,5 Minuten, 3000 Impulse, 120% Motor Threshold, Butterfly Coil) entspricht dem von der «Food and Drug Administration» (FDA) zugelassenen, weltweit gängigen Standard-Protokoll bei Depression. Ferner wurden die Patientin nach der zehnten Sitzung angehalten, sich mit einem mobilen Low-Intensity-rTMS-Heimgerät (200 μ Tesla) über mindestens 30 Minuten täglich mit 10 Hz selbst zu stimulieren.

Folgende Assessments kamen zur Anwendung: Beck-Depressions-Inventar (BDI) und «Fatigue Assessment Scale» (FAS). Die FAS besteht aus fünf Fragen zu körperlicher und fünf Fragen zu mentaler Fatigue und eignet sich insbesondere bei chronischen Verläufen.

Verlauf

Vor der Behandlung lagen der BDI-Summenwert bei 5 und der FAS-Summenwert bei 29. Aufgrund der geringen Punktzahl beim BDI kann davon ausgegangen werden, dass keine Depression vorlag.

Nach der zweiten Behandlung sanken der BDI-Wert auf 2 Punkte und der FAS-Wert auf 23 Punkte. Nach zwei Wochen Behandlung konnten wir für den BDI 1 Punkt und den FAS 17 Punkte notieren. Subjektiv fühlte sich die Patientin zu 80% gesund.

Nach einer weiteren Woche Kombinations-therapie (Low- und High-Intensity-rTMS) sanken der BDI auf 0 und der FAS auf 14 Punkte, die Patientin spürte als Restsymptomatik eine leichte Vergesslichkeit und leicht geminderte Belastbarkeit, sodass von einer Remission gesprochen werden konnte. Die Patientin kommt nun weiter einmal wöchentlich zur High-Intensity-rTMS und benutzt das mobile Gerät für drei Stunden täglich. Bei weniger als drei Stunden fühle sie sich weniger wohl.

An Nebenwirkungen traten passagere und leichte Kopfschmerzen während der High-Intensity-Behandlung auf.

Diskussion

Es gibt bislang sehr wenig Erfahrung zur Behandlung von Fatigue im Rahmen von Erkrankungen des ZNS mit rTMS [15] und noch keine uns bekannte bei Post-COVID-19.

Die Effekte der rTMS erklären sich möglicherweise durch Veränderungen der Netzwerkregulation des DMN infolge von Modulationen des DLPFC. Langfristig könnte durch die rTMS auch die durch COVID-19 gestörte Neuroplastizität angeregt werden [16, 17], sodass funktionale in architektonische Veränderungen übergehen könnten.

Aus unserer Sicht wäre der frühzeitige Einsatz der rTMS, sogar schon während der Akutphase einer SARS-CoV-2 Infektion, möglicherweise für die Prognose günstig. Da auch die Kombination mit Low-Intensity-Heimbehandlung das Behandlungsergebnis verbesserte, gilt

es auch, den frühzeitigen Einsatz derartiger «Gadgets zur Neuromodulation» weiter zu erforschen, was auch schon von anderer Seite gefordert wurde [18].

Das hier vorgestellte Vorgehen empfehlen wir zur Prüfung auch für andere virale Infekte, die das ZNS schädigen [6] und ein «postvirales Erschöpfungssyndrom» basierend auf einem chronifizierten zytokininduzierten Krankheitsverlauf hervorrufen [12].

Schlussfolgerung

Trotz des nicht völlig geklärten Mechanismus der ZNS-Schädigung durch SARS-CoV-2 gibt diese Kasuistik einen Hinweis darauf, dass die rTMS bei sehr guter Verträglichkeit und sehr guter Effizienz geeignet ist, die Fatigue nach SARS-CoV-2 zu verbessern. Die rTMS scheint hier eine Alternative zu Psychotherapie und Psychopharmakotherapie, deren Wirksamkeit manchmal infrage gestellt wird, zu bieten [19].

Das Wichtigste für die Praxis

- Der Zytokin-Ansturm bei COVID-19 kann eine Schädigung des Zentralnervensystems bewirken, insbesondere des Default-Mode-Network, was zur Post-COVID-19-Fatigue führen kann.
- Durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) kann die Neuroplastizität angeregt und damit die Symptomatik verbessert werden.
- Der Einsatz mobiler rTMS-Geräte für zu Hause, insbesondere im Sinne einer Erhaltungstherapie, ist möglich und wünschenswert.

Korrespondenz

Prof. h.c. Dr. med. Oliver Seemann
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Spitäler Schaffhausen
Nordstrasse 111
CH-8200 Schaffhausen
oliver.seemann[at]spitaeler-sh.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577–83.
- 2 Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–5.
- 3 Coperchini F, Chiovato L, Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and infiltrating macrophages in COVID-19-related cytokine storm: not one for all but all for one. *Front Immunol.* 2021;12:668507.

- 4 Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* 2020;40:37.
- 5 Cho J, Nelson TE, Bajova H, Gruol DL. Chronic CXCL10 alters neuronal properties in rat hippocampal culture. *J Neuroimmunol.* 2009; 207(1-2):92–100.
- 6 Petrisko TJ, Bloemer J, Pinky PD, Srinivas S, Heslin RT, Du Y, et al. Neuronal CXCL10/CXCR3 axis mediates the induction of cerebral hyperexcitability by peripheral viral challenge. *Front Neurosci.* 2020;14:220.
- 7 Van Weering HRJ, Boddeke HWGM, Vinet J, Brouwer N, de Haas AH, van Rooijen A. CXCL10/CXCR3 signaling in glia cells differentially affects NMDA-induced cell death in CA and DG neurons of the mouse hippocampus. *Hippocampus.* 2011;21(2):220–32.
- 8 Satrom KM, Ennis K, Sweis BM, Matveeva TM, Chen J, Hanson L, et al. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):82.
- 9 Klein R, Soung A, Sissoko C, Nordvig A, Canoll P, Mariani M, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. *Res Sq [Preprint].* 2021 Oct 29:rs.3.rs-1031824.
- 10 Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disorder.* 2013;150(3):736–44.
- 11 Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. 2022;604(7907):697–7.
- 12 Vasiljevska V, Steiner J. Inflammation and psychische Erkrankung. *Info Neurologie +Psychiatrie.* 2021;11:42–9.
- 13 Lu Y, Li X, Gend D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100484.
- 14 Hogestol EA, Nygaard GO, Alnaes D, Beyer MK, Westlye LT, Harbo HF. Symptoms of fatigue and depression is reflected in altered default mode network connectivity in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0210375.
- 15 Lefaucher J-P, Chala MA, Mhalla A, Palm U, Ayache SS, Mylius V. The treatment of fatigue by non-invasive brain stimulation. *Neurophysiol Clin.* 2017;47(2):173–84.
- 16 Ueyama E, Ukai S, Ogawa A, Yamamoto M, Kawaguchi Ishii R, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(1):77–81.
- 17 Guo F, Lou J, Han X, Deng Y, Huang X. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke. *Front Physiol.* 2017;8:559.
- 18 Caulfield KA. Treating the mental health effects of COVID-19: The need for at-home neurotherapeutics is now. *Brain Stimul.* 2020;13(4):939–40.
- 19 Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, Ioannidis JPA. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry.* 2022;21(1):133–45.



Prof. h.c. Dr. med. Oliver Seemann
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Spitäler Schaffhausen, Schaffhausen