

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

**Antidepressive Wirksamkeit der transkraniellen Gleichstromstimulation
(transcranial direct current stimulation, tDCS)
bei Patienten mit therapieresistenter Depression**

—
Eine randomisierte, plazebokontrollierte Pilotstudie



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christina Schiller

aus

Eichstätt

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß
Prof. Dr. Dr. Martin E. Keck

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10.05.2012

Meiner Familie gewidmet

Hinweis:

Die im Text genannten Gebrauchsnamen, Handelsnamen und Warenbezeichnungen sind zum Teil patent- und urheberrechtlich geschützt. Aus dem Fehlen eines besonderen Hinweises bzw. des Zeichens ® darf nicht geschlossen werden, dass kein Schutz besteht. Das Gleiche gilt für die zitierten Arbeiten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 4 -
1.1	Einführung und Zielsetzung	- 4 -
1.2	Depression	- 5 -
1.2.1	Epidemiologie	- 5 -
1.2.2	Ätiologische Aspekte	- 5 -
1.2.3	Diagnostik und Einteilung depressiver Störungen	- 6 -
1.2.4	Standardtherapie der Depression.....	- 9 -
1.2.4.1	Biologische Therapieverfahren	- 9 -
1.2.4.2	Psychotherapie	- 11 -
1.2.5	Neue biologische Ansätze bei Therapieresistenz	- 11 -
1.3	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	- 12 -
1.3.1	Tierexperimentelle Vorbefunde und physiologische Grundlagen	- 12 -
1.3.2	Funktionsweise der tDCS	- 14 -
1.3.3	Positive und negative Aspekte der tDCS	- 17 -
1.3.4	Sicherheit und Nebenwirkungen der tDCS	- 18 -
1.4	Anwendungsgebiete der tDCS in Studien.....	- 19 -
1.4.1	Erforschung des Wirkprinzipes	- 19 -
1.4.2	Einfluss der tDCS auf kognitive Leistungen.....	- 20 -
1.4.3	Therapeutische Anwendungen	- 21 -
1.5	Die Rolle des linken DLPFC in der tDCS-Behandlung depressiver Patienten..	- 23 -
2	Fragestellung	- 24 -
3	Patienten und Methoden	- 25 -
3.1	Studiendesign	- 25 -
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	- 25 -
3.3	Patientenkollektiv	- 27 -
3.4	Voruntersuchungen	- 28 -
3.5	Durchführung der Versuche	- 31 -
3.6	Studienablauf.....	- 32 -
3.7	Beurteilungsinstrumente.....	- 33 -
3.7.1	Selbstratingskalen.....	- 33 -
3.7.2	Fremdratingskalen	- 35 -
3.8	Studienabbruch.....	- 38 -
3.9	Statistische Auswertung	- 38 -

4	Ergebnisse.....	- 40 -
4.1	Patienten.....	- 40 -
4.2	Stimulationsintensität 1 mA.....	- 40 -
4.2.1	HAMD.....	- 40 -
4.2.2	BDI.....	- 42 -
4.2.3	CGI.....	- 42 -
4.2.4	CORE-Gesamtscore.....	- 43 -
4.2.4.1	CORE – fehlende Interaktion.....	- 44 -
4.2.4.2	CORE – Retardierung.....	- 45 -
4.2.4.3	CORE – Agitation.....	- 46 -
4.2.5	PANAS – Positiver Affekt.....	- 47 -
4.2.6	PANAS – Negativer Affekt.....	- 48 -
4.2.7	Korrelationen.....	- 49 -
4.2.7.1	Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Baseline-Variablen....	- 49 -
4.2.7.2	Korrelation HAMD-Veränderung und Voruntersuchungen.....	- 50 -
4.2.7.3	Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Faktoren.....	- 50 -
4.3	Stimulationsintensität 2 mA.....	- 51 -
4.3.1	HAMD.....	- 51 -
4.3.2	BDI.....	- 52 -
4.3.3	CGI.....	- 53 -
4.3.4	CORE – Gesamtscore.....	- 54 -
4.3.4.1	CORE – Fehlende Interaktion.....	- 55 -
4.3.4.2	CORE – Retardierung.....	- 56 -
4.3.4.3	CORE – Agitation.....	- 57 -
4.3.5	PANAS – Positiver Affekt.....	- 58 -
4.3.6	PANAS – Negativer Affekt.....	- 59 -
4.3.7	Korrelationen.....	- 60 -
4.3.7.1	Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Baseline-Variablen....	- 60 -
4.3.7.2	Korrelation HAMD-Veränderung und Voruntersuchungen.....	- 60 -
4.3.7.3	Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Faktoren.....	- 61 -
4.4	Vergleich zwischen 1 und 2 mA.....	- 62 -
4.5	NaCl versus Leitungswasser als Elektrodenlösung.....	- 64 -
4.6	Integrität der Verblindung.....	- 66 -
5	Diskussion.....	- 67 -
5.1	Methodendiskussion.....	- 67 -
5.1.1	Stimulationsparameter.....	- 67 -

5.1.2	Studiendesign	- 70 -
5.1.3	Operationalisierung mittels Fragebögen	- 72 -
5.2	Ergebnisdiskussion.....	- 75 -
5.2.1	1 mA.....	- 75 -
5.2.2	2 mA.....	- 77 -
5.2.3	Responder und Remitter.....	- 77 -
5.2.4	Vergleich zwischen 1 und 2 mA	- 79 -
5.2.5	Ursachen der Ergebnisdiskrepanzen zwischen den Studien	- 79 -
6	Zusammenfassung	- 82 -
7	Literaturverzeichnis	- 84 -
8	Anhang.....	- 93 -
9	Abkürzungsverzeichnis	- 102 -
10	Abbildungsverzeichnis	- 104 -
11	Tabellenverzeichnis	- 105 -
12	Danksagung	- 106 -
13	Lebenslauf.....	- 107 -

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielsetzung

„Eine therapieresistente Depression liegt beim Nichtansprechen auf zwei Behandlungsversuche mit Antidepressiva verschiedener Wirkklassen in jeweils adäquater Dosis und Dauer vor [1]“.

Diese von Thase und Rush 1995 [2] aufgestellte Definition der Therapieresistenz wird üblicherweise in Theorie und Praxis der Psychiatrie verwendet. Eine einheitliche und allgemein akzeptierte Begrifflichkeit diesbezüglich gibt es aber nicht [3].

Der oben genannte Definitionsversuch lässt die wichtige Rolle der Pharmakotherapie bei der Depressionsbehandlung erkennen. Zugleich zeigt er jedoch auch Grenzen auf, die mit einer medikamentösen Behandlung einhergehen. Es gelten etwa 15 bis 30% aller mit Antidepressiva behandelten Patienten als therapieresistent [1].

Wie wichtig alternative Therapieverfahren bei schwer depressiven Patienten sind, zeigt der heutzutage wieder vermehrte Einsatz der in den 1950 und 1960er Jahren in Vergessenheit geratenen Elektrokrampftherapie (EKT) [4]. Trotz starker antidepressiver Wirksamkeit der EKT limitieren die dazu notwendige Narkose und die möglicherweise nach Behandlung auftretenden Gedächtnisstörungen die Einsatzbereitschaft dieser Methode. Zur Erforschung von neuen risiko- und nebenwirkungsärmeren Therapiemöglichkeiten hat sich auf dem Gebiet der Hirnstimulationsverfahren in den vergangenen Jahrzehnten vieles getan. Neben invasiven Behandlungsmethoden wie etwa der Vagusnervstimulation oder der tiefen Hirnstimulation wurde bereits eine nicht-invasive Behandlungsmethode – die transkranielle Magnetstimulation (TMS) – in Studien geprüft. Während bei der TMS über die Induktion eines Magnetfeldes auf Gehirnregionen Einfluss genommen wird, so sind es bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) zwei Elektroden, über die das Gehirn mit Gleichstrom gereizt wird. Die tDCS würde als kostengünstigere und leicht anzuwendende Therapieform einen Fortschritt in der Forschung nicht-invasiver Behandlungskonzepte bedeuten.

Die vorliegende Arbeit soll der Frage nachgehen, inwieweit sich therapieresistente Depressionen mittels tDCS erfolgreich behandeln lassen.

