

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

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

**Einfluss der transkraniellen Gleichstrombehandlung
(transcranial direct current stimulation, tDCS)
auf kognitive Leistungen und BDNF-Serumkonzentrationen
bei Patienten mit therapieresistenter Depression**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Zoé Fintescu
aus Paris

2011

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. F. Padberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Strasburger
Prof. Dr. W. Schiefenhövel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. U. Palm

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.2011

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>I</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>III</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>IV</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>V</i>
1 Einleitung	1
1.1 Depression.....	1
1.1.1 Allgemeines.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie.....	2
1.1.4 Symptomatik und Diagnostik.....	4
1.1.5 Therapie.....	5
1.1.6 Verlauf.....	6
1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation.....	6
1.2.1 Historisches.....	6
1.2.2 Funktionsweise der tDCS.....	7
1.2.3 Langzeitpotenzierung.....	12
1.2.4 Vorteile der tDCS.....	13
1.2.5 Sicherheit der Methode.....	14
1.2.6 Bisherige Studien zur tDCS.....	15
1.2.7 Der präfrontale Kortex.....	21
1.3 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF).....	22
1.3.1 Allgemeines zum BDNF.....	22
1.3.2 Der BDNF-Spiegel in der Depression.....	25
1.3.3 Der BDNF-Spiegel nach antidepressiver Therapie.....	26
1.4 Ziel dieser Arbeit.....	33
2 Patienten und Methoden	35
2.1 Erklärung.....	35
2.2 Design der Studie.....	35
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
2.4 Patientenkollektiv.....	37
2.5 Voruntersuchung.....	40
2.6 Durchführung der tDCS.....	43
2.7 Beurteilungsinstrumente.....	46
2.7.1 Auswahl klinischer und neuropsychologischer Tests.....	46
2.7.2 Klinische Tests.....	46
2.7.3 Neuropsychologische Tests.....	47
2.7.4 Bestimmung des BDNF-Spiegels.....	49
2.7.5 Studienablauf.....	50
2.8 Studienabbruch.....	50
2.9 Statistische Auswertung.....	50

3	<i>Ergebnisse</i>	52
3.1	Ergebnisse der klinischen Tests	52
3.1.1	Hamilton-Depressions-Skala.....	52
3.1.2	Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	53
3.2	Ergebnisse der neuropsychologischen Tests	57
3.2.1	Testergebnisse	57
3.2.1.1	Regensburger Wortflüssigkeitstest.....	57
3.2.1.2	Buchstaben-Zahlen-Folge (aus dem WIE).....	57
3.2.1.3	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	58
3.2.2	Vergleich der Testergebnisse unter den verschiedenen Bedingungen.....	63
3.2.2.1	Vergleich der Stimulationen mit 1 und 2 mA	63
3.2.2.2	Vergleich der Plazebo- und Verum-Behandlung	63
3.2.2.3	Vergleich der neuropsychologischen Tests mit den klinischen Tests.....	64
3.2.2.4	Vergleich der Verwendung von Wasser/NaCl-getränkten Elektrodenschwämmchen.....	65
3.3	BDNF-Spiegel.....	69
3.3.1	Werte des BDNF im Verlauf der Studie	69
3.3.2	Vergleich des BDNF-Spiegels unter den verschiedenen Bedingungen.....	74
3.3.2.1	Vergleich des BDNF-Spiegels nach Verum- und nach Plazebo-tDCS.....	74
3.3.2.2	Vergleich des BDNF-Spiegels bei den Stimulationen mit 1 oder 2 mA.....	74
3.3.2.3	Vergleich des BDNF-Spiegels mit den klinischen Ratings und den neuropsychologischen Tests.....	76
4	<i>Diskussion</i>	79
4.1	Methodendiskussion.....	79
4.1.1	Studiendesign	79
4.1.2	Verwendung von Wasser/NaCl.....	81
4.2	Ergebnisdiskussion.....	82
4.2.1	Auswirkung der tDCS auf neuropsychologische Parameter	82
4.2.2	Auswirkung der tDCS auf den BDNF-Spiegel	83
4.3	Ausblick	86
5	<i>Zusammenfassung</i>	87
	<i>Literaturverzeichnis</i>	89
	<i>Danksagung</i>	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1–1: Die wichtigsten dysfunktionellen Hirnregionen in der Depression	3
Abbildung 1–2: Anodale Stimulation bei der Ratte (Bindman et al. 1964).....	8
Abbildung 1–3: Kathodale Stimulation bei der Ratte (Bindman et al. 1964).....	8
Abbildung 1–4: Polaritätsspezifische Nacheffekte der tDCS	9
Abbildung 1–5: Nacheffekte der tDCS in Abhängigkeit von Stromintensität (A) und Stimulationsdauer (B)	11
Abbildung 1–6: Effekt der Verum-Stimulation versus Plazebo-tDCS gemessen mittels sLORETA	13
Abbildung 1–7: Coronarschnitt durch den präfrontalen Kortex, vor dem Knie des Corpus Callosum (Edmund S. Higgins, Marks S. George 2007)	21
Abbildung 1–8: Axon nach Gabe von NaCl (Saline) oder BDNF während 21 Tagen	23
Abbildung 1–9: Transkription der DNA in BDNF mRNA bei Gesunden (A) und Depressiven vor (B) und nach Behandlung (C) (Tsankova, N.M. et al. 2006).....	28
Abbildung 2–1: DC-Stimulator	44
Abbildung 2–2: Durchführung der Stimulation	44
Abbildung 2–3: Hypofunktionalität des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex.....	45
Abbildung 2–4: Funktionsweise des Pseudostimulators	45
Abbildung 3–1: Verlauf der HAMD-Mittelwerte mit Standardabweichungen	53
Abbildung 3–2: Fehlen einer Korrelation zwischen der Differenz der klinischen und neuropsychologischen Testergebnisse vor und nach Verum tDCS	65
Abbildung 3–3: Hautläsion nach tDCS	66
Abbildung 3–4: Verlauf der BDNF-Mittelwerte mit Standardabweichungen in der Gruppe A und Gruppe B	73
Abbildung 3–5: Fehlen einer Korrelation zwischen der Differenz der BDNF- und HAMD- Werte vor und nach Verum-tDCS	77
Abbildung 3–6: Fehlen einer Korrelation zwischen der Differenz der BDNF-Werte und der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests vor und nach Verum-tDCS.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: tDCS-Studien bei Depression	19
Tabelle 1-2: Assoziation von drei Syndromen mit drei Regionen des präfrontalen Kortex	22
Tabelle 1-3: Metaanalyse klinischer Studien mit depressiven Patienten, BDNF-Spiegel vor/nach antidepressiver Therapie	29
Tabelle 1-4: BDNF-Spiegel nach Behandlung mit Antidepressiva	32
Tabelle 2-1: Patientenmerkmale des ersten Patientenkollektivs, tDCS mit 1 mA.....	38
Tabelle 2-2: Patientenmerkmale des zweiten Patientenkollektivs, tDCS mit 2 mA	39
Tabelle 2-3: Voruntersuchungen des ersten Patientenkollektivs, tDCS mit 1 mA	41
Tabelle 2-4: Voruntersuchungen des zweiten Patientenkollektivs, tDCS mit 2 mA	42
Tabelle 2-5: Mittelwerte der Voruntersuchungen, gesamtes Patientenkollektiv	43
Tabelle 2-6: Studienablauf	51
Tabelle 3-1: Ergebnisse der klinischen Tests, tDCS mit 1 mA.....	54
Tabelle 3-2: Ergebnisse der klinischen Tests, tDCS mit 2 mA.....	55
Tabelle 3-3: Mittelwerte der klinischen Tests, gesamtes Patientenkollektiv	56
Tabelle 3-4: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests, tDCS mit 1 mA	60
Tabelle 3-5: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests, tDCS mit 2 mA	61
Tabelle 3-6: Mittelwerte der neuropsychologischen Tests, gesamtes Patientenkollektiv	62
Tabelle 3-7: Vergleich der tDCS mit 1 mA und 2 mA	63
Tabelle 3-8: Vergleich der Plazebo/Verum Behandlung	64
Tabelle 3-9: tDCS mit 2 mA, Vergleich der Mittelwerte der klinischen Tests bei Verwendung von Wasser versus NaCl zum Tränken der Elektroden.....	67
Tabelle 3-10: Vergleich der Mittelwerte der neuropsychologischen Tests bei Verwendung von Wasser versus NaCl zum Tränken der Elektroden, bei der tDCS mit 2 mA	68
Tabelle 3-11: Ergebnisse des BDNF-Spiegels, tDCS mit 1 mA.....	70
Tabelle 3-12: Ergebnisse des BDNF-Spiegels, tDCS mit 2 mA.....	71
Tabelle 3-13: Ergebnisse des BDNF-Spiegels, gesamtes Patientenkollektiv	72
Tabelle 3-14: BDNF-Spiegel nach Verum- und Plazebo-tDCS.....	74
Tabelle 3-15: Anstieg des BDNF-Spiegels bei 3 Patienten nach Verum-tDCS mit 1 mA	75
Tabelle 3-16: Anstieg des BDNF-Spiegels bei vier Patienten nach Verum-tDCS mit 2 mA..	75
Tabelle 3-17: Vergleich der fünf höchsten HAMD-Scores mit den zugehörige BDNF- Spiegeln.....	76
Tabelle 3-18: Vergleich der fünf niedrigsten HAMD-Scores mit den zugehörigen BDNF- Spiegeln.....	76
Tabelle 3-19: Differenz des BDNF-Spiegels bei den 5 Patienten mit der größten HAMD- Score Abnahme innerhalb von zwei Wochen	77

Abkürzungsverzeichnis

ATHF	Antidepressant Treatment History Form
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BDI	Beck-Depressionsinventar
BZF	Buchstaben/Zahlen Folge
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CGI	Clinical Global Impression
CSD	Cortical spreading depression
DC-Stimulator	Direct current stimulator (Gleichstromstimulator)
DLPFC	Dorsolateral prefrontal Cortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4
EEG	Elektroencephalographie
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
ICD-10	International classification of diseases-Revision 10
LTP	Langzeitpotenzierung
MAOI/II	Monoaminoxidase-Hemmer der I/II Klasse
MEP	Motor-evoziertes Potential
MMST	Minimental Status Test
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natrium Chlorid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SEP	Somatosensorisch-evoziertes Potential
sLORETA	Standardized low resolution brain electromagnetic tomography
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TCA	Trizyklische Antidepressiva
tDCS	transcranial direct current stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VES	Visuell-evoziertes Potential
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VNS	Vagusnervstimulation
WIE	Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
YLD	Years Lived with Disability

1 Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Allgemeines

Die Depression gehört zu den affektiven Störungen. Bei diesen Erkrankungen ist das Hauptsymptom eine veränderte Grundstimmung (Affektivität). Wie es das lateinische Wort „deprimere“ ausdrückt, ist die Stimmung in der Depression „herunter-“ bzw. „niedergedrückt“. In der Manie dagegen ist diese euphorisch-gehoben. Von den unipolaren Depressionen oder unipolaren Manien unterscheidet man die bipolaren Störungen, bei welchen Depressionen und Manien alternieren.

Zu den affektiven Störungen gehören auch noch die Zylothymie und die Dysthymie. Letztere ist eine chronische Form der Depression, die mindestens zwei Jahre lang anhält. Die depressive Verstimmung ist jedoch weder schwer noch anhaltend genug, um als depressive Episode bezeichnet zu werden. Bei der Zylothymie, die ebenfalls chronisch verläuft, wechseln sich Perioden mit leichter depressiver Verstimmung und Perioden mit gehobenem Affekt ab. Die Phasen sind jedoch milder und von kürzerer Dauer als bei einer bipolaren affektiven Störung.

Depressive Syndrome können aber auch im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen oder als organische depressive Störung, beispielsweise bei einer Schilddrüsenunterfunktion oder einem Morbus Cushing auftreten. Verschiedene Arzneimittel können ebenfalls zu depressiven Verstimmungen führen.

1.1.2 Epidemiologie

Die Depression ist eine der wichtigsten Volkskrankheiten. Nach dem zentralen Indikator der WHO der mit Behinderung gelebten Lebensjahre, YLD (Years Lived with Disability), steht in den entwickelten Ländern die unipolare Depression an erster Stelle aller Volkskrankheiten (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2007).

5-10% der deutschen Bevölkerung leiden an einer behandlungsbedürftigen Depression. Das Lebenszeitrisiko, an einer Depression zu erkranken, liegt zwischen 15-17%. Das durchschnittliche Alter für das Auftreten einer unipolaren Depression liegt zwischen 30 und 45 Jahren, bei einer bipolaren Erkrankung etwas früher, zwischen 20 und 35 Jahren. Während der Depression konsultieren 50% der Erkrankten einen Arzt. Dabei werden jedoch etwa die Hälfte der Depressionen in der Allgemeinarztpraxis nicht erkannt. 10% der Patienten in einer Allgemeinpraxis leiden unter einer therapiebedürftigen Depression (Möller et al., 2005).

1.1.3 Ätiologie

Die Entstehung einer Depression ist multifaktoriell bedingt. Die Depression wird heute nicht mehr in die drei Gruppen psychogen, endogen oder somatogen eingeteilt, vielmehr vermischen sich Faktoren aus diesen drei Klassen und verursachen.

Psychogene Faktoren:

Zu diesen Faktoren zählen sowohl kurz zuvor aufgetretene Ereignisse, die zum Ausbruch einer Depression führen können, wie auch Ereignisse in Kindheit und Pubertät sowie Entwicklungsstörungen, die Teil der psychodynamisch-psychoanalytischen Modellvorstellungen sind. Bestimmte Persönlichkeitsmerkmale können als Veranlagung für eine Depression gelten. Tellenbach beschrieb 1961 den „Typus melancholicus“, der durch seine Überkorrektheit, Genauigkeit und Aufopferungsbereitschaft zur Depression neigt. Zur psychischen Ebene gehören auch die von Aaron T. Beck beschriebenen Kognitions- und lerntheoretische Modellvorstellungen.

Genetische Einflüsse:

Genetische Einflüsse sind vor allem bei bipolaren affektiven Störungen nachgewiesen worden. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate bei einem bipolaren Verlauf bei ca. 80 %, bei einem unipolaren Verlauf bei ca. 50 %. Bei zweieiigen Zwillingen liegt sie bei ca. 20 % (Möller et al., 2005).

Es ist wohl von der Wirkung von Vulnerabilitätsgenen auszugehen, die im Zusammenhang mit anderen Ereignissen das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöhen können. Ein bestimmtes Gen, welches eine affektive Störung verursachen könnte, existiert allerdings nicht (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2007).

Endogene Faktoren

1950 entstand die bekannte Aminodefizit-Hypothese, nach welcher ein Mangel vor allem an den Neurotransmittern Noradrenalin und Serotonin die Erkrankung verursacht. Belegt wurde die Hypothese dadurch, dass Antidepressiva die Aminkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen. Diese Hypothese ist heute etwas veraltet. Es wird eher vermutet, dass einerseits nicht ein Mangel, sondern eine Dysbalance der Neurotransmitter besteht und andererseits in der Depression die Empfindlichkeit der Rezeptoren verändert ist, welche mittels Rezeptorgekoppelten Signaltransduktionsmechanismen die Gen-Expression fördern. Dies zeigt sich auch in der Wirklatenz von Antidepressiva (Möller et al., 2005).

Endokrinologisch zeigen sich bei depressiven Patienten häufig Regulationsstörungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. Bei einem hohen Prozentsatz der Depressiven besteht ein Hyperkortisolismus. Wahrscheinlich aufgrund von Stresssituationen

wird vermehrt Cortico-Releasing Hormon (CRH) synthetisiert, sodass der ACTH Spiegel ansteigt und daraufhin das Kortisol (Edmund S. Higgins, Marks S. George 2007).

Bildgebende Verfahren sowie die Histologie von Hirnpräparaten verstorbener Depressiver erwiesen einen leichten Volumenverlust des Hippocampus, des präfrontalen Kortex, des Gyrus cinguli und des Cerebellums sowie eine Verkleinerung derer Nervenzellen. Durch funktionelle Bildgebung ist eine Minderung der zerebralen Durchblutung und der Glukoseverwertung im frontalen Kortex zu sehen (Higgins, E. S., George, M.S. 2007).

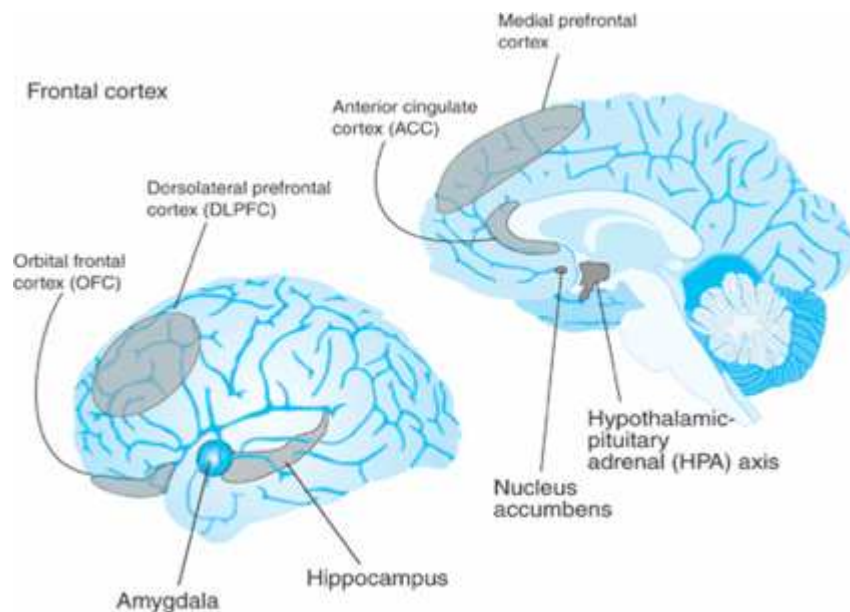


Abbildung 1-1: Die wichtigsten dysfunktionellen Hirnregionen in der Depression

(Higgins, E. S., George, M.S. 2007)

Im Zusammenhang mit dem Volumenverlust gewisser Hirnstrukturen wurde bei depressiven Patienten ein Mangel an Wachstumsfaktoren festgestellt. Sowohl Stress wie genetische Vulnerabilität können die Produktion von Wachstumsproteinen, des Brain-derived-neutrophic-factor (BDNF), vermindern. Einige Studien beschreiben, wie der BDNF-Spiegel nach antidepressiver Therapie ansteigt. Im Kapitel 1.3 soll dieses Thema noch genauer erfasst werden.

Zu erwähnen sind noch chronobiologische Faktoren: die saisonalen und zirkadianen Rhythmusstörungen. Man spricht von einer saisonalen Depression, wenn diese immer nur im Frühjahr oder im Herbst auftritt. Zu den Tagesschwankungen zählt zum Beispiel das morgendliche Tief.

Somatogene Faktoren:

Zu diesen Faktoren zählen körperliche Erkrankungen, sowie verschiedene Pharmaka, die eine Depression verursachen können.

1.1.4 Symptomatik und Diagnostik

Die Symptomatik der Depression kann in drei Gruppen aufgeteilt werden: die psychischen, psychomotorischen und somatischen Beschwerden.

Als Screening in der Praxis können die 10 Schlüsselfragen von P. Kielholz verwendet werden. Zur Selbstbeurteilung der depressiven Beschwerden wird häufig das Beck-Depressionsinventar (BDI) verwendet und als Fremdrating die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und die Hamilton Depressionsskala (HAMD).

Nach dem Erkennen des depressiven Syndroms müssen eine Reihe von internistischen und neurologischen Untersuchungen durchgeführt werden, um organische Ursachen auszuschließen. In diesem Rahmen ist auch die Abgrenzung einer depressiven Pseudodemenz von einer senilen Demenz wichtig. Zur Klärung der depressiven Diagnose nach ICD-10 müssen über einen Zeitraum von zwei Wochen mindestens zwei der folgenden Hauptsymptome und zwei der anderen häufigen Symptome vorhanden sein.

Hauptsymptome:

- Depressive Stimmung
- Interesse- und Freudlosigkeit
- Antriebsstörung, Energieverlust, Müdigkeit

Andere häufige Symptome:

- Verlust des Selbstvertrauens und des Selbstwertgefühls, übertriebene Schuldgefühle
- Todes- und Suizidgedanken
- Denk- und Konzentrationsstörungen, Entscheidungsunfähigkeit
- psychomotorische Unruhe oder Gehemmtsein
- Schlafstörungen
- Appetit- und Gewichtsverlust

Die Depression lässt sich in drei Schweregrade einteilen:

Leichte depressive Episode (gemäß ICD-10 mit mindestens 2 Hauptsymptomen und 2 Zusatzsymptomen): der Patient geht meistens noch zur Arbeit und kann seinen alltäglichen Aufgaben, wenn auch mit Mühe, nachgehen.

Mittelgradige depressive Episode (mindestens 2 Hauptsymptome und 3-4 Zusatzsymptome): die täglichen Aufgaben können nur noch mit starker Anstrengung erledigt werden.

Schwere depressive Episode (3 Hauptsymptome und 4 oder mehr Zusatzsymptome): der Patient kann sich nicht mehr selbst versorgen.

1.1.5 Therapie

Zur Behandlung der Depression gibt es viele verschiedene Therapiemöglichkeiten. Die drei großen Säulen sind die Pharmakotherapie, Psychotherapie und Soziotherapie.

In den 1950er Jahren wurden die ersten Psychopharmaka entdeckt. In Therapiestudien beträgt die Responderate für Antidepressiva meist 50-75%, für Plazebo um die 25-33% (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2007).

Außerdem gibt es zahlreiche ergänzende Depressionstherapien, zum Beispiel die Hirnstimulationsverfahren, die im Folgenden noch genauer beschrieben werden, biologische Therapieverfahren (Schlafentzug und Lichttherapie) und Kunst- und Musiktherapie.

Zur Therapieauswahl ist der Schweregrad der Erkrankung wichtig. Leichte depressive Episoden werden meistens mittels Psychotherapie behandelt, während bei mittelgradigen bis schweren Depressionen Psychopharmaka erforderlich sind.

Die Behandlung der Depression beinhaltet eine Akutbehandlung, eine Erhaltungstherapie (6-12 Monate) und in bestimmten Fällen eine jahre- bis lebenslange Rezidivprophylaxe.

Hirnstimulationsverfahren:

Die Elektrokrampftherapie (EKT), 1937 zum ersten Mal eingeführt, wird zur Behandlung therapieresistenter Depressionen eingesetzt. Die Behandlung erfolgt in Kurznarkose mit Muskelrelaxation und Beatmung. Durch einen Stromfluss von ca. 600 mA während einiger Sekunden wird künstlich ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst. Heute wird die unilaterale Stimulation der nicht dominanten Hemisphäre bevorzugt. Ist die Wirkung nicht ausreichend, können die Elektroden auch bitemporal angesetzt werden. Insgesamt werden sechs bis zwölf Behandlungen durchgeführt, jeweils etwa drei pro Woche. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch immer nicht bekannt; zahlreiche Neurotransmittersysteme werden beeinflusst, sowie Neuropeptide und Hormone. Je nach Untersuchung zeigte die EKT bei therapieresistenten Patienten einen Erfolg zwischen 50% und 70% (Geretsegger C., 2005).

Bei der transkraniellen Magnetstromstimulation (TMS) wird durch den Stromfluss in einer Spule ein Magnetfeld erzeugt. Dieses induziert wiederum einen Stromfluss auf neuronaler Ebene. Das Magnetfeld wird durch den Knochen und die Haut nicht abgeschwächt. Mit zunehmender Distanz von der Reizspule nimmt das Magnetfeld exponentiell ab. Zur Behandlung der Depression wird üblicherweise der linke dorsolaterale präfrontale Kortex hochfrequent stimuliert. Eine Sitzung dauert 20-25 Minuten. In den Studien zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation wurde eine statistisch signifikante antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen. Die TMS zeigt einen modulierenden Einfluss auf die subkortikalen Strukturen, aber auch auf zahlreiche Kerngebiete, die dem Magnetfeld nicht mehr zugänglich sind, wie die serotonergen Raphe-Kerne, den noradrenergen Locus coeruleus und limbische Zentren, wie den Hippocampus, Thalamus und Hypothalamus. Die TMS erhöht die Freisetzung von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin (Aichhorn W., 2005).

Die Vagusnervstimulation wird als neues Therapieverfahren durch Implantation eines Schrittmachers im Halsbereich, der den Nervus Vagus stimuliert, zur Behandlung therapieresistenter Depressionen eingesetzt. Impulse werden über den Nervus Vagus in das Gehirn weitergeleitet und hemmen so inhibitorische Prozesse. Die genaue Wirkweise ist jedoch nicht bekannt. Wie bei vielen Therapieformen können nach Vagusnervstimulation mit Hilfe von bildgebenden Verfahren Änderungen in Hirnarealen beobachtet werden, die die Stimmung beeinflussen, wie zum Beispiel im limbischen System (Fiedler, U. and Bajbouj, M. 2007).

Die tiefe Hirnstimulation wurde 1987 zum ersten Mal zur Behandlung des essentiellen Tremors eingesetzt. Seitdem wird dieses Verfahren auch bei Parkinson, Dystonie und Epilepsie eingesetzt. Die tiefe Hirnstimulation bei Depressionen befindet sich noch im experimentellen Stadium. Durch kleine Löcher in der Schädeldecke werden Elektroden in das Gehirn eingepflanzt. Zur Behandlung therapieresistenter Depressionen werden die Elektroden im subgenualen Kortex angesetzt.

1.1.6 Verlauf

25% der Depressionen verlaufen einphasig, 25% rezidivierend. Dabei liegt die durchschnittliche Anzahl an Episoden bei unipolaren Depressionen bei vier, bei bipolaren Störungen sind es durchschnittlich sechs Episoden (Möller et al., 2005). 15-30% der Depressionen verlaufen chronisch (Möller et al., 2005).

1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation, transcranial direct current stimulation (tDCS), stellt eine neue, nicht-invasive Methode zur Hirnstimulation dar. Vorläufige Studien weisen darauf hin, dass dieses Verfahren eine neue Therapieoption bei verschiedenen Hirnleistungsstörungen darstellen könnte.

1.2.1 Historisches

Schon im 18. Jahrhundert wurde die Wirkung des Gleichstroms auf das Nervensystem beschrieben. 1780 entdeckte Luigi Galvani zufällig beim Präparieren eines Froschschenkels, wie sich dieser durch elektrischen Stromeinfluss kontrahierte.

Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die durch elektrische Schwankungen ausgelöste Muskelkontraktion von du Bois-Reymond nachgewiesen. Die nächste große Entdeckung in der Entwicklung der Elektrophysiologie beschrieben Eduard Hitzig und Gustav Fritsch. Sie stellten die elektrische Erregbarkeit des Großhirns dar, indem sie durch die Leitung galvanischer Ströme an dem hinteren Teil des Kopfes eines Hundes eine Bewegung der Augen verursachten. Im Laufe des 19. Jahrhunderts übertrugen drei Forscher, Bartholow, Sciamanna, and Alberti, zum ersten Mal ihre auf Tieren durchgeführten Experimente auf den Menschen (Zago, S. et al. 2008).

Seit den 1960er Jahren wurde die Gleichstromstimulation erneut in vielen Tierexperimenten verwendet. Hirnstimulationen bei Ratten mit Hilfe von intrakraniellen oder epiduralen Elektroden erwiesen eine anhaltende Steigerung oder Hemmung kortikaler Erregbarkeit (Bindman, L.J. et al. 1964).

1.2.2 Funktionsweise der tDCS

Mit Hilfe eines Stimulators, bei welchem es sich um eine mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle handelt, und zweier Elektroden, einer Kathode und einer Anode, kann die Stimulation eines Hirnareals erfolgen. Dabei wird mit einer Stromstärke von 1-2mA stimuliert. Bis zu 45% des Stroms kann durch die Schädeldecke in das Gehirn gelangen, wenn die Elektroden auf den entgegengesetzten Seiten des Kopfes liegen (Rush, S. and Driscoll, D.A. 1968).

Das Wirkprinzip der transkraniellen Gleichstromstimulation beruht auf einer Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials. Sie kann im Gegensatz zu der transkraniellen Magnetstromstimulation keine Aktionspotentiale auslösen, sondern wirkt neuromodulierend (Nitsche, M.A. et al. 2008). Es wird angenommen, dass die tDCS-bedingten Erregbarkeitsveränderungen kortikalen Ursprungs sind. Dafür sprechen die kortikalen Aktivierungsverminderungen in der funktionellen Magnetresonanztomographie nach kathodalen sowie Erhöhungen nach anodaler tDCS (Baudewig, J. et al. 2001).

Wichtige Stimulationsparameter sind die Polarität der Stimulation (anodal/kathodal), Stimulationsort, Stimulationsdauer sowie Stimulationsintensität (Nitsche, M.A. and Paulus, W. 2000).

Die Polarität der Stimulation

Eine anodale Stimulation wirkt depolarisierend und verursacht vermehrte spontane neuronale Entladungen, während kathodale Stimulation zur Hyperpolarisierung und verminderten spontanen neuronalen Entladungen der Neuronen führt. Durch De- und Hyperpolarisation sind auch analoge Veränderungen der Amplitude evozierter Potenziale zu erkennen. Diese

Auswirkungen konnten mit Summenpotentialableitungen an den Somata von Pyramidenbahnneuronen und an nicht-pyramidalen kortikalen Neuronen von Katzen nachgewiesen werden (Nitsche, M.A. et al. 2002). Die Potenzialverschiebung der Nervenzellen ist nicht völlig homogen, sondern abhängig von der Stromstärke, der räumlichen Orientierung der Neuronen und der kortikalen Schicht, aus der abgeleitet wird.

An Hippocampus-Kulturen von Ratten wurde durch Bikson et al. mittels eines elektrischen Gleichspannungsfeldes eine Veränderung der neuronalen Aktivität nachgewiesen. Durch eine punktförmige Stimulation (<40 mV pro mm), die parallel zur somatodendritischen Achse angewandt wurde, veränderte sich die Polarität der Membran; die maximale Polarisierung war an der Spitze der apikalen und basalen Dendriten zu erkennen. Die Veränderung der Polarität durch die Stimulation führte zu einer Veränderung der Erregungsschwelle der Neuronen und verlagerte den Ort der Depolarisationsentstehung vom Neuronensoma hin zu den Dendriten. Ein großflächiges elektrisches Spannungsfeld konnte epileptiforme Entladungen auslösen und langanhaltend (> 1 s) die Neuronenerregbarkeit steigern (Bikson, M. et al. 2004).

In weiteren Versuchen an Ratten konnten Liebetanz und Mitarbeiter durch die tDCS eine Veränderung der Ausbreitung der cortical spreading depression (CSD) darstellen. Die CSD ist eine Veränderung der Ionen-Homöostase im Rahmen einer abnormen kortikalen Erregbarkeit. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der CSD wurde bei anästhesierten Ratten gemessen, nachdem sie über 20 Minuten entweder eine kathodale oder anodale Stimulation mit 200 μ A oder eine Placebostimulation erhielten. Dabei erwies die anodale Stimulation eine signifikante Zunahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der CSD (Liebetanz, D. et al. 2006).