1.2 Depression

1.2.1 Epidemiologie

Schätzungen des Bundesgesundheitsministeriums zufolge sind in der deutschen Bevölkerung derzeit etwa 4 Millionen Menschen von einer Depression betroffen. Etwa 10 Millionen Menschen erleiden bis zum 65. Lebensjahr eine Depression. Dies entspricht einer Punktprävalenz von 3 bis 7% und einem Lebenszeitrisiko, an einer depressiven Episode zu erkranken, von etwa 15 bis 18%. Hinsichtlich des Alters ergeben sich bei der Erstmanifestation einer depressiven Episode zwei Häufigkeitsgipfel, der erste zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr, der zweite zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr. Frauen erkranken doppelt so häufig an einer Depression wie Männer. [5]

1.2.2 Ätiologische Aspekte

Die Entstehungsmechanismen affektiver Störungen und speziell die der Depression sind multifaktoriell bedingt. In den letzten Jahren wird v.a. von integrativen bio-psycho-sozialen Modellen ausgegangen, die sowohl biochemische, psychologische und soziale Aspekte im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Konzeptes vereinigen. Demnach kann das Einwirken äußerer und innerer Stressoren auf Menschen mit einer bereits erhöhten Vulnerabilität zu Depressionen führen. [5, 6]

Genetische Prädisposition

Ein spezielles Depression determinierendes Gen wurde bisher nicht gefunden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird von einer multifaktoriell-genetischen Entstehung ausgegangen. Aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte für depressive Patienten eine genetische Disposition gezeigt werden. Für Angehörige 1. Grades ist das familiäre Lebenszeitrisiko auf 20% erhöht, bei eineiigen Zwillingen wurde eine Konkordanzrate von 50 bis 65% festgestellt. [7]

Biochemisch-neurobiologische Faktoren

Die Monoamin-Mangelhypothese basiert auf einer nachgewiesenen verminderten Konzentration der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin bei depressiven Patienten im Gegensatz zu Gesunden. Unterstützt wurde dieses mittlerweile nicht mehr einzige Erklärungsmodell durch Bekanntwerden des Wirkmechanismus der Antidepressiva.

Letztgenannte erhöhen die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt entweder durch eine Wiederaufnahmehemmung oder durch eine Blockade des Abbaus der Neurotransmitter. Des Weiteren muss von einer Veränderung der Dichte und Empfindlichkeit der Betarezeptoren ausgegangen werden, welche durch Antidepressivagabe vermindert wird. Die Wirksamkeit dieser Medikamente könnte sich u.a. durch ihren Einfluss auf die Genexpression erklären, die durch rezeptor-gekoppelte Signaltransduktionsmechanismen, sog. Second-Messenger-Systeme, vermittelt wird. [6]

Psychosoziale Faktoren

Neben genetischen und biochemischen Faktoren dürfen unterschiedliche psychosoziale Aspekte bei der Depressionsentstehung nicht unberücksichtigt bleiben. Zu den häufigen psychoreaktiven Auslösern zählen u.a. Verlust- und Trauererlebnisse, chronische Unzufriedenheit mit der eigenen Lebenssituation sowie Stress. [6]

Erkenntnisse in der funktionellen Neuroanatomie depressiver Störungen

Bildgebende Verfahren z.B. mittels MRT haben bei depressiven Patienten strukturelle Auffälligkeiten im Sinne von Volumenveränderungen u.a. im Hippocampus, präfrontalen Kortex (PFC) und in der Amygdala gezeigt [8]. Dies wird unterstützt durch hirmorphologische Untersuchungen nach dem Tod der Patienten [9]. Hinsichtlich der Depressionsentstehung geht man deshalb u.a. von einer Dysfunktion limbisch-präfrontaler-striataler Hirnareale aus, welche für emotionales Erleben verantwortlich sind [10].

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) als Teil des PFC wird aufgrund seiner Rolle in der tDCS-Behandlung depressiver Patienten Gegenstand näherer Betrachtung in Kapitel 1.5 sein.

1.2.3 Diagnostik und Einteilung depressiver Störungen

ICD-10

Die depressive Störung wird in der ICD-10 (WHO 2006) bezüglich ihres Schweregrades (leicht, mittelgradig, schwer depressiv), ihres Verlaufes (episodisch versus rezidivierend) und des Vorliegens eines somatischen Syndroms unterteilt. Im Rahmen einer schweren depressiven Verlaufsform unterscheidet man zusätzlich hinsichtlich begleitender psychotischer Symptome.

Damit man von einer depressiven Störung sprechen kann, müssen laut ICD-10 folgende Kriterien erfüllt sein: Über wenigstens zwei Wochen müssen mindestens zwei der

Hauptsymptome und zwei der Zusatzsymptome für die Diagnose einer leichten depressiven Störung vorliegen, für eine mittelgradige mindestens drei der Zusatzsymptome und für eine schwere depressive Störung alle drei Hauptsymptome und mindestens vier der Zusatzsymptome. Ist eine schwere depressive Störung vorhanden, wird allgemein vom gleichzeitigen Vorliegen eines somatischen Syndroms ausgegangen. Bei den beiden anderen Formen muss dies zusätzlich ermittelt werden, wobei diesbezüglich mindestens vier Symptome beim jeweiligen Patienten auftreten müssen. (Abb. 1)

Depressive Episoden können im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung (F31), einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) oder einer einzelnen depressiven Episode (F32) auftreten. [5]

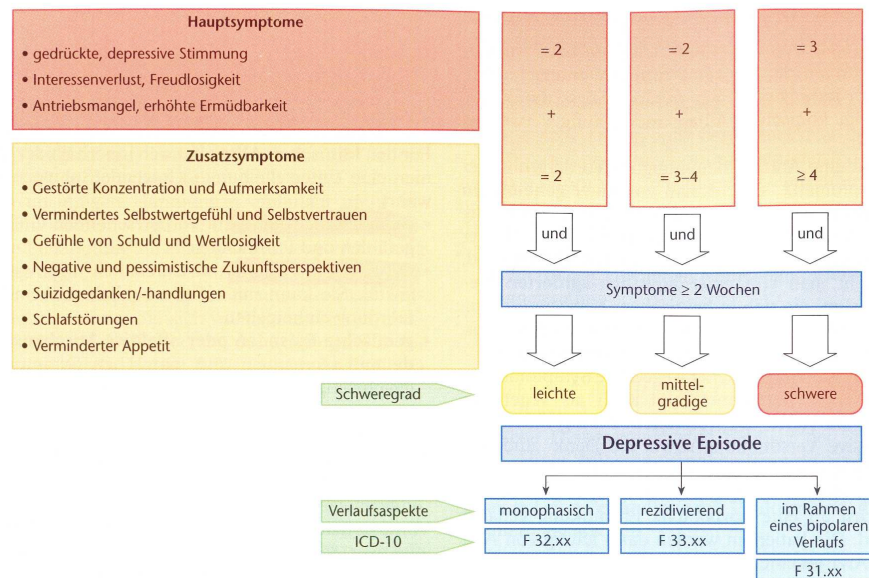


Abb. 1: Diagnosepfad ICD-10 aus [5]

Zu den affektiven Störungen gehören laut ICD-10 folgende Erkrankungen (Abb. 2):

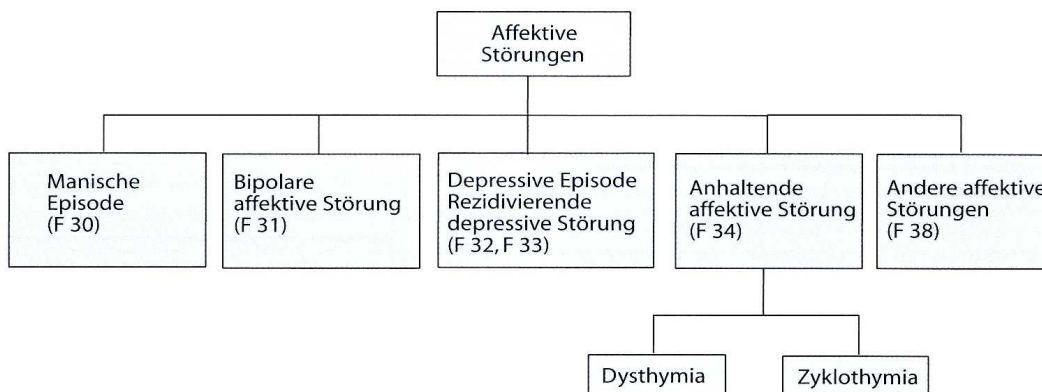


Abb. 2: Übersicht affektiver Störungen nach ICD-10 aus [7]

DSM-IV

Die Major Depression ist im DSM-IV als Achse I-Störung mit 296.XX codiert. Für eine einzelne Episode ist die vierte Ziffer eine 2, für rezidivierende Episoden eine 3. Die fünfte Ziffer bezeichnet die Ausprägung: 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer ohne psychotische Merkmale, 4 = schwer mit psychotischen Merkmalen, 5 = teilremittiert, 6 = vollremittiert, 0 = unspezifisch. Eine exakte Anzahl von depressiven Merkmalen zur Schweregradunterscheidung „mittelschwer“ und „schwer“ ist nicht vorgegeben. [11]

Folgende Kriterien stehen für die Diagnose einer leichten Major Depression (Abb. 3):

Kriterien für eine Episode einer Major Depression

- A. Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eines der Symptome ist entweder (1) Depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude.
Beachte: Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.
1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet (z. B. fühlt sich traurig oder leer) oder von anderen beobachtet (z. B. erscheint den Tränen nahe). (**Beachte:** kann bei Kindern und Jugendlichen auch reizbare Verstimmung sein).
 2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
 3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät; oder Gewichtszunahme (mehr als 5 % des Körpergewichtes in einem Monat); oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen. **Beachte:** Bei Kindern ist das Ausbleiben der zu erwartenden Gewichtszunahme zu berücksichtigen.
 4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.
 5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
 6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.
 7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).
 8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
 9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.
- B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Gemischten Episode (siehe S. 394).
- C. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- D. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hypothyreose) zurück.
- E. Die Symptome können nicht besser durch Einfache Trauer erklärt werden, d. h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.

Abb. 3: Kriterien einer Major Depression nach DSM-IV, modifiziert aus [11]

Affektive Störungen sind in der DSM-IV wie folgt definiert (Abb. 4):

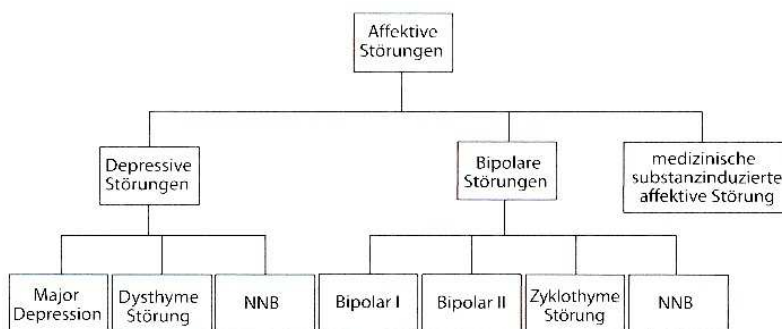


Abb. 4: Definition affektiver Störungen nach DSM-IV aus [7]

1.2.4 Standardtherapie der Depression

In der heutigen Depressionsbehandlung werden im Wesentlichen biologische und psychologische Therapieformen eingesetzt. Unter den biologischen Behandlungsformen nimmt die Therapie mit Antidepressiva den größten Raum ein. Je nach klinischem Bild und vermuteter Krankheitsursache stehen Psychopharmaka und die störungsspezifische Psychotherapie im Vordergrund der antidepressiven Therapie. In der Behandlungsstrategie wird zwischen Akutbehandlung und Langzeittherapie unterschieden; Letztere gliedert sich in Erhaltungstherapie (6–18 Monate) und Rezidivprophylaxe (jahre- bis lebenslang). [7, 11]

1.2.4.1 Biologische Therapieverfahren

Psychopharmaka

Der grundlegende Wirkmechanismus aller Antidepressiva besteht in der Normalisierung der gestörten Neurotransmission. Es lassen sich v.a. drei große Gruppen von Antidepressiva unterscheiden: Trizyklische Antidepressiva (TZA), welche die Wiederaufnahme von Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HAT) aus dem synaptischen Spalt hemmen, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), die die selektive Serotonin-Wiederaufnahme verhindern und Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), welche über eine Desaminierung von Dopamin (DA), Serotonin und Noradrenalin die Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen. Neben den SSRIs finden sich weitere neue selektive Antidepressiva: Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), noradrenerge und spezifische serotonerge Antidepressiva (NaSSA), selektive Serotonin- und Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) sowie Serotonin-Norepinephrin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI). Bei der Auswahl des geeigneten Antidepressivums

spielen folgende Kriterien eine Rolle: früheres Ansprechen auf ein Antidepressivum, Akzeptanz durch den Patienten, Nebenwirkungsprofil der Substanz, klinisches Bild der Depression und Schweregrad der Erkrankung. Einen Überblick über die Einteilung der Antidepressiva mit ihren wichtigen Vertretern gibt Abb. 5.

Die Wirksamkeit der unterschiedlichen Antidepressiva ist durch einige plazebokontrollierte Studien belegt: Die Responderaten liegen im Durchschnitt bei 50–75%, während es unter Plazebo 25–33% sind. Bei leichten Depressionen besteht oft keine Signifikanz des Antidepressivums gegenüber dem Plazebo. [7]

Monoaktive Substanzen			Dual wirksame Substanzen			
MAO-Hemmer	SSRI	SNRI	TZA	NaSSA	SSNRI	SNDRI
– Tranylcypromin – Moclobemid	– Citalopram – Escitalopram – Fluoxetin – Fluvoxamin – Paroxetin – Sertralin	– Reboxetin – Maprotilin	– Amitriptylin – Clomipramin – Imipramin – Doxepin	– Mirtazapin	– Venlafaxin – Duloxetin	– Bupropion
→ Monoaminoxidasehemmung	→ 5-HT-Wiederaufnahmemmung	→ NA-Wiederaufnahmemmung	→ NA- und 5-HT-Wiederaufnahmemmung	→ NA- und spezifische 5-HT-Rezeptorblockade	→ NA- und 5-HT-Wiederaufnahmemmung	→ DA- und NA-Wiederaufnahmemmung

Abb. 5: Übersicht Antidepressiva aus [7]

Chronotherapie

Die *Schlafentzugs-* oder *Wachtherapie* hat mit einer Response von 60% am Morgen nach der durchwachten Nacht die schnellste Ansprechrates aller Therapieverfahren. Von Nachteil ist die kurze Wirkdauer von nur wenigen Tagen.

Die *Lichttherapie* wird v.a. bei saisonal bedingten Depressionen angewandt. Es werden z.B. morgens 10.000 Lux über 30 Minuten appliziert. [12]

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Bei der EKT handelt es sich um die bisher wirksamste antidepressive Behandlungsform. In Kurznarkose erfolgt uni- oder bilateral durch elektrische Stimulation die Auslösung eines generalisierten epileptischen Anfalls. Erforderlich sind sechs bis zwölf Behandlungen in einem zeitlichen Abstand von 48 Stunden. Es gibt Hinweise darauf, dass die ausgelösten Krampfanfälle eine modulierende Wirkung auf Neurotransmittersysteme haben. Die häufigsten vorübergehenden Nebenwirkungen der EKT sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Muskelkater. Während kognitive Störungen wie etwa leichte Gedächtnis- und

Merkfähigkeitsstörungen bei der unilateralen Stimulation reversibel sind, können bei bilateraler Elektrodenplatzierung Gedächtnisverluste bestehen bleiben.

Bei vorher unbehandelten Patienten erreicht die EKT Responseraten von bis zu 90%, bei fehlendem Ansprechen auf mehrere medikamentöse Behandlungsversuche können immer noch Responseraten von 50–75% verzeichnet werden. [5, 6]

1.2.4.2 Psychotherapie

Im Wesentlichen unterscheidet man drei Psychotherapieformen: die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) und psychoanalytische Verfahren. All diese Verfahren können gleichermaßen zur antidepressiven Behandlung eingesetzt werden. Der Eintritt der Wirksamkeit erfolgt jedoch vergleichsweise später als bei der Pharmakotherapie. [5]

1.2.5 Neue biologische Ansätze bei Therapieresistenz

Aufgrund der Therapieresistenz depressiver Störungen wurden neben der EKT weitere Hirnstimulationsverfahren entwickelt, die in Deutschland ihren Einsatz bisher in Studien finden. Zu den invasiven Therapieformen werden die Vagusnervstimulation (VNS), die Tiefenhirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) und die Magnetkonvulsionstherapie (magnetic seizure therapy, MST) gerechnet. Nicht-invasiv erfolgen die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS). Auf die tDCS wird in Kapitel 1.3 näher eingegangen.