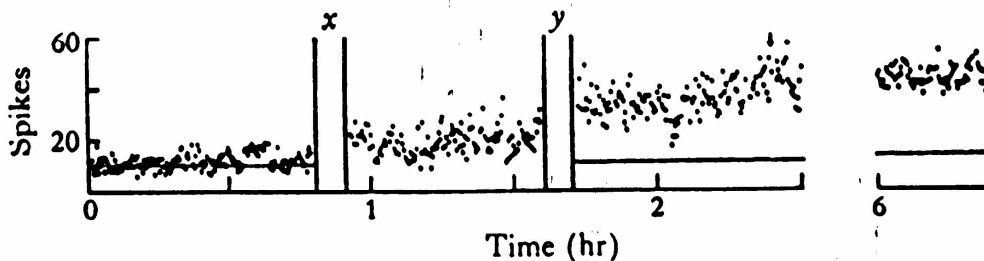


Abbildung 1-2: Anodale Stimulation bei der Ratte (Bindman et al. 1964)

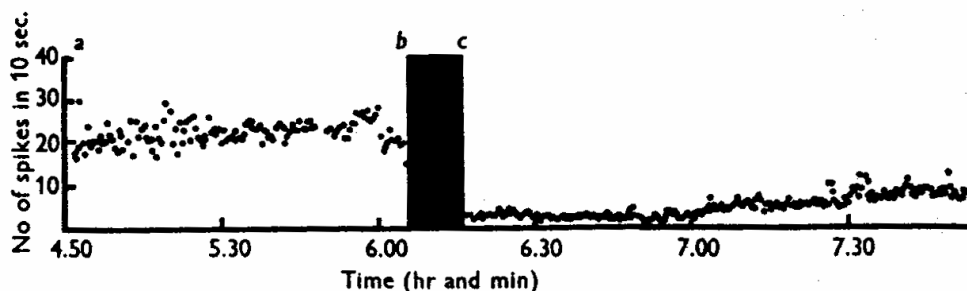


Abbildung 1-3: Kathodale Stimulation bei der Ratte (Bindman et al. 1964)

Der Stimulationsort

Bisher wurde bei einer Mehrzahl der Studien der Motorkortex als Stimulationsort verwendet, da an dieser Stelle die Auswirkung der Stimulation, durch Messung der durch TMS ausgelösten motorevozierten Potentiale (MEP), am besten erfasst werden kann. In folgender Abbildung werden mit Hilfe der MEP die Nacheffekte der anodalen Stimulation mit denen der kathodalen verglichen.

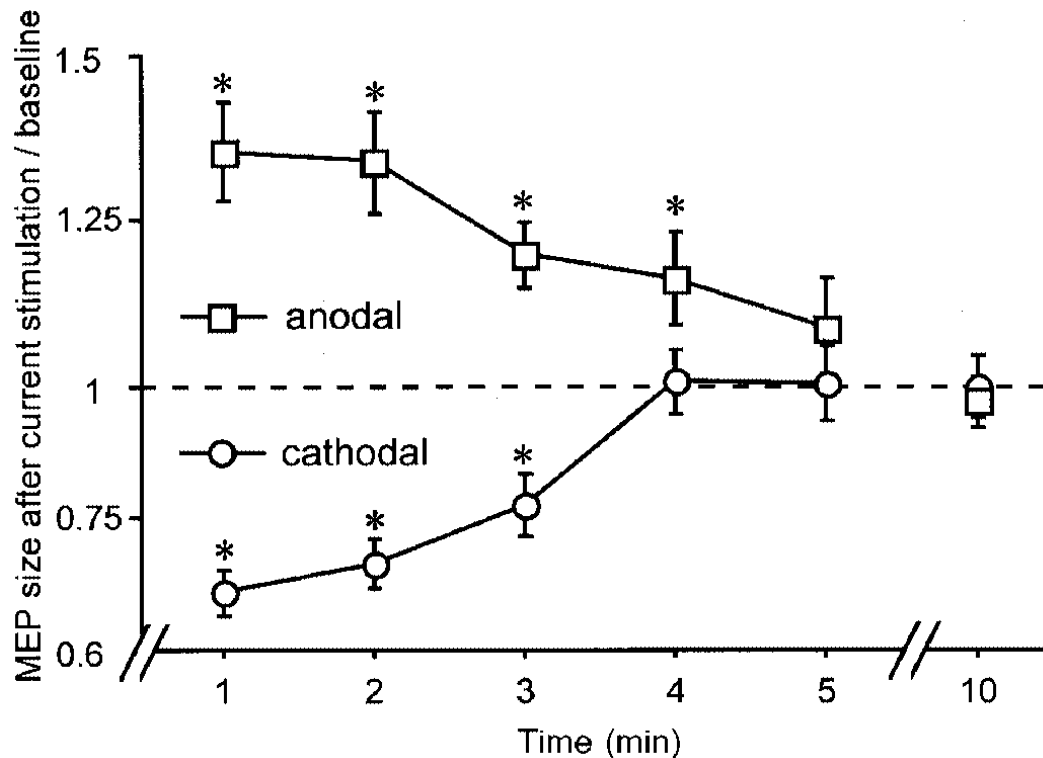


Abbildung 1-4: Polaritätsspezifische Nacheffekte der tDCS

Die Kurven zeigen die Erregungsveränderungen nach 5 min tDCS mit 1 mA. Nach 5 min erreichen die MEP Amplituden wieder den Baseline-Wert.

(Nitsche, M.A. and Paulus, W. 2000)

Die tDCS wurde außerdem an dem somatosensorischen-, visuellen- und dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPC) angewendet. Die bisherige Studienlage wird im Kapitel 1.2.6 noch genauer beschrieben.

Die Stimulationsdauer

Bindman und Mitarbeiter zeigten, dass die Auswirkungen der Polarisierung der Neuronen bei kurzer Stimulationsdauer (unter 5 Min.) die Beendigung der Stimulation nicht überdauern. Dagegen können Nacheffekte der tDCS nach einer längeren Stimulationsdauer bis zu fünf Stunden nach Stimulationsende nachweisbar sein (Bindman, L.J. et al. 1964).

Die Stimulationsintensität

In den meisten Studien wurde mit einer Intensität von einem oder zwei Milliampere (mA) stimuliert. Entscheidend für die Änderung der Membranpolarität ist die Stromdichte, die berechnet wird aus dem Quotienten: Stimulationsstärke (A) / Elektrodenfläche (cm^2). Die verwendete Stromdichte in den bisherigen Studien reicht von 0,029 bis 0,08 mA/cm^2 (Nitsche, M.A. et al. 2008).

Bei einer höheren Stromdichte werden außerdem tiefer gelegene Hirnareale stimuliert. Der Effekt auf diesen tiefer gelegenen Neuronen ist möglicherweise ein anderer als der auf die kortikalen Zellen an der Oberfläche (Creutzfeldt, O.D. et al. 1962).

Aufgrund einer höheren Schmerzempfindung bei steigender Stromdichte (wegen der Stimulation einer größeren Neuronenpopulation) werden bei erwünschten länger andauernden Nacheffekten die Änderung der Stimulationsdauer statt der Stromdichte empfohlen (Nitsche, M.A. et al. 2008).

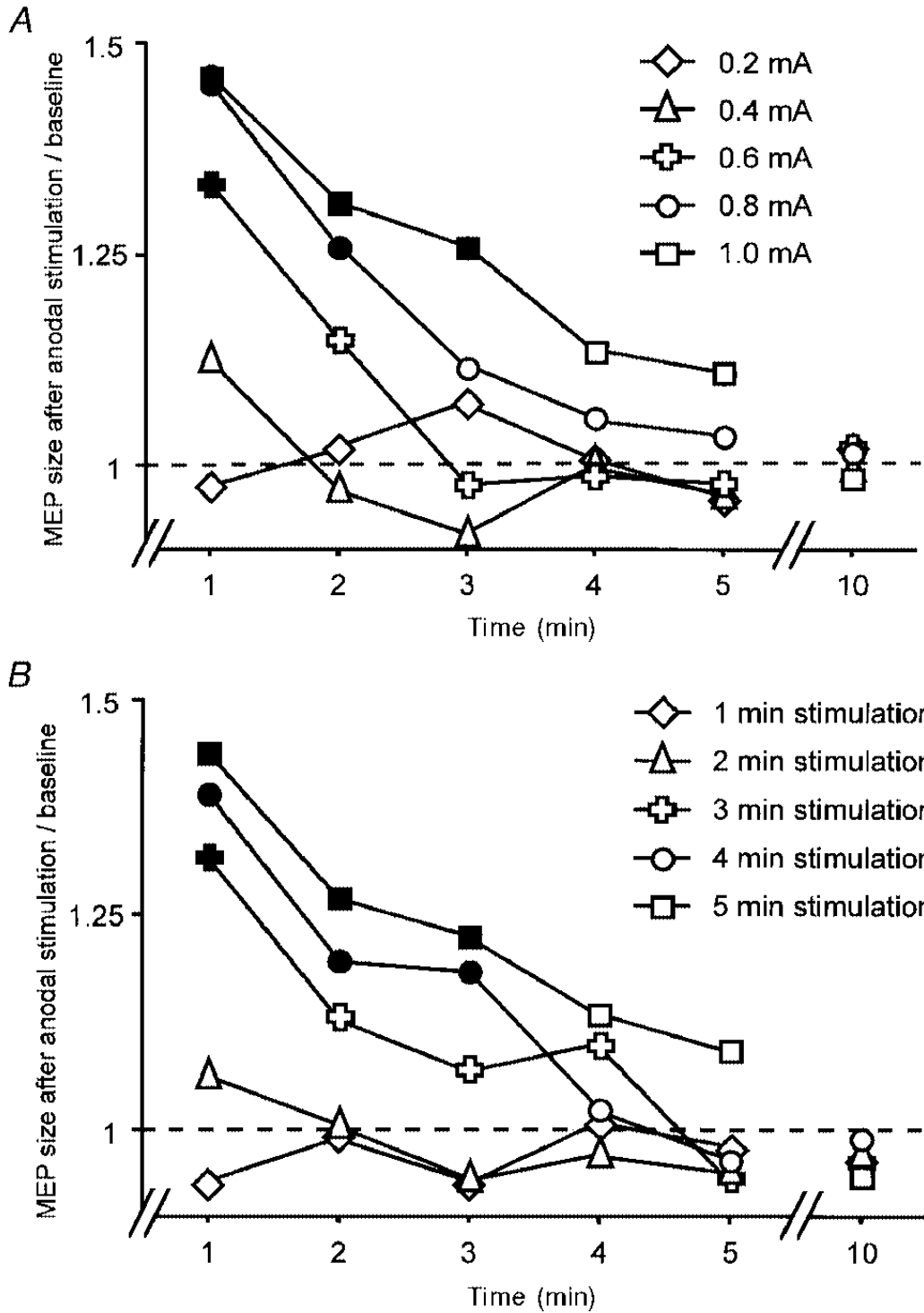


Abbildung 1-5: Nacheffekte der tDCS in Abhängigkeit von Stromintensität (A) und Stimulationsdauer (B)

Eine Stimulationsdauer von 3 Min. und eine Stromstärke von 0,6 mA waren erforderlich zur Entstehung von Nacheffekten.

(Nitsche, M.A. and Paulus, W. 2000)

1.2.3 Langzeitpotenzierung

Die erwünschten Nacheffekte der tDCS sind abhängig von der Stimulationsdauer und der Stimulationsstärke und entstehen durch Langzeitpotenzierung. Die Dauer der Effekte unterscheiden sich außerdem je nach stimuliertem Areal. Änderungen der Erregung im visuellen Kortex sind kürzer als die des Motorkortex. Bis zu 90 Minuten nach Stimulationsende kann, nach Nitsche und Paulus (2001), die Erregbarkeit des Motorkortex um 150 % über den Baselinewert ansteigen. Dieser Anstieg kann ermittelt werden, indem mit transkranieller Magnetstromstimulation nach tDCS der Motorkortex stimuliert wird und die ausgelösten motorevozierten Potentiale (MEP) gemessen werden. Durch Vergleich der MEPs vor und nach tDCS kann so der Anstieg der Erregbarkeit durch die Gleichstromstimulation erfasst werden.

Die Langzeitpotenzierung (LTP), die durch anodale Stimulation erreicht wird, entsteht durch langfristige Erregbarkeitsmodifikationen im Zellverbund. Eine langdauernde schwache Gleichstromstimulation führt zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels (Islam, N. et al. 1995), sowie zu einer noradrenalinvermittelten Zunahme des intrazellulären cAMP-Spiegels (Hattori, Y. et al. 1990) und einer vermehrten lokalen Proteinsynthese (Gartside, I.B. 1968). Es wurde bewiesen, dass die Nacheffekte der tDCS nicht durch zirkulierende kortikale Erregung zu erklären sind, da sie auch nach intermittierender Unterbrechung der zerebralen elektrischen Aktivität auftreten. Dagegen sind diese nach Hemmung der Proteinsynthese vollständig zu unterdrücken (Nitsche, M.A. et al. 2002).

Was Veränderungen im EEG betrifft, berichtete Pfurtscheller im Jahr 1970 bei anodaler tDCS des Hirnstamms über vermehrte beta- sowie verminderte alpha- und theta- Aktivität, sowie gegensätzliche Effekte bei kathodaler Stimulation (Pfurtscheller, G. 1970).

In einer Studie mit 17 gesunden Probanden wurde im EEG nach einer 10 Minuten langen kathodalen Stimulation des Motorkortex eine Erhöhung des Delta und Theta Bandes beobachtet (Ardolino, G. et al. 2005). In einer anderen Studie wurden ähnliche Effekte der anodalen tDCS auf somatosensorisch evozierten Potentiale (SEPs) beschrieben: 60 Minuten nach Stimulation des motorischen Kortex stiegen parietale (P25/N33, N33/P40) und frontale (P22/N30) Komponenten im EEG an (Matsunaga, K. et al. 2004). Auch nach Stimulation des visuellen Kortex konnten diese Effekte nachgewiesen werden: die kathodale Stimulation führte zu einer Erniedrigung, die anodale Stimulation zu einer Erhöhung der Amplitude der N70 Komponente (Antal, A. et al. 2004).

Keeser et al. konnten mittels standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) bei 10 gesunden Probanden nach Verum Stimulation im Vergleich zur Placebo-Stimulation eine Reduktion der linken frontalen delta Aktivität im subgenualen Kortex feststellen (Kesser, D. et al. In Press).

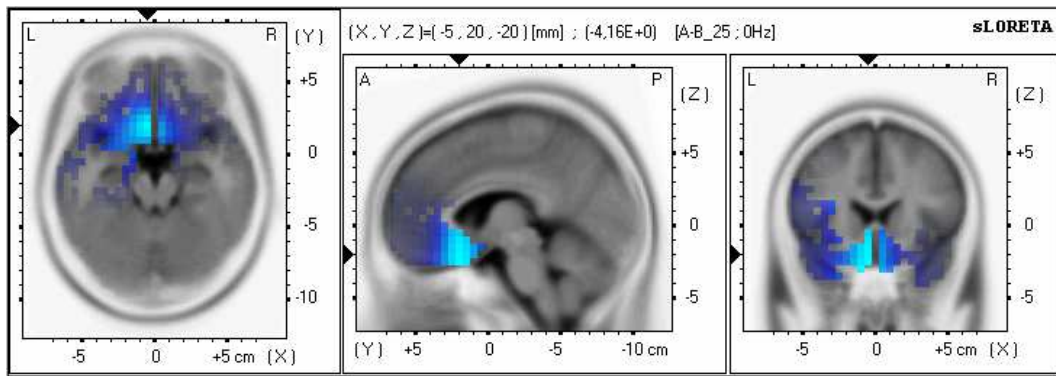


Abbildung 1–6: Effekt der Verum-Stimulation versus Plazebo-tDCS gemessen mittels sLORETA

Signifikante Reduktion ($p < 0,042$) der linken frontalen delta Aktivität (1-6,5 Hz) im subgenualen Areal nach Verum Stimulation.

(Kesser, D. et al. 2010)

1.2.4 Vorteile der tDCS

Die tDCS als neues Stimulationsverfahren bietet einige Vorteile gegenüber der TMS. Die Behandlung ist einfach anwendbar, kostengünstig und der Patient kann sich während der Behandlung mit dem Stimulator in der Hand frei bewegen. Besonders bei agitierten Patienten, denen das längere Sitzen während der Behandlung schwer fällt, ist dieser Punkt ein erheblicher Vorteil.

Zum Nachweis der Wirkung der tDCS kann als Vergleich ein Plazebo-Stimulator eingesetzt werden. Weil meistens nur zu Beginn der Behandlung ein leichtes Kribbeln spürbar ist, kann der Plazebo-Stimulator, indem er nur in den ersten 30 Sekunden der Scheinstimulation Strom leitet, kaum von dem Verum-Stimulator unterschieden werden. In einer Studie von Gandiga und Mitarbeiter bewerteten gesunde Probanden und Schlaganfall-Patienten Schmerzempfindung und Ermüdung während der Stimulation mittels einer visuellen Analogskala. Plazebo und Verum Stimulation konnten nicht unterschieden werden (Gandiga, P.C. et al. 2006). In einer ähnlichen Studie konnten nur etwa 17 % der Probanden die Stimulationsbedingungen unterscheiden (Poreisz, C. et al. 2007). Die tDCS ist also geeignet für plazebokontrollierte Doppelblindstudien, wie sie zum Beispiel bei antidepressiven Interventionen zum Wirkungsnachweis gefordert werden.

Ein weiterer Vorteil der tDCS besteht darin, dass gleichzeitig ein Hirnareal gehemmt werden kann, während ein anderes erregt wird. Dieser Effekt wird im Rahmen depressiver Studien exploriert.

1.2.5 Sicherheit der Methode

Mehrere Studien berichten über die Sicherheit der tDCS. Bei 10 gesunden Probanden konnten Nitsche et al. 30 und 60 Minuten nach tDCS im MRT weder Ödeme noch Veränderungen des Hirngewebes oder der Blut-Hirn Schranke erkennen (Nitsche, M.A. et al. 2004). Ebenfalls war nach tDCS die neuronenspezifische Enolase (NSE) als neuronaler Destruktionsmarker nicht erhöht. Untersuchungen mittels MRT und EEG zeigten keine pathologische Veränderung nach der Behandlung (Nitsche, M.A. et al. 2003).

Die Modulation der spontanen neuronalen Aktivität ist abhängig von der Stromflussrichtung, der räumlichen Ausrichtung des Neurons, der Art des Neurons und der Gesamtladung. Daraus resultiert die mögliche Komplikation eines induzierten epileptischen Krampfanfalls. Die verwendeten Stimulationsladungen gemäß dem Sicherheitsprotokoll von Nitsche und Paulus (2000) liegen jedoch bei der tDCS weit unter den Ladungen, die für die Auslösung eines Krampfanfalls nötig sind.

1987 beschrieb Agnew die Entstehung möglicher neuronaler Schäden nach kontinuierlicher elektrischer Hirnstimulation über mehrere Stunden. Stellen unter den Elektroden mit niedrigerem Widerstand könnten Herde mit höherer Stromdichte verursachen (Agnew, W. and McCreery, D. 1987). Nitsche et al. widerlegen aber diese Nebenwirkungen bei der tDCS: Erregungstoxische Schäden können durch die tDCS nicht entstehen, weil diese Methode nur einen geringen Effekt auf die Kationen-Kanäle hat und keine Zellen erregt werden können, die nicht schon spontan aktiv sind. Außerdem kann die Erregung bei diesen Zellen nur mäßig im physiologischen Bereich gesteigert werden (Nitsche, M.A. et al. 2008).

In einem Review fasst Poreisz die Nebenwirkungen von 567 tDCS-Behandlungen zusammen. 102 Probanden hatten einen Fragebogen ausgefüllt zu folgenden möglichen Nebenwirkungen nach tDCS: Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Stimmungsänderungen, Sehstörungen, sowie unangenehme Empfindungen unter den Elektroden: Schmerz, Kribbeln, Stechen, Jucken oder Brennen. Teilnehmer waren gesunde Probanden, Migräne-, Schlaganfall- und Tinnitus Patienten. Während der Stimulation waren die häufigsten Nebenwirkungen: leichte Müdigkeit (35.3 %), leichtes Kribbeln (70.6 %) und leichtes Jucken (30.4 %) unter den Elektroden. Nach der Stimulation traten auf: Kopfschmerzen (11.8 %), Übelkeit (2.9 %) und Schlaflosigkeit (0.98 %). Außerdem wurde festgestellt, dass bei den gesunden Probanden das Gefühl des leichten Kribbelns während der Stimulation signifikant höher war als bei den Patienten, während die Kopfschmerzen nach tDCS signifikant öfter bei den Patienten als bei den Probanden vorkamen (Poreisz, C. et al. 2007).

Die tDCS führt bei vielen Probanden/Patienten zu einer Hautrötung, dabei dürfte es sich nicht um einen Hautschaden handeln, sondern wahrscheinlich um eine Vasodilatation durch die Erregung der Nerven (Nitsche, M.A. et al. 2008).

Zusammenfassend kann die tDCS als eine sichere Methode betrachtet werden, die keine neuronale Schäden verursachen kann und nur wenige leichte Nebenwirkungen aufweist. Die neuronenspezifische Enolase steigt nach tDCS nicht an und Untersuchungen im MRT und

EEG zeigten keine pathologische Veränderung nach der Behandlung (Nitsche, M.A. et al. 2003).

1.2.6 Bisherige Studien zur tDCS

Effekte der tDCS auf den Motorkortex

Der Motorkortex wurde bisher in den meisten tDCS Studien als Stimulationsort verwendet, um das Wirkprinzip dieses Verfahrens zu erforschen.

Lang et al. haben durch Stimulation des Motorkortex die Wirkung der tDCS auf die kontralaterale Hemisphäre untersucht. Bei acht gesunden Probanden wurden, nach kathodaler und anodaler Stimulation des linken primären Motorkortex (M1) mit 1 mA während 10 Minuten, ipsi- und kontralaterale motor-evozierte Potentiale (MEPs) getestet. Die transcallose Inhibition des linken M1 war nach Stimulation dieser Hemisphäre unverändert, während die Inhibition des rechten M1, also der kontralateralen Hemisphäre, nach kathodaler Stimulation verkürzt und nach anodaler Stimulation verlängert war. Daraus folgt, dass die direkten Effekte der tDCS auf der stimulierten Hemisphäre begrenzt sind, aber über inhibierende Interneurone, die im Balken verlaufen, wird auch die kontralaterale Hemisphäre durch die tDCS beeinflusst (Lang, N. et al. 2004).

In einer weiteren Studie nehmen Lang et al. an, dass die tDCS langanhaltende polaritätsspezifische Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit erzielt und so Veränderungen im primären Motorkortex erreicht. Die Studie an 16 gesunden Probanden wurde mit einer bipolaren Stimulation über M1 und dem rechten frontopolen Kortex durchgeführt. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnte bei der Gruppe mit anodaler Stimulation eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses mittels PET gemessen werden, bei der Gruppe mit kathodaler Stimulation nahm der zerebrale Blutfluss ab. Durch den Nachweis einer Veränderung des Blutflusses ist von einer Veränderung der neuronalen Aktivität in den betroffenen Regionen auszugehen (Lang, N. et al. 2005).

Quartarone et al. haben nach tDCS-Behandlung mittels TMS motor-evozierte Potentiale, während der Durchführung von motor imagery gemessen. Bei der motor imagery handelt es sich um die reine Vorstellung einer Bewegung ohne deren Ausführung. Eine anodale Stimulation des primär motorischen Kortex mit 1mA über 5 Minuten brachte keine Veränderung der MEP-Amplitude, eine kathodale Stimulation jedoch reduzierte die MEP-Amplitude um 30 %, die MEP-Amplitude bei Vorstellung einer Bewegung sank um 50 %. Nach 10 Minuten waren die Ruhe-MEP wieder normalisiert, die MEP bei reiner Vorstellung einer Bewegung blieben jedoch bis zu 30 Minuten supprimiert. Die Autoren sehen daraus die Möglichkeit einer Reduktion kortikaler Übererregbarkeit durch kathodale Stimulation (Quartarone, A. et al. 2004).

Effekte der tDCS auf den visuellen Kortex

Zur Stimulation des visuellen Kortex wurden für die Positionierung der Elektroden die EEG Punkte Oz und Cz als wirksam erwiesen (Antal, A. et al. 2006). Occipital wird die stimulierende Elektrode fixiert und am Vertex die Referenzelektrode. Verschiedene Effekte der tDCS am visuellen Kortex wurden beschrieben:

Die tDCS kann die Amplitude visuell evozierter Potentiale (VEPs) verändern. Die Messung visuell evozierter Potentiale vor und nach Stimulation zeigte nach anodaler tDCS eine Erhöhung der N70 Komponente, während kathodale tDCS zu einer Erniedrigung dieser Komponente führte. Die P100 dagegen stieg nach kathodaler Stimulation an und blieb nach anodaler tDCS unverändert (Antal, A. et al. 2004). Accornero beschreibt den gleichen Anstieg der P100 nach kathodaler Stimulation, zusätzlich konnte er auch den entgegengesetzten Effekt der anodalen Stimulation, also eine Abnahme der Amplitude der P100, nachweisen (Accornero, N. et al. 2006). Desweiteren kann die tDCS die Schwelle der Auslösung von Phosphenen modulieren. Phosphene sind Lichtwahrnehmungen, die nicht durch Licht, sondern durch andere Stimuli, hier mittels TMS, erzeugt werden. Nach 10 Minuten Stimulation konnte in einer Studie durch anodale tDCS die Schwelle zur Auslösung von Phosphenen herabgesetzt werden und kathodale Stimulation erwies den entgegengesetzten Effekt (Antal, A. et al. 2003). Mittels tDCS kann auch die Kontrastempfindlichkeit verändert werden (Antal, A. et al. 2001). Eine weitere Studie von Antal und Mitarbeitern erwies eine Besserung visuomotorischer Koordination, durch die Stimulation über V5. Die Stimulation erzeugte eine gestärkte Bewegungsperzeption im Kortex. Während der Stimulation über V5 mussten die Probanden einen Zeichnungstest absolvieren, der bei der Gruppe mit anodaler Stimulation gegenüber der Gruppe mit kathodaler tDCS verbessert war (Antal, A. et al. 2004).

Effekte der tDCS auf den somatosensorischen Kortex

Ein paar Studien berichten über Effekte der tDCS auf den somatosensorischen Kortex. Bei Matsunaga und Mitarbeitern zeigte sich bei elektrischer Stimulation des rechten Nervus medianus nach 10 Minuten anodaler tDCS mit 1 mA über dem linken motorischen Kortex eine Erhöhung der P25/N33, N33/P40 (parietale Komponenten) und P22/N30 (frontale Komponenten). Diese Wirkung hielt über eine Stunde an. Jedoch zeigten sich nach Stimulation des linken Nervus medianus, ebenfalls nach anodaler tDCS des linken motorischen Kortex, keine Effekte auf somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs). Kathodale tDCS hatte keine Auswirkungen auf SEPs, weder nach Stimulation des rechten, noch des linken Nervus medianus (Matsunaga, K. et al. 2004). Dagegen beschreiben Dieckhöfer et al nach kathodaler tDCS eine verkleinerte Amplitude somatosensorisch evozierter Potentiale. Sie stimulierten über 9 Minuten den somatosensorischen Kortex mit 1 mA und erreichte über eine Stunde nach Stimulation eine Reduktion der N20 Komponente. Höher frequente Komponenten blieben aber unverändert (Dieckhöfer, A. et al. 2006). In einer anderen Studie mit 13 Probanden wurde nach 7 Minuten Stimulation mit 1mA am somatosensorischen Kortex (C4) nur nach kathodaler tDCS im Vergleich zu anodaler und

Plazebo tDCS ein Effekt erzeugt. Nach kathodaler Stimulation sank die taktile Wahrnehmungsschwelle vibratorischer Stimuli (Rogalewski, A.B., C. et al. 2004).

Effekte der tDCS auf Kognition

Zum Nachweis der Wirkung der tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung wurden vor allem präfrontale Regionen stimuliert, weil dies die Referenzregionen der Kognition sind und bei psychiatrischen Störungen eine entscheidende Rolle spielen.

Bei anodaler tDCS des linken präfrontalen Kortex ergab eine Studie an gesunden Probanden Leistungsverbesserungen des impliziten Lernens (Kincses, T.Z. et al. 2004). Fregni und Mitarbeiter konnten nach Stimulation des linken präfrontalen Kortex mittels anodaler tDCS eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses feststellen. Getestet wurden die Probanden auf folgende Weise: auf einem Computermonitor erschien alle zwei Sekunden ein neuer Buchstabe für 30 Millisekunden. Dabei sollte der Proband auf einen Knopf drücken, wenn ein Buchstabe dem drittletzten aus der Reihe glich. Während die anodale Stimulation zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses führte, brachte eine Kontrolle mittels kathodaler oder Plazebo-Stimulation keine Änderung, ebenso war eine Stimulation des primären motorischen Kortex über M1 wirkungslos (Fregni, F. et al. 2005). Nach einer Stimulation während 20 Minuten über den EEG Punkt F3, was der Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) entspricht, untersuchten Iyer et al. die verbale Sprachflüssigkeit bei gesunden Probanden. 43 Probanden erhielten eine Stimulation mit 1 mA und 30 mit 2 mA, jeweils über den linken DLPFC. Die Leistung nach tDCS mit 1 mA ergab keine Veränderung, während 2 mA anodale tDCS eine gesteigerte- und kathodale tDCS eine verminderte verbale Sprachflüssigkeit bewirkte (Iyer, M.B. et al. 2005). Boggio untersuchte auch das Arbeitsgedächtnis bei 18 Patienten mit Parkinson vor und nach anodaler Stimulation mit 1 mA und 2 mA über dem linken DLPFC oder dem Motorkortex. Getestet wurde wie bei Fregni mit einem three-back Test. Das Ergebnis erwies ein verbessertes Arbeitsgedächtnis und zwar nur nach anodaler tDCS mit einer Stimulationsintensität von 2 mA über den linken DLPFC (Boggio, P. et al. 2006). Weitere kognitive Effekte zeigte Fecteau durch bilaterale Stimulation des DLPFC. Wurde die Anode über den rechten oder den linken DLPFC gesetzt und die Kathode über den kontralateralen DLPFC, konnte das Risiko-Verhalten in unklaren Entscheidungssituationen minimiert werden (Fecteau, S. et al. 2007). Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Studien zeigte Marshall eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses während bifrontaler, sowohl anodaler, wie auch kathodaler tDCS (Marshall, L. et al. 2005). Dagegen steigerte bilateral frontale anodale tDCS während des Schlafs das deklarative Gedächtnis (Marshall, L. et al. 2004).

Therapeutische Effekte der tDCS

Gestörte kortikale Erregung ist Ursache vieler verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen; die tDCS kann daher hier als Therapieversuch dienen.

- tDCS bei Patienten nach Schlaganfall:

Hummel und Mitarbeiter zeigten in einer doppelverblindeten, plazebokontrollierten Studie eine Besserung der Handmotorik nach anodaler tDCS des primären Motorkortex bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten und infolge dessen eine gelähmte Hand hatten. Nach einer einmaligen tDCS Behandlung hielten die Effekte über 25 Minuten an (Hummel, F. et al. 2005). Auch weitere Studien von Boggio (Boggio, P.S. et al. 2007) und Fregni (Fregni, F. et al. 2005) zeigten sowohl nach kathodaler, wie auch nach anodaler tDCS über dem primären Motorkortex eine Besserung der Motorik bei Patienten nach Schlaganfall. Kathodale Stimulation wurde über der nicht vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre angewendet, anodale Stimulation über der betroffenen Hemisphäre.

- tDCS bei Epilepsie:

Eine kontrollierte klinische Studie von Fregni et al. über die Wirksamkeit von kathodaler tDCS in Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie erbrachte eine Verminderung der epileptiformen Entladungen um 64,3 % in der Verum-Gruppe und um 5,8 % in der Plazebo-Gruppe. Ein Trend ($p=0,06$) ging in Richtung Verminderung der epileptischen Anfälle bei der Verum-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (Fregni, F. et al. 2006).

- tDCS gegen Schmerz:

Eine plazebokontrollierte Studie von Fregni befasst sich mit der Wirksamkeit der tDCS zur Schmerzreduktion bei Patienten mit zentralen Schmerzsyndromen nach Rückenmarksverletzungen. Die Patienten erhielten über 5 Tage eine anodale Stimulation des motorischen Kortex mit 2 mA über 20 Minuten bzw. eine Plazebobehandlung. Es zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion der Verumgruppe gegenüber der Plazebogruppe, gemessen mittels visueller Analogskala, Clinical Global Impression und Patient Global Assessment (Fregni, F. et al. 2006). In einer weiteren Studie untersuchte Fregni unter den gleichen Stimulationsparametern den Effekt der tDCS gegen Schmerz bei Fibromyalgie. Drei verschiedene Stimulationsbedingungen wurden verglichen: Verum- und Plazebo-tDCS über den primären Motorkortex (M1) und Verum-tDCS über den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Das Ergebnis war eine Besserung der Schmerzsymptomatik bei anodaler tDCS über M1 im Vergleich zu beiden anderen Stimulationsbedingungen (Fregni, F. et al. 2006). Antal und Mitarbeiter haben auch Effekte der tDCS gegen Schmerzen untersucht. Kathodale Stimulation verminderte die Schmerzempfindlichkeit einer Laser-Stimulation auf der dorsalen Handfläche, sowie der N2 Komponente im EEG (Antal, A. et al. 2008).

- tDCS bei Tinnitus:

Auch bei Patienten mit Tinnitus zeigt Fregni eine Wirksamkeit der tDCS nach anodaler Stimulation des linken temporoparietalen Areal (Fregni, F. et al. 2006).

- tDCS bei Depressionen:

Übersicht aktueller Studien in der Tabelle auf der folgenden Seite.

Tabelle 1-1: tDCS-Studien bei Depression

	Stimulationsbedingung	Stimulationsparameter	
(Fregni, F. et al. 2006)	- 9 Patienten: aktive tDCS über dem DLPFC - 9 Patienten: Plazebo Stimulation über den DLPFC	- 1 mA - über 20 Minuten - während 5 Tagen	Besserung der Leistungsfähigkeit und des Arbeitsgedächtnisses bei aktiver tDCS. Diese Besserung korrelierte jedoch nicht mit der Stimmung des Patienten.
(Fregni, F. et al. 2006)	- 5 Patienten: aktive tDCS über dem DLPFC - 5 Patienten: Plazebo Stimulation über dem DLPFC	- 1 mA - über 20 Minuten - während 5 Tagen	Signifikante Reduktion depressiver Symptomatik der verumstimulierten Gruppe im Vergleich zur Plazebo Gruppe. Die Bewertung erfolgte mittels Hamilton Rating Skala für Depressionen (HRSD) und des Beck-Depressions-Inventars (BDI).
(Boggio, P.S. et al. 2008)	- 20 Patienten: aktive tDCS über dem DLPFC - 10 Patienten: aktive tDCS über dem okzipitalen Kortex - 10 Patienten: Plazebo tDCS des DLPFC	- 2 mA - über 20 Minuten - während 10 Tagen	Signifikante Reduktion depressiver Symptomatik durch anodale tDCS im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen (Bewertung der Symptome mittels HRDS und BDI). <u>Aktive tDCS des DLPFC</u> : 8 Responder, oder > 50% Abfall des HAMD-Scores von der Baseline bei 38% der Patienten. <u>Aktive tDCS des okzipitalen Kortex</u> : 2 Responder, oder > 50% Abfall des HAMD-Scores von der Baseline bei 20% der Patienten.

			<p><u>Plazebo tDCS des DLPFC: 0 Responders</u></p> <p>Mit der Untersuchung der Stimulation am okzipitalen Kortex wurde bewiesen, dass eine kathodale Stimulation der rechten Supraorbital-Region nicht verantwortlich sein kann für Effekte der anodalen Stimulation über dem linken DLPFC.</p>
(Boggio, P.S. et al. 2007)	<p>Insgesamt 26 Patienten, aufgeteilt in 3 Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktive tDCS des DLPFC - aktive tDCS des okzipitalen Kortex - Plazebo tDCS des DLPFC 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 mA - über 20 Minuten - während 10 Tagen 	<p>Besserung der Leistungsfähigkeit und des Arbeitsgedächtnisses bei aktiver tDCS. Bei einem Go-no-go-Aufmerksamkeitstest sollten die Patienten Stimuli (Bilder) mit positivem und negativem emotionalen Kontext voneinander trennen. Die verumstimulierte Gruppe zeigte nach 10 Tagen tDCS, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, eine signifikante Verbesserung der Testleistungen. Genauso wie bei Fregni und Mitarbeiter konnte keine Korrelation mit Stimmungsveränderungen nachgewiesen werden.</p>
(Rigonatti, S.P. et al. 2008)	<ul style="list-style-type: none"> - 21 Patienten : aktive tDCS des DLPFC - 11 Patienten : 20mg Fluoxetin pro Tag - 10 Patienten: Plazebo tDCS des DLPFC 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 mA - über 20 Minuten - während 10 Tagen 	<p>Anodale tDCS zeigte eine schnellere antidepressive Wirkung als Fluoxetin, nach sechs Wochen ergaben sich aber die gleichen Werte für beide Behandlungen.</p>

Einfluss von Pharmaka auf der tDCS

In einer Studie untersucht Nitsche den Effekt von Carbamazepin und Flunarizin, sowie von NMDA-Antagonisten auf die tDCS. Carbamazepin und Flunarizin hemmen während und nach anodaler tDCS den Anstieg neuronaler Erregbarkeit. NMDA-Antagonisten können dagegen während einer kurzen Stimulation die neuromodulierende Wirkung der tDCS nicht hemmen, wohl aber die Langzeiteffekte nach einer ausreichend langen Stimulation. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Membranpolarisierung der tDCS von Natrium- und Calciumkanälen und Langzeiteffekte von den NMDA-Rezeptoren abhängten (Nitsche, M.A. et al. 2003).

1.2.7 Der präfrontale Kortex

Der präfrontale Kortex liegt gegenüber dem Motorkortex. Er ist eine der Hirnstrukturen, die sich beim Menschen am meisten von der anderer Säugetiere unterscheidet. Brodmann berechnete, dass der präfrontale Kortex bei der Katze 3,5 % des gesamten Kortex darstellt, beim Hund sind es 7 %, 11,5 % beim Makaken, 17 % beim Schimpansen und 29 % beim Menschen (Edmund S. Higgins, Marks S. George 2007). In vielen psychiatrischen Erkrankungen ist eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex Teil der Ursache der Erkrankung, daher ist der präfrontale Kortex Ansatzpunkt der Hirnstimulation in der Psychiatrie. Edmund S. Higgins und Marks S. George unterteilen drei Syndrome in drei Regionen des präfrontalen Kortex (Tabelle 1-2).

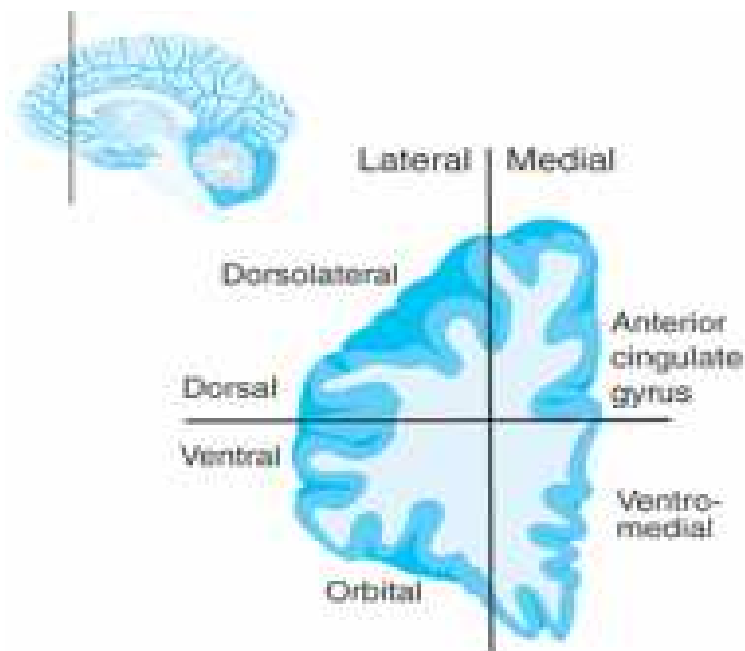


Abbildung 1–7: Coronschnitt durch den präfrontalen Kortex, vor dem Knie des Corpus Callosum (Edmund S. Higgins, Marks S. George 2007)

Region	Syndrom	Symptome
Orbital	Enthemmt	<ul style="list-style-type: none"> - Explosive Ausbrüche - Unangemessenes Verhalten
Dorsolateral	Desorganisiert	<ul style="list-style-type: none"> - Kognitive Dysfunktionen - Vermindertes Beurteilungsvermögen - Inflexibilität
Medial	Apathisch	<ul style="list-style-type: none"> - Mangel an Spontaneität - geringe verbale Kommunikation

Tabelle 1-2: Assoziation von drei Syndromen mit drei Regionen des präfrontalen Kortex

1.3 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

1.3.1 Allgemeines zum BDNF

Der Brain-derived neurotrophic factor wurde 1980 im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in Martinsried entdeckt. Er gehört zu den Neurotrophinen, den Wachstumsfaktoren. 1950 wurde das erste Neurotrophin, der nerve growth factor (NGF) entdeckt, seitdem sind viele weitere Faktoren charakterisiert worden, wie der BDNF oder das Neurotrophin 3 (NT-3) und Neurotrophin 4 (NT-4). Im Gegensatz zur langjährigen Vermutung spielen Neurotrophine nicht nur während der intrauterinen Entwicklung eine wichtige Rolle, sondern sie sind auch im erwachsenen Gehirn für Wachstum, Überleben und Differenzierung zuständig. Sie bringen Nervenzellen dazu, Aussprossungen zu bilden oder bestehende synaptische Verbindungen zu stabilisieren (Laske, C. and Eschweiler, G. 2006).

In einem Experiment von Mamounas und Mitarbeitern wurde während 21 Tagen BDNF oder eine Kochsalzlösung direkt in ein Axon einer serotonergen Nervenzelle im frontalen Kortex einer Ratte infundiert. Bei der Ratte, die BDNF erhielt, konnte man nach 21 Tagen Verzweigungen des Axons erkennen (Mamounas, L.A. et al. 1995).

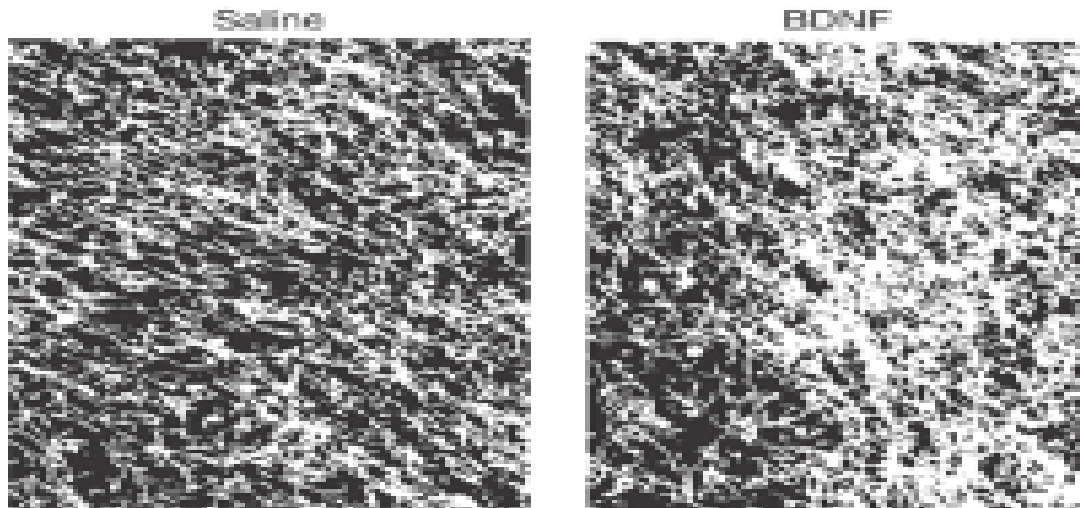


Abbildung 1–8: Axon nach Gabe von NaCl (Saline) oder BDNF während 21 Tagen

Laske und Eschweiler fassen in ihrem Artikel einige der im Tier-Modell nachgewiesenen Effekte des BDNF zusammen:

- BDNF steigert die synaptische Transmission.
- BDNF kann die postsynaptische Membran depolarisieren.
- BDNF ist sowohl in der frühen, wie auch in der späten Phase der Langzeitpotenzierung (LTP) involviert.

BDNF-synthetisierende Organe:

BDNF wird vorwiegend im Gehirn synthetisiert und wirkt sowohl im zentralen (ZNS), wie im peripheren Nervensystem (PNS). Hauptregionen der BDNF-Synthese im ZNS sind Basalhirn, Hippokampus und Kortex. Diese Regionen sind insbesondere für kognitive Funktionen relevant.

Außerdem wird BDNF auch außerhalb des Gehirns produziert: in Thrombozyten, Lymphozyten, Monozyten, Muskelzellen, Fibroblasten und in Epithelien des Gastrointestinaltraktes (Zunge, Ösophagus, Duodenum und Kolon) und Urogenitaltraktes (Niere, Urothel, Blasenepithel, Eileiter und Uterusendothel) (Laske, C. and Eschweiler, G. 2006).

BDNF und Pro-BDNF

BDNF entsteht aus dem Vorläuferprotein Pro-BDNF, welches aus 382 Aminosäuren besteht und 32kD schwer ist. In der Zelle wird das Pro-BDNF in Vesikeln verpackt und aktivitätsabhängig ausgeschüttet. Es wird vermutet, dass die Pro-Region eine Differenzierungssequenz enthält, die für die zielgenaue Sortierung des BDNF verantwortlich ist. Im synaptischen Spalt wird durch die Protease Plasmin Pro-BDNF in BDNF gespalten.

Der Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA) scheint in der Regulierung des BDNF-Spiegels auch eine wichtige Rolle zu spielen, weil er wiederum die Spaltung von Plasminogen in Plasmin ermöglicht (Laske, C. and Eschweiler, G. 2006).

In ihrem Review berichten Lu und Mitarbeiter über die unterschiedlichen Effekte des Pro-BDNF und BDNF. BDNF und Pro-BDNF binden verschiedene Rezeptoren: das Vorläuferprotein bindet an den p75N-Rezeptor, BDNF an den Tyrosin-Kinase-B (TrkB)-Rezeptor. Die sogenannte „Yin und Yang“-Hypothese postuliert, dass durch die verschiedenen Rezeptor-Systeme BDNF und dessen Vorstufe entgegengesetzte Wirkungen zeigen. Durch die Bindung an das p75 induziert das Pro-BDNF eine Langzeit-Depression (LTD), während die Bindung des reifen BDNF an den TrkB-Rezeptor eine Langzeit-Potenzierung (LTP) auslöst (Lu, B. et al. 2005).

Effekte des BDNF

Blum und Mitarbeiter beschreiben die Fähigkeit des BDNF, die Ionen-Durchlässigkeit der Zellen zu ändern, indem bestimmte Kanäle in der Zellmembran innerhalb von Millisekunden geöffnet werden. Diese Fähigkeit wurde bislang nur Neurotransmittern zugeschrieben. Durch folgenden Mechanismus kann also BDNF das Membranpotential umkehren: BDNF bindet an den Rezeptor TrkB, dadurch wird eine Konformationsänderung des Natrium-Kanals Nav1.9 verursacht und Natrium-Ionen können in die Zelle einströmen. Würden ganz gezielt diese Kanäle blockiert, konnte BDNF keinen Ionen-Import mehr auslösen (Blum, R. et al. 2002). Neu an diesem Ergebnis ist, dass ein Ionen-Kanal in der Zellmembran einer Nervenzelle durch ein Protein, das von einem benachbarten Neuron produziert wird, geöffnet werden kann.

BDNF Polymorphismen

Der Polymorphismus Val66Met ist eine Substitution von Valin (Val) mit Methionin (Met) am Codon 66 in der 5'Promotor Region. Er führt zu einem gestörten Transport und einer gestörten Sekretion des BDNF in Hippokampusneuronen und dadurch zu einer Modulation der kognitiven Leistungsfähigkeit beim Menschen. Träger des Met/Met Polymorphismus zeigten signifikant schlechtere Leistungen im verbalen episodischen Gedächtnis, wie auch eine kortikale Volumenminderung im Hippokampus und eine abnorme Hippokampusaktivierung im funktionellen Magnetresonanztomogramm als Met/Val- oder Val/ Val Träger.

Val/Val Träger zeigen ein erhöhtes Risiko für bipolare Störungen, aber bessere Gedächtnisfunktionen.

Val/Met Träger haben weniger affektive Störungen aber häufiger Essstörungen und geringere Gedächtnisleistungen.

Diese Befunde weisen also darauf hin, dass kognitive Leistungen und psychische Erkrankungen gemeinsame Wurzeln besitzen können (Laske, C. and Eschweiler, G. 2006).

BDNF bei psychiatrischen Erkrankung

Untersuchungen des BDNF im Serum und in verschiedenen Hirnstrukturen ergaben bei vielen psychiatrischen Störungen verminderte BDNF-Konzentrationen; dies betrifft die Depression, die Manie, die Schizophrenie und Essstörungen. Der BDNF-Spiegel im Serum korrelierte darüber hinaus negativ mit der Schwere der affektiven Störung, unabhängig von der zugrunde liegenden psychischen Erkrankung. Eine durch verschiedene Faktoren verminderte BDNF-Synthese kann wahrscheinlich im höheren Alter auch durch den neuronalen Zelluntergang und Verlust neuroprotektiver Mechanismen Prozesse einer Alzheimer Demenz beschleunigen (Laske, C. and Eschweiler, G. 2006).

1.3.2 Der BDNF-Spiegel in der Depression

Bildgebende Verfahren und postmortale Analysen depressiver Patienten zeigten einen leichten Volumenverlust des Hippokampus, des präfrontalen Kortex, des Gyrus cinguli und des Cerebellums. Gleichzeitig ist in diesen Untersuchungen auch eine Verkleinerung der Nervenzellen beobachtet worden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass eine gestörte Neurogenese durch einen Mangel an Wachstumsfaktoren, wie das BDNF, zu einer Volumenminderung des Gehirns führt (Edmund S. Higgins, Marks S. George 2007).

Bei an Suizid Verstorbenen wurde in einer postmortalen Analyse das BDNF gemessen und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die an Suizid Verstorbenen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen niedrigeren Spiegel an BDNF im präfrontalen Kortex und im Hippokampus (Dwivedi, Y. et al. 2003).

Deveci und Mitarbeiter verglichen in einer Studie den BDNF-Spiegel von 24 depressiven Patienten, mit dem BDNF-Spiegel von 15 Patienten mit einer Konversionsstörung und dem BDNF-Spiegel 26 gesunder Probanden. Die Serum-BDNF-Werte der gesunden Probanden ($31,4 \pm 8,8$ ng/ml) waren höher als die der Patienten mit einer Konversionsstörung ($24,3 \pm 9,0$ ng/ml) und der depressiven Patienten ($21,2 \pm 11,3$ ng/ml) (Deveci, A. et al. 2007). Ebenfalls berichten Shimizu et al. über höhere BDNF Werte bei gesunden Probanden ($27,7 \pm 11,4$ ng/ml) als bei nicht behandelten depressiven Patienten ($17,6 \pm 9,6$ ng/ml). Dagegen hatten behandelte depressive Patienten einen höheren BDNF-Spiegel ($30,6 \pm 12,3$ ng/ml). Außerdem wird beschrieben, dass es zwischen den BDNF Werten und dem HAMD-Score eine negative Korrelation gab (Shimizu, E. et al. 2003).

Insgesamt zeigen also die Studien einen niedrigeren BDNF-Spiegel bei depressiven Patienten. Dieser könnte den Volumenverlust des Gehirns, also sowohl die geringere Anzahl an Nervenzellen, wie auch die Verkleinerung der Zellen, bei postmortalen Analysen depressiver Patienten begründen. Außerdem gibt es eine Korrelation zwischen BDNF-Spiegel und Schwere der depressiven Stimmung.

1.3.3 Der BDNF-Spiegel nach antidepressiver Therapie

Einige Studien zeigten nach antidepressiver Therapie eine Erhöhung des BDNF-Spiegels. Der antidepressive Effekt wird vermutlich über eine BDNF-induzierte Neurogenese, unter anderem im Hippokampus vermittelt (Laske, C. and Eschweiler, G. 2006).

BDNF-Anstieg nach antidepressiver Therapie im Tier-Modell:

Vorteile der Experimente am Tiermodell sind, dass der BDNF-Spiegel nicht nur im Serum gemessen werden kann, sondern direkt im Gehirn. Hierdurch kann erkannt werden, wo im Gehirn nach der Therapie vermehrt BDNF synthetisiert wird, und auch die Neurogenese kann direkt untersucht werden.

Bei Rattenversuchen berichten Edmund S. Higgins und Mark S. George (2007), dass folgende Behandlungen zu einem BDNF-Anstieg führten:

- Antidepressiva
- Lithium
- EKT, TMS, VNS
- Östrogensubstitution
- körperliche Aktivität

Bei Ratten beschreibt eine Studie von Müller und Mitarbeitern einen Anstieg der BDNF mRNA, nach rTMS, im Hippokampus, parietalen und piriformen Kortex (Müller, M.B. et al. 2000). De Foubert et al. berichten über einen Anstieg des BDNF in einem Teil des Hippokampus nach Gabe von Fluoxetin während 21 Tagen (de Foubert, G. et al. 2004). Santarelli et al. erkannten nach 28 Tagen Gabe von Fluoxetin bei Ratten einen signifikanten Anstieg der Nervenzellen im Hippokampus (Santarelli, L. et al. 2003). Die Zeitlatenz bis das Antidepressivum die Neurogenese fördert, scheint genauso lang zu sein, wie die Wirklatenz der Antidepressiva beim Menschen. Balu et al. beschreiben die Wirkung verschiedener antidepressiver Behandlungen (Balu, D.T. et al. 2008):

- Nach 10 Tagen EKT: BDNF-Anstieg von 40-100 % im Hippokampus, frontalen Kortex, Amygdala und Hirnstamm.
- Nach 21 Tagen Gabe von: Desipramin (TCA), Fluoxetin (SSRI), Phenelzin (MAOI), jeweils 10 mg/kg: BDNF-Anstieg von 10-30 % im frontalen Kortex, aber nicht im Hippokampus, der Amygdala, dem piriformen Kortex und dem Hirnstamm.
- Nach längerer Gabe von Haloperidol (1 mg/kg) und Clozapin (20 mg/kg): Anstieg von 8-10 % im frontalen Kortex. Haloperidol erhöhte noch den

BDNF-Spiegel in der Amygdala, während Clozapin den BDNF-Spiegel im piriformen Kortex erniedrigte.

- Benzodiazepine (10 mg/kg) veränderten den BDNF-Spiegel nicht.

Hat die Depression einen Effekt auf die DNA?

In einer Studie von Tsankover et al. wurden Mäuse 10 Tage lang mit Aggressoren gestresst. Daraufhin verhielten sie sich sozial zurückhaltend. Die mRNA, die für das BDNF kodiert, wurde dann bei diesen Mäusen und bei einer Kontrollgruppe analysiert. Wie erwartet war die Menge an mRNA bei den gestressten Mäusen viel geringer. Anschließend erhielten die gestressten Mäuse entweder ein Placebo oder ein Antidepressivum: Imipramin oder Fluoxetin über 30 Tage. Durch das Antidepressivum normalisierte sich das zurückhaltende Verhalten der Mäuse und gleichzeitig erreichte die Menge an mRNA wieder das Ausgangsniveau (Tsankova, N.M. et al. 2006).

Diese Studie deutet darauf hin, dass die Depression einen Effekt auf die DNA hat. Durch Gen-silencing kann die Depression die Genexpression hemmen. Gen-silencing bedeutet, dass sich Methylgruppen an Histone der DNA binden, dadurch können sich die DNA-Stränge nicht mehr voneinander trennen und der Ablauf der Transkription wird gehemmt, es kann keine mRNA mehr synthetisiert werden (Edmund S. Higgins, Marks S. George 2007).

In der Studie von Tsankover et al. waren an der DNA der gesunden Mäuse nur wenige Methylgruppen an den Histonen gebunden (Teil A der Abbildung 1-11), bei den gestressten Mäusen war die Anzahl an Methylgruppen viel größer, sodass der Zugang zur DNA für die Transkription verhindert war (Teil B der Abbildung 1-11). Durch die Therapie mit Imipramin oder Paroxetin bindeten sich Acetylgruppen an die Methylgruppen. Die Acetylgruppen führen zur Trennung der DNA-Stränge, sodass die Transkription wieder ablaufen (Teil C der Abbildung 1-11) und durch die mRNA vermehrt BDNF synthetisiert werden kann.

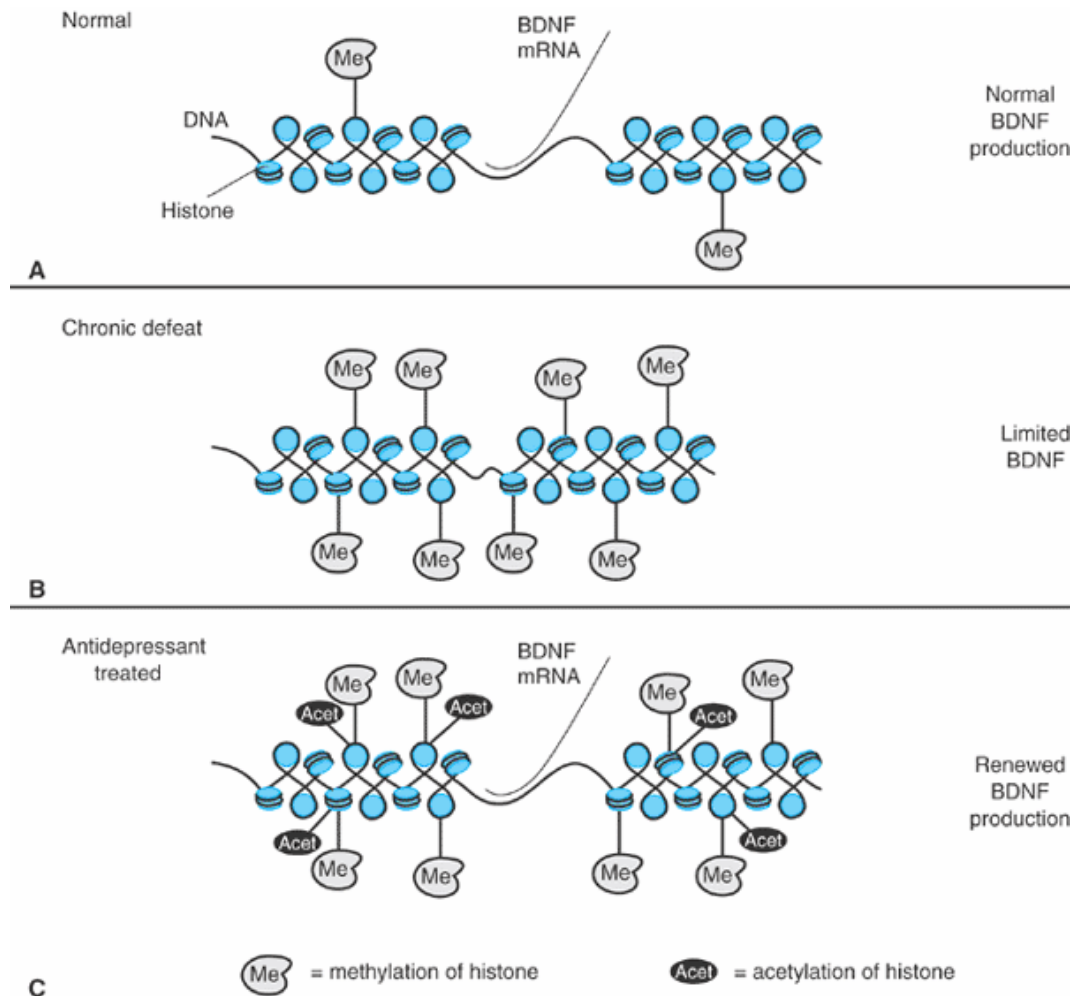


Abbildung 1-9: Transkription der DNA in BDNF mRNA bei Gesunden (A) und Depressiven vor (B) und nach Behandlung (C) (Tsankova, N.M. et al. 2006)

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Stress im Zusammenhang mit genetischer Vulnerabilität die Produktion von Wachstumsproteinen (wie BDNF) vermindert, indem der Ablauf der Transkription gehemmt wird. Mit Hilfe von Antidepressiva kann die Transkription wieder eingeleitet werden.

Klinische Studien, BDNF-Anstieg nach antidepressiver Therapie:

In ihrem Review berichten Brunoni und Mitarbeiter in einer Metaanalyse klinischer Studien, dass der BDNF-Spiegel nach antidepressiver Therapie ansteigt. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind jedoch unterschiedlich, viele Studien berichten über einen signifikanten Anstieg des BDNF-Spiegels, während andere Studien nur einen geringen BDNF-Anstieg beschreiben. Die Metaanalyse von Brunoni et al. ergab folgende Ergebnisse:

	Vor Antidepressiver Theapie	Nach Antidepressiver Theapie	Kontrollgruppe
Anzahl der Studien	23	17	17
Anzahl der Patienten	553	335	549
Anzahl der Studien in welchen BDNF im Serum gemessen wurde	17	14	13
BDNF im Serum (ng/ml) (± Standardabweichung)	19,59 (± 6,92)	25,78 (± 8,67)	27,75 (± 8,8)
Anzahl der Studien in welchen BDNF im Plasma gemessen wurde	6	3	4
BDNF im Plasma (pg/ml) (± Standardabweichung)	1444 (± 1117)	2633 (± 2206)	2318 (± 2145)

Tabelle 1-3: Metaanalyse klinischer Studien mit depressiven Patienten, BDNF-Spiegel vor/nach antidepressiver Therapie

Der BDNF-Spiegel kann sowohl im Serum wie auch im Plasma gemessen werden. Im Serum-Spiegel ist der BDNF-Spiegel höher als im Plasma, wahrscheinlich wegen des in den Plättchen gespeicherten BDNFs (Fujimura, H. et al. 2002). Die Plasma- und Serum-Werte scheinen aber nicht ganz miteinander übereinzustimmen. Piccinni et al. (2008) berichten, dass nach Remission der BDNF-Spiegel im Plasma den Wert der Kontrollgrupe erreicht. Dagegen steigt zwar der BDNF-Spiegel im Serum auch nach antidepressiver Therapie an, dieser erreicht aber nicht den Spiegel der Kontrollgruppe.

- BDNF-Spiegel nach EKT:

Chiavetto et al. berichten über einen Anstieg des Serum-BDNF ein Monat nach Ende der EKT Behandlung ($p = 0.002$). Direkt nach Ende der EKT-Behandlung war der BDNF-Spiegel aber noch unverändert ($p = 0.543$) im Vergleich zur Baseline-Messung. Bei den wenigen Patienten, die vor der Behandlung einen sehr niedrigen BDNF-Spiegel hatten, gab es schon direkt nach Ende der Behandlung einen Anstieg der Werte (Bocchio-Chiavetto, L. et al. 2006).

Okamoto et al. verglichen die Serum BDNF-Werte von Responders mit denen der non-Responders nach antidepressiver Therapie. Während die Serum-BDNF-Werte der Responder signifikant anstiegen (vor EKT: $8,0 \pm 9,7$ ng/ml; 5 Wochen nach EKT: $15,1 \pm 11,1$ ng/ml),

blieben diese bei den non-Responders unverändert (vor EKT: $11,5 \pm 11,0$ ng/ml; 5 Wochen nach EKT: $9,4 \pm 7,5$ ng/ml) (Okamoto, T. et al. 2008).

Marano et al. beschreiben einen Plasma-BDNF Anstieg von 84.9 pg/ml vor Behandlung auf 141.2 pg/ml nach EKT. Dieser Anstieg korrelierte mit den HAMD-Werten (Marano, C.M. et al. 2007).

- BDNF-Spiegel nach rTMS:

Zanardinis und Yukimasas Ergebnisse der BDNF-Werte nach rTMS zeigen einen signifikanten Anstieg des BDNF-Spiegels, während Lang keine BDNF-Veränderungen nach Therapie feststellen konnte.

Zanardini et al. untersuchten den BDNF-Spiegel bei 16 therapieresistenten Patienten. Vor der Behandlung wurde ein Wert von $29,73 \pm 8,02$ ng/ml gemessen. Nach rTMS stieg der Wert signifikant und erreichte einen Spiegel von $32,63 \pm 7,59$ ng/ml (Zanardini, R. et al. 2006).

Yukimasa et al. haben bei 26 Patienten den Plasma-BDNF-Spiegel gemessen. Die Patienten hatten mindestens zwei nicht erfolgreiche Therapieversuche hinter sich. Der BDNF-Spiegel nach Behandlung, 31100 ± 200 pg/ml, war ebenfalls signifikant höher als der vor der Behandlung, 2530 ± 2010 pg/ml (Yukimasa, T. et al. 2006).

Dagegen beschreiben Lang et al. in einer Gruppe von 14 Patienten keinen BDNF-Anstieg nach rTMS, außerdem gab es keine Korrelation zwischen BDNF und klinischen Symptomen. Der BDNF-Spiegel vor Behandlung ($13,04 \pm 3,9$ ng/ml) war sogar ein wenig höher als der nach der Behandlung ($11,2 \pm 5,8$ ng/ml) (Lang, U. et al. 2006).

- BDNF-Spiegel nach VNS

Nicht nur die rTMS ergab bei Lang et al. keine BDNF Veränderungen, sondern auch die VNS. In einer Studie mit 10 Patienten stieg nach VNS der BDNF-Spiegel nur um 1,3 ng/ml (BDNF-Spiegel vor Behandlung: $23,2 \pm 5,8$ ng/ml; nach Behandlung: $24,5 \pm 4,5$ ng/ml) (Lang, U. et al. 2006).

- BDNF-Spiegel nach Behandlung mit Antidepressiva:

Alle im Folgenden aufgelisteten Studien berichten über einen signifikant höheren BDNF-Spiegel nach medikamentöser, antidepressiver Behandlung. Die meisten berichten ebenfalls über eine negative Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und dem BDNF-Spiegel.

	Pharmakologische Behandlung	Studienangaben / Ergebnisse	BDNF vor Behandlung (ng/ml)	BDNF nach Behandlung (ng/ml)	BDNF Kontroll- gruppe (ng/ml)
(Shimizu, E. et al. 2003)	Verschiedene Anti-depressiva	- Signifikant höhere BDNF-Spiegel bei behandelten depressiven Patienten (n=17) im Vergleich zu nicht behandelten Patienten (n=16) - Zusätzlich gab es eine Kontrollgruppe mit 50 Probanden	17,9 (± 9,6)	30,6 (± 12,3)	27,7 (± 11,4)
(Aydemir, O. et al. 2005)	Venlafaxin	- In einer Studie mit 10 Patienten signifikanter Anstieg des BDNF-Spiegels und Abnahme des HAMD-Scores nach 12 Wochen Behandlung mit Venlafaxin	17,9 (± 9,1)	34,6 (± 7,1)	31,6 (± 8,6)
(Gervasoni, N. et al. 2005)	Verschiedene Anti-depressiva	- In einer Studie mit 26 Patienten signifikanter Anstieg des BDNF-Spiegels nach Behandlung mit Antidepressiva - Korrelation der BDNF-Werte mit Schwere der Depression (Rating mittels Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)	22,6 (± 3,6)	24,4 (± 3)	26,4 (± 3,6)
(Gonul, A. et al. 2005)	Verschiedene Anti-depressiva	- In einer Studie mit 28 Patienten, signifikanter Anstieg des BDNF-Spiegels nach 8 Wochen Behandlung mit Antidepressiva - negative Korrelation der BDNF-Werte mit dem HAMD-Score	20,8 (± 6,7)	33,3 (± 9,89)	26,8 (± 9,3)
(Aydemir, C. et al. 2006)	Escitalopram (10mg/d)	- Studie ausschließlich mit Frauen (20 depressive Patientinnen / 20 gesunde Probandinnen), im Alter um die 35 Jahre und ähnlichem Bildungsstand - Signifikanter Anstieg des BDNF-Spiegels nach 6 Wochen Behandlung mit Escitalopram	27,68 (± 13,74)	38,57 (± 15,3)	41,16 (± 15,14)

(Huang, T.L. et al. 2008)	Verschiedene Anti-depressiva	<ul style="list-style-type: none"> - Studie mit 111 depressiven Patienten und 107 gesunden Probanden - Nur bei Frauen signifikanter Unterschied des BDNF-Spiegels zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden - Signifikanter Anstieg des BDNF nach Behandlung mit Antidepressiva bei 79 Patienten, insbesondere bei 61 Frauen 	10,7 (± 7,3)	12 (± 8,9)	14,1 (7)
(Yoshimura, R. et al. 2007)	Paroxetin	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter BDNF-Anstieg bei Responders nach 8 Wochen Behandlung sowohl mit Paroxetin (SSRI) wie auch mit Milnacipram (SNRI), bei jeweils 21 Patienten 	9,1 (± 7,7)	19,3 (± 7,9)	23,4 (± 10,1)
	Milnacipram	<ul style="list-style-type: none"> - Negative Korrelation zwischen HAMD-Scores und BDNF-Werte 	9,9 (± 9)	16,1 (± 8,2)	23,4 (± 10,1)
(Piccinni, A. et al. 2007)	Verschiedene Anti-depressiva	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant niedriger BDNF-Spiegel bei 15 depressiven Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 15 gesunden Probanden - BDNF wurde bei den depressiven Patienten nach 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten antidepressiver Behandlung gemessen. Nach dem ersten Behandlungsmonat gab es keinen Unterschied mit dem Baseline-Wert, anschließend sank der BDNF-Spiegel signifikant nach jedem Messzeitpunkt 	19,3 (± 8,8)	22,1 (± 8,3)	33,6 (± 8,6)

Tabelle 1-4: BDNF-Spiegel nach Behandlung mit Antidepressiva

In der Metaanalyse von Brunoni et al. zeigte sich insgesamt, dass pharmakologische Behandlungen einen größeren BDNF-Anstieg erreichen als nichtpharmakologische. Unklar ist, ob tatsächlich die Stimulationsverfahren (EKT, rTMS, VNS) den BDNF-Spiegel weniger beeinflussen können, oder ob es daran liegen kann, dass die Patienten vor den Stimulationsverfahren nur etwa 2 Wochen keine Medikamente erhielten und der BDNF-Spiegel schon nach 2-4 Wochen gemessen wurde, während die Patienten mit pharmakologischen Behandlungen mindestens 4 Wochen vor der Behandlung frei von Medikamenten waren und der BDNF-Spiegel nach Behandlung erst nach 4-8 Wochen Medikamentengabe gemessen wurde. Möglicherweise war die Zeitlatenz nach den nichtpharmakologischen Behandlungen zu gering für einen ausreichenden BDNF-Anstieg.

In den Analysen von Brunoni et al. zeigten sich außerdem verschiedene Korrelationen: der BDNF-Anstieg korrelierte mit den Symptomverbesserungen, der Dauer der antidepressiven Behandlung und der Anzahl vorheriger Behandlungen.

Drei Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Alter und BDNF-Spiegel. Lommatzsch et al. (2005) konnten in einer Kohorte mit 140 gesunden Probanden, Ziegenhorn et al. (2007) in einer Kohorte mit 250 Probanden über 70 Jahren eine geringe Korrelation zwischen Alter und BDNF-Spiegel erkennen ($r = -0,20$ und $r = -0,15$), während Trajkovska et al. (2007) keine Korrelation feststellten. Möglicherweise sinkt im Gehirn die BDNF-Expression mit dem Alter (Brunoni, A.R. et al. 2008).

1.4 Ziel dieser Arbeit

Die durchgeführte plazebokontrollierte Pilotstudie über die transkranielle Gleichstromstimulation zur Behandlung depressiver Erkrankungen untersucht die Wirksamkeit der Methode und ihren Einfluss auf Kognition und einen Nervenwachstumsfaktor, dessen Spiegel im Blut bei der Depression häufig zu niedrig ist. Die klinische Effektivität der Behandlung war nicht der primäre Fokus dieser Arbeit, sondern zu untersuchen war, ob die tDCS bei therapieresistenten depressiven Patienten einen Einfluss auf kognitive Leistungen oder auf den Spiegel des Brain-derived neurotrophic factor hat. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) und die Buchstaben-Zahlenfolge (aus dem Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene), die im Laufe der Studie durchgeführt wurden, sollen in dieser Arbeit dargestellt und diskutiert werden, sowie die Werte des Brain-derived neurotrophic factor aus den entnommenen Serumproben. Zur Überprüfung und Bewertung der kognitiven Leistung werden die neuropsychologischen Tests mit zwei der klinischen Tests, Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) und Beck Depressionsinventar (BDI), verglichen. Folgende Fragen sollen in der Arbeit beantwortet werden:

A. Die kognitive Leistung:

- Verändern sich während der Behandlung die Werte der neuropsychologischen Tests? Unterscheiden sich die Werte zwischen Plazebo- und Verumbehandlung?
- Besteht ein Unterschied bezüglich der kognitiven Leistung bei den Patienten, die mit 1 mA stimuliert wurden, von denen, die mit 2 mA stimuliert wurden?
- Gibt es eine Korrelation zwischen den Werten der klinischen und der neuropsychologischen Tests?

B. Der BDNF-Spiegel

- Erhöht die Verumstimulation den BDNF-Spiegel? Kann ein Unterschied festgestellt werden zwischen den beiden Stimulationsbedingungen?
- Ist der BDNF-Spiegel abhängig von der Stimulationsintensität?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen den Werten der klinischen Tests und dem BDNF?

2 Patienten und Methoden

2.1 Erklärung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Sie steht in Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von Tokio, 1975, und Hong Kong, 1989, und Somerset West, 1996.

2.2 Design der Studie

Es handelt sich um eine randomisierte und plazebo-kontrollierte Pilotstudie mit insgesamt 22 Patienten und zwei verschiedenen Stimulationsbedingungen: echte Stimulation (= Verum) versus Schein-Stimulation (= Plazebo) wurden in einem Cross-over-Design verglichen.

Die Randomisierung der Patienten erfolgt zu zwei Behandlungsgruppen:

Gruppe A: Die Patienten erhalten erst eine Verumstimulation über zwei Wochen und anschließend eine Plazebostimulation über zwei Wochen.

Gruppe B: Die Patienten erhalten zuerst die Plazebostimulation über zwei Wochen und dann eine Verum-Stimulation über zwei Wochen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Auswahl der Patienten gab es folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Patienten (weiblich, männlich) im Alter von 18-75 Jahren
- Diagnose einer mindestens mittelgradigen depressiven Störung/depressiven Episode nach den Diagnosekriterien des DSM-IV.
- HAMD-Score von mindestens 18 Punkten mit Baselinestabilität (weniger als 25% Besserung im HAMD-Score eine Woche vor Stimulationsbeginn).
- Therapieresistenz der aktuellen depressiven Episode nach der Skala „Antidepressant Treatment History Form“ (ATHF).

- Die Patientin/der Patient muss in der Lage sein, die Patienteninformation zu verstehen, die erforderlichen Untersuchungen bzw. Termine einzuhalten und eine schriftliche Einverständniserklärung geben zu können (Einwilligungsfähigkeit)
- Es soll ab mindestens drei Wochen vor Studienbeginn eine stabile medikamentöse Therapie in therapeutischer Dosierung bestehen, die während der Studiendauer beibehalten wird.

Ausschlusskriterien:

- Bestehen einer Betreuung/ Geschäftsunfähigkeit
- Bestehende Schwangerschaft
- Schwere psychiatrische Erkrankungen (mit Ausnahme affektiver Erkrankungen)
- Akute Suizidalität
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch zum Zeitpunkt der Studie
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Demenz (DSM-IV / ICD-10-Kriterien)
- Schwere Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese
- Hinweise auf strukturelle Schädigung der Basalganglien oder des Hirnstamms
- Schwere neurologische Erkrankungen (wie Diskusprolaps in den letzten 6 Monaten, Polyneuropathien, Parkinson-Syndrom, Epilepsie, Demenz, systemische neurologische Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall in der Anamnese, wiederholte zerebrale Ischämien mit einer stufenweisen Verschlechterung, erhöhter Hirndruck, Normaldruckhydrozephalus)
- Schwere internistische Erkrankungen (wie manifeste arterielle Hypertonie, schwere Herzerkrankungen, Herzschrittmacher, respiratorische Insuffizienz)
- Maligne Erkrankungen jeglicher Art, auch in der Vorgeschichte
- Schwere aktive Infektionskrankheiten
- Knochenerkrankungen (wie M. Paget, Osteoporose mit Spontanfrakturen, frische Frakturen)
- Andere Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes gegen eine Teilnahme des Patienten an dieser Studie sprechen

2.4 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 22 Patienten, 14 Frauen und 8 Männer, mit einem depressiven Syndrom eingeschlossen. 17 Patienten aus der Studie waren stationär, die restlichen fünf sind ambulant behandelt worden. Außer einer Patientin waren alle zwischen 72 und 36 Jahre alt. Eine Patientin war mit 79 Jahren eine Ausnahme, es lag aber keine Demenz vor.

Nach der „International Classification of diseases“ ICD-10 hatten 17 Patienten die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung (zweimal: F33.1, 15 Mal: F33.2), drei Patienten eine schwere, nicht rezidivierende depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2) und zwei eine bipolare affektive Störung mit einer gegenwärtigen depressiven Episode (einmal F31.3 und einmal F31.4).

Die Patienten sind uns alle von ihren behandelnden Ärzten vorgestellt worden. Wesentlich ist, dass diese Behandlung zusätzlich zu der bisherigen medikamentösen antidepressiven Therapie erfolgte. Nachdem sich unter Behandlung mit antidepressiver Medikation über mindestens drei Wochen bei den Patienten keine ausreichende Besserung der Depression gezeigt hat, erhielten die Patienten die transkranielle Gleichstrombehandlung als zusätzliche Therapie, wobei die antidepressive Medikation fortgeführt wurde. Antidepressiva, Lithium, Neuroleptika und Antikonvulsiva konnten also unverändert beibehalten werden. Als Bedarfsmedikation waren maximal 1,5 mg Lorazepam oder äquivalente Benzodiazepindosierungen bei Agitation, Angst- und Spannungszuständen sowie Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon zur Behandlung von Schlafstörungen zugelassen.

Behandlungsalternativen zu der transkraniellen Gleichstromtherapie wären die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum oder andere etablierte Zusatztherapien (z.B. Wachtherapie, EKT, TMS und Lithium) gewesen. Die Behandlung wurde über vier Wochen durchgeführt, was der Dauer eines üblichen antidepressiven Behandlungsversuchs entspricht.

Tabelle 2-1: Patientenmerkmale des ersten Patientenkollektivs, tDCS mit 1 mA

Patientennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rando- misierungs- gruppe	B	A	A	B	A	B	A	B	A	B
Alter	54	71	63	54	59	41	54	79	36	68
Geschlecht	w	w	w	m	m	w	m	w	m	w
Diagnose ICD-10 DSM-IV	F33.2 296.3.3	F33.2 296.3.3	F33.2 296.3.3	F33.2 296.3.3	F32.2 296.2.3	F33.2 296.3.3	F32.2 296.2.3	F33.2 296.3.3	F31.4 296.5.3	F33.2 296.3.3
Dauer der aktuellen Erkrankung in Monaten	8	5	5	4	6	54	36	2	4	2
Dauer der aktuellen Hospitalisation in Wochen	16	9	18	9	7	ambulant	10	1	15	6
Alter bei Erkrankungsbeginn	25	45	50	42	59	36	51	77	36	46
Phasenhafter Verlauf	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja
Anzahl der Phasen	8	9	7	4	-	-	-	2	3	10
Durchschnittliche Länge der Phasen in Monate	6	6	6	12	-	-	-	6	3	5
Manische Phasen	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Medikamente (Dosierung in mg)	Lithium 450 Citalopram 20 Clozapin 50 Zuclopenthixol 40 Zopiclon 7,5 Ciatyl 40	Mirtazapin 45 Lorazepam 1,5 Citalopram 10 Opipramol 175 Melperon 5	Lithium 900 Moclobemid 600 Biperiden 2 Zopiclon 7,5 Risperidon 1	Lithium 450 Amitriptylin 225 Escitalopram 20 Duloxetin 90 Quetiapin 400	Reboxetin 12 Amitriptylin 75 Quetiapin 350	Mirtazapin 22,5 Venlafaxin 150 Duloxetin 60 Gabapentin 450 Lamotrigin 250	Lithium 900 Trancylcypromil 10 Amitriptylinoxid 120 Escitalopram 200 Perazin 300 Seroquel 350 Olanzapin 5	Paroxetin 60 Quetiapin 75 Lorazepam 1,5	Venlafaxin 150 Saroten 125 Lithium 1200 Risperidon 2 Lorazepam 1	Amitriptylinoxid 120 Duloxetin 90 Amisulprid 100 Aripiprazol 5 Chlorprotixen 130 Lorazepam 1 Zopiclon 1

Tabelle 2-2: Patientenmerkmale des zweiten Patientenkollektivs, tDCS mit 2 mA

PatientenNr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Gruppe	A	A	B	B	A	A	A	B	B	B	A	B
Alter	52	72	65	46	49	59	61	44	65	56	39	70
Geschlecht	w	m	w	w	w	w	m	m	m	w	w	w
Diagnose ICD-10 DSM-IV	F33.2 296.3.3	F32.2 296.2.3	F33.2 296.3.3	F33.2 296.3.3	F31.3 296.5.2	F33.2 296.3.3	F33.2 296.3.3	F33.1 296.3.2	F33.2 296.3.3	F33.2 296.3.3	F33.1 296.3.2	F33.2 296.3.3
Dauer der akt. Erkrankung in Monate	2	3	8	3	3	6	5	3	8	5	6	4
Dauer der akt. Hospitalisation in Wochen	9	ambulant	4	2	ambulant	1	ambulant	11	30	1	ambulant	1
Alter bei Erkrankungs- beginn	40	59	46	26	36	30	43	44	49	36	30	40
Phasenhafter Verlauf	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Anzahl d. Phasen	10	10	12	10	10	30	10	1	8	5	5	3
Länge d. Phasen in Monaten	5	6	6	4	4	4	5	0	6	6	6	6
Manische Phasen	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Medikamente (Dosierung in mg)	Diazepam10 Lithium 450 Lamotrigin 400 Quetiapin 250 Jatrosom 40	Quetiapin 37,5 Paroxetin 5	Mianserin 180 Lithium 900 Quetiapin 200 Lorazepam 1	Sertralin 200 Olanzapin 20 Lithium 1125	Venlafaxin 300 Lorazepam1,5 Lithium 900 Quetiapin 600	Lorazepam1,5	Mirtazapin 45 Duloxetin 30 Zopiclon 7,5	Diazepam 5 Doxepin 275 Duloxetin 180 Zolpidem 7,5 Pregabalin 500 Melperon 50	Amitriptylin 300 Quetiapin 400 Lithium 900	Venlafaxin 150 Lithium 900 Bupropion 300 Lorazepam 1	Reboxetin 12 Aripiprazol 10 Quetiapin 10 Citalopram 40	Mirtazapin 45 Paroxetin 40 Olanzapin 5 Lorazepam0,5 Zopiclon 7,5

2.5 Voruntersuchung

Nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurden klinische sowie neuropsychologische Tests und eine Blutabnahme zur Bestimmung des Nervenwachstumsfaktors Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) durchgeführt (siehe 2.5. Beurteilungsinstrumente). Zusätzlich zu diesen Untersuchungen, die während der Behandlung regelmäßig wiederholt wurden, wurden folgende weitere Skalen erhoben: Antidepressant Treatment History Form (ATHF), Edinburgh-Fragebogen zur Erfassung der Händigkeit (nach Oldfield, 1971) und der Mini-Mental-Status-Test (MMST).

Der „Antidepressant Treatment History Form“ (ATHF) erfasst alle Psychopharmakaklassen mit ihren einzelnen Wirkstoffen, die in der Depression eingesetzt werden. Zusätzlich zu den Psychopharmaka wird die Elektrokrampftherapie (EKT) als weitere Behandlungsmethode mitbewertet. Je nachdem, wie lange ein Medikament eingenommen wurde und entsprechend der verschriebenen Menge werden für jedes Pharmakotherapeutikum ein bis vier Punkte vergeben, ebenso für die EKT. Hier wird die Punktzahl bestimmt je nachdem, ob zum Beispiel eine uni- oder eine bilaterale EKT durchgeführt wurde und unter Berücksichtigung der Anzahl der Behandlungen. Anhand der gesamten Punktzahl des ATHF und der Anzahl der adäquaten Therapieversuche (das heißt die Behandlungsversuche, deren Dosierung gemäß der Therapieempfehlungen ausreichend waren und mit einer Punktzahl ≥ 3 gewertet wurden), kann man sich einen Überblick über die Therapieresistenz eines Patienten schaffen.

Der Edinburgh-Fragebogen erfasst durch 14 Fragen die Händigkeit. Eine Prozentzahl gibt an, wie stark links oder rechtshändig der Patient ist. Weil durch die tDCS nur der linke präfrontale dorsolaterale Kortex stimuliert wird, ist es wichtig, die Händigkeit zu dokumentieren, um eventuelle Wirkungsunterschiede der Behandlung je nach Händigkeit feststellen zu können.

Der Mini-Mental-Status-Test dient zur Demenz-Diagnostik. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden: zehn zur Orientierung, jeweils drei zur Merkfähigkeit und Erinnerungsfähigkeit, fünf zur Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit und wiederum neun zum Sprachverständnis und Nachzeichnen einer Figur. Wenn nur 24 Punkte oder weniger erreicht werden, kann eine Demenz diagnostiziert werden. Weil im Rahmen einer Depression eine Pseudodemenz auftreten kann, die besonders durch Gedächtnisstörungen, Verlangsamung des Denkens und Mangel an Spontaneität charakterisiert wird, wurde dieser Test bei den Studienpatienten durchgeführt, um eine solche Pseudodemenz, falls vorhanden, zu dokumentieren.

Die notwendige Baseline-Stabilität der depressiven Symptome vor der tDCS (weniger als 25 % Besserung im HAMD-Score) wurde durch Beurteilungen über eine Woche vor Stimulationsbeginn erfasst.

Im Rahmen der regulären stationären Aufnahme in der Klinik oder bei der ambulanten Behandlung der Patienten wurden unabhängig von der Studie allgemeine und neurologische und körperliche Untersuchungen sowie Routinelabor und EEG durchgeführt. Die Blutabnahmen während der Studie wurden also nur zur Messung des BDNF-Spiegels entnommen, andere Untersuchungen für die Studie erfolgten nicht.

Tabelle 2-3: Voruntersuchungen des ersten Patientenkollektivs, tDCS mit 1 mA

PatientenNr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mittelwert
Randomisierungsgruppe	B	A	A	B	A	B	A	B	A	B	
Alter	54	71	63	54	59	41	54	79	36	68	57,9
Geschlecht	w	w	w	m	m	w	m	w	m	w	
ATHF: Gesamtwert adäquate Behandlungs- versuche	25 4	16 3	30 7	20 6	15 3	19 3	14 2	10 2	14 2	21 4	18,4 3,6
HAMD bei Studienbeginn	36	43	26	43	43	34	40	38	22	34	35,9
Edinburgh- Fragebogen (% Rechtshändigkeit)	100 %	100 %	100 %	100 %	87 %	100 %	87 %	87 %	87 %	100 %	94,80 %
MMST	27	28	29	23	28	29	28	27	30	29	27,8

Tabelle 2-4: Voruntersuchungen des zweiten Patientenkollektivs, tDCS mit 2 mA

Patienten- nummer	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Mittel- wert
Rando- misierungs- gruppe	A	A	B	B	A	A	A	B	B	B	A	B	
Alter	52	72	65	46	49	59	61	44	65	56	39	70	56,5
Geschlecht	w	m	m	w	w	w	m	m	m	w	w	w	
ATHF:													
Gesamtwert	21	15	15	25	20		21	18	27	10	18	14	18,55
adäquate Behandlungs- versuche	5	2	3	5	3		5	4	8	2	3	3	3,91
HAMD bei Studienbeginn	40	29	34	27	28	30	32	28	32	44	30	31	32,08
Edinburgh- Fragebogen (% Rechtshändigkeit)	100 %	71 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	98 %
MMST	27	28	27	27	29	29	30	29	29	29	29	29	28,5

Tabelle 2-5: Mittelwerte der Voruntersuchungen, gesamtes Patientenkollektiv

	Mittelwerte					
	<u>erstes</u> Patientenkollektiv mit 1 mA		<u>zweites</u> Patientenkollektiv mit 2 mA		<u>gesamtes</u> Patientenkollektiv	
		Standard- abweichung		Standard- abweichung		Standard- abweichung
Alter	57,90	13,15	56,50	10,63	57,14	11,57
Geschlecht weiblich	6,00		8,00		14,00	
männlich	4,00		4,00		8,00	
ATHF:						
Gesamtwert	18,40	5,91	18,55	4,97	18,48	5,30
adäquate Behandlungsversuche	3,60	1,71	3,91	1,76	3,46	1,70
HAMD bei Studienbeginn	35,90	7,23	32,08	5,11	33,82	6,31
Edinburgh-Fragebogen (% Rechtshändigkeit)	94,80	6,71	97,59	8,37	96,32	7,62
MMST	27,80	1,93	28,50	1,00	28,18	1,50

2.6 Durchführung der tDCS

Der tDCS-Behandlung liegen folgende Bedingungen zugrunde:

Für die Stimulation wurde ein Eldith DC-Stimulator (Fa. neuroConn GmbH, Ilmenau), verwendet. Dabei handelt es sich um eine mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle mit einer maximalen Stromstärke von 5 mA. Der Stimulator ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt.



Abbildung 2–1: DC-Stimulator

Die Schwammelektroden haben eine Größe von 35 cm² und wurden im Laufe der Studie erst mit 144 mol/l NaCl-Lösung getränkt, später wurde Wasser verwendet, weil dadurch das durch die Stimulation verursachte Kribbeln abnahm. Nach Erhöhung der Stromstärke im Laufe der Studie und Auftreten von Hauterscheinungen wurde wieder NaCl verwendet.

Die Anode wurde über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), entsprechend dem linken EEG-Punkt F3 (gemäß 10-20 EEG System), und die Kathode über dem rechten supraorbitalen Kortex, entsprechend dem EEG-Punkt Fp2, mit zwei Gummibändern fixiert.

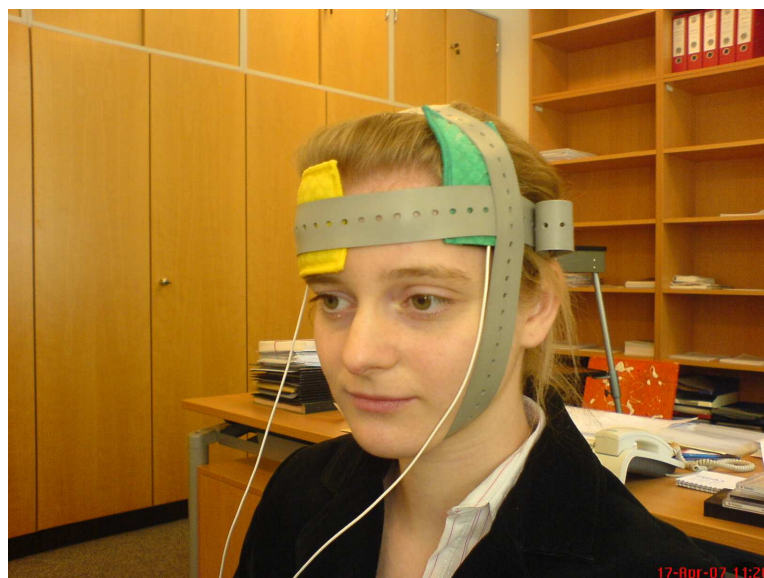


Abbildung 2–2: Durchführung der Stimulation

Anode (grün) über DLPFC, Kathode (gelb) über Regio supraorbitalis kontralateral

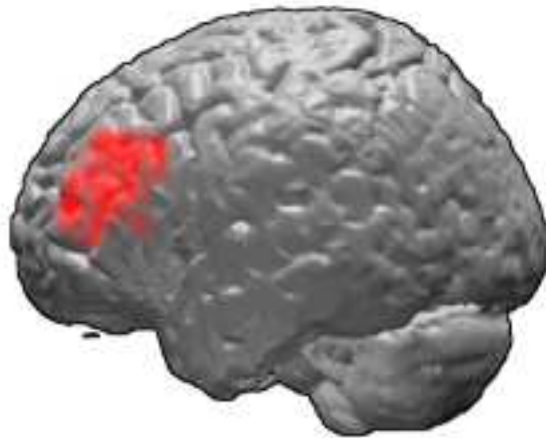


Abbildung 2-3: Hypofunktionalität des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex

Korrelation mit EEG-Punkt F3 (10-20-System)

Jeder Patient wurde jeweils zwei Wochen mit dem Stimulator A (= Verum) und zwei Wochen mit dem Stimulator B (= Plazebo) behandelt. Bei der Scheinstimulation wurde der gleiche Stimulationsort verwendet, jedoch reguliert sich das Gerät in den ersten 15 Sekunden wieder herunter (= fade in) und in den 15 letzten Sekunden vor Ende der Stimulationszeit wird es von neuem eingeschaltet und hochreguliert (= fade out).

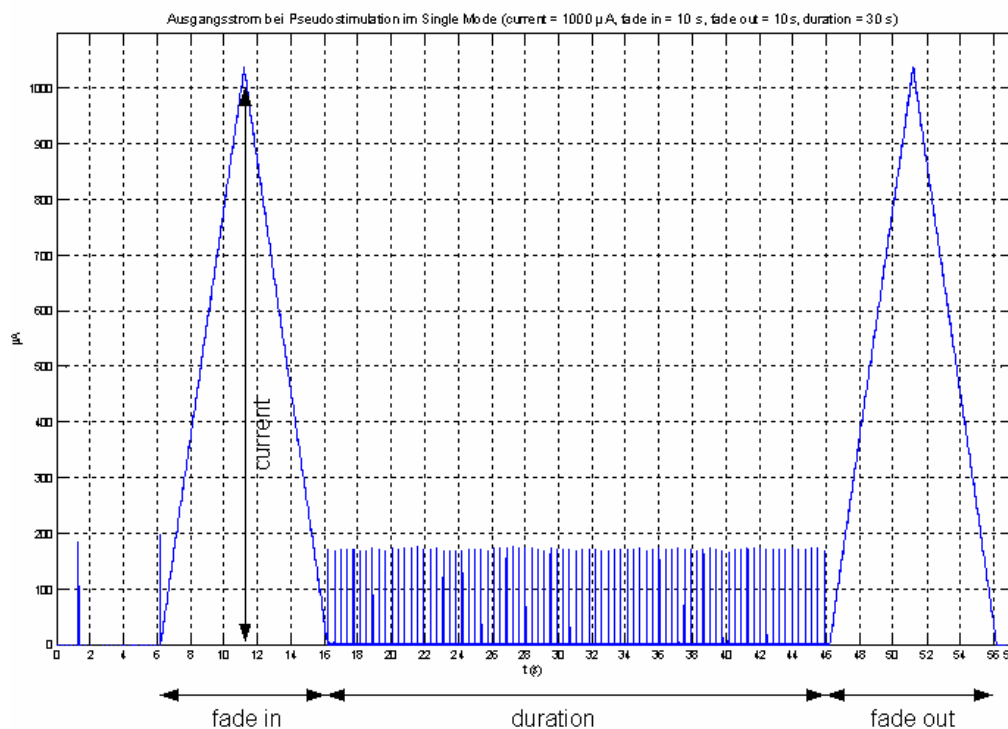


Abbildung 2-4: Funktionsweise des Pseudostimulators

Die zehn ersten Patienten wurden mit einer Intensität von 1 mA stimuliert, die folgenden zwölf Patienten mit 2 mA. Die Behandlung fand fünf Tage pro Woche mit einer Stimulationsdauer von jeweils 20 Minuten statt.

2.7 Beurteilungsinstrumente

2.7.1 Auswahl klinischer und neuropsychologischer Tests

Zur Beurteilung der Wirkung der tDCS wurden zwei klinische Tests ausgewählt, ein Fremdrating, welches vom behandelnden Psychiater bewertet wurde und ein Selbstrating, welches der Patient selbst vor der ersten Stimulation, nach zwei und nach vier Wochen Stimulation ausfüllte.

Um eine mögliche Beeinflussung der tDCS auf kognitive Leistungen zu überprüfen, wurde eine Testbatterie mit der Hilfe von Fr. Dipl.-Psych. Anne Rau erstellt, die ihre Diplomarbeit über das Thema der Sicherheit und Auswirkung der Theta-Burst-Stimulation des präfrontalen Kortex auf neuropsychologische Parameter schrieb. Die ausgewählten Tests fragen vor allem präfrontal lokalisierte kognitive Funktionen ab und beinhalten Aufgaben, die sowohl die Aufmerksamkeit beanspruchen, wie auch das Arbeitsgedächtnis, das verbale episodische Gedächtnis und kognitive Flexibilität.

2.7.2 Klinische Tests

Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)

Der HAMD ist neben dem MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) das häufigste verwendete Fremd-Rating, es gibt den Zustand des Patienten in der vergangenen Woche wieder und fasst Fragen über Stimmung, Ängste, somatische Beschwerden und weitere psychiatrische Symptome zusammen. Der HAMD dient nicht nur zur Diagnosestellung, sondern auch zur Verlaufskontrolle der Symptome während der Erkrankung und wird dadurch häufig zur Beurteilung der Depressionsschwankungen im Laufe einer Studie verwendet. Die alte HAMD-Version besteht aus 17 Fragen; im Rahmen unserer Studie verwendeten wir die neue Fassung mit 24 Items. Eine Gesamtpunktzahl von 15 bis 18 Punkten deutet auf eine leichte bis mittelschwere Depression, bei einer schweren Depression werden 25 Punkte oder mehr erreicht. Jede Woche wurde der HAMD durch den behandelnden Arzt des Patienten gewertet.

Beck Depression Inventory (BDI)

Der BDI wurde von Dr. Aaron T. Beck erstellt und ist einer der am häufigsten verwendeten Selbst-Ratings zur Beurteilung der Depression. Er besteht aus 21 multiple-choice Fragen, die sich auf Symptome der Depression beziehen, wie Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühle, Reizbarkeit sowie somatische Beschwerden, wie Müdigkeit, morgendliches Tief und Gewichtsverlust. Der Patient soll bei jeder Frage die Antwort ankreuzen, die seinem Zustand in der letzten Woche am besten entspricht. Jede Frage ergibt null bis drei Punkte; werden alle Punkte zusammengezählt, ergibt sich ein Überblick über die Schwere der Depression:

0-13 Punkte: minimale Depression

14-19 Punkte: leichte Depression

20-28 Punkte: mittelgradige Depression

29-63 Punkte: schwere Depression

2.7.3 Neuropsychologische Tests

Formallexikalische Wortflüssigkeit (RWT)

Die formallexikalische Wortflüssigkeit ist ein Untertest des Regensburger Wortflüssigkeitstests. Der RWT besteht insgesamt aus 14 Untertests.

Für unsere Studie wählten wir den formallexikalischen Wortflüssigkeitstest aus, welcher als ein robuster Index für frontale, insbesondere links-frontale Schädigungen erwiesen ist und vor allem ein Marker für kognitive Flexibilität ist (Aschenbrenner et al. 2000). In kurzer Zeit (eine bzw. zwei Minuten) soll die Testperson möglichst viele Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben, entweder S, P, M, K oder B, nennen. Dabei dürfen keine Wörter gleichen Wortstamms oder Eigennamen aufgezählt werden. Für diesen Test muss neben der Fähigkeit zur spontanen Produktion von Wörtern das lexikalische Wissen angewendet werden können, auch die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit wird beansprucht.

Um unnötige Varianz aufgrund unterschiedlicher Buchstabenreihenfolgen auszuschließen, wurde die Reihenfolge der Buchstaben zwischen den Patienten konstant gehalten. Aus den fünf Parallelversionen verwendeten wir zur Baseline den Buchstaben S, nach zwei Wochen Behandlung den Buchstaben P und nach 4 Wochen den Buchstaben M. Die Testzeit wurde auf eine Minute festgesetzt. Prinzipiell zeigen sich bei zwei Minuten Beeinträchtigungen besser, aber eine kürzere Zeit begrenzt eventuelle Übungseffekte (Rau Anne, 2007).

Zur Auswertung liegen Normdaten für eine und zwei Minuten vor, gezählt werden alle richtig genannten Wörter. Aus den Rohdaten werden üblicherweise altersspezifische Prozentrangwerte errechnet. Für fünf Altersgruppen gibt es unterschiedliche Interpretationstabellen, welche geschlechts- und bildungsspezifisch einen Prozentwert

ergeben. Weil aber in unserer Studie die Patienten nicht untereinander verglichen werden sollen, sondern insgesamt die Werte vor der Untersuchung mit denen nach der Untersuchung verglichen werden, verwendeten wir in unserer Studie für die Auswertung des RWT nur die Rohdaten.

Buchstaben-Zahlen-Folge (aus dem Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene)

Die Buchstaben-Zahlen-Folge ist einer der 16 Untertests des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (WIE). Dieser wurde 2006 von Aster M., Neubauer A. und Horn R. erstellt. Die Buchstaben-Zahlen-Folge misst das auditive Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Insgesamt ist es ein Test des Arbeitsgedächtnisses. Das Arbeitsgedächtnis unterscheidet sich von dem Kurzzeitgedächtnis durch eine zusätzliche aktive Verarbeitung der Information. Das Kurzzeitgedächtnis stellt nur die Fähigkeit der passiven Informationsspeicherung dar (Lezak et al. 2004).

Bei der Buchstaben-Zahlen-Folge werden Buchstaben und Ziffern, die in zufälliger Folge aufgelistet sind, langsam und einmalig vorgelesen. Diese sollen dann geordnet wiedergegeben werden. Dabei müssen immer erst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge genannt werden und anschließend die Buchstaben in der Reihenfolge des Alphabets. Der Test beginnt mit einem Buchstaben und einer Zahl, die Länge der Buchstaben-Zahlen-Folge nimmt dann bis acht zu. Für jede Schwierigkeitsstufe gibt es drei Durchgänge. Eine richtig geordnete Buchstaben-Zahlen-Folge ergibt einen Punkt, sodass insgesamt maximal 21 Punkte erreicht werden können (sieben Schwierigkeitsstufen mal drei Durchgänge ergeben 21 Punkte). Werden zwei Buchstaben-Zahlen-Folgen nicht vollständig oder richtig geordnet wiedergegeben, ist der Test beendet.

Um eventuelle Lerneffekte zu umgehen, wurden an den drei Messzeitpunkten drei verschiedene Versionen der Buchstaben-Zahlen-Folge verwendet. Da es jedoch keine parallele Versionen der Buchstaben-Zahlen-Folge gibt, verwendeten wir für den zweiten und dritten Messzeitpunkt zwei weiterentwickelte Versionen, welche Rau Anne (2007) in ihrer Diplomarbeit erstellte. Um die neuen Versionen möglichst ähnlich mit der originalen zu halten, zählt man für jede neue Version Buchstaben und Zahlen des Originals jeweils 1 oder 2 dazu. So ergab zum Beispiel die Reihe V-1-J-5 aus dem Original die weiteren Versionen W-2-K-6 und X-3-L-7. Die originale Version (Version A) wurde zur Baselinemessung, die weiterentwickelte Version B nach zwei und die Version C nach vier Wochen Stimulation verwendet.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest geht 1946 auf den Schweizer Psychologen André Rey zurück. In Amerika wurde er aus dem Französischen ins Englische übersetzt und weiterentwickelt (Auditory Verbal Learning Test) und 1990 ins Deutsche übertragen. Er erfasst verschiedene Parameter der verbalen Lern- und Behaltensleistung (Müller SV et al., 2007). In fünf Lerndurchgängen soll eine Wortliste, die aus 15 semantisch unabhängigen

Substantiven besteht, frei reproduziert werden. Nach den fünf Lerndurchgängen wird eine Interferenzliste vorgelesen und abgefragt. Ohne dass die erste Wortliste erneut aufgezählt wird, sollen anschließend die noch in Erinnerung gebliebenen Wörter zwei Mal abgerufen werden: einmal direkt nach dem Abruf der Interferenzliste und nochmals 20 Minuten später. Zuletzt soll mit einer Wiedererkennungsgliste geprüft werden, ob die 15 Wörter der ursprünglichen Wortliste inmitten der Substantive der Interferenzliste sowie weiteren 20 semantisch und phonematisch ähnlichen Begriffen identifiziert werden.

Der VLMT hat mehrere Parallelversionen; die Version A wurde für die Baselinemessung verwendet, die Version B nach der zweiten- und die Version C nach der vierten Stimulationswoche. Nachdem der VLMT bei den drei ersten Patienten aufgrund der kognitiven Einschränkung durch die Depression als zu anstrengend und lang empfunden wurde und nicht weiter durchgeführt werden konnte, wurden bei allen darauf folgenden Patienten der Studie statt fünf Lerndurchgängen nur noch zwei durchgeführt. Nach diesen zwei Lerndurchgängen wurde ebenfalls eine Interferenzliste langsam vorgelesen und abgerufen, bevor die dritte freie Wiedergabe der Wortliste erfolgte. Zuletzt erfolgte noch ein zweiter verzögerter freier Abruf, nachdem von einer Zahl fünf Mal in sieben Schritten zurückgezählt werden sollte. Aus dem VLMT wird üblicherweise die Gesamtlernleistung, die Konsolidierungsleistung, die Behaltensleistung bei verzögertem Abruf und die Wiedererkennensleistung erfasst (Müller SV et al., 2007). Aufgrund unserer verkürzten Version fiel bei unserer Testung jedoch die Wiedererkennensleistung weg.

2.7.4 Bestimmung des BDNF-Spiegels

Zur Messung des BDNF-Spiegels wurde peripher venöses Blut mit einem Serumröhrchen abgenommen und nach Gerinnung 15 Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Anschließend wurden 500 µl Serum in ein beschriftetes Eppendorfröhrchen pipettiert und bei -80°C gelagert. Der BDNF-Spiegel wurde mit einem Quantikine Human BDNF Immunoessay (R&D Systems, Minneapolis, USA) gemessen. Dieses ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay) verwendet einen BDNF-spezifischen monoklonalen Antikörper, der auf einer Mikroplatte gebunden wurde. Er kann zur BDNF Bestimmung in Zellkulturen, im Serum oder im Plasma verwendet werden. Im ersten Schritt wurden die Serumproben in die Mikrotiterplatte pipettiert und eine Zeit lang inkubiert. Während dieser Zeit band der an die Platte gebundene Antikörper das in der Probe vorhandene BDNF. Nach Ablauf der Inkubationsphase wurde die Platte gewaschen. Die ungebundenen Bestandteile der Probe wurden dadurch entfernt und zurück blieb nur das am Antikörper gebundene Antigen. Im nächsten Schritt wurde ein Detektions-Antikörper zugegeben, an dessen Ende ein Enzym gebunden war. Dieser zweite Antikörper band ebenfalls an den BDNF und es entstand der Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Durch erneutes Waschen der Platte wurde der überschüssige zweite Antikörper ausgewaschen und dann ein zum Enzym passendes

chromogenes Substrat zugegeben. Dieses wurde vom Enzym zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt, dessen Nachweis durch Farbumschlag erfolgte. Aus der Intensität des Farbumschlags konnte schließlich der BDNF-Spiegel bestimmt werden.

2.7.5 Studienablauf

In der Tabelle 2-6 auf der folgenden Seite ist der genaue Studienablauf mit den Stimulationen und den verschiedenen Tests abgebildet. Bei den ersten zehn Patienten wurden im Rahmen dieser Studie noch Elektroencephalographien vor und nach Stimulation durchgeführt, um mögliche Potentialschwankungen durch die Behandlung erkennen zu können. Außerdem wurde bei den Patienten noch eine Reihe anderer klinischer Tests als die oben genannten durchgeführt, diese sollen aber in der vorliegenden Arbeit nicht weiter vertieft werden.

2.8 Studienabbruch

20 Patienten unserer Studie führten die vierwöchige Behandlung durch, bei zwei Patienten kam es zu einem Studienabbruch. Beide erhielten als erste Bedingung die Verumstimulation. Wegen Verschlechterung der Stimmung beschlossen die behandelnden Ärzte einer Patientin, die Stimulationen nach dem siebten Stimulationstag zu unterbrechen und sie mit Psychopharmaka weiterzubehandeln. Der zweite Studienabbruch erfolgte bei einem ambulanten Patienten. Nach dem zwölften Stimulationstag konnte er aus zeitlichen Gründen nicht mehr täglich zur Behandlung in die Klinik kommen.

2.9 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik und nicht parametrischer Tests zur Bewertung der Signifikanz der Ergebnisse. Da das gesamte Patientenkollektiv sowohl Verum- wie auch Plazebo tDCS erhielt, wurden die Unterschiede zwischen Verum- und Plazebo tDCS mit dem Wilcoxon Test für verbundene Stichproben ausgewertet, während der Vergleich zwischen der 1 mA Gruppe und der 2 mA Gruppe mit dem Mann Whitney Test für unverbundene Stichproben erfolgte. Zur Darstellung der Korrelationen zwischen den klinischen- und den neuropsychologischen Tests sowie dem BDNF-Spiegel wurde der Pearson Korrelationskoeffizient verwendet.

Für diese statistischen Berechnungen wurde die Version PASW Statistics 17.0 des SPSS-Programms verwendet (Entwickler: SPSS Inc.).

Tag/Woche	Tag - 8	Tag - 2	Tag - 1 (Fr)	Woche 1	Tag 6	Woche 2	Tag 13	Woche 3	Tag 20	Woche 4	Tag 27	Tag 56
tDCS			(X)	5 Tage		5 Tage						
Sham tDCS (Plazebo)			(X)					5 Tage		5 Tage		
Prüfung der Ein- und Ausschlußkriterien	X	X										
Randomisierung		X										
BDNF		X					X				X	
EEG			X				X					
neuropsych. Testung	X											
HAM-D/HRSD	X	X			X		X		X		X	X
CORE		X					X				X	
ATHF		X										
SSS/NEO-FFI							X					
CGI		X					X				X	X
BDI		X					X				X	X
PK											X	
Edinburgh	X											
PANAS			X				X				X	
VLMT			X				X				X	
WIE			X				X				X	
RWT			X				X				X	
Mini-Mental	X											

Darstellung für die Gruppe A. Bei Gruppe B ist die Applikation von tDCS in Woche 3 und 4, die Applikation von Plazebo tDCS in Woche 1 und 2.

Tabelle 2-6: Studienablauf

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der klinischen Tests

In den folgenden Tabellen (S. 67-69) über die klinischen Tests werden die HAMD- und BDI-Werte der einzelnen Patienten im Laufe der Studie aufgelistet und im Anschluss daran die Mittelwerte. Eine Abnahme der Scores deutet auf eine Besserung der klinischen Symptomatik hin.

Die mit Sternchen markierten Werte wurden nicht in den Mittelwert mit einbezogen, damit unvollständige Werte einiger Patienten den Vergleich zwischen der Plazebo-Behandlung und der Verum-Behandlung nicht verfälschen. So wurden die HAMD-Werte und BDI-Werte der Patienten Nummer 16 und 17 nicht in den Mittelwert und die Statistik einbezogen, weil sie im Laufe der Studie die Behandlung abbrachen und die Plazebo-Bedingung nicht erhielten. Die BDI-Werte der Patienten Nummer 4 und 5 wurden ebenfalls nicht mit einbezogen, da diese aufgrund ihrer starken Depression viele Fragebögen nicht vollständig beantworten konnten.

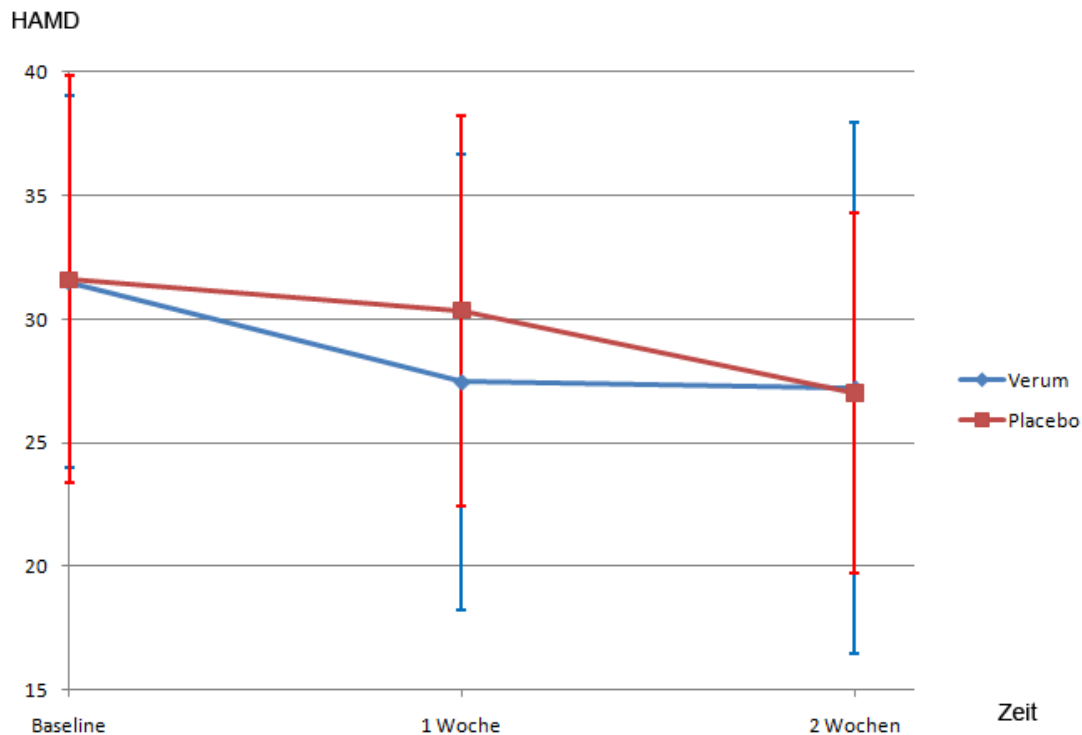
3.1.1 Hamilton-Depressions-Skala

Nach 2 Wochen Verum-tDCS-Behandlung konnte festgestellt werden, dass die HAMD-Werte des ersten Patientenkollektivs, welches mit 1 mA stimuliert wurde, um 3,30 Punkte gesunken waren (Abnahme des HAMD-Scores von 34,20 auf 30,90 Punkte). Nach der zweiwöchigen Plazebo-Behandlung hingegen war ein Rückgang der HAMD-Werte um 4,10 Punkte zu verzeichnen (Abnahme des HAMD-Scores von 33,60 auf 29,50 Punkte). Dies entspricht einer Reduktion nach aktiver tDCS von 9,6% und von 12,2% nach Plazebo-tDCS. Es ergibt sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Plazebo tDCS ($p = 0,77$).

Ähnliche Ergebnisse konnten für das zweite Patientenkollektiv beobachtet werden, welches mit 2 mA stimuliert wurde: Die HAMD-Werte sanken über den Verlauf der Verum-tDCS-Behandlung um 5,40 Punkte (Abnahme des HAMD-Scores von 28,90 auf 23,50 Punkte) und um 5,10 Punkte nach zweiwöchiger Plazebo-Behandlung (Abnahme des HAMD-Scores von 29,60 auf 24,50 Punkte). Hier ergeben die Werte eine Reduktion von 18,7% nach aktiver tDCS und von 17,2% nach Plazebo, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied darstellt ($p = 0,48$).

Für das gesamte Patientenkollektiv zeigen die Ergebnisse eine Abnahme der HAMD-Werte von 4,30 Punkten durch die Verum-Bedingung (Abnahme des HAMD-Scores von 31,50 auf 27,20 Punkte) und von 4,60 Punkten durch die Plazebo-Bedingung (Abnahme des HAMD-Scores von 31,60 auf 27,00 Punkte). Insgesamt ergab sich nach der Verum-Bedingung eine Reduktion von 13,7%, nach der Plazebo-Bedingung 14,6%.

Diesen Werten kann entnommen werden, dass sich in dieser Studie zwischen der Verum- und der Placebo-Behandlung kein signifikanter Wirkunterschied zeigte ($p = 0,75$).



**Abbildung 3–1: Verlauf der HAMD-Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei Verum und Placebo**

3.1.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Ebenso wie bei den HAMD-Werten ist die Entwicklung der BDI-Werte nach der Verum-Behandlung von jener nach erfolgter Placebo-Behandlung nicht zu unterscheiden ($p = 0,75$). Der Mittelwert der BDI-Werte des gesamten Patientenkollektivs nahm durch die Verum-Behandlung um 2,11 Punkte ab, dies entspricht einer Reduktion von 7,8% (Abnahme des BDI-Scores von 27,17 auf 25,06 Punkte). Aufgrund der Placebo-Behandlung kam es zu einem Rückgang der BDI-Werte um 1,89 Punkte, d.h. 7,1% (Abnahme des BDI-Scores von 26,78 auf 24,89 Punkte).

Tabelle 3-1: Ergebnisse der klinischen Tests, tDCS mit 1 mA

PatientNr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mittelwert
Gruppe	B	A	A	B	A	B	A	B	A	B	
HAMD											
<u>Verum-Stimulation</u>											
Baseline	35	43	26	41	43	26	40	42	22	24	34,20
nach 1											
Woche	35	26	25	41	42	22	36	44	17	15	30,30
nach 2											
Wochen	34	35	24	43	41	23	36	45	15	13	30,90
<u>Sham-Stimulation</u>											
Baseline	36	35	24	43	41	34	36	38	15	34	33,60
nach 1											
Woche	36	26	27	43	38	34	36	36	20	44	34,00
nach 2											
Wochen	35	19	24	43	25	26	34	42	23	24	29,50
BDI											
<u>Verum-Stimulation</u>											
Baseline	34	31	34			28	30	48	28	15	31,00
nach 2											
Wochen	36	21	40			23	36	51	21	9	29,62
<u>Sham-Stimulation</u>											
Baseline	38	21	40			30	36	41	21	25	31,50
nach 2											
Wochen	34	17	28	49*	19*	28	36	48	20	15	28,25

Tabelle 3-2: Ergebnisse der klinischen Tests, tDCS mit 2 mA

PatientNr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Mittelwert
Gruppe	A	A	B	B	A	A	A	B	B	B	A	B	
<u>HAMD</u>													
<u>Verum-Stimulation</u>													
Baseline	40	29	28	21	28	30*	32*	32	32	23	30	26	28,90
nach 1 Woche	38	24	21	17	21	26*	33*	26	27	32	26	14	24,60
nach 2 Wochen	36	26	16	16	13	28*	31*	28	28	36	25	11	23,50
<u>Sham-Stimulation</u>													
Baseline	36	26	34	27	13			28	32	44	25	31	29,60
nach 1 Woche	31	25	33	28	14			31	26	36	24	19	26,70
nach 2 Wochen	27	19	28	21	18			32	32	23	19	26	24,50
<u>BDI</u>													
<u>Verum-Stimulation</u>													
Baseline	29	12	40	9	20	38*	29*	21	42	29	28	11	24,10
nach 2 Wochen	23	13	41	10	13	27*	15*	18	39	23	20	14	21,40
<u>Sham-Stimulation</u>													
Baseline	23	13	41	9	13			18	39	34	20	20	23,00
nach 2 Wochen	22	8	40	9	16			21	42	29	24	11	22,20

Tabelle 3-3: Mittelwerte der klinischen Tests, gesamtes Patientenkollektiv

Mittelwerte						
	<u>erstes</u> <u>Patientenkollektiv</u> <u>mit 1 mA</u>		<u>zweites</u> <u>Patientenkollektiv</u> <u>mit 2 mA</u>		<u>gesamtes</u> <u>Patientenkollektiv</u>	
		Standard- abweichung		Standard- abweichung		Standard- abweichung
<u>HAMD</u>	(N=10 Patienten)		(N=10 Patienten)		(N=20 Patienten)	
<u>Verum-</u> <u>Stimulation</u>						
Baseline	34,20	8,72	28,90	5,28	31,50	7,52
nach 1 Woche	30,30	10,65	24,60	7,00	27,45	9,24
nach 2 Wochen	30,90	11,46	23,50	9,07	27,20	10,75
<u>Sham-</u> <u>Stimulation</u>						
Baseline	33,60	8,26	29,60	8,13	31,60	8,24
nach 1 Woche	34,00	7,58	26,70	6,63	30,35	7,89
nach 2 Wochen	29,50	8,39	24,50	5,28	27,00	7,29
<u>BDI</u>	(N=8 Patienten)		(N=10 Patienten)		(N=18 Patienten)	
<u>Verum-</u> <u>Stimulation</u>						
Baseline	31,00	9,11	24,10	11,59	27,17	10,85
nach 2 Wochen	29,62	13,44	21,40	10,74	25,06	12,37
<u>Sham-</u> <u>Stimulation</u>						
Baseline	31,50	8,37	23,00	11,26	26,78	10,71
nach 2 Wochen	28,25	11,04	22,20	12,02	24,89	11,67

3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

3.2.1 Testergebnisse

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests der einzelnen Patienten sind den Tabellen auf den folgenden Seiten zu entnehmen. Wie in den Tabellen der klinischen Tests wurden die mit Sternchen markierten Werte wegen Unvollständigkeit nicht in die Statistik eingerechnet. Die Patientin Nummer 8 konnte aufgrund der Schwere ihrer Depression nicht an den Tests teilnehmen.

Im Gegensatz zu den klinischen Tests deutet ein Ansteigen der Werte auf eine Besserung kognitiver Funktionen hin.

3.2.1.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest

Die Ergebnisse des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) zeigen im ersten Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Plazebo-Behandlung ($p = 0,77$). Nach Verum-tDCS stieg die Punktzahl um 0,22, nach Plazebo-tDCS um 0,33. Dies entspricht einer Zunahme nach Verum um 2,2% und nach Plazebo um 3,4%.

Im zweiten Patientenkollektiv fiel zwischen der Verum-Behandlung und der Plazebo-Behandlung ein leichter, dennoch nicht signifikanter ($p = 0,36$) Unterschied auf: Nach Verum-tDCS stieg die gemessene Punktzahl um 1,9 an, nach Plazebo-tDCS hingegen nahm der Wert um 0,7 ab. Dies entspricht nach Verum einer Zunahme von 21,1% und einer Abnahme nach Plazebo um 7%.

Die Mittelwerte des gesamten Patientenkollektivs zeigen, dass die Wortflüssigkeit nach der Verum-tDCS Behandlung um 1,1 Wörter zunahm (Anstieg von 9,37 auf 10,47), während sie nach Plazebo um 0,21 Wörter abnahm (von 9,84 auf 9,63). In Prozentzahlen umgerechnet handelt es sich um einen Anstieg von 11,7% nach Verum-tDCS und eine Abnahme von 2,1% nach Plazebo.

Insgesamt ist dieser Anstieg der Wortflüssigkeit durch die tDCS in den beiden einzelnen Patientenkollektiven wie auch im gesamten Patientenkollektiv jedoch nicht signifikant ($p = 0,62$).

3.2.1.2 Buchstaben-Zahlen-Folge (aus dem WIE)

Die Buchstaben-Zahlen-Folge zeigte im ersten Patientenkollektiv einen Anstieg der Werte um 1,11 Punkte bzw. 14,7% und somit eine geringe Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses nach

durchgeführter Verum-tDCS-Behandlung. Die Plazebo-tDCS-Behandlung führte zu einer Abnahme um 0,86 Punkte bzw. 9,8%. Diese Werte ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsbedingungen ($p = 0,29$).

Im zweiten Patientenkollektiv sind entgegengesetzte, dennoch weiterhin unsignifikante ($p = 0,27$) Ergebnisse zu beobachten: Nach Verum-tDCS sank der Mittelwert der Buchstaben-Zahlen Folge um 0,1 Punkte bzw. 1,4%, stieg jedoch um 1,2 Punkte bzw. 18,2% nach Plazebo-Behandlung.

Die Mittelwerte der gesamten Patienten zeigen somit eine minimale, nicht signifikante Besserung ($p = 0,96$) des Arbeitsgedächtnisses, sowohl nach Verum tDCS wie auch nach Plazebo-tDCS. Nach Verum-tDCS stieg der Mittelwert um 0,48 Punkte bzw. 6,4% an, nach Plazebo-tDCS um 0,28 Punkte bzw. 3,7%.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die tDCS in unserer Studie keine signifikanten Veränderungen auf das Arbeitsgedächtnis, aber größere Unterschiede als bei den klinischen Ratings erwies.

3.2.1.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Nachdem sich der Durchgang der Originalversion des VLMT bei den ersten Patienten aufgrund der Depression als nicht durchführbar erwies, wurde die verkürzte Version mit nur zwei statt fünf Lerndurchgängen erstellt. Durch diese Veränderung zu Beginn der Studie veränderten sich nicht die A-Werte (direkter Abruf der Wortliste nach dem ersten und zweiten Lerndurchgang), wohl aber die B-Werte (verzögertes Abrufen der Wortliste nach den Lerndurchgängen und anschließender Interferenzliste).

- Bei der ersten Patientin verliefen alle VLMT nach der Originalversion. Ihre B-Werte sind dadurch nach fünf Lerndurchgängen höher als die der anderen Patienten.
- Die Patienten 2 und 3 erhielten ab dem zweiten Messzeitpunkt die verkürzte Version. Dadurch fehlt bei ihnen in der verkürzten Version der Baseline-B-Wert vor Verum-Behandlung.

Aus den erwähnten Gründen wurden also die Patienten 1-3 aus der Statistik herausgenommen.

Ergebnisse der A-Werte:

Direkter Abruf der Wortliste nach dem ersten und zweiten Lerndurchgang

Der A-Wert zeigt verschiedene Tendenzen in dem ersten und dem zweiten Patientenkollektiv. Nach zwei Wochen Verum-tDCS mit 1 mA nahm die Lernleistung um 1,88 Punkte ab (die Punkte entsprechen der Anzahl der Wörter; welche sich der Patient merkte). Dies entspricht

einer Reduktion von 14%, während nach Plazebo-Behandlung die Lernleistung um 2,11 Punkte, also 17,9%, zunahm.

Nach 2 Wochen Verum-tDCS mit 2 mA nahmen die Werte dagegen um 1,4 Punkte bzw. 12,1% zu, während sie nach Plazebo-Behandlung um 0,3 Punkte bzw. 2,3% abnahmen.

Diese unterschiedlichen Tendenzen zwischen der Gruppe mit 1 mA und 2 mA sind nicht signifikant ($p = 0,21$ und $0,41$).

Die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und der Plazebo-tDCS-Behandlung ($p = 0,71$). Der A-Wert, nach Auf- bzw. Abrundung, bleibt vor und nach Verum-Behandlung bei 12 Punkten sowie vor und nach Plazebo-Behandlung bei 13 Punkten.

Ergebnisse der B-Werte:

Verzögertes Abrufen der Wortliste nach den Lerndurchgängen und anschließender Interferenzliste

Die Ergebnisse der B-Werte sind die gleichen wie die der A-Werte. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Plazebo-Behandlung, sowohl in der 1 mA Gruppe ($p = 0,31$), in der 2 mA Gruppe ($p = 0,17$), wie auch in der gesamten Bewertung ($p = 0,78$). Die Scores des gesamten Patientkollektivs bleiben genau auf 7,19 Punkte, vor und nach Verum-tDCS. Durch die Plazebo-Behandlung sank der Wert unbedeutend von 8,19 auf 7,31 Punkte.

Die tDCS bewirkte also in dieser Studie weder im direkten (Wert-A) noch im verzögerten Abruf (Wert-B) des VLMT eine Veränderung der Lernleistung.

Tabelle 3-4: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests, tDCS mit 1 mA

PatientNr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mittelwert
Gruppe	B	A	A	B	A	B	A	B	A	B	
<u>RWT</u>											
<u>Verum-Stimulation</u>											
Baseline	14	5	7	1	5	11	14		14	17	9,78
nach 2 Wochen	14	12	8	3	2	17	9		11	14	10,00
<u>Sham-Stimulation</u>											
Baseline	10	12	8	2	2	18	9		11	15	9,67
nach 2 Wochen	14	10	7	1	5	11	12		13	17	10,00
<u>BZF</u>											
<u>Verum-Stimulation</u>											
Baseline	7	8	9	4	2	9	14		7	8	7,56
nach 2 Wochen	8	9	10	5	5	10	9		14	8	8,67
<u>Sham-Stimulation</u>											
Baseline	7	9	10		5	10	9		14	16	8,75
nach 2 Wochen	7	9	7	4	5	9	9		13	8	7,89
<u>VLMT</u>											
<u>Wert A</u>											
<u>Verum-Stimulation</u>											
Baseline	19	9	10	5	5	21	14		21	17	13,44
nach 2 Wochen	12	9	10	4	10	20	5		23	11	11,56
<u>Sham-Stimulation</u>											
Baseline	13	9	10	7	10	16	5		23	13	11,78
nach 2 Wochen	19	11	9	5	11	21	12		20	17	13,89
<u>Wert B</u>											
<u>Verum-Stimulation</u>											
Baseline	11*			0	5	15	8		18	10	9,33
nach 2 Wochen	8*	0*	2*	1	1	16	7		21	2	8,00
<u>Sham-Stimulation</u>											
Baseline	8*	0*	2*	0	1	16	7		21	7	8,67
nach 2 Wochen	11*	7*	8*	0	4	15	15		16	10	10,00

Tabelle 3-5: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests, tDCS mit 2 mA

PatientNr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Mittelwert
Gruppe	A	A	B	B	A	A	A	B	B	B	A	B	
<u>RWT</u>													
<u>Verum-Stimulation</u>													
Baseline	13	11	11	12	8	15*	11*	10	11	3	8	3	9,00
nach 2 Wochen	14	15	6	12	4	13*	5*	17	19	9	4	9	10,90
<u>Sham-Stimulation</u>													
Baseline	14	15	3	14	4			19	17	3	4	7	10,00
nach 2 Wochen	11	17	11	12	9			10	11	3	6	3	9,30
<u>BZF</u>													
<u>Verum-Stimulation</u>													
Baseline	7	10	12	4	2	11*	7*	10	11	10	4	4	7,40
nach 2 Wochen	3	8	12	4	5	13*	14*	10	11	12	4	4	7,30
<u>Sham-Stimulation</u>													
Baseline	3	8	7	4	5			11	14	8	4	2	6,60
nach 2 Wochen	7	10	12	4	6			10	11	10	4	4	7,80
<u>VLMT</u>													
<u>Wert A</u>													
<u>Verum-Stimulation</u>													
Baseline	7	10	19	12	10	17*	13*	14	16	14	5	9	11,60
nach 2 Wochen	16	11	15	14	15	18*	14*	15	13	13	7	11	13,00
<u>Sham-Stimulation</u>													
Baseline	16	11	16	14	15			14	12	17	7	10	13,20
nach 2 Wochen	10	13	19	12	13			14	16	14	9	9	12,90
<u>Wert B</u>													
<u>Verum-Stimulation</u>													
Baseline	10	4	15	6	2	8*	0*	7	6	6	2	1	5,90
nach 2 Wochen	0	9	13	6	6	9*	5*	8	5	8	7	5	6,70
<u>Sham-Stimulation</u>													
Baseline	0	9	12	4	6			12	7	15	7	7	7,90
nach 2 Wochen	0	2	15	6	7			17	6	16	7	1	5,70

Tabelle 3-6: Mittelwerte der neuropsychologischen Tests, gesamtes Patientenkollektiv

Mittelwerte						
	<u>erstes</u> <u>Patientenkollektiv</u> <u>mit 1 mA</u>		<u>zweites</u> <u>Patientenkollektiv</u> <u>mit 2 mA</u>		<u>gesamtes</u> <u>Patientenkollektiv</u>	
		Standard- abweichung		Standard- abweichung		Standard- abweichung
<u>RWT</u>	(N=9Patienten)		(N=10Patienten)		(N=19Patienten)	
<u>Verum- Stimulation</u>						
Baseline	9,78	5,45	9,00	3,52	9,37	4,43
nach 2 Wochen	10,00	5,05	10,90	5,34	10,47	5,08
<u>Sham- Stimulation</u>						
Baseline	9,67	5,32	10,00	6,38	9,84	5,74
nach 2 Wochen	10,00	4,92	9,30	4,30	9,63	4,49
<u>BZF</u>	(N=9Patienten)		(N=10Patienten)		(N=19Patienten)	
<u>Verum- Stimulation</u>						
Baseline	7,56	3,36	7,40	3,63	7,47	3,41
nach 2 Wochen	8,67	2,74	7,30	3,68	7,95	3,26
<u>Sham- Stimulation</u>						
Baseline	8,75	2,82	6,60	3,78	7,56	3,47
nach 2 Wochen	7,89	2,62	7,80	3,16	7,84	2,83
<u>VLMT</u>	(N=9Patienten)		(N=10Patienten)		(N=19Patienten)	
<u>Wert A</u>						
<u>Verum- Stimulation</u>						
Baseline	13,44	6,44	11,60	4,25	12,47	5,33
nach 2 Wochen	11,56	6,27	13,00	2,71	12,32	4,66
<u>Sham- Stimulation</u>						
Baseline	11,78	5,36	13,20	3,16	12,53	4,27
nach 2 Wochen	13,89	5,56	12,90	3,14	13,37	4,35
<u>Wert B</u>	(N=6Patienten)		(N=10Patienten)		(N=16Patienten)	
<u>Verum- Stimulation</u>						
Baseline	9,33	6,56	5,90	4,20	7,19	5,28
nach 2 Wochen	8,00	8,58	6,70	3,34	7,19	5,62
<u>Sham- Stimulation</u>						
Baseline	8,67	8,31	7,90	4,33	8,19	5,87
nach 2 Wochen	10,00	6,66	5,70	4,22	7,31	5,49

3.2.2 Vergleich der Testergebnisse unter den verschiedenen Bedingungen

3.2.2.1 Vergleich der Stimulationen mit 1 und 2 mA

Der Vergleich der neuropsychologischen Tests nach tDCS mit 1 oder 2 mA ergibt für den RWT, den VLMT-A (direkter Abruf der Wortliste) und VLMT-B (verzögerter Abruf der Wortliste nach einer Interferenzliste) leicht höhere Werte nach Behandlung mit 2 mA. Die BZF ist dagegen nach Verum-tDCS-Behandlung geringer. Bei dem Anstieg der Werte bei dem RWT, VLMT-A und VLMT-B handelt es sich aber um eine unsignifikante Punktdifferenz ($p = 0,36 / 0,41 / 0,17$), die kleiner als 2 Punkte ist. Das heisst, dass sich die Patienten im VLMT nach Verum-tDCS-Behandlung mit 2 mA durchschnittlich 1,6 Wörter mehr als bei der Baseline-Messung merken konnten. Im RWT zeigen die Ergebnisse, dass die Patienten nach Verum-tDCS-Behandlung mit 2 mA durchschnittlich 1,9 Wörter mehr als nach Baseline-Messung aufzählen konnten. Es handelt sich also jeweils nur um sehr geringe, nicht signifikante Anstiege der Werte.

	tDCS mit 1 mA	tDCS mit 2 mA
RWT nach Verum-tDCS	+ 2,2%	+ 21,1%
RWT nach Plazebo-tDCS	+ 3,4%	- 7%
BZF nach Verum-tDCS	+ 14,7%	- 1,4%
BZF nach Plazebo-tDCS	- 9,8%	+ 18,2%
VLMT-A nach Verum-tDCS	- 14%	+ 12,1%
VLMT-A nach Plazebo-tDCS	+ 17,9%	- 2,3%
VLMT-B nach Verum-tDCS	- 14,3%	+ 13,6%
VLMT-B nach Plazebo-tDCS	+ 15,3%	- 27,8%

Tabelle 3-7: Vergleich der tDCS mit 1 mA und 2 mA

3.2.2.2 Vergleich der Plazebo- und Verum-Behandlung

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests nach Verum und nach Plazebo ergaben keine signifikant unterschiedlichen Werte. Im RWT ist noch am ehesten ein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen erkennbar, aber auch dieser ist nur unbedeutend ($p = 0,62$).

	Punktdifferenz zwischen dem Wert nach <u>Verum-tDCS</u> und dem Baseline- Verum-Wert	Punktdifferenz zwischen dem Wert nach <u>Plazebo-tDCS</u> und dem Baseline- Plazebo-Wert	Punktdifferenz zwischen Verum- und Plazebo-tDCS Und p-Werte
RWT	+ 1,10 bzw. + 11,7%	- 0,21 bzw. + 2,1%	+ 1,31 p = 0,62
BZF	+ 0,48 bzw. + 6,4%	+ 0,28 bzw. 3,7%.	+ 0,20 p = 0,96
VLMT, Wert A	- 0,15 bzw. -1,2%	+ 0,84 bzw. + 6,7%	- 0,99 p = 0,71
VLMT, Wert B	0 bzw. 0%	- 0,88 bzw. 10,7%	+ 0,88 p = 0,78

Tabelle 3-8: Vergleich der Plazebo/Verum Behandlung

3.2.2.3 Vergleich der neuropsychologischen Tests mit den klinischen Tests

Zwischen den neuropsychologischen Tests und den klinischen Tests gibt es, wie auch die bisherigen Studien berichten (Boggio et al. 2007 und Fregni et al. 2006), keine Korrelationen. Die Pearson-Korrelationskoeffizienten liegen zwischen - 0,47 und 0,62.

Eine Abnahme der depressiven Symptome ging nicht mit einer Zunahme der Werte in den neuropsychologischen Tests einher.

Während die Werte der neuropsychologischen Tests sich nach Behandlung nicht besserten, nahmen die HAMD- und BDI-Werte insgesamt durch die Behandlung signifikant ab, jedoch sowohl nach Plazebo-tDCS, wie auch nach Verum-tDCS. Die Werte der klinischen Tests waren nach beiden Bedingungen nicht voneinander zu unterscheiden.

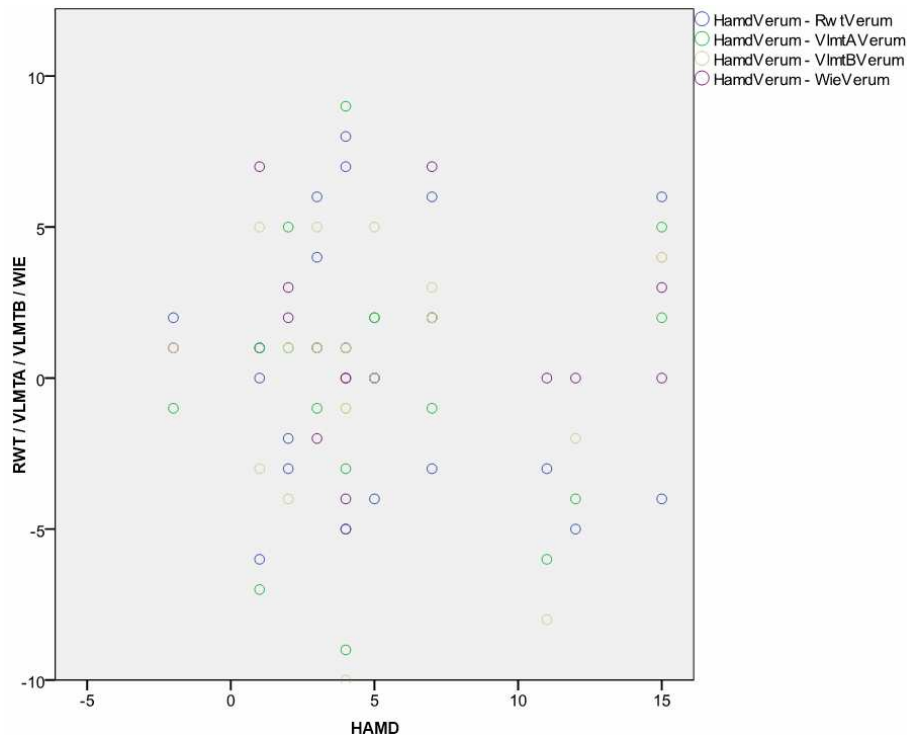


Abbildung 3–2: Fehlen einer Korrelation zwischen der Differenz der klinischen und neuropsychologischen Testergebnisse vor und nach Verum tDCS

3.2.2.4 Vergleich der Verwendung von Wasser/NaCl-getränkten Elektrodenschwämmchen

Schwämmchen-Elektroden-Flüssigkeit verändert die Widerstände der tDCS. Im ersten Teil der Studie wurde die tDCS mit 1 mA durchgeführt, im zweiten mit 2 mA. Durch die Zunahme der Stromintensität trat bei drei der ersten vier Patienten, die mit 2 mA behandelt wurden, eine Hautverbrennung auf. Bei diesen Patienten, waren die Impedanzwerte höher als bei den Patienten ohne Hautläsion. Bei Anschalten des Gerätes waren die Impedanzen bei den Patienten, die eine Hautläsion erlitten, bei 50-55 kOhm, während sie bei den anderen Patienten zwischen 30-35 kOhm lagen. Nach der Ramp-up Phase, also nachdem die Stromintensität innerhalb von 20 Sekunden bis zu 2 mA ansgestiegen war, lagen die Impedanzen bei den Patienten mit Läsionen zwischen 10 und 20 kOhm, die Impedanzen der Patienten ohne Läsionen lagen darunter (5-8 kOhm).

Nach dem Auftreten der Hautläsionen im zweiten Patientenkollektiv wurden die Elektrodenschwämmchen nur noch mit NaCl statt mit Wasser getränkt. Durch die Verwendung von NaCl sanken die Widerstände, sodass durch diese Veränderung keine Hauterscheinungen mehr auftraten. Für diesen Vergleich der Wirkung der tDCS bei Verwendung von Wasser oder NaCl wurden sowohl für die klinischen wie auch für die neuropsychologischen Tests folgende Tabellen erstellt. Aus dem zweiten Patientenkollektiv

wurden die vier Patienten, bei welchen Wasser zum Tränken der Elektroden verwendet wurde, mit den sechs Patienten, bei welchen NaCl verwendet wurde, verglichen.

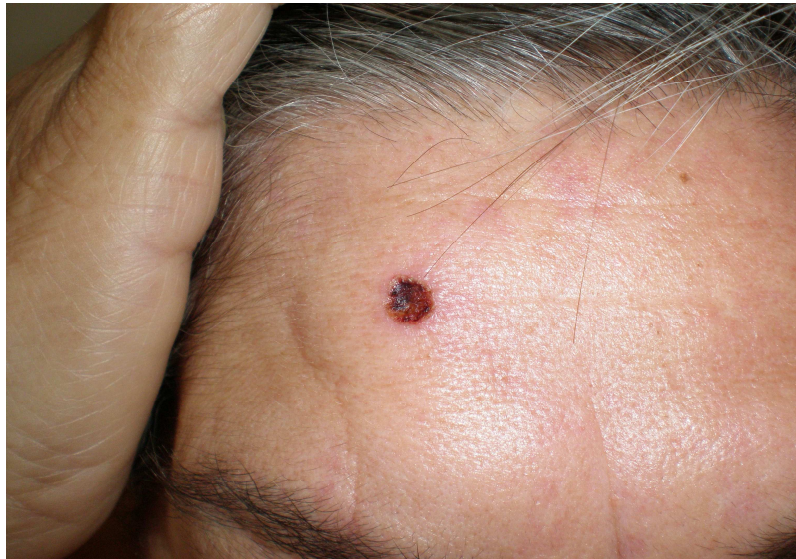


Abbildung 3–3: Hautläsion nach tDCS

Die klinischen Tests:

Im Vergleich der Mittelwerte der klinischen Tests zwischen den ersten vier Patienten, bei welchen zum Tränken der Elektroden noch Wasser verwendet wurde, und den sechs Patienten, die NaCl erhielten, zeigt sich kein Wirkungsunterschied. Sowohl bei der Verwendung von Wasser wie bei der von NaCl zeigt die tDCS keine Wirkung.

Die neuropsychologischen Tests:

Bei allen neuropsychologischen Tests aber, außer im A-Wert des VLMTs, zeigen die Ergebnisse der Patienten, bei welchen NaCl verwendet wurde, höhere Scores.

Der RWT der Patienten, die NaCl erhielten, steigt nach Verum-tDCS um 3,16 Punkte oder um 44,1 % des Baseline-Verum-Wertes an, während sich dieser Wert in der Gruppe, die mit Wasser stimuliert wurde, nicht verändert.

Die BZF steigt in der NaCl-Gruppe um 0,84 Punkte oder 12,3%, nimmt in der Wasser-Gruppe aber um 1,5 Punkte oder 18,2% ab.

Der VLMT-B-Wert nimmt in der NaCl-Gruppe um 2,5 Punkte oder 62,5% zu und um 1,75 Punkte oder 20% in der Wasser-Gruppe ab.

Nur der VLMT-A Wert nimmt in der Wasser-Gruppe um einen Punkt mehr zu als in der NaCl-Gruppe (Zunahme um 2 Punkte oder 16,7% in der Wasser-Gruppe und um 1 Punkt oder 8,8% in der NaCl-Gruppe).

Die Plazebo-Werte, im Vergleich zu diesen Verum-Werten, sind sehr wechselhaft und zeigen nur in der Gruppe, die Wasser erhielt, höhere Scores im RWT und in der BZF.

Diese Ergebnisse zeigen nicht signifikant höhere Scores bei Verwendung von NaCl zum Tränken der Elektroden.

Mittelwerte				
	<u>Wasser zum Tränken der Elektroden</u> (N=4 Patienten)		<u>NaCl zum Tränken der Elektroden</u> (N=6 Patienten)	
		Standard- abweichung		Standard- abweichung
<u>HAMD</u>				
<u>Verum- Stimulation</u>				
Baseline	29,50	7,85	28,50	3,56
nach 1 Woche	25,00	9,13	24,33	6,15
nach 2 Wochen	23,50	9,57	23,50	9,65
<u>Sham- Stimulation</u>				
Baseline	30,75	4,99	28,83	10,11
nach 1 Woche	29,25	3,50	25,00	7,95
nach 2 Wochen	23,75	4,43	25,00	6,13
<u>BDI</u>				
<u>Verum- Stimulation</u>				
Baseline	22,50	14,62	25,17	10,50
nach 2 Wochen	21,75	13,99	21,17	9,50
<u>Sham- Stimulation</u>				
Baseline	21,50	14,27	24,00	10,14
nach 2 Wochen	19,75	14,93	23,83	10,87

Tabelle 3-9: tDCS mit 2 mA, Vergleich der Mittelwerte der klinischen Tests bei Verwendung von Wasser versus NaCl zum Tränken der Elektroden

Mittelwerte				
	<u>Wasser zum Tränken der Elektroden</u> (N=4 Patienten)		<u>NaCl zum Tränken der Elektroden</u> (N=6 Patienten)	
		Standard- abweichung		Standard- abweichung
<u>RWT</u>				
<u>Verum- Stimulation</u>				
Baseline	11,75	0,96	7,17	3,43
nach 2 Wochen	11,75	4,03	10,33	6,38
<u>Sham- Stimulation</u>				
Baseline	11,50	5,69	9,00	7,13
nach 2 Wochen	12,75	2,87	7,00	3,52
<u>BZF</u>				
<u>Verum- Stimulation</u>				
Baseline	8,25	3,50	6,83	3,92
nach 2 Wochen	6,75	4,11	7,67	3,72
<u>Sham- Stimulation</u>				
Baseline	5,50	2,38	7,33	4,54
nach 2 Wochen	8,25	3,50	7,50	3,21
<u>VLMT</u>				
<u>Wert A</u>				
<u>Verum- Stimulation</u>				
Baseline	12,00	5,10	11,33	4,08
nach 2 Wochen	14,00	2,16	12,33	3,01
<u>Sham- Stimulation</u>				
Baseline	14,25	2,36	12,50	3,62
nach 2 Wochen	13,50	3,87	12,50	2,88
<u>Wert B</u>				
<u>Verum- Stimulation</u>				
Baseline	8,75	4,86	4,00	2,61
nach 2 Wochen	7,00	5,48	6,50	1,38
<u>Sham- Stimulation</u>				
Baseline	6,25	5,32	9,00	3,63
nach 2 Wochen	5,75	6,65	5,67	2,34

Tabelle 3-10: Vergleich der Mittelwerte der neuropsychologischen Tests bei Verwendung von Wasser versus NaCl zum Tränken der Elektroden, bei der tDCS mit 2 mA

3.3 BDNF-Spiegel

3.3.1 Werte des BDNF im Verlauf der Studie

Die Tabellen mit den BDNF-Werten auf den folgenden Seiten wurden für das erste, das zweite und für das gesamte Patientenkollektiv jeweils in Gruppe A (die erst die Verum-Stimulation erhielt und dann das Plazebo) und Gruppe B (die erst Plazebo, dann Verum erhielt) aufgeteilt. Darunter wurden noch einmal die Werte der gesamten Gruppe (gesamte 1 mA Gruppe, gesamte 2 mA Gruppe oder gesamtes Patientenkollektiv) nebeneinander dargestellt.

In die BDNF-Mittelwerte wurden die Werte von 19 Patienten einbezogen:

Bei der ersten Studienpatientin wurde noch kein BDNF-Spiegel gemessen. Die Patienten 16 und 17 wurden wegen des frühzeitigen Studienabbruchs herausgenommen.

Die Ergebnisse des BDNF-Spiegels zeigen:

<u>Im ersten Patientenkollektiv (1 mA):</u>	<u>Im zweiten Patientenkollektiv (2 mA):</u>
<u>Nach Verum-tDCS:</u>	
<p>Abnahme des BDNF-Spiegels um 2,88 ng/ml (von $12,27 \pm 5,24$ auf $9,39 \pm 2,87$ ng/ml)</p> <p>Der BDNF-Spiegel nach Verum-tDCS sank bei sechs von neun Patienten.</p>	<p>Zunahme des BDNF-Spiegels um 1,99 ng/ml (von $11,01 \pm 5,26$ auf $13,00 \pm 6,66$ ng/ml)</p> <p>Der steigende Mittelwert nach Verum-tDCS entstand aber durch einen Ausreißer, da bei einer Mehrheit (sechs von zehn Patienten) der BDNF-Spiegel nach Verum-tDCS wie im ersten Kollektiv abnahm.</p>
→ Keine signifikante Änderung des BDNF-Spiegels nach Verum-tDCS	
(p = 0,14)	(p = 0,14)
<u>Nach Plazebo-tDCS:</u>	
<p>Zunahme des BDNF-Spiegels um 2,14 ng/ml (von $10,44 \pm 3,48$ auf $12,58 \pm 6,38$ ng/ml)</p> <p>Der BDNF-Spiegel stieg bei sechs von neun Patienten an.</p>	<p>Abnahme des BDNF-Spiegels um 2,40 ng/ml (von $12,56 \pm 6,99$ auf $11,16 \pm 6,06$ ng/ml)</p> <p>Bei sechs von zehn Patienten kam es nach Plazebo zur Abnahme des BDNF-Spiegels.</p>
→ Keine signifikante Änderung des BDNF-Spiegels nach Plazebo-tDCS	
(p = 0,51)	(p = 0,58)

Tabelle 3-11: Ergebnisse des BDNF-Spiegels, tDCS mit 1 mA

PatientNr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mittelwert
Gruppe A											
<u>1. Verum-Stimulation</u>											
Baseline		15,20	23,31		16,07		14,45		6,62		15,13
nach 2 Wochen		9,18	12,33		11,32		6,45		6,89		9,23
<u>2. Sham-Stimulation</u>											
Baseline		9,18	12,33		11,32		6,45		6,89		9,23
nach 2 Wochen		22,87	22,72		9,09		5,23		11,99		14,38
<u>Follow up</u>											
2 Wochen nach Stim. Ende		13,00	16,30		6,83		9,05		12,79		11,59
Gruppe B											
<u>1. Sham-Stimulation</u>											
Baseline				9,01		6,64		10,02		12,37	9,51
nach 2 Wochen				9,43		5,96		10,69		13,44	9,88
<u>2. Verum-Stimulation</u>											
Baseline				9,43		5,96		10,69		13,44	9,88
nach 2 Wochen				10,06		5,67		10,25		14,61	10,15
<u>Follow up</u>											
2 Wochen nach Stim. Ende				14,03		5,73		10,14			9,97
Gesamte 1mA Gruppe											
<u>Verum-Stimulation</u>											
Baseline		15,20	23,31	9,43	16,07	5,96	14,45	10,69	6,62	13,44	12,27
nach 2 Wochen		9,18	12,33	10,06	11,32	5,67	6,45	10,25	6,89	14,61	9,39
<u>Sham-Stimulation</u>											
Baseline		9,18	12,33	9,01	11,32	6,64	6,45	10,02	6,89	12,37	10,44
nach 2 Wochen		22,87	22,72	9,43	9,09	5,96	5,23	10,69	11,99	13,44	12,58
<u>Follow up</u>											
2 Wochen nach Stim. Ende		13,00	16,30	14,03	6,83	5,73	9,05	10,14	12,79		10,98

Tabelle 3-12: Ergebnisse des BDNF-Spiegels, tDCS mit 2 mA

PatientNr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Mittelwert
Gruppe A													
<u>1. Verum-Stimulation</u>													
Baseline	8,68	15,04			14,16	3,79*	18,21*				16,26		13,54
nach 2 Wochen	28,00	11,31			9,57		9,37*				10,21		14,77
<u>2. Sham-Stimulation</u>													
Baseline	28,00	11,31			9,57						10,21		14,77
nach 2 Wochen	12,57	21,59			6,97						14,43		13,89
<u>Follow up</u>													
2 Wochen nach Stim. Ende	24,66	37,31			10,38						31,43		25,95
Gruppe B													
<u>1. Sham-Stimulation</u>													
Baseline			14,76	4,71				8,79	17,88	15,88		4,49	11,09
nach 2 Wochen			15,82	3,50				10,56	8,71	15,51		1,92	9,34
<u>2. Verum-Stimulation</u>													
Baseline			15,82	3,50				10,56	8,71	15,51		1,92	9,34
nach 2 Wochen			14,95	8,75				8,62	9,76	21,34		1,82	10,87
<u>Follow up</u>													
2 Wochen nach Stim. Ende			11,67					5,49		7,91		7,44	8,13
Gesamte 2mA Gruppe													
<u>Verum-Stimulation</u>													
Baseline	8,68	15,04	15,82	3,50	14,16	3,79*	18,21*	10,56	8,71	15,51	16,26	1,92	11,01
nach 2 Wochen	28,00	11,31	14,95	8,75	9,57		9,37*	8,62	9,76	21,34	10,21	1,82	13,00
<u>Sham-Stimulation</u>													
Baseline	28,00	11,31	14,76	4,71	9,57			8,79	17,88	15,88	10,21	4,49	12,56
nach 2 Wochen	12,57	21,59	15,82	3,50	6,97			10,56	8,71	15,51	14,43	1,92	11,16
<u>Follow up</u>													
2 Wochen nach Stim. Ende	24,66	37,31	11,67		10,38			5,49		7,91	31,43	7,44	17,04

Tabelle 3-13: Ergebnisse des BDNF-Spiegels, gesamtes Patientenkollektiv

Mittelwerte						
	<u>erstes Patientenkollektiv mit 1 mA</u>		<u>zweites Patientenkollektiv mit 2 mA</u>		<u>gesamtes Patientenkollektiv</u>	
		Standard- abweichung		Standard- abweichung		Standard- abweichung
Gruppe A	(N=5 Patienten)		(N=4 Patienten)		(N=9 Patienten)	
<u>Verum-Stimulation</u>						
Baseline	15,13	5,93	13,54	3,35	14,42	4,74
nach 2 Wochen	9,23	2,61	14,77	8,85	11,70	6,42
<u>Sham-Stimulation</u>						
Baseline	9,23	2,61	14,77	8,85	11,70	6,42
nach 2 Wochen	14,38	8,05	13,89	6,03	14,16	6,79
<u>Follow up</u>						
2 Wochen nach Stim. Ende	11,59	3,70	25,95	11,59	18,00	10,70
Gruppe B	(N=4 Patienten)		(N=6 Patienten)		(N=10 Patienten)	
<u>Sham-Stimulation</u>						
Baseline	9,51	2,38	11,09	5,87	10,46	4,65
nach 2 Wochen	9,88	3,10	9,34	5,85	9,55	4,72
<u>Verum-Stimulation</u>						
Baseline	9,88	3,10	9,34	5,85	9,55	4,72
nach 2 Wochen	10,15	3,65	10,87	6,62	10,58	5,38
<u>Follow up</u>						
2 Wochen nach Stim. Ende	9,97	4,15	8,13	2,58	8,92	3,17
Gesamte Gruppe	(N=9 Patienten)		(N=10 Patienten)		(N=19 Patienten)	
<u>Verum-Stimulation</u>						
Baseline	12,27	5,24	11,01	5,26	11,60	5,14
nach 2 Wochen	9,39	2,87	13,00	6,66	11,29	5,41
<u>Sham-Stimulation</u>						
Baseline	10,44	3,48	12,56	6,99	11,56	5,56
nach 2 Wochen	12,58	6,38	11,16	6,06	11,83	6,08
<u>Follow up</u>						
2 Wochen nach Stim. Ende	10,98	3,67	17,04	12,29	14,01	9,31

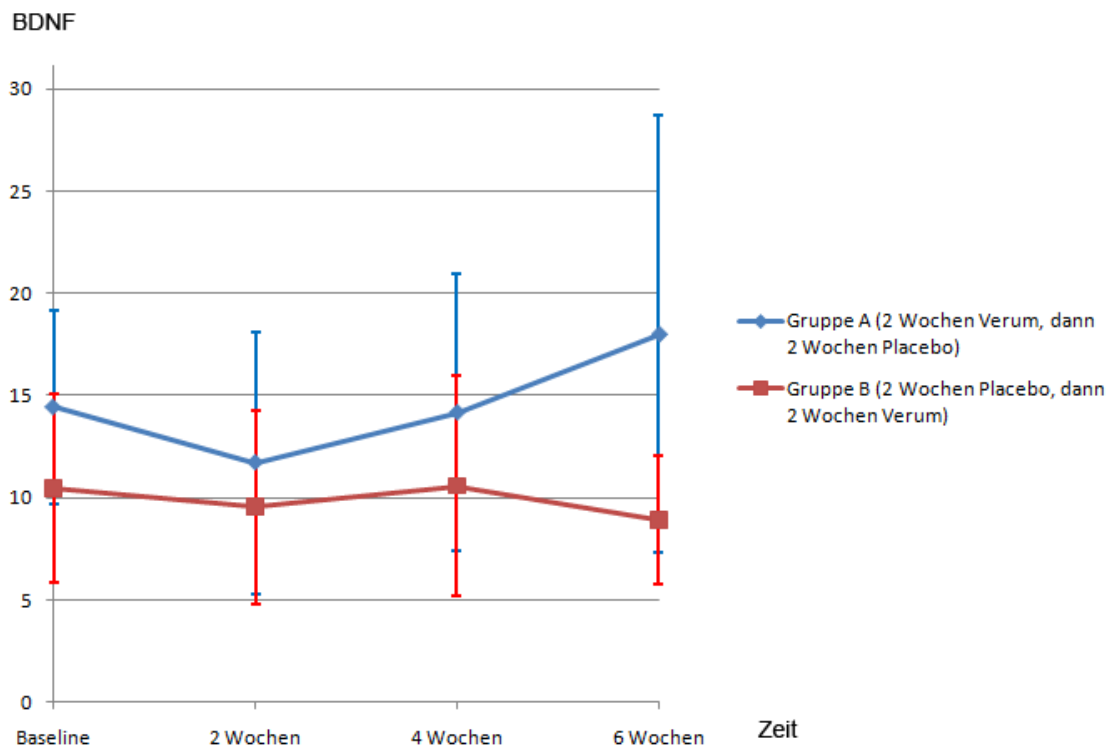


Abbildung 3–4: Verlauf der BDNF-Mittelwerte mit Standardabweichungen in der Gruppe A und Gruppe B

3.3.2 Vergleich des BDNF-Spiegels unter den verschiedenen Bedingungen

3.3.2.1 Vergleich des BDNF-Spiegels nach Verum- und nach Plazebo-tDCS

Die Mittelwerte der BDNF-Spiegel nach Verum- und nach Plazebo-tDCS für die gesamte Gruppe unterscheiden sich nicht voneinander, noch unterscheiden sie sich von ihrem Baseline-Wert.

	Verum-tDCS	Plazebo-tDCS	Differenz zwischen Verum- und Plazebo-tDCS
Baseline BDNF-Spiegel	11,60 ng/ml	11,29 ng/ml	- 0,31 ng/ml
BDNF-Spiegel nach Behandlung	11,56 ng/ml	11,83 ng/ml	- 0,27 ng/ml

Tabelle 3-14: BDNF-Spiegel nach Verum- und Plazebo-tDCS

Die Gesamtergebnisse zeigen keinen Effekt der tDCS auf dem BDNF-Spiegel. Zwischen Verum- und Plazebo tDCS gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,47$).

Es zeigte sich nach Verum-tDCS eine Abnahme des BDNF-Spiegels bei 12 von 19 Patienten, während er bei den restlichen Patienten zunahm.

Während der Plazebo-Behandlung nahm dagegen der BDNF-Spiegel etwa genauso oft zu wie ab. Bei 10 von 19 Patienten nahm der BDNF-Spiegel zu, bei den restlichen 9 Patienten nahm dieser ab.

3.3.2.2 Vergleich des BDNF-Spiegels bei den Stimulationen mit 1 oder 2 mA

Der BDNF-Spiegel nach Verum-tDCS mit 2 mA stieg im Vergleich zu dem BDNF-Spiegel nach Verum-tDCS mit 1 mA an. Nach 2 Wochen Verum-tDCS-Behandlung mit 1 mA nahm der BDNF-Spiegel um 2,88 ng/ml ab, während er nach Behandlung mit einer Intensität von 2 mA um 1,99 ng/ml zunahm. Dabei wurde dieser Anstieg insbesondere durch zwei Ausreißer (siehe Tabelle 3-12, Patient Nummer 11 und 20) verursacht, da in beiden Gruppen der BDNF-Spiegel bei einer Mehrzahl der Patienten abnahm.

Ein Anstieg der Serum-BDNF-Werte nach Verum-Behandlung zeigte sich im ersten Patientenkollektiv nur bei 3 von 9 Patienten und im zweiten Patientenkollektiv bei 4 von 10 Patienten.

Während aber der BDNF-Anstieg bei den drei Patienten des ersten Patientenkollektivs unbedeutend war, stieg dieser bei drei Patienten des zweiten Patientenkollektivs stark an. Die Serum-BDNF-Werte der Patienten Nummer 14 und 20 nahmen über 5 ng/ml zu und der BDNF-Spiegel der Patientin Nummer 11 verdreifachte sich und nahm um 19,32 ng/ml zu. Durch diesen hohen Wert steigt der Mittelwert des zweiten Patientenkollektivs nach Verum-tDCS zu, von 11,01 ng/ml auf 13,00 ng/ml, während er im ersten Patientenkollektiv abnimmt, von 12,27 ng/ml auf 9,39 ng/ml.

Patientennummer	4	9	10
Baseline-BDNF	9,43 ng/ml	6,62 ng/ml	13,44 ng/ml
BDNF nach Verum-tDCS	10,06 ng/ml	6,89 ng/ml	14,61 ng/ml

Tabelle 3-15: Anstieg des BDNF-Spiegels bei 3 Patienten nach Verum-tDCS mit 1 mA

Patientennummer	11	14	19	20
Baseline-BDNF	8,68 ng/ml	3,50 ng/ml	8,71 ng/ml	15,51 ng/ml
BDNF nach Verum-tDCS	28,00 ng/ml	8,75 ng/ml	9,76 ng/ml	21,34 ng/ml

Tabelle 3-16: Anstieg des BDNF-Spiegels bei vier Patienten nach Verum-tDCS mit 2 mA

Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den hohen BDNF-Anstieg des Patienten Nummer 11 zu vermeiden, ist dieser Wert aus den Gesamtergebnissen zu entfernen. Daraus folgt nach Verum-tDCS im zweiten Patientenkollektiv nicht mehr ein BDNF-Anstieg um 1,99 ng/ml, sondern eine minimale Abnahme um 0,58 ng/ml (von 11,28 auf 10,70 ng/ml).

In der 1 mA Plazebo-Gruppe (erstes Patientenkollektiv der Gruppe A), die Plazebo als zweite Bedingung erhielt, stieg nach der Plazebo Stimulation der BDNF-Spiegel bei drei der fünf Patienten dieser Gruppe um jeweils 13,96 ng/ml, 10,39 ng/ml und 5,10 ng/ml. In der 2 mA Plazebo Gruppe (zweites Patientenkollektiv der Gruppe A), die ebenfalls Plazebo als zweite Bedingung erhielt, stieg nach der Plazebo Stimulation der BDNF-Spiegel bei zwei der vier Patienten um 10,28 ng/ml und um 4,22 ng/ml (siehe die Steigung der Gruppe A (rote Kurve) in der Abbildung 3-4). Diese Ergebnisse könnten durch einen Hang-over Effekt der Verum-Stimulation als erste Bedingung entstanden sein.

Die Follow-up Messungen, sechs Wochen nach Stimulationsbeginn und zwei Wochen nach Stimulationsende, zeigen inkonstante Ergebnisse. In der 1 mA Gruppe zeigten zwei Patienten (einer mit Verum- und einer mit Plazebo-tDCS als erste Bedingung) einen BDNF-Anstieg von jeweils 4,6 ng/ml und 6,1 ng/ml. Bei den restlichen Patienten sank der Spiegel von 0,2 bis 10,7 ng/ml. Bei einem Patienten fehlt der Follow-up-Wert. In der 2 mA Gruppe zeigten vier Patienten (drei mit Verum- und einer mit Plazebo-tDCS als erste Bedingung) einen BDNF-Anstieg von jeweils 16 ng/ml, 22 ng/ml, 17 ng/ml und 5,5 ng/ml. Bei vier Patienten kam es zu einer BDNF-Spiegel-Abnahme, bei zwei Patienten fehlt der Follow-up-Wert.

3.3.2.3 Vergleich des BDNF-Spiegels mit den klinischen Ratings und den neuropsychologischen Tests

Zwischen den Werten der klinischen Tests und dem BDNF-Spiegel sind keine Zusammenhänge zu erkennen. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen dem HAMD-Wert und dem BDNF-Spiegel nach Verum-tDCS liegt bei 0,19 und nach Plazebo-tDCS bei 0,18. Es zeigten sich bei hohen HAMD-Scores, also bei schwerer depressiver Symptomatik, keine niedrigeren BDNF-Werte als bei niedrigen HAMD-Scores, d.h. weniger schwerer depressiver Symptomatik. Um dies zu veranschaulichen, zeigen folgende Tabellen die fünf höchsten sowie die fünf niedrigsten HAMD-Werte mit ihrem dazugehörigen BDNF-Spiegel. Bei den Patienten mit niedrigen HAMD-Werten war der BDNF-Spiegel geringer als bei den folgenden aufgezählten Patienten mit den hohen HAMD-Scores.

Patientennummer	HAMD-Wert	BDNF-Spiegel
2	43	15,20 ng/ml
5	43	16,07 ng/ml
8	45	10,25 ng/ml
10	44	13,44 ng/ml
20	44	15,48 ng/ml

Tabelle 3-17: Vergleich der fünf höchsten HAMD-Scores mit den zugehörige BDNF-Spiegeln

Patientennummer	HAMD-Wert	BDNF-Spiegel
9	15	6,62 ng/ml
13	16	14,95 ng/ml
14	16	8,75 ng/ml
15	13	9,57 ng/ml
22	11	1,82 ng/ml

Tabelle 3-18: Vergleich der fünf niedrigsten HAMD-Scores mit den zugehörigen BDNF-Spiegeln

Genauso wie die niedrigen HAMD-Scores nicht mit hohem BDNF-Spiegel einhergingen, stiegen die BDNF-Werte nach Besserung der Symptomatik nicht wie erwartet an. Werden die Differenzen der HAMD- und BDNF-Werte vor und nach Verum- bzw. Plazebo-tDCS gegenübergestellt, so ist auch hier der Pearson Korrelationskoeffizient weit von 1 entfernt (nach Verum tDCS bei 0,13 und nach Plazebo tDCS bei -0,83). Folgende Tabelle zeigt die Differenz des BDNF-Spiegels von fünf Patienten in einem Zeitintervall von zwei Wochen

(also nach zwei Wochen Plazebo- oder Verum-tDCS-Behandlung). Es wurden hierfür die Werte der Patienten ausgewählt, deren HAMD-Scores innerhalb von zwei Wochen am meisten abnahmen. Dieser Vergleich der hohen HAMD-Abnahme mit der Differenz des BDNF-Spiegels in dieser Zeit verdeutlicht, dass eine starke Abnahme des HAMD-Scores nicht mit einer Zunahme des BDNF korrelierte.

Patientennummer	Punktabnahme des HAMD-Scores in 2 Wochen Zeitintervall	Differenz des BDNF-Spiegels in 2 Wochen Zeitintervall	tDCS-Bedingung
2	- 16	+ 13,69 ng/ml	Plazebo-tDCS*
5	- 16	- 2,23 ng/ml	Plazebo-tDCS*
15	- 15	- 4,59 ng/ml	Verum-tDCS*
20	- 21	- 0,37 ng/ml	Plazebo-tDCS**
21	- 15	- 0,10 ng/ml	Verum-tDCS*

* Verum-tDCS als erste Bedingung

** Plazebo-tDCS als erste Bedingung

Tabelle 3-19: Differenz des BDNF-Spiegels bei den 5 Patienten mit der größten HAMD-Score Abnahme innerhalb von zwei Wochen

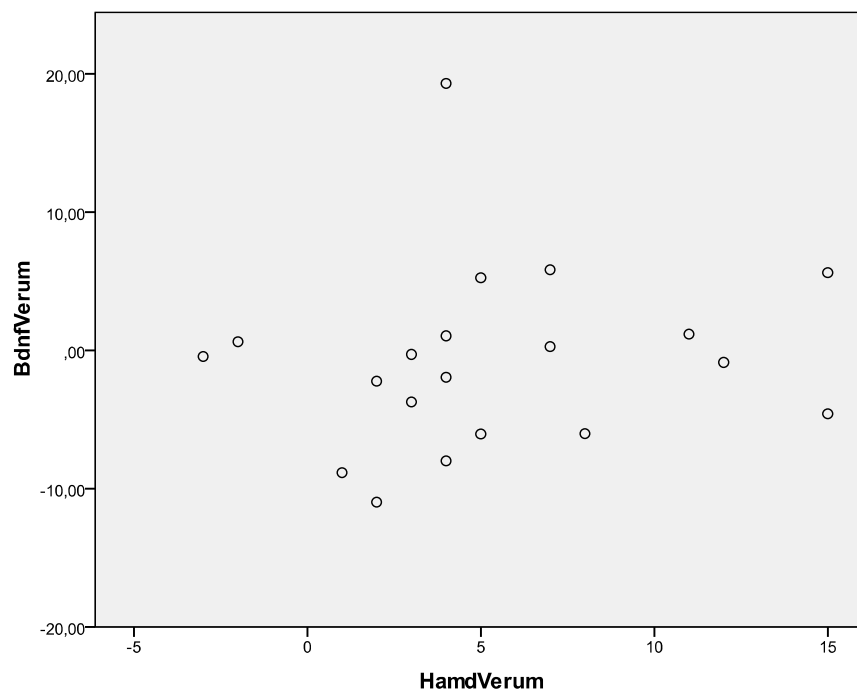


Abbildung 3-5: Fehlen einer Korrelation zwischen der Differenz der BDNF- und HAMD-Werte vor und nach Verum-tDCS

Auch zwischen den neuropsychologischen Tests und dem BDNF-Spiegel konnten keine Korrelationen gefunden werden. Eine Erhöhung der Punktzahl in den kognitiven Tests ging nicht mit einer Erhöhung des BDNF einher. Am ehesten konnte in der Studie eine leichte Tendenz zu höheren Werten im RWT beobachtet werden. Die Patienten, die nach tDCS im RWT die besten Ergebnisse im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten, zeigten keinen BDNF-Anstieg. Zum Beispiel stieg die Punktzahl des Patienten Nummer zwei im RWT um sieben, dagegen nahm der BDNF-Spiegel um 1,2 ng/ml ab. Beim Patienten Nummer sechs nahm die Punktzahl im RWT um sechs Punkte zu, der BDNF-Spiegel blieb unverändert.

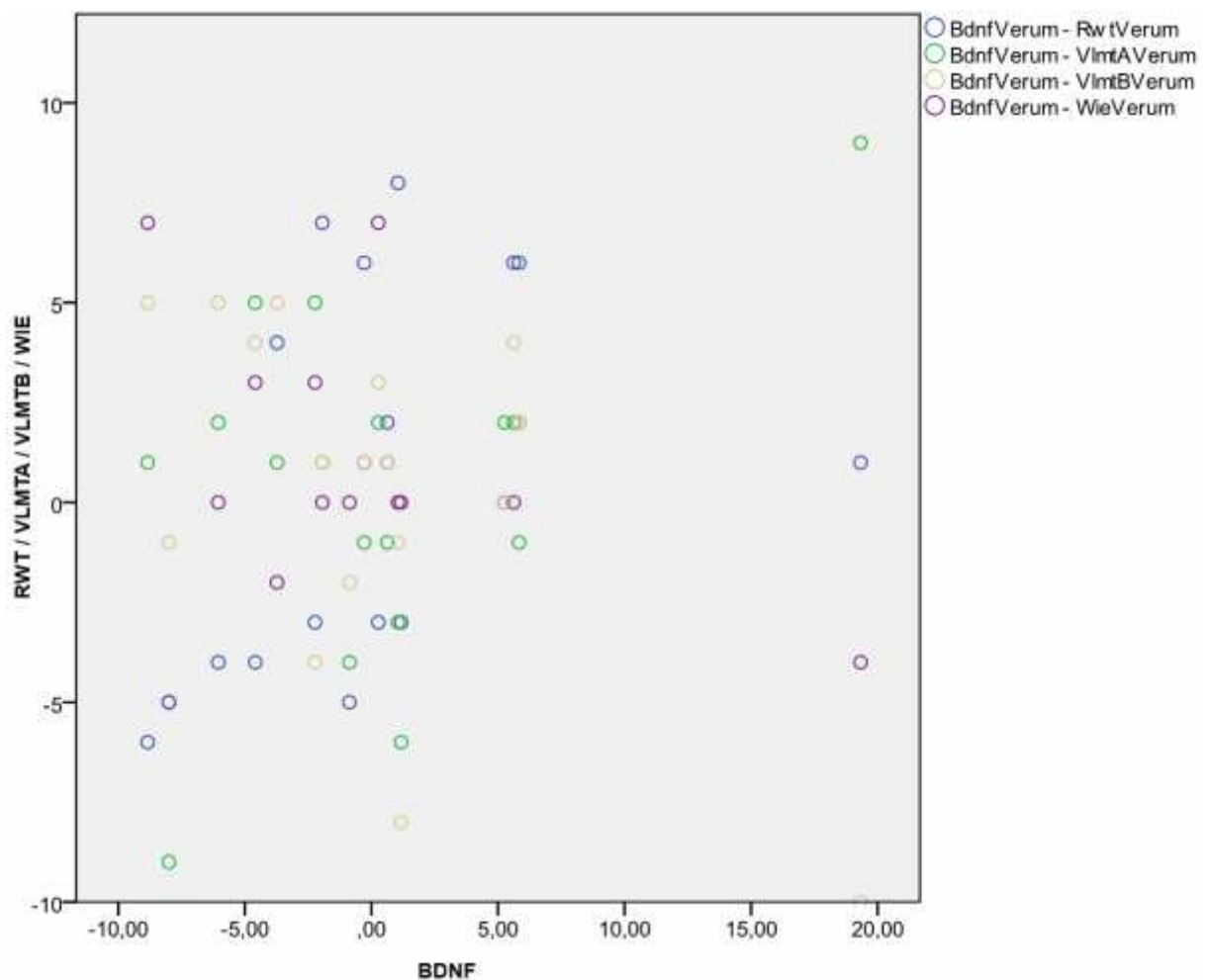


Abbildung 3–6: Fehlen einer Korrelation zwischen der Differenz der BDNF-Werte und der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests vor und nach Verum-tDCS

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion

4.1.1 Studiendesign

Diese Studie ist die erste uns bekannte Studie über die tDCS bei therapieresistenten Patienten, bei welchen zusätzlich kognitive Tests durchgeführt wurden und BDNF gemessen wurde. Fregni, Boggio, Rigonatti und Mitarbeiter beschreiben alle die antidepressiven Effekte der tDCS. Fregni et al. (2006) und Boggio et al. (2007) berichten zusätzlich auch über deren Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und das Arbeitsgedächtnis. In all diesen Studien handelte es sich aber nicht um therapieresistente Patienten. Über den BDNF-Spiegel nach tDCS gab es bisher noch gar keine Studien. Diese Lücken, die es in dem noch relativ wenig erforschten Bereich der tDCS bei Depressionen gibt, machen die vorliegende Studie interessant. Wegen unerwarteter Erfahrungen und trotz Anwendung der Sicherheitsleitlinien von Nitsche et al, wurden im Laufe der Studie einige Bedingungen an die neuen Erkenntnisse angepasst. So wurde, nachdem eine Intensität von 2 mA als sicher beschrieben wurde (Boggio et al. 2007,2008; Rigonatti et al. 2008), die Stimulationsintensität für das zweite Patientenkollektiv von 1 mA auf 2 mA hochgestzt. Nach dem Auftreten von Hautkrusten unter der Kathode bei der Stimulation mit 2 mA wurde statt Wasser zum Tränken der Elektroden nur noch NaCl verwendet.

Bevor überhaupt an die tDCS als Depressionsbehandlung gedacht wurde, waren in der Forschung neuropsychologische Tests die primären Untersuchungskriterien. 2004 beschrieb Kincses nach anodaler tDCS des linken präfrontalen Kortex Leistungsverbesserungen im impliziten Lernen. Fregni et al. (2005) und Boggio et al. (2006) beschrieben eine Besserung im three-back Test nach anodaler tDCS. Iyer et al. (2005) berichten über eine gesteigerte verbale Sprachflüssigkeit nach Stimulation über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Aber auch für die Beurteilung der Wirkung der tDCS gegen die Depression ist ihr Effekt auf kognitive Faktoren wichtig, denn kognitive Defizite sind mit der Depression assoziiert. Bei beiden Störungen ist die gleiche Hirnstruktur betroffen. In der Literatur wird beschrieben, dass eine Dysfunktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex sowohl depressive Stimmungen verursachen kann, wie auch kognitive Störungen (Edmund S. Higgins, Marks S. George 2007). Darum stellt sich sowohl die Frage, ob die tDCS des dorsolateralen präfrontalen Kortex, wie bisher beschrieben wurde, wirklich antidepressiv wirkt und auch, ob sie in der Depression die Kognition beeinflussen kann. Gibt es in der Depressionsbehandlung einen Zusammenhang zwischen dem antidepressiven Effekt der tDCS und der Verbesserung kognitiver Funktionen oder handelt es sich um zwei verschiedene Ansatzpunkte dieser Behandlung? Die bisherigen Studie ergaben zu dieser Fragestellung keine Korrelationen (Boggio et al. 2007 und Fregni et al. 2006).

Die Beurteilung der Kognition in der Depression ist aber schwierig. Depressive Antriebslosigkeit und Lustlosigkeit sind schwer von kognitiven Schwächen zu differenzieren. Einerseits können Tests nicht durchführbar sein, weil dem Patienten wegen seiner Erkrankung

die Motivation fehlt. Andererseits kann es sich auch um eine Lern- oder Denkschwäche handeln. Welche Störung im Vordergrund steht ist oft schwer herauszufinden. Gewiss kann jedoch auch das schnelle Aufgeben bei Handlungsbarrieren als ein Aspekt kognitiver Schwäche betrachtet werden. Letztendlich sind in der Depression verschiedene Symptome miteinander verwachsen und es erschwert die separate Beurteilung kognitiver Funktionen, sodass die Ergebnisse der Tests auch kritisch betrachtet werden müssen. Zu Beginn der Studie war die Einschätzung des Schweregrades der Tests für depressive Patienten nicht einfach. Nach den ersten Studienpatienten erwies sich einer der neuropsychologischen Tests als ungeeignet und wurde darauf hin verkürzt. Wegen dieses Wechsels konnte aber der Wert (Wert-B des VLMT) bei den ersten drei Studienpatienten nicht in den Studienergebnissen mitbewertet werden. Bei einer Studienpatientin wurde wegen schwerer Konzentrationsmängel keiner der Tests durchgeführt. Trotz der erwähnten Schwierigkeiten bei der Durchführung der Testbatterie bei den depressiven Patienten zeigen die auserwählten Tests dennoch viele positive Aspekte, da sie gezielt Funktionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex prüfen.

Zunächst einmal das Kurzzeitgedächtnis: Es wird vorwiegend im präfrontalen Kortex lokalisiert. In unserer Testbatterie erfasst insbesondere der A-Wert des VLMT die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses. Eine Dysfunktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex kann eine unzureichende Produktion von Ideen verursachen, die ebenfalls im VLMT durch eine geringe Behaltensleistung von Wörtern erkannt werden kann. Desweiteren charakterisieren kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis den dorsolateralen, präfrontalen Kortex. Kognitive Flexibilität ist die Fähigkeit, sich an neue Situationen anzupassen. Der RWT prüft diese Eigenschaft (Aschenbrenner et al. 2000), indem möglichst viele Wörter in kurzer Zeit genannt werden sollen, die mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben beginnen. Es muss also eine Selektion von Wörtern stattfinden. Gleichzeitig wird auch das lexikalische Wissen angewendet, welches ebenfalls präfrontal seinen Ursprung hat (Edmund S. Higgins, Mark S. George 2007). Die Buchstaben-Zahlen Folge ist der Test für die Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses. Vorgelesene Zahlen und Buchstaben sollen geordnet wiedergegeben werden. Diese drei durchgeführten Tests, der RWT, die BZF und der VLMT können also zusammen verschiedene kognitive Leistungen des dorsolateralen präfrontalen Kortex erfassen.

Der Verlauf des BDNF-Spiegels nach tDCS ist bis jetzt noch nie beschrieben worden. Dabei ist diese Untersuchung besonders interessant, um nachzuweisen, ob die tDCS die Neuroplastizität fördert. Aufgrund der langen Aufbewahrung einiger Serumproben in unserem Tiefkühlfach müssen die BDNF-Werte dieser Proben kritisch betrachtet werden. In einem Artikel über methodische Aspekte der BDNF-Messung beschreibt Trajkovska, dass Werte der BDNF-Proben nach einer Aufbewahrung über sechs Monate sinken können (Trajkovska, V. et al. 2007), dabei handelt sich um eine Lagerung bei -20 Grad Celsius. Unsere Proben wurden bei -80 Grad Celsius tiefgekühlt, bei dieser Temperatur sollte sich das BDNF über ein Jahr lang halten (persönliche Mitteilung von Fr. Prof. Dr. Bondy). Die BDNF-Werte dürften demnach als korrekt angesehen werden.

4.1.2 Verwendung von Wasser/NaCl

Zum Tränken der Elektrodenschwämmchen gibt es verschiedene Meinungen. Nitsche empfiehlt die Verwendung von Wasser, um chemische Reaktionen zwischen Haut und Elektrode zu vermeiden. Außerdem zeigt eine Studie von Dundas et al., dass die tDCS als unangenehmer empfunden wird, je stärker die NaCl-Konzentration der Lösung ist (Dundas, J.E. et al. 2007).

In unserer Studie zeigte sich jedoch nach Stimulation mit 2 mA bei Verwendung von Wasser zum Tränken der Elektrodenschwämmchen eine stärkere Nebenwirkung an der Haut als bisher beschrieben wurde. Ab dem 4. Stimulationstag trat bei einigen Patienten unter der Kathode eine Kruste auf, die nach Aussage der Dermatologen eine Verbrennung ist. Als anschließend zum Tränken der Elektroden NaCl statt Wasser verwendet wurde, sanken die Widerstände, sodass durch diese Veränderung keine Hauterscheinungen mehr auftraten.

Diese Feststellung wirft folgende Frage auf: Könnten hohe Widerstände durch die Verwendung von Wasser die Effekte der tDCS reduziert haben?

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, was die klinischen Tests betrifft, keinen Wirkungsunterschied, wohl aber eine leichte Tendenz höherer Scores in den neuropsychologischen Tests bei Verwendung von NaCl zum Tränken der Elektroden. Aufgrund einer zu niedrigen Anzahl an Patienten in beiden Gruppen (n=4 in der Gruppe mit Wasser und n=6 in der Gruppe mit NaCl), kann dieses Ergebnis jedoch keine feste Aussage zur Fragestellung geben, ob mit NaCl eine bessere Wirkung erreicht wird. Da die Spannweite der einzelnen Testergebnisse sehr niedrig ist, verursachten schon geringe Punktunterschiede hohe Streubreiten mit entsprechend hohen Prozenzrängen. Außerdem handelt es sich bei den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests um Rohdaten, die nicht in altersspezifische Prozenzrangwerte umgerechnet werden können und darum nicht interindividuell verglichen werden sollten.

Desweiteren wird in dieser Studie eine Konstantstromreizung verwendet, sodass physikalisch auch kein Wirkungsunterschied der Stromreize erzielt werden kann.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Auswirkung der tDCS auf neuropsychologische Parameter

Während Kincses et al (2004) und Iyer et al (2005) in ihren Studien mit gesunden Probanden sowie Boggio et al (2006 und 2007) und Fregni et al (2005 und 2006) sowohl bei gesunden Probanden wie auch bei depressiven Patienten über eine Besserung der Leistungsfähigkeit und des Arbeitsgedächtnisses nach aktiver tDCS berichten, zeigt diese Studie keine Effekte auf kognitive Faktoren. Nur im RWT lässt sich nach tDCS ein geringer Anstieg der Werte beobachten. Dies würde in der gleichen Richtung gehen wie die Ergebnisse von Iyer et al. (2005), welche nach anodaler tDCS eine Besserung der verbalen Sprachflüssigkeit zeigen. Vermutlich wird im RWT auch am gezieltesten die Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex geprüft. In der BZF und im VLMT wird möglicherweise auch die Aktivität des Hippokampus gefördert, da diese Struktur auch für das Kurzzeitgedächtnis wichtig ist. Die Stimulation durch die tDCS erreicht aber nicht den tiefgelegenen Hippokampus. Dadurch könnte der Effekt der tDCS besser an der Sprachflüssigkeit gemessen werden als an kognitiven Tests, die außer der Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex auch in geringem Maße den Hippokampus beanspruchen.

Zwischen den neuropsychologischen Tests und den klinischen Tests gibt es, wie auch die bisherigen Studien (Boggio et al. 2007 und Fregni et al. 2006) berichten, keine Korrelationen. Eine Abnahme der depressiven Symptome ging nicht mit einer Zunahme der Werte in den neuropsychologischen Tests einher.

Die klinische Symptomatik besserte sich nach Verum-tDCS nicht stärker als nach Plazebo-tDCS. Dagegen zeigten einige Werte der neuropsychologischen Tests eine Tendenz besserer Ergebnisse nach Verum-tDCS, auch wenn sie insgesamt nicht signifikant anstiegen. Der RWT nach Verum-Stimulation mit 2 mA stieg um 21,1% an. Dabei stellt sich die Frage, ob die Verbesserung der Kognition über andere Wege vermittelt wird als der antidepressive Effekt. Möglicherweise ist der Einfluss der tDCS auf die Kognition unabhängig von dem Einfluss auf die Grundstimmung.

In der Depression sind Dysfunktionen in fünf Regionen des Gehirns zu erkennen (siehe Abbildung 1.1 im Kapitel 1.1.3 Ätiologie der Depression):

- im präfrontalen Kortex (dorsolateraler präfrontaler Kortex, orbitofrontaler Kortex, medialer präfrontaler Kortex, anteriorer Kortex cinguli)
- in der Amygdala
- im Hippokampus
- im Nucleus accumbens
- in der hypothalamo-hypophysären Achse

Es ist also möglich, dass durch die alleinige Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex kein ausreichender antidepressiver Effekt zu erreichen ist, da andere Areale des Gehirns in der Depression ebenfalls beeinträchtigt sind, insbesondere der Hippokampus.

Für die Kognition ist dagegen vorwiegend der präfrontale Kortex von Bedeutung, insbesondere der dorsolaterale präfrontale Kortex. Erst für die Bearbeitung von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis und dessen Umwandlung in das Langzeitgedächtnis spielt der Hippokampus eine zentrale Rolle. Wie bereits erwähnt, kann im RWT gezielt die Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex geprüft werden und auch die BZF und der VLMT sind gut dafür geeignet, wenn auch weniger sensibel, durch eine vermutliche Mitbeanspruchung des Hippokampus. Edmund S. Higgins und Marks S. George (2007) beschreiben den bekannten Fall von H.M, dem wegen starken Anfällen im Alter von 27 Jahren der mediotemporale Lobus des Gehirns entfernt wurde. Nach der Operation erlitt er eine anterograde Amnesie. Alte Erinnerungen blieben intakt, während das deklarative Gedächtnis nach der Operation gestört war. Auch das Kurzzeitgedächtnis war mangelhaft. H.M. konnte sich nicht an eine Person erinnern, die nach Verlassen des Zimmers während einigen Minuten dieses wieder betrat. Dagegen blieb das immediate Gedächtnis nach dem Eingriff unbeeinträchtigt und sein IQ verbesserte sich sogar von 104 auf 112. Kognitive Funktionen waren also auch ohne Hippokampus erhalten.

Vermutlich reicht also die Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex zur Besserung kognitiver Funktionen, da dieser ihr Hauptsitz ist, während in der Depression viele andere Strukturen mitbeeinträchtigt sind.

Für die insgesamt negativen Ergebnisse dieser Studie in den neuropsychologischen Tests könnte die Therapieresistenz der Patienten eine mögliche Erklärung sein. Auch wenn die Behandlung kognitiver Störungen und depressiver Stimmung zwei verschiedene Behandlungsansätze darstellen, ist die Kognition in der Depression und vermutlich desto mehr in der therapieresistenten Depression, wegen der krankheitsbedingten Hypofunktionalität des DLPFC beeinträchtigt. Denkbar ist also, dass die tDCS bei depressiven Patienten andere Stimulationsparameter benötigt, um kognitive Funktionen beeinflussen zu können. Zum Beispiel könnten eine Stimulationsdauer über 20 Minuten oder eine Erhöhung der Stromstärke erwogen werden.

4.2.2 Auswirkung der tDCS auf den BDNF-Spiegel

Die BDNF-Spiegel dieser Studie zeigen keine Änderung. Nach der bisherigen Studienlage bestand die Hypothese, dass der BDNF-Spiegel nach Verum tDCS ansteigt, und dass er nach 2 mA tDCS höher ansteigt als nach 1 mA tDCS. Außerdem beschreiben einige Studien eine negative Korrelation depressiver Symptome mit dem BDNF-Spiegel (Gervasoni, N. et al. 2005, Gonul, A. et al. 2005, Yoshimura, R. et al. 2007). Keine dieser drei Hypothesen traf in dieser Studie zu.

Die tDCS verursachte bei den meisten Patienten eine leichte BDNF-Abnahme statt einer BDNF-Zunahme oder gleich bleibende Werte. Auch bei Stimulation mit 2 mA sank bei den meisten Patienten nach Verum-tDCS der BDNF-Spiegel (Abnahme des BDNF-Spiegels bei 6 von 9 Patienten im ersten Patientenkollektiv und bei 6 von 10 Patienten im zweiten). Es handelt sich jedoch um keine bedeutende Abnahme der Werte, sodass die tDCS-Behandlung in dieser Studie insgesamt kein Einfluss auf den BDNF-Spiegel hat.

Während der BDNF-Anstieg bei den drei Patienten des ersten Patientenkollektivs unbedeutend war, stieg dieser bei drei der vier Patienten des zweiten Patientenkollektivs stark an. Diese Beobachtung wirft die Frage auf, ob die höhere Stromintensität diesen Anstieg, wenn auch nur bei einer geringen Patientenanzahl, bedingt haben könnte und ob er auf ein Ansprechen der Therapie hinweisen könnte. Am ehesten ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei dem hohen BDNF-Anstieg von 19,32 ng/ml nach Verum-tDCS des Patienten Nummer 11, um einen Ausreißer handelt, der nicht weiter zu bewerten ist. Dagegen ist der deutliche Anstieg der BDNF-Spiegel während der Plazebo-Behandlung, als zweite Bedingung bei drei Patienten aus der 1-mA-Gruppe hervorzuheben, sowie bei einem Patienten der 2-mA-Gruppe. Hier könnte es sich um einen Hang-over-Effekt der Verum-tDCS gehandelt haben, welcher die Wirklatenz der antidepressiven Wirkung der tDCS darstellen würde, wie sie Piccinni beschreibt (Piccinni, A. et al. 2009). Dieser mögliche Hang-over-Effekt kann auch im starken BDNF-Anstieg bei vier Patienten in der Follow-up Untersuchung zwei Wochen nach Stimulationsende gesehen werden. Dabei ist der BDNF-Anstieg in der 2 mA Gruppe größer als in der 1 mA Gruppe. Die Aussagekraft des BDNF-Anstiegs in der Follow-up-Untersuchung ist jedoch durch den Wechsel der antidepressiven Therapie bei allen Patienten nach Ende der tDCS-Behandlung herabgesetzt. Es ist unklar, ob die steigenden BDNF-Spiegel durch die tDCS oder durch die darauf folgende Therapie bedingt wurde. Festzuhalten ist, dass die Ergebnisse im gesamten Patientenkollektiv negativ sind. Die tDCS führte in dieser Studie zu keinem BDNF-Anstieg.

Okamoto beschreibt einen signifikanten BDNF-Anstieg bei Responder nach EKT, während bei non-Responder der BDNF-Spiegel unverändert blieb (Okamoto, T. et al. 2008). Diese Ergebnisse der non-Responder stimmen mit dem Mangel an therapeutischer Wirksamkeit und dem fehlenden BDNF-Anstieg in unserer Studie überein. Desweiteren konnte Okamoto, im Gegensatz zu anderen Studien (Gervasoni, N. et al. 2005, Gonul, A. et al. 2005, Yoshimura, R. et al. 2007), keine Korrelation zwischen Veränderungen des BDNF-Spiegels und dem HAMD-Wert erkennen. Der BDNF-Spiegel vor EKT zeigte keine prädiktive Aussagekraft über die therapeutische Wirksamkeit. Genauso konnte auch Zanardini keine Korrelation zwischen dem prozentualen Anstieg des BDNF-Spiegels und der prozentualen HAMD-Veränderung finden (Zanardini, R. et al. 2006). Auch in unserer Studie waren die BDNF-Spiegel unregelmäßig und ergaben keine Korrelation mit der Schwere der Erkrankung vor und nach der Behandlung.

Die tDCS ist möglicherweise eine zu schwache Therapiemethode, die zur Behandlung therapieresistenter Depressionen nicht geeignet ist. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass der BDNF-Spiegel in unserem Patientenkollektiv nicht anstieg. Veränderungen der Neuroplastizität werden über den Brain-derived neurotrophic factor gesteuert (Ventimiglia, R.

et al. 1995). Die Metaanalyse von Brunoni und Mitarbeiter über die Veränderung des BDNF-Spiegels zeigt eine Korrelation zwischen der Veränderung depressiver Symptomatik, der Therapiedauer und der im Vorfeld durchgeführten antidepressiven Therapie. Antidepressive Therapie sowie ein BDNF-Anstieg führen zu einer gesteigerten Neuroplastizität (Brunoni, A.R. et al. 2008). Bei unseren therapieresistenten depressiven Patienten scheint die konstante Behandlung mit Psychopharmaka und der zusätzlichen tDCS-Behandlung nicht ausreichend gewesen zu sein, um eine Veränderung der Neuroplastizität zu bewirken.

Trotzdem ist es überraschend, dass die Werte unserer Patienten selbst mit der Schwere der klinischen Symptomatik keine Zusammenhänge zeigen. Bisher stand in der Literatur fest, dass der BDNF-Spiegel bei depressiven Patienten niedriger ist als bei gesunden Kontrollgruppen und dass er mit klinischen Tests zusammenhängt, sogar negativ korreliert. Die Werte dieser Studie zeigen dagegen eher das Gegenteil. Niedrige depressive Symptomatik ging tendenziell mit niedrigen BDNF-Spiegeln einher.

Der BDNF-Spiegel wurde jedoch wie in den anderen Studien mittels ELISA aus dem Serum gemessen. Nach der Blutentnahme wurden die Serum-Röhrchen gleich zentrifugiert und anschließend bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Der BDNF-Spiegel hing nicht davon ab, wie lange das Serum gespeichert wurde. Die niedrigen BDNF-Spiegel betrafen genauso Proben, die länger gelagert wurden, wie Proben, die schon kurz nach Abnahme gemessen wurden. Ob vielleicht der Zeitpunkt der Blutentnahme oder andere externe Einflüsse den BDNF-Spiegel verändern können, ist noch unklar. Karege und Mitarbeiter beschreiben jedoch eine stärkere Veränderung des BDNF-Spiegels durch den Austritt von Neurotrophinen aus den Plättchen als durch eine Schwankung der BDNF-Konzentration im Blut (Karege, F. et al. 2005). BDNF im Serum stellt nur einen geringen Anteil des gesamten BDNF im Blut dar, welches von den Plättchen freigesetzt wird (Fujimura, H. et al. 2002). Diese methodologische Unwägbarkeit könnte eine wichtige Ursache der Verschiedenheit der Ergebnisse darstellen. Eine weitere Frage ist, ob die Messung zur BDNF-Bestimmung aus einer Plasma- oder einer Serumprobe sicherer ist (Lommatzsch, M. et al. 2005). Zur Beantwortung dieser Fragen sind noch zu wenige Daten vorhanden.

Desweiteren ist noch ungeklärt, in welchem Zeitraum nach einer Behandlung der BDNF-Spiegel ansteigt. Es gibt noch keine Studien, die nachweisen nach welcher Zeitlatenz die Blutentnahme am besten erfolgen sollte. Vermutlich sind die Messungen direkt nach der Behandlung noch zu früh um einen BDNF-Anstieg nachzuweisen. Brunoni und Mitarbeiter (2008) diskutieren eine Dauer von 4-8 Wochen. Außerdem erschwert in dieser Studie der schnelle Übergang einer tDCS-Bedingung zur anderen die Erkenntnis, ob es sich bei den BDNF-Spiegel-Veränderungen um eine verzögerte Wirkung der ersten Stimulationsbedingung oder um einen direkten Effekt der zweiten Bedingung handelt.

Die unveränderten BDNF-Werte und der Mangel an Erkenntnis über die Zeitlatenz bis zur Veränderung der Werte ermöglichen gegenwärtig keine Äußerung über den Einfluss der tDCS auf den BDNF-Spiegel. Zudem ist durch das therapieresistente Patientengut eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

4.3 Ausblick

Die vorliegende Pilotstudie stellt die Effekte der tDCS auf kognitive Faktoren und auf den BDNF-Spiegel bei therapieresistenten depressiven Patienten in Frage. Vermutlich sind bei therapieresistenten Patienten andere Stimulationsparameter zu verwenden, zum Beispiel eine Stimulationszeit über 20 Minuten. Desweiteren zeigt diese Studie, dass möglicherweise die tDCS einfacher eine Besserung kognitiver Effekte erzielen kann als antidepressive Effekte.

Die insgesamt unveränderten BDNF-Werte verdeutlichen, dass es sich noch um einen experimentellen Wert handelt, der gegenwärtig nicht in der Klinik als Indikator für die Bestimmung von Schweregrad der Erkrankung oder Therapieerfolg zu verwenden sein wird. Bis heute gab es noch keine Studien bezüglich der Wirkung der tDCS auf den BDNF-Spiegel. In dieser Studie scheint die tDCS nicht die gleichen Effekte zu haben, die nach TMS oder EKT in diversen Studien beobachtet wurden. Aber auch nach TMS sind uneinheitliche Ergebnisse von Lang und Mitarbeitern (2006) beschrieben worden. In unserem Patientenkollektiv änderte sich der BDNF-Spiegel unabhängig von der klinischen Symptomatik und zeigte eine Tendenz sinkender Werte nach Verum-tDCS. Eine längere Zeitlatenz nach antidepressiver Therapie bis zum Ansteigen des BDNFs ist möglicherweise erforderlich. Außerdem ist in dem therapieresistenten Patientenkollektiv mit einer stabilen antidepressiven Medikation über drei Wochen wohl eine deutliche und schnelle Veränderung des BDNF-Spiegels nicht zu erwarten. Weitere Studien mit therapieresistenten Patienten sowie Gegenüberstellungen von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungen sind erforderlich zur Bewertung dieser BDNF-Spiegel.

5 Zusammenfassung

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) stellt eine neue, nicht-invasive Methode zur Hirnstimulation dar. Mit Hilfe einer Konstantstromquelle und zweier Elektroden kann die Stimulation eines Hirnareals erfolgen. Eine anodale Stimulation führt zu einer kortikalen Aktivierungserhöhung, während kathodale Stimulation eine kortikale Aktivierungsverminderungen verursacht. Vorläufige Studien weisen darauf hin, dass dieses Verfahren eine neue Therapieoption bei verschiedenen Hirnleistungsstörungen darstellen könnte. Die Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zeigte in verschiedenen Studien eine Besserung der Kognition und depressiver Symptomatik.

Ziel dieser Arbeit war, bei therapieresistenten depressiven Patienten die Wirksamkeit der tDCS und ihren Einfluss auf Kognition und den Nervenwachstumsfaktor Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) zu untersuchen. Mehrfach wurde schon berichtet, dass der BDNF-Spiegel im Blut bei depressiven Patienten niedriger ist als bei gesunden Probanden, was vermutlich mit einer verminderten Neurogenese während der Depression verbunden ist.

In einem randomisierten cross-over Design erhielten 22 therapieresistente depressive Patienten in unterschiedlicher Reihenfolge zwei Wochen eine Verum- und zwei Wochen eine Plazebo-tDCS-Behandlung des linken DLPFC. Es wurde jeweils fünf Tage pro Woche 20 Minuten lang stimuliert. Die ersten 10 Patienten erhielten eine Stimulation mit 1 mA, die 12 folgenden mit 2 mA. Zwei Patienten brachen die Studie im Verlauf ab. Die Anode wurde über dem linken DLPFC, die Kathode über dem rechten supraorbitalen Kortex fixiert. Zu Beginn und zum Abschluss jeder Stimulationsbedingung wurde eine Testbatterie durchgeführt, sowie Blut zur Messung des BDNF-Spiegels abgenommen. Als klinische Tests wurde die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und der Beck Depression Inventory (BDI) verwendet. Als neuropsychologische Tests wurden der formallexikalische Wortflüssigkeitstest (RWT), die Buchstaben-Zahlen-Folge (BZF) aus dem Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene und der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) durchgeführt.

Die Ergebnisse nach Verum-tDCS zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den Ergebnissen nach Plazebo-Behandlung, weder in den klinischen- und neuropsychologischen Tests, wie auch in dem Verlauf des BDNF-Spiegels. Zwischen der Stimulation mit 1 mA und der mit 2 mA waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

Nach Verum-tDCS wie nach Plazebo-tDCS nahm die Punktzahl der klinischen Tests gleichermaßen ab. In den neuropsychologischen Tests kam es nur zu sehr geringen Punktdifferenzen nach beiden Behandlungsbedingungen. Trotzdem stiegen die Werte nach Verum-tDCS im Vergleich zum Plazebo eher an. Im RWT war der Unterschied nach Verum-tDCS im Vergleich zur Plazebo-tDCS am höchsten, dennoch unsignifikant ($p = 0,62$). Die BDNF-Mittelwerte des gesamten Patientenkollektivs blieben vor und nach Verum- und

Plazebo-tDCS bei 11 ng/ml. Bei einer Mehrzahl der Patienten kam es jedoch zu einem leichten BDNF-Abfall durch Verum-tDCS (bei 12 von 19 Patienten). Desweiteren zeigten sich bei hohen HAMD-Scores, also bei schwerer depressiver Symptomatik, keine niedrigeren BDNF-Werte als bei niedrigen HAMD-Scores. Zwischen den verschiedenen Tests untereinander und dem BDNF-Spiegel gab es keine Korrelationen.

Die vorliegende Pilotstudie stellt die Effekte der tDCS auf kognitive Faktoren und auf den BDNF-Spiegel bei therapieresistenten depressiven Patienten in Frage. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests zeigen, dass möglicherweise die tDCS einfacher eine Besserung kognitiver Effekte erzielen kann, als antidepressive Effekte. Die insgesamt unveränderten BDNF-Werte ermöglichen gegenwärtig keine Äußerung über den Einfluss der tDCS auf den BDNF-Spiegel. Vermutlich sind bei schwerkranken, therapieresistenten Patienten andere Stimulationsparameter zu verwenden.

Literaturverzeichnis

- Accornero, N., Voti, P., La Riccia, M. and Gregori, B. (2006). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Experimental Brain Research* 178(2): 261-6.
- Agnew, W. and McCreery, D. (1987). Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery*. 20(1): 143-7.
- Antal, A., Brepohl, N., Poreisz, C., Boros, K., Csifcsak, G. and Paulus, W. (2008). Transcranial Direct Current Stimulation Over Somatosensory Cortex Decreases Experimentally Induced Acute Pain Perception. *Clin J Pain* 24(1): 56-63.
- Antal, A., Kincses, T.Z., Nitsche, M.A., Bartfai, O. and Paulus, W. (2004). Excitability Changes Induced in the Human Primary Visual Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation: Direct Electrophysiological Evidence. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45(2): 702-707.
- Antal, A., Kincses, T.Z., Nitsche, M.A. and Paulus, W. (2003). Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia* 41(13): 1802-7.
- Antal, A., Nitsche, M.A., Kruse, W., Kincses, T.Z., Hoffmann, K.P. and Paulus, W. (2004). Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 16(4): 521-7.
- Antal, A., Nitsche, M.A. and Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport* 12(16): 3553-5.
- Antal, A., Nitsche, M.A. and Paulus, W. (2006). Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Res Bull* 68(6): 459-63.
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S. and Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 568(2): 653-663.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Depression, 2. Auflage. Lehmanns Media – LOB.de 2007: 13, 28.
- Aydemir, C., Yalcin, E.S., Aksaray, S., Kisa, C., Yildirim, S.G., Uzbay, T. and Goka, E. (2006). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30(7): 1256-1260.
- Aydemir, O., Deveci, A. and Taneli, F. (2005). The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(2): 261-265.
- Balu, D.T., Hoshaw, B.A., Malberg, J.E., Rosenzweig-Lipson, S., Schechter, L.E. and Lucki, I. (2008). Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments *Brain Research* 1211: 37-43.
- Baudewig, J., Nitsche, M.A., Paulus, W. and Frahm, J. (2001). Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 45(2): 196-201.

- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J.K., Fox, J.E., Miyakawa, H. and Jefferys, J.G.R. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557(1): 175-190.
- Bindman, L.J., Lippold, O.C.J. and Redfearn, J.W.T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172(3): 369-382.
- Blum, R., Kafitz, K.W. and Konnerth, A. (2002). Neurotrophin-evoked depolarization requires the sodium channel NaV1.9. *Nature* 419(6908): 687-693.
- Bocchio-Chiavetto, L., Zanardini, R., Bortolomasi, M., Abate, M., Segala, M., Giacomuzzi, M., Rivan, M., Marchina, E., Pasqualetti, P., Perez, J. and Gennarelli, M. (2006). Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *European Neuropsychopharmacology* 16(8): 620 - 624.
- Boggio, P., Ferrucci, R., Rigonatti, S.P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A. and Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease *Journal of the Neurological Sciences* 249(1): 31-38.
- Boggio, P.S., Bermanpohl, F., Vergara, A.O., Muniz, A.L., Nahas, F.H., Leme, P.B., Rigonatti, S.P. and Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 101(1-3): 91-8.
- Boggio, P.S., Nunes, A., Rigonatti, S.P., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A. and Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience* 25(2): 123-129.
- Boggio, P.S., Rigonatti, S.P., Ribeiro, R.B., Myczkowski, M.L., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A. and Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(2): 249-54.
- Brunoni, A.R., Lopes, M. and Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 28(1-12).
- Creutzfeldt, O.D., Fromm, G.H. and Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol.* 5: 436-52.
- De Foubert, G., Carney, S.L., Robinson, C.S., Destexhe, E.J., Tomlinson, R., Hicks, C.A., Murray, T.K., Gaillard, J.P., Deville, C., Xhenseval, V., Thomas, C.E., O'Neill, M.J. and Zetterström, T.S.C. (2004). Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment. *Neuroscience* 128: 597–604.
- Deveci, A., Aydemir, O., Taskin, O., Taneli, F. and Esen-Danaci, A. (2007). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: Comparative study with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 61(5): 571-573.
- Dieckhöfer, A., Waberski, T.D., Nitsche, M., Paulus, W., Buchner, H. and Gobbelé, R. (2006). Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex –

- Differential effect on low and high frequency SEPs. *Clinical Neurophysiology* 117(10): 2221-2227.
- Dundas, J.E., Thickbroom, G.W. and Mastaglia, F.L. (2007). Perception of comfort during transcranial DC stimulation: Effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118(5): 1166-1170.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H.S. and Conley, R.R. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects *Arch Gen Psychiatry* 60(8): 804-815.
- Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Zald, D.H., Liguori, P., Theoret, H., Boggio, P.S. and Fregni, F. (2007). Activation of Prefrontal Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation Reduces Appetite for Risk during Ambiguous Decision Making. *J. Neurosci.* 27(23): 6212-6218.
- Fiedler, U. and Bajbouj, M. (2007). Neuromodulation durch Vagusnervstimulation bei Depression. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 8(4): 22-28.
- Fregni, F., Boggio, P., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M., Rigonatti, S.P., Silva, M., Paulus, W. and Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166: 23–30.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Lima, M.C., Ferreira, M.J., Wagner, T., Rigonatti, S.P., Castro, A.W., Souza, D.R., Riberto, M., Freedman, S.D., Nitsche, M.A. and Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122(1-2): 197-209.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Mansur, C.G., Wagner, T., Ferreira, M.J., Lima, M.C., Rigonatti, S.P., Marcolin, M.A., Freedman, S.D., Nitsche, M.A. and Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16(14): 1551-5.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M.A., Marcolin, M.A., Rigonatti, S.P. and Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord.* 8(2): 203-4.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M.A., Rigonatti, S.P. and Pascual-Leone, A. (2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 23(8): 482-4.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A.C., Ferreira, M.J., Rocha, R.R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S.P., Freedman, S.D., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A. and Boggio, P.S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 54(12): 3988-98.
- Fregni, F., Marcondes, R., Boggio, P.S., Marcolin, M.A., Rigonatti, S.P., Sanchez, T.G., Nitsche, M.A. and Pascual-Leone, A. (2006). Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci* 13(9): 996-1001.
- Fregni, F., Thome-Souza, S., Nitsche, M.A., Freedman, S.D., Valente, K.D. and Pascual-Leone, A. (2006). A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 47(2): 335-42.

- Fujimura, H., Altar, C.A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., Sun, B. and Tandon, N.N. (2002). Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 87(4): 728-34.
- Gandiga, P.C., Hummel, F. and Cohen, L. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117(4): 845-850.
- Gartside, I.B. (1968). Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. *Nature* 220(5165): 383-4.
- Gervasoni, N., Aubry, J.-M., Bondolfi, G., Osiek, C., Schwald, M., Bertschy, G. and Karege, F. (2005). Partial Normalization of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Remitted Patients after a Major Depressive Episode. *Neuropsychobiology* 51: 234-238.
- Gonul, A., Akdeniz, F., Taneli, F., Donat, O., Eker, Ç. and Vahip, S. (2005). Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255(6): 381-386.
- Hattori, Y., Moriwaki, A. and Hori, Y. (1990). Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex *Neuroscience Letters* 116(3): 320-324.
- Higgins, E. S., George, M.S. *The Neuroscience of clinical Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007: 16, 196-198, 227-233.
- Huang, T.L., Lee, C.T. and Liu, Y.L. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *Journal of Psychiatric Research* 42(7): 521-5.
- Hummel, F., Celnik, P., Giroux, P., Floel, A., Wu, W.-H., Gerloff, C. and Cohen, L.G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128(3): 490-499.
- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y. and Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain *Brain Research Bulletin* 684(2): 206-208.
- Iyer, M.B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S. and Wassermann, E.M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64(5): 872-875.
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J.M. and Bertschy, G. (2005). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 57(9): 1068-72.
- Keeser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., Karch, S., Möller, H.-J., Nitsche, M.A., Mulert, C. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage*.
- Kincses, T.Z., Antal, A., Nitsche, M.A., Bártfai, O. and Paulus, W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human *Neuropsychologia* 42(1): 113-117.

- Lang, N., Nitsche, M.A., Paulus, W., Rothwell, J.C. and Lemon, R.N. (2004). Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Experimental Brain Research* 156(4): 439-443.
- Lang, N., Siebner, H.R., Ward, N.S., Lee, L., Nitsche, M.A., Paulus, W., Rothwell, J.C., Lemon, R.N. and Frackowiak, R.S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 22(2): 495-504.
- Lang, U., Bajbouj, M., Gallinat, J. and Hellweg, R. (2006). Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology* 187(1): 56-59.
- Laske, C. and Eschweiler, G. (2006). Brain-derived neurotrophic factor. *Der Nervenarzt* 77(5): 523-537.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4.Auflage). New York:Oxford University Press.
- Liebetanz, D., Fregni, F., Monte-Silva, K., Oliveira, M.B., Amâncio-dos-Santos, A., Nitsche, M.A. and Guedes, R. (2006). After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression *Neuroscience Letters* 398(1-2): Neuroscience Letters.
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P. and Virchow, J. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 26(1): 115-23.
- Lu, B., Pang, P.T. and Woo, N.H. (2005). The Yin and Yang of neurotrophin action *Nature* 6: 603-614.
- Mamounas, L.A., Blue, M.E., Siuciak, J.A. and Altar, C.A. (1995). Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J. Neurosci.* 15(12): 7929-7939.
- Marano, C.M., Phatak, P., Vemulapalli, U.R., Sasan, A., Nalbandyan, M.R., Ramanujam, S., Soekadar, S., Demosthenous, M. and Regenold, W.T. (2007). Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 68(4): 512-7.
- Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M. and Born, J. (2004). Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *J. Neurosci.* 24(44): 9985-9992.
- Marshall, L., Mölle, M., Siebner, H.R. and Born, J. (2005). Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC Neurosci.* 6(23).
- Matsunaga, K., Nitsche, M.A., Tsuji, S. and Rothwell, J.C. (2004). Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115(2): 456-460.
- Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A. *Psychiatrie und Psychotherapie*, 3. Auflage. Thieme, Stuttgart 2001: 77-101.
- Müller, M.B., M.D., Toschi, N., Ph.D., Kresse, A.E., Ph.D., Post, A., M.D., Keck, M.E. and M.D. (2000). Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression

of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 23(2): 205-215.

Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Paulo, S.B., Fregni, F. and Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. Brain stimulation article in Press.

Nitsche, M.A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F. and Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553(1): 293-301.

Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F. and Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 56: 255-76.

Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F. and Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114(11): 2220-2222.

Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Tergau, F. and Paulus, W. (2002). Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation. *Nervenarzt* 73(4): 332-5.

Nitsche, M.A., Niehaus, L., Hoffmann, K.T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W. and Meyer, B.U. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 115(10): 2419-23.

Nitsche, M.A. and Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527(3): 633-639.

Okamoto, T., Yoshimura, R., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., Umene-Nakano, W., Inoue, Y., Ueda, N. and Nakamura, J. (2008). Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: A pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32(5): 1185-90.

Pfurtscheller, G. (1970). Changes in the evoked and spontaneous brain activity of man during extracranial polarization. *Z Gesamte Exp Med* 152(4): 284-93.

Piccinni, A., Del Debbio, A., Medda, P., Bianchi, C., I., R., Veltri, A., Zanello, S., Massimetti, E., Origlia, N., Domenici, L., Marazziti, D. and Dell'Osso, L. (2009). Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 19(5): 349-55.

Piccinni, A., Marazziti, D., Catena, M., Domenici, L., Del Debbio, A., Bianchi, C., Mannari, C., Martini, C., Da Pozzo, E. and Schiavi, E., Mariotti, A., Roncaglia, I., Palla, A., Consoli, G., Giovannini, L., Massimetti, G., Dell'Osso, L. (2008). Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders* 105(1): 279 - 283.

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. and Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients *Brain Research Bulletin* 72(4-6): 208-214

- Quartarone, A., Morgante, F., Bagnato, S., Rizzo, V., Sant'Angelo, A., Aiello, E., Reggio, E., Battaglia, F., Messina, C. and Girlanda, P. (2004). Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery. *Neuroreport* 15(8): 1287-1291.
- Rau, A., (2007). Theta Burst Stimulation des präfrontalen Kortex – eine Pilotstudie zur Sicherheit und zu Auswirkungen auf neuropsychologische Parameter bei Gesunden. Diplomarbeit. XVI-XVII.
- Rigonatti, S.P., Boggio, P.S., Myczkowski, M.L., Otta, E., Fiquer, J.T., Ribeiro, R.B., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A. and Fregni, F. (2008). Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 23(1): 74-6.
- Rogalewski, A.B., C., Nitsche, M., Paulus, W. and Knecht, S. (2004). Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. *European Journal of Neuroscience* 20(1): 313-316.
- Rush, S. and Driscoll, D.A. (1968). Current Distribution in the Brain From Surface Electrodes. *Anesth Analg* 47(6): 717-723.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C. and Hen, R. (2003). Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants. *Science* 301(5634): 805-809.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, N., Okada, S. and Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Society of Biological Psychiatry* 54: 70-75.
- Trajkovska, V., Marcussen, A.B., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S. and Knudsen, G.M. (2007). Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Research Bulletin* 73(1-3): 143-149
- Tsankova, N.M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R.L. and Nestler, E.J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience* 9: 519 - 525.
- Ventimiglia, R., Mather, P.E., Jones, B.E. and Lindsay, R.M. (1995). The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro. *Eur J Neurosci.* 7(2): 213-22.
- Yoshimura, R., Mitoma, M., Sugita, A., Hori, H., Okamoto, T., Umene, W., Ueda, N. and Nakamura, J. (2007). Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(5): 1034-7.
- Yukimasa, T., Yoshimura, R., Tamagawa, A., Uozumi, T., Shinkai, K., Ueda, N., Tsuji, S. and Nakamura, J. (2006). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 39(2): 52-9.
- Zago, S., Ferrucci, R., Fregni, F. and Priori, A. (2008). Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex. *Neuroscientist*: 1073858407311101.
- Zanardini, R., Gazzoli, A., Ventriglia, M., Perez, J., Bignotti, S., Rossini, P.M., Gennarelli, M. and Bocchio-Chiavetto, L. (2006). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on

serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. Journal of Affective Disorders 91: 83-86.

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Betreuer Dr. Ulrich Palm und meinem Doktorvater Dr. Frank Padberg für die gute Betreuung und Unterstützung.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meiner Mit-Doktorandin Christina Schiller für die angenehme und produktive Zusammenarbeit bedanken.

Dank auch der gesamten Arbeitsgruppe der transkranielle Hirnstimulation, insbesondere Daniel Keeser für seine Hilfsbereitschaft.

Dank dem Labor von Frau Prof. Dr. Bondy und Frau Silvia de Jong für die Messung des BDNF-Spiegels.

Und nicht zuletzt möchte ich auch den teilnehmenden Patientinnen und Patienten ganz herzlich danken. Trotz der Schwere ihrer Erkrankung waren sie immer sehr freundlich, was ich sehr geschätzt habe. Dankbar denke ich an sie zurück und wünsche ihnen alles Gute für ihren Lebensweg und möglichst wenige weitere Klinikaufenthalte.