Bei der VNS wird der linke N. vagus im Halsbereich durch einen Pulsgenerator mit schwachen Impulsen von 0,25–3,5 mA stimuliert. Der Wirkmechanismus beruht möglicherweise auf einer Modulation von Hirnarealen wie etwa des Frontalhirns, welches bei der Entstehung der Depression eine wesentliche Rolle zu spielen scheint. [1]

Bei der DBS, die ursprünglich zur Behandlung von Bewegungsstörungen wie z.B. der Parkinsonschen Erkrankung entwickelt wurde, werden Elektroden stereotaktisch in Hirnregionen implantiert. Verbunden mit einem Schrittmacher werden bestimmte Areale des Gehirns gezielt gereizt. [1]

Bei der MST wird ähnlich der EKT ein epileptischer Anfall unter Narkose ausgelöst. Im Gegensatz zur EKT wird dies wie bei der konventionellen TMS über ein veränderliches Magnetfeld erreicht. In bisher zur MST durchgeführten Studien ergab sich ein geringeres Risiko für kognitive Nebenwirkungen als unter der EKT-Behandlung. [13]

Bei der TMS wird über eine tangential auf dem Schädel platzierte Spule (4–8 kA) ein gepulstes Magnetfeld senkrecht zur Schädeloberfläche erzeugt. Die Verabreichung von mehreren 1.000 Einzelstimuli mit Frequenzen von 0,1–50 Hz wird als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet. Als hochfrequente rTMS wird eine Magnetstimulation > 1 Hz bezeichnet, bei < 1 Hz spricht man von niederfrequenter rTMS. Bei den meisten Patienten mit therapieresistenter Major Depression wird als Zielregion der linke dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) wiederholt hochfrequent stimuliert. In anderen Studien wird die rTMS niedrigfrequent über dem rechten DLPFC eingesetzt. Eine Behandlung dauert in der Regel 20 bis 30 Minuten und sollte über mindestens vier bis sechs Wochen fünfmal die Woche durchgeführt werden. Über die Wahl der genauen Stimulationsparameter wie z.B. Frequenz, Intensität und Stimulationsdauer entscheidet die jeweilige Fragestellung der Studie.

Tierexperimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass für die antidepressive Wirkung der rTMS offenbar dopaminerge, serotoninmodulierende und glutamaterge Effekte verantwortlich sind. [1]

1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

1.3.1 Tierexperimentelle Vorbefunde und physiologische Grundlagen

Bindman et al. [14] konnten 1964 über dem primären sensorischen Kortex (S1) von freipräparierten Rattengehirnen eine Zunahme neuronaler Spontanaktivität unter anodaler Stimulation feststellen, gegenteiligen Effekt unter kathodaler Stimulation. Bei Applikation von Stromflüssen über fünf bis zehn Minuten kam es zu einem Andauern der erzeugten Effekte von mindestens einer Stunde bis zu fünf Stunden (Abb. 6).

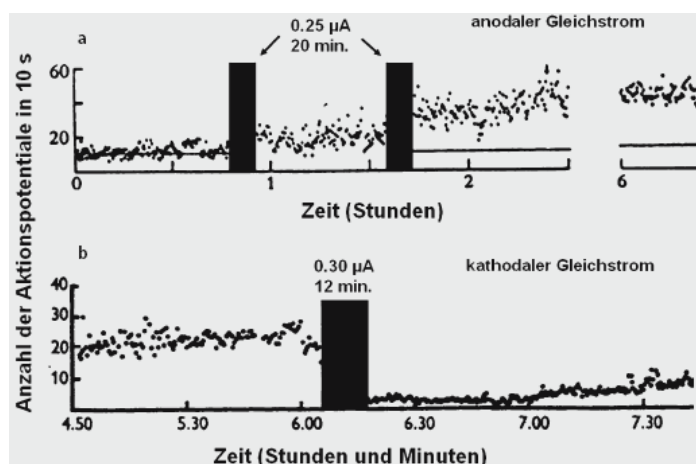


Abb. 6: Anodale (a) und kathodale (b) Gleichstromstimulation des S1 der Ratte aus [13]

1965 entdeckten Purpura und McMurtry [15] wie auch schon 1962 Creutzfeldt und Mitarbeiter [16] die Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials als grundlegenden Wirkmechanismus der Gleichstromstimulation. Bei den Summenpotentialableitungen unter anodaler Stimulation zeigte sich an den Somata von Pyramidenbahnneu-

ronen und an nicht pyramidalen Neuronen von Katzensgehirnen eine unterschwellige Depolarisierung, während bei kathodaler Stimulation eine Hyperpolarisierung nachgewiesen wurde. Diese Potentialverschiebungen änderten sich jedoch hinsichtlich ihrer Richtung und ihrem Auftreten nicht nur durch unterschiedliche Verwendung der Elektrodenpolarität. Auch die angewandten Stromstärken, die Ableitung aus unterschiedlichen kortikalen Schichten und die räumliche Orientierung der Neuronen spielten dabei eine Rolle.

Bikson et al. [17] wiesen 2004 *in vitro* an Hippocampuskulturen von Ratten nach, dass eine punktförmige Stimulation (< 40 mV pro mm) parallel zur somatodendritischen Achse die Erregungsschwelle der Neuronen vom Neuronensoma, dem Ort der Depolarisationsentstehung, zu den Dendriten hin verlagerte. Ein elektrisches Feld senkrecht zur apikaldendritischen Achse hingegen zeigte keine Veränderung. Weiterhin konnten großflächige Stimulationen (> 80 mV pro mm) epileptiforme Entladungen auslösen und eine langanhaltende (> 1 s) Veränderung der neuronalen Erregbarkeit bewirken, ähnlich den Ergebnissen von Bindman. Diese langfristigen Modifikationen der Erregbarkeit nach anodaler Stimulation sind möglicherweise auf biochemischer Ebene begründet und als Ausdruck von einer Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) ähnlicher Vorgänge zu verstehen. Hinweise dafür konnten u.a. Hattori et al. 1990 [18] und Moriwaki et al. 1991 [19] finden. In ihren Studien führte langandauernde schwache Gleichstromstimulation zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels und zu einer noradrenalinvermittelten Zunahme des intrazellulären cAMP-Spiegels, beides charakteristisch für LTP. Da in Studien eine medikamentöse Blockade der NMDA-Rezeptoren die Nacheffekte einer anodalen und kathodalen Stimulation unterdrücken konnte [12, 20], geht man mittlerweile auch von einer Beteiligung der NMDA-Rezeptoren an der Entstehung synaptischer Plastizität analog zur LTP durch tDCS aus. Obwohl bislang tierexperimentelle Erkenntnisse fehlen, werden für die anhaltende Verminderung kortikaler Spontanaktivität bzw. Erregbarkeit durch andauernde kathodale Stimulation ähnliche Mechanismen einer Langzeitdepression (long-term depression, LTD) angenommen [13].

Im EEG konnte Pfurtscheller 1970 unter anodaler tDCS des Hirnstamms eine erhöhte beta- und verminderte alpha- und theta-Aktivität beobachten sowie gegensätzliche Effekte unter anodaler Stimulation [21]. Ardolino et al. zeigten nach kathodaler Stimulation des Motorkortex eine Erhöhung des delta- und theta-Bandes [22]. Unterstützt werden diese Beobachtungen von Keeser et al. [23], die eine signifikante Reduktion der linken frontalen delta-Aktivität im subgenualen Kortex nach anodaler tDCS des DLPFC gegenüber Placebo feststellen konnten (Abb. 7).

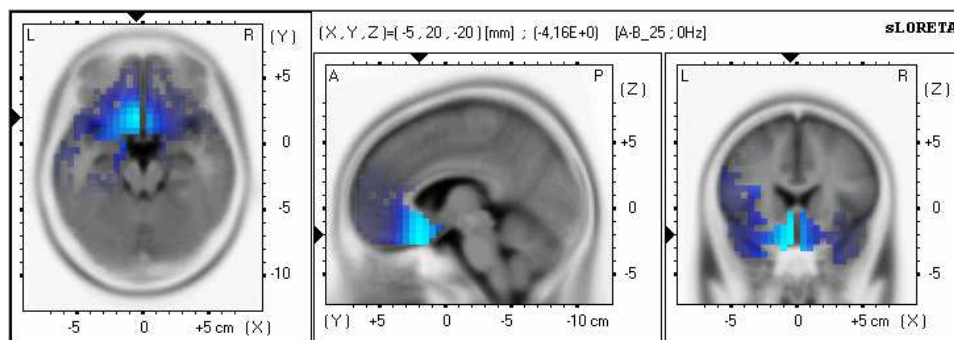


Abb. 7: Effekt der Verum- versus Plazebo-tDCS mittels sLORETA aus [23]

1.3.2 Funktionsweise der tDCS

Bei der tDCS wird über zwei Elektroden, welche auf der Kopfoberfläche befestigt sind, ein schwacher Gleichstrom appliziert. Erzeugt wird dieser Stromfluss durch eine Gleichspannungsquelle (z.B. eine Batterie), wobei die Elektronen ohne Richtungsänderung von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode fließen. Unter anodaler Stimulation versteht man die Platzierung der Anode als Aktivelektrode über der gewünschten Zielregion des Gehirns, während die Kathode als Referenzelektrode über der Referenzregion ihren Platz findet; umgekehrte Verhältnisse entsprechen der kathodalen Stimulation.

Es werden bevorzugt plattenförmige Elektroden aus leitendem Gummi eingesetzt. Auch metallische Plättchenelektroden können verwendet werden, welche jedoch leichter polarisieren [13]. Mit NaCl befeuchtete Schwämmchen oder Elektrodencreme stellen den Kontakt zur Kopfhaut her und halten den Hautwiderstand so gering wie möglich.

Im Gegensatz zu den tierexperimentellen Arbeiten erfolgt die Gleichstromstimulation beim Menschen nicht-invasiv. Da die Elektroden nicht direkt auf dem Kortex aufliegen, sondern auf der Kopfhaut, muss der Stromfluss neben der Haut auch den Schädelknochen und die Dura durchdringen. Es kommt somit zu einer 50-prozentigen Abschwächung der transkranial verabreichten Stromdichte [24].

Eine Erhöhung der kortikalen Aktivierung in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nach anodaler tDCS und eine Verminderung nach kathodaler tDCS sprechen für einen kortikalen Ursprung von Erregbarkeitsveränderungen [25].

Zu betonen ist, dass die tDCS im Gegensatz zur TMS keine Aktionspotentiale auslösen kann [13]. Durch Veränderung des Ruhemembranpotentials wirkt die tDCS neuromodulierend [26] und dadurch steigt indirekt die Häufigkeit spontaner Aktionspotentiale [13].

Für die tDCS sind vier Stimulationsparameter von Bedeutung: Ort, Polarität, Dauer und Intensität der Stimulation [27].

Ort der Stimulation

In den bisherigen Studien fand die tDCS u.a. über folgenden Gehirnregionen Anwendung: Motorkortex, somatosensorischer, visueller und dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC).

Die Stimulation des Motorkortex spielte in zahlreichen Studien eine wesentliche Rolle. So lassen sich z.B. über dem repräsentierenden Kortexareal des rechten M. abductor digiti minimi mit Hilfe der TMS motorisch evozierte Potentiale (MEP) dieses Muskels auslösen. Die MEP-Amplituden werden vor und nach der Gleichstromstimulation des gleichen Kortexareals anhand eines Oberflächen-EMGs gemessen. Da MEP-Amplituden Gradmesser der kortikalen Erregbarkeit sind, können sie der Quantifizierung der tDCS dienen. [13]

Die Effektivität der tDCS zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der jeweils gewählten Elektrodenpositionierung: V.a. die Anordnung Motorkortex/ kontralaterale Stirn ergaben signifikante Veränderungen in der Erregbarkeit [27].

In Studien mit depressiven Patienten wird überwiegend der DLPCF als Stimulationsort verwendet, da eine Aktivitätsverminderung dieses Gehirnareals in Zusammenhang mit der Entstehung einer Depression gebracht wird [28, 29]. Auch hier hat sich bislang der kontralaterale supraorbitale Kortex als Referenzposition durchgesetzt.

Einen Überblick über den bisherigen Einsatz der tDCS in Studien gibt Kapitel 1.4.

Polarität der Stimulation

Je nachdem, ob die gewünschte Zielregion des Gehirns angeregt oder inhibiert werden soll, wird die entsprechende Polarität gewählt. Durch anodale Stimulation erfolgt eine Erregbarkeits-erhöhung, durch kathodale Stimulation eine Erregbarkeitsverminderung (Abb. 8), [27].

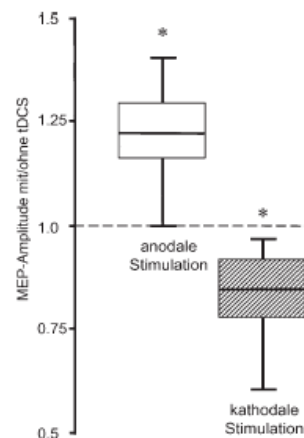


Abb. 8: Erregbarkeitsveränderungen - abhängig von der Stimulationsart aus [27]

Dauer der Stimulation

Um eine Erregbarkeitserhöhung von initial 40% zu erreichen, muss mindestens 5 Minuten mit

1 mA anodal stimuliert werden. Eine kathodale Stimulation (1 mA, 5 Minuten) erzeugt eine Erregbarkeitsverminderung um 30% (Abb. 9), [27]. Zur Erzeugung von Nacheffekten muss mindestens 5 Minuten mit 0,6 mA (Abb. 10) bzw. 3 Minuten mit 1 mA (Abb. 11) stimuliert werden [27], ab 13 Minuten zeigten sich Nacheffekte bis 90 Minuten nach Beendigung der Stimulation (Abb. 12), [30]. Dies deckt sich mit den Forschungsergebnissen von Bindman, die bereits in den 60er Jahren belegen konnten,

dass bei einer Stimulationsdauer von weniger als 5 Minuten die Auswirkungen der DC-Stimulation das Stimulationsende nicht überdauern [14].

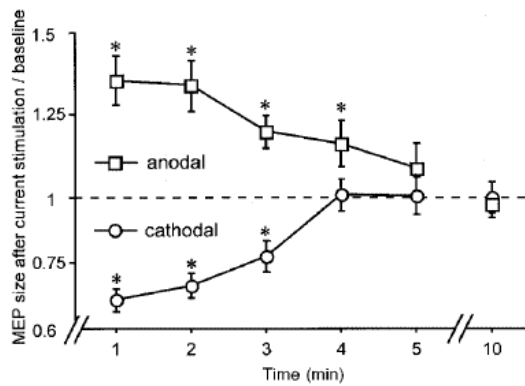


Abb. 9: Erregbarkeitsveränderungen - abhängig von Stimulationsdauer/ -art aus [27]

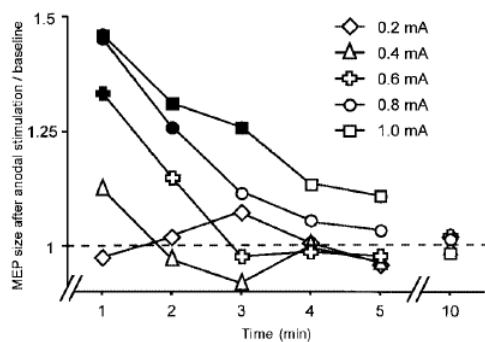


Abb. 10: Nacheffekte - abhängig von Stimulationsintensität/ -dauer aus [27]

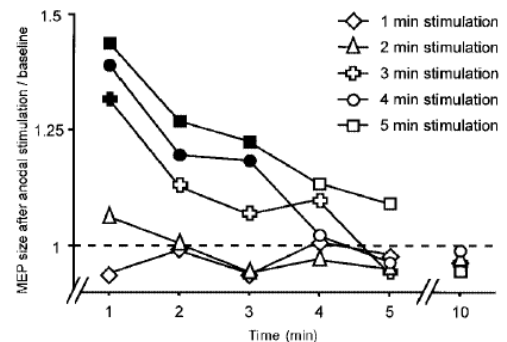


Abb. 11: Nacheffekte - abhängig von Stimulationsintensität/ -dauer aus [27]

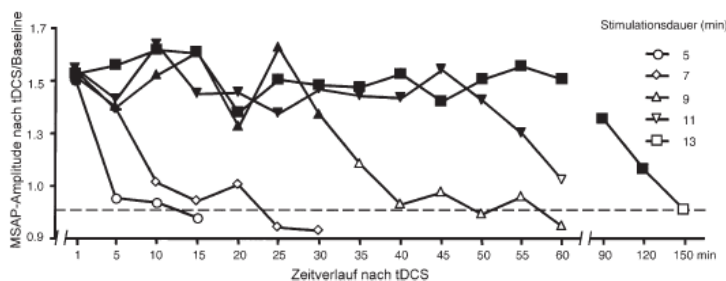


Abb. 12: Nacheffekte - abhängig von Stimulationsintensität/ -dauer aus [30]

Intensität der Stimulation

Gegenwärtig werden in Studien Elektrodengrößen von 25–35 cm² und Stromstärken von 1–2 mA verwendet, woraus sich Stromdichten (Stromstärke/Elektrodenfläche) zwischen 0,03 und 0,08 mA/cm² ergeben [13]. Die Stromdichte bestimmt zum einen, wie stark das Ruhemembranpotential durch die tDCS verändert wird [27]; zum anderen begrenzt sie die Stärke des durch die Stimulationselektrode erzeugten elektrischen Feldes in der entsprechenden Kortextiefe. Somit können mit einer größeren Stromdichte tiefer gelegene Hirnareale erreicht werden. [16]

Nach Nitsche et al. [31] sind neben der Stromdichte drei weitere determinierende Faktoren zu nennen:

Gesamtladung (Stimulationsstärke/Elektrodengröße x Stimulationsdauer)

Ladung pro Phase (Stromstärke x Dauer eines Einzelimpulses) und

Ladungsdichte (Stromstärke/Elektrodengröße x Dauer eines Einzelimpulses).

Wichtig ist außerdem die Stromflussrichtung in Bezug zur Ausrichtung des Neurons. Ein Stromfluss in Längsrichtung eines Neurons ist am effektivsten, quer zur Längsachse hingegen weniger wirksam [13].

1.3.3 Positive und negative Aspekte der tDCS

Positive Aspekte

Im Gegensatz zur TMS ist die tDCS kostengünstiger und prinzipiell sogar vom Patienten selbst anwendbar. Da die tDCS örtlich ungebunden ist, kann sich der Patient während der Behandlung frei bewegen, was besonders bei agitierten depressiven Patienten einen Vorteil darstellt.

Des Weiteren besteht bei der tDCS die Möglichkeit zur effektiven Plazebokontrolle. Dies erscheint aus wissenschaftlichen Gründen zwingend notwendig, da bis zu 30% der depressiven Patienten auf eine Plazebobehandlung ansprechen. Anhand eines Plazebostimulators, welcher nur 15 Sekunden zu Beginn und am Ende der Behandlungseinheit Strom führt, können der Verumbehandlung entsprechende Hautsensationen vorgetäuscht werden. Im Rahmen einer tDCS-Studie mit Schlaganfall-Patienten unter Gandiga et al. konnten weder Probanden noch Patienten Plazebo von Verum unterscheiden [32]. Auch Poreisz et al. zeigten ähnliche Ergebnisse, wonach nur ca. 17% der Probanden den Unterschied bemerkten [33].

Bei der TMS gestaltet sich aufgrund der gleichzeitig bei der Stimulation auftretenden akustischen und somatosensorischen Effekte eine Plazebostimulation wesentlich schwieriger.

Negative Aspekte

Hinsichtlich ihrer zeitlichen und räumlichen Auflösung ist die tDCS der TMS unterlegen, da die tDCS relative lange Post-Stimulationseffekte besitzt und nicht-fokal wirkt [13]. Zudem sind die maximalen Grenzen einer sicheren Stimulation außerhalb der unten aufgeführten Sicherheitsparameter nicht erfasst. Zu beachten ist, dass eine Referenzelektrode am Schädel ebenso funktionell effektiv sein kann und möglicherweise Gehirnareale moduliert. Es besteht somit bei der tDCS immer eine bipolare Stimulation [26].

1.3.4 Sicherheit und Nebenwirkungen der tDCS

Mehrere Studien zur Erfassung der Nebenwirkungen sprechen für eine Sicherheit bei der Anwendung dieses Verfahrens. Werden die Richtlinien bezüglich Kontraindikationen und Stimulationsparameter beachtet, ist die tDCS eine verträgliche und nebenwirkungsarme Methode [34-36].

Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen Hirnschädigung durch tDCS

Nitsche et al. konnten bei zehn gesunden Probanden nach jeweils 30- bzw. 60-minütiger tDCS in der Magnetresonanztomographie (MRT) weder Ödeme noch Veränderungen des Hirngewebes oder der Blut-Hirnschranke feststellen [34]. Wurden Stromdichten von $0,029 \text{ mA/cm}^2$ und Zeiteinheiten von 13 Minuten eingehalten, zeigten auch die kontrastverstärkte MRT sowie das EEG keine pathologischen Auffälligkeiten [35]. Kognitive Einschränkungen konnten ebenso ausgeschlossen werden wie die Erhöhung eines neuronalen Destruktionsmarkers, der sog. neuronenspezifischen Enolase (NSE) [35].

Werden Stromdichten unter 25 mA/cm^2 verwendet, besteht laut McCreery keine Gefahr der Hirnschädigung [36]. Die Schwelle für erregungsbedingte Schädigungen wird nicht erreicht, da sich Änderungen der Erregung in physiologischen Grenzen bewegen [14, 26]. Lediglich im Bereich von Fissuren und Foramina sollte die tDCS vermieden werden, da es dort zu vergrößerten Feldstärken kommen könnte [24, 37].

Auch die Induktion eines epileptischen Krampfanfalls – hervorgerufen durch die Modulation spontaner neuronaler Aktivität während der tDCS – konnte bei Einhalten der von Nitsche und Paulus eingesetzten Stimulationsbedingungen nicht beobachtet werden. Für die Auslösung eines Krampfanfalls werden wahrscheinlich höhere Ladungen benötigt. [27]

Nebenwirkungen der tDCS

Die häufigste Nebenwirkung während der tDC-Stimulation war in einer Studie von Poreisz und Mitarbeiter [33] mit 70,6% ein leichtes Kribbeln unter den Elektroden, gefolgt von leichter Müdigkeit (35,3%) sowie leichtem Jucken (30,4%), Brennen (21,6%) und Schmerz (15,7%) unter den Elektroden. In 10,8% der Fälle wurde über Lichtblitze berichtet, die beim An- und Ausschalten des Stimulators von den Studienteilnehmern gesehen wurden. Ähnliche visuelle Empfindungen beschreiben auch andere Autoren [20, 38]. Erklären lässt sich dieses Phänomen möglicherweise durch eine begleitende retinale Stimulation. Die Fade-in- und -out-Phase des Stimulators vermindert diesen Nebeneffekt [33]. Nach der tDCS wurde über Kopfschmerz (11,8%), Übelkeit (2,9%) und Schlaflosigkeit (0,98%) geklagt. Bei der nach tDCS häufig gesehenen Hautrötung unter den Elektroden handelt es sich primär nicht um eine Hautschädigung, sondern am ehesten um eine durch die Erregung von Gefäßnerven induzierte Vasodilatation [26], wobei systematische Untersuchungen dazu fehlen.

1.4 Anwendungsgebiete der tDCS in Studien

Im Folgenden wird nicht auf alle bisher im Rahmen der tDCS durchgeführten Studien eingegangen. Viele Arbeiten dienten v.a. dazu, das Wirkprinzip der tDCS zu erforschen. Dabei wurden überwiegend der Motorkortex und der visuelle Kortex stimuliert. Da viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen ihren Ursprung in einer gestörten kortikalen Erregung haben, könnte die tDCS dort als Therapeutikum eingesetzt werden und ist deshalb ebenfalls Gegenstand zahlreicher Studien.

1.4.1 Erforschung des Wirkprinzipes

Motorkortex

Quartarone et al. [39] konnten nachweisen, dass motor imagery, d.h. die reine Vorstellung einer Bewegung, kortikale Übererregbarkeit erzeugt und durch kathodale Stimulation des primären Motorkortex reduziert wird. Für Patienten mit erhöhter kortikaler Erregbarkeit wie etwa bei Dystonie könnte dies einen Therapieansatz darstellen. Die Veränderung der neuronalen Aktivität unter tDCS wurde anhand einer anderen Studie untersucht. In der PET zeigte sich unter anodaler Stimulation über M1 eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses, unter kathodaler Stimulation nahm dieser ab [38].

Visueller Kortex

Unter anodaler Stimulation des visuellen Kortex konnten Antal et al. [40] eine Erhöhung der N70-Amplitude eines visuell evozierten Potentials (VEP) nachweisen. Unter kathodaler Stimulation zeigte sich eine Erniedrigung der Amplitude. In einer anderen Studie konnten Antal et al. nach anodaler Stimulation des occipitalen Kortex ein Absenken der Schwelle für das Auslösen TMS-induzierter Phosphene mit einem gegenteiligen Effekt nach kathodaler Stimulation nachweisen [41].

1.4.2 Einfluss der tDCS auf kognitive Leistungen

Für das Arbeitsgedächtnis eines Menschen werden v.a. Regionen des präfrontalen Kortex verantwortlich gemacht [42]. Da Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen auch eine wichtige Rolle bei psychiatrischen Erkrankungen spielen, erscheint eine Untersuchung der Wirkung der tDCS auf diese Areale sinnvoll.

Kincses et al. konnten [43] unter anodaler Stimulation mit 1 mA über zehn Minuten des linken präfrontalen Kortex (EEG-Position Fp3) bei gesunden Probanden Leistungsverbesserungen im impliziten Lernen feststellen. Ebenfalls unter zehnminütiger tDCS mit 1 mA aber mit dem DLPFC (EEG-Punkt F3) als Stimulationsort erzielten Fregni et al. [44] bei Durchführung einer 3-back-Aufgabe eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden. Hingegen ergaben sich nach kathodaler und Placebostimulation keine Veränderungen. Unter Fregni Paradigma konnten Boggio et al. [45] auch bei Parkinson-Patienten nach anodaler tDCS des DLPFC eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung feststellen, jedoch erst ab einer Stimulationsintensität von 2 mA und einer Dauer von 20 Minuten. Eine Placebobehandlung war wirkungslos.

Patienten mit einer Major Depression zeigten in einer Studie von Fregni et al. [46] ebenfalls eine Steigerung der Leistungsfähigkeit ihres Arbeitsgedächtnisses. Mittels einer aufwändigeren Testbatterie wurden nach fünftägiger anodaler tDCS des DLPFC über jeweils 20 Minuten mit 1 mA signifikante Verbesserungen gezeigt, nicht aber unter Placebostimulation. Eine Korrelation mit der Stimmung des Patienten konnte nicht gefunden werden. In einem Go-No-Go-Test wiesen depressive Patienten aus der Verumgruppe – mit anodaler 1mA-Stimulation über 10 Werktage von je 20 Minuten – eine signifikante Verbesserung der Testleistung gegenüber der Placebogruppe auf. In dieser Studie nach Boggio et al. [47] mit dem DLPFC als Stimulationsort konnte keine Korrelation mit Stimmungsveränderungen beobachtet werden.

1.4.3 Therapeutische Anwendungen

Schlaganfall

Die anodale tDC-Stimulation über dem entsprechenden Handareal des Motorkortex (1 mA/20 Minuten) konnte bei Patienten mit zuvor erlittenem Schlaganfall und daraus resultierender Handlähmung eine Verbesserung der Handmotorik bewirken [48].

Epilepsie

Therapieresistente Epilepsiepatienten zeigten in einer Studie von Fregni et al. [49] nach kathodaler Stimulation (1mA/20Minuten) über dem epileptogenen Fokus eine signifikante Verminderung der epileptiformen Entladungen um 64,3% in der Verumgruppe und um 5,8% in der Placebogruppe.

Schmerz

Patienten mit zentralen Schmerzsyndromen nach Rückenmarksverletzungen erhielten über fünf Tage für jeweils 20 Minuten eine anodale Stimulation des motorischen Kortex mit 2 mA. Fregni et al. konnten eine signifikante Schmerzreduktion der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe messen [50]. Mit dem gleichen Stimulationsprotokoll konnten Fregni et al. ebenso Schmerzen bei Fibromyalgie-Patienten verringern [51].

Tinnitus

Wurden Tinnitus-Patienten sechsmal über dem linken temporoparietalen Areal mit 1 mA für jeweils 3 Minuten und anschließender 6-minütiger Pause anodal stimuliert, verringerte sich die Tinnitussymptomatik signifikant [52].

Depressionen

Einen Überblick über bisher zu diesem Thema verfasste Studien verschafft Übersicht 1 (siehe Anhang).

Die in älteren Arbeiten verwendeten Stimulationsparameter unterscheiden sich wesentlich von denen aktueller Untersuchungen und variieren von Studie zu Studie stark. So wurden in den 60er und 70er Jahren bei depressiven Patienten Stromstärken zwischen 20 und 500 μ A über einen Zeitraum von bis zu acht Stunden pro Tag eingesetzt. Es wurde meist frontal bilateral mit zwei Anoden stimuliert. Die Referenzelektrode fand ihre Platzierung überwiegend am rechten Knie und zudem wurden deutlich kleinere Größen der Stimulationselektroden (0,5–1 cm²) verwendet. Da neben den Stimulationsparametern auch

die Patientenauswahl sehr heterogen war, verwundern die zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse der Studien nicht. Anfang des 21. Jahrhunderts wurde die tDCS reevaluiert und die verwendeten Parameter optimiert: Anstatt der umstrittenen bifrontalen Stimulation wurden die Patienten nun unilateral über dem DLPFC stimuliert und zwar mit Intensitäten von 1 bis 2 mA bei Elektrodenflächen zwischen 32 und 35 cm². Die Behandlungseinheit dauerte jeweils 20 Minuten. In einer ersten Studie untersuchten Fregni et al. neben kognitiven Effekten auch Stimmungsveränderungen bei Patienten mit einer Major Depression nach fünftägiger 1 mA-tDCS über jeweils 20 Minuten. Es zeigten sich sowohl signifikante Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses als auch der Stimmung gegenüber einer Plazebobehandlung. Eine Korrelation zwischen den beiden Parametern konnte nicht nachgewiesen werden [53]. Eine Folgestudie mit identischen Stimulationsparametern bestätigte diese Ergebnisse [46]. Boggio et al. konnten unter 2 mA nach zehntägiger tDCS ebenfalls signifikante Stimmungsverbesserungen gegenüber Plazebo nachweisen, welche zudem 30 Tage anhielten [54]. Eine schnellere antidepressive Wirkung der tDCS gegenüber dem SSRI Fluoxetin zeigten Rigonatti et al. (2 mA/10 Tage), nach sechs Wochen konnten ähnliche Effekte für beide Behandlungen beobachtet werden [55]. Bisher wurden nur Patienten mit leicht bis mäßig depressiver Störung und jeweils unmediziert stimuliert. Ferruci et al. [56] behandelten erstmals therapieresistente und medizierte depressive Patienten, bei Loo et al. [57] waren ein Teil der Patienten therapieresistent. Ferruci et al. [56] änderten zudem die Stimulationsintervalle; so wurden Patienten in dieser Studie über fünf Tage hinweg morgens und nachmittags mit 2 mA stimuliert. Ohne Plazebogruppe zeigten sich hier signifikante Verbesserungen der Stimmung über fünf Tage und vier Wochen nach Stimulationsende. Loo et al. [57] verwendeten größere Stimulationsintervalle, nämlich Montag, Mittwoch und Freitag und stimulierten mit der Intensität von 1 mA. Signifikante Verbesserungen bezüglich des Gesamteffektes über der Zeit zeigten sich nach 10 Tagen Stimulation, eine Aussage gegenüber Plazebo war nicht möglich. Eine fünftägige Stimulation zeigte zwischen Verum und Plazebo keinen signifikanten Unterschied.

1.5 Die Rolle des linken DLPFC in der tDCS-Behandlung depressiver Patienten

Als Teil des PFC ist der DLPFC im Frontallappen des menschlichen Gehirns gelegen und damit an integrativen kognitiven und emotionalen Prozessen des PFC beteiligt (siehe 1.2.2). In der phylogenetischen Entwicklung der Säugetiere erreicht der PFC die größte Ausdehnung im Gehirn des Menschen, ist dort im Vergleich zu anderen Gehirnarealen disproportional groß und stellt eine spätmaturierende Hirnstruktur dar, deren Entwicklung erst nach der Pubertät abgeschlossen ist [58]. Der PFC besitzt neben den lateralen Anteilen auch mediale. Beide werden wiederum unterteilt in dorsale, ventrale und orbitale Strukturen (s. Abb. 13), [59].

Verschiedene Beobachtungen haben dazu geführt, den linken DLPFC als Stimulationsort der

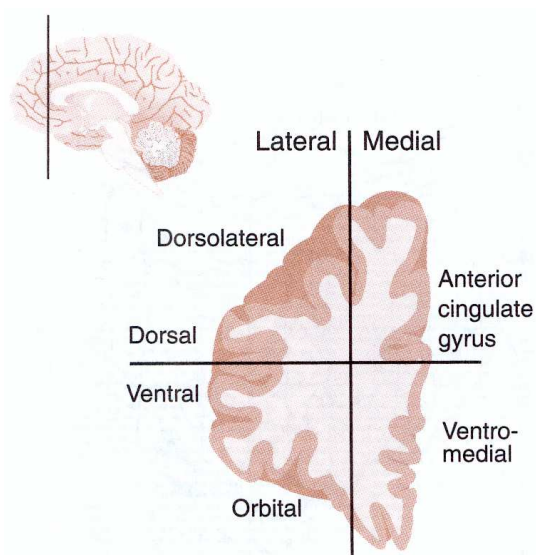


Abb. 13: Hirnschnitt durch den präfrontalen Kortex aus [59]

tDCS bei depressiven Patienten zu verwenden.

Zum einen zeigten Glucose-PET-Untersuchungen in der depressiven Episode von Patienten einen Hypometabolismus des linksseitigen DLPFC, welcher sich unter antidepressiver medikamentöser Therapie besserte [28, 29]. Die Beteiligung des DLPFC an der Depressionsentstehung konnten auch Befunde zur therapeutischen Wirksamkeit der TMS nach einer linksseitigen DLPFC-Stimulation bestätigen [60]. Ein weiterer Grund für die Wahl des DLPFC liegt in der Beobachtung von depressionsassoziierten Symptomen nach Läsionen dieser Hirnregion. In

neuropsychologischen Untersuchungen zeigten Patienten neben Antriebs-, Aufmerksamkeits- und Planungsstörungen auch einen Verlust an Motivation und Interesse [8].

Zu erwähnen bleibt, dass die Entstehung einer Depression offensichtlich nicht an die Veränderung einer einzigen Hirnstruktur gebunden ist. Vielmehr zeichnet sich das Zusammenwirken eines komplexen Netzwerkes neuronaler Strukturen ab, bei welchen u.a. paralimbische Areale wie z.B. das vordere Cingulum oder die Insel beteiligt sind [61]. Da diese jedoch für Hirnstimulationsverfahren anatomisch nicht direkt zugänglich sind, sondern nur transsynaptisch, versteht sich der DLPFC als Vorzugslokalisation für TMS und tDCS.

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effekte der tDCS – angewendet bei therapieresistenten depressiven Patienten – auf die Veränderung der depressiven Symptomatik qualitativ zu untersuchen. Zur Beurteilung des klinischen Verlaufes wurden sowohl Selbst- als auch Fremdratings verwendet.

Die Kernfrage dieser Arbeit lautet:

Gibt es eine antidepressive Wirksamkeit der Verum-tDCS gegenüber Plazebostimulation?

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Gibt es einen antidepressiven Effekt der tDCS unter anodaler Stimulation mit 1 mA bzw. 2 mA im Vergleich zur Plazebostimulation?
- Gibt es einen antidepressiven Effekt der tDCS zwischen Baseline und nach einer Woche bzw. nach zwei Wochen Verumbehandlung mit 1 mA bzw. 2 mA?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der HAMD-Veränderung und den einzelnen klinischen Tests, den Voruntersuchungen sowie den klinischen Faktoren der Patienten unter einer Behandlung mit 1 mA bzw. 2 mA und Plazebo?
- Besteht ein Unterschied zwischen einer zweiwöchigen anodalen 1 mA-Stimulation und einer zweiwöchigen anodalen 2 mA-Stimulation?
- Erkennt der Patient bzw. die Patientin den Unterschied zwischen einer Verum- und Plazebostimulation?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine doppelverblindete, randomisierte und plazebokontrollierte Pilotstudie in einem Cross-over-Design. Es werden dabei zwei verschiedene Stimulationsbedingungen miteinander verglichen: Verumstimulation gegen Plazebostimulation. Die Randomisierung erfolgt in zwei Behandlungsgruppen, wobei sich jeder Patient in abwechselnder und umgekehrter Reihenfolge (Cross-Over) beiden Stimulationsverfahren unterzieht:

Gruppe A: Die Patienten erhalten zunächst über zwei Wochen eine Verumstimulation, anschließend über zwei Wochen eine Plazebostimulation.

Gruppe B: Die Patienten erhalten zuerst über zwei Wochen eine Plazebostimulation, danach eine Verumstimulation.

Die Stimulation findet an fünf Tagen pro Woche statt. Weder der Patient noch der behandelnde Arzt bzw. tDCS-Behandler sind über die jeweilige Behandlungsabfolge und -art informiert (Doppelverblindung).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Als Voraussetzung für den Einschluss in die Studie galt die Diagnose einer mindestens mittelgradigen depressiven Störung bzw. einer depressiven Episode nach den Diagnosekriterien des DSM-IV. Dabei wurden Männer wie Frauen im Alter von 18 bis 75 Jahren ausgewählt, die in der Hamilton Depression Scale (HAMD-24) einen Score von mindestens 18 Punkten erreicht hatten. Der Score durfte sich nur um 25% innerhalb einer Woche vor Studienbeginn verbessern (Baseline-Stabilität). Als weiteres wichtiges Kriterium galt die Therapieresistenz, die sich in der Anzahl der erreichten Punkte in der Antidepressant Treatment History Form (ATHF) niederschlug. Eingeschlossen wurden außerdem nur Patienten, welche für drei Wochen eine stabile und unveränderte antidepressive

Medikamenteneinnahme vorweisen konnten, einschließlich Lithium, Neuroleptika und Antikonvulsiva, die auch während der Studie beibehalten wurde. Eine Bedarfs- oder Zusatzmedikation aus Benzodiazepinen durfte die Höchstgrenze von 1,5 mg Lorazepam oder die Äquivalenzdosis anderer Substanzen nicht überschreiten, um medikamentöse Zusatzeffekte möglichst gering zu halten. Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon zur Behandlung von Schlafstörungen waren zugelassen. Eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie und das Verständnis für die ausgehändigte Patienteninformation waren von Seiten des Patienten ebenso unabdingbar wie die Möglichkeit, die Termine einzuhalten.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer zusätzlichen schweren psychiatrischen Erkrankung, ausgenommen der erwähnten affektiven Erkrankungen. Bei akut bestehender Suizidalität und bei Vorliegen einer Geschäftsunfähigkeit bzw. gesetzlichen Betreuung des Patienten war eine Teilnahme ebenso nicht möglich. Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch zum Zeitpunkt der Studie führte gleichermaßen wie das Bestehen einer Schwangerschaft oder einer Demenz nach den DSM-IV-/ ICD-10-Kriterien zum Ausschluss aus dem Patientenkollektiv. Mit der Anamnese des Patienten wurden sowohl vorangegangene als auch aktuelle Erkrankungen eruiert wie schwere Schädel-Hirn-Traumata, zerebrovaskuläre und schwere neurologische oder maligne Erkrankungen. Darunter fallen u.a. ein Discusprolaps in den letzten 6 Monaten, Polyneuropathien, Parkinson-Syndrom, Epilepsie, systemische neurologische Erkrankungen, Schlaganfall in der Anamnese, wiederholte zerebrale Ischämien mit einer stufenweisen Verschlechterung, erhöhter Hirndruck, Normaldruckhydrozephalus und Hinweise auf strukturelle Schädigung der Basalganglien oder des Hirnstamms. Diese galten gleichfalls wie schwere internistische Erkrankungen (manifeste arterielle Hypertonie, schwere Herzerkrankungen oder respiratorische Insuffizienz), aktive Infektionskrankheiten oder Knochenerkrankungen (M. Paget, Osteoporose mit Spontanfrakturen, frische Frakturen) sowie Implantate (Schrittmacher, Metallplatten etc.) als absolute Kontraindikation für die tDCS. Zu berücksichtigen waren auch andere Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes gegen eine Teilnahme des Patienten an der Studie sprachen.

3.3 Patientenkollektiv

Nach den oben genannten Kriterien wurden 22 Patienten in die Studie aufgenommen, 14 Frauen und 8 Männer. Zwei Patienten (Nr. 16 und 17), eine Frau und ein Mann, brachen die Studie vorzeitig ab. Entsprechend den Richtlinien der Helsinki Deklaration von 1989 wurde die Studie von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt und alle eingeschlossenen Patienten gaben nach umfassender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studie.

	Gesamtes Kollektiv	1 mA	Gruppe A	Gruppe B	2 mA	Gruppe A	Gruppe B
Patienten (Anzahl)	22	10	5	5	12	6	6
Geschlecht w/m	14/8	6/4	2/3	4/1	6/6	4/2	4/2
Alter (Jahre)	57,1 (11,6)	57,9 (13,1)	56,6 (13,0)	59,2 (14,6)	56,5 (10,6)	55,3 (11,3)	57,7 (10,8)
Dauer der Erkrankung (Monate)	8,3 (12,4)	12,1 (17,7)	11,2 (13,9)	14,0 (22,5)	4,7 (2,1)	4,2 (1,7)	5,2 (2,3)
Ambulant/stationär	5/17	1/9	0/5	1/4	4/8	4/2	0/6
Dauer des akt. KH-Aufenthaltes (Wochen)	9,4 (7,9)	10,1 (5,4)	11,8 (4,6)	8,0 (6,3)	7,4 (9,9)	5,0 (5,7)	8,2 (11,3)
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahren)	42,2 (12,4)	46,7 (14,2)	48,2 (8,5)	45,2 (19,5)	38,5 (9,8)	39,7 (10,8)	37,3 (9,5)
Phasenhafter Verlauf ja/nein	17/3	7/3	3/2	4/1	10/0	6/0	6/0
Anzahl der Phasen (jetzige ausgenommen)	9,0 (6,1)	6,1 (3,1)	6,3 (3,1)	6,0 (3,7)	10,7 (6,9)	12,5 (8,8)	8,8 (4,5)
Länge der Phasen (Monate)	5,6 (1,8)	6,3 (2,8)	5,0 (1,7)	7,3 (3,2)	5,3 (0,9)	5,0 (0,9)	5,5 (0,8)
Manische Phasen ja/nein	2/20	1/9	1/4	0/5	1/11	1/5	0/6

Tab. 1: Patientenmerkmale im Überblick unter Angabe der Mittelwerte (mit SD)

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 57,1 Jahren \pm 11,6 Jahren (range 36–37). Für die erste depressive Episode lag das Durchschnittsalter bei 42 Jahren, die durchschnittliche Anzahl der Phasen betrug 9, jetzige exklusive. Im Mittel dauerten die Phasen fast 6 Monate, die Dauer der aktuellen Krankheitsphase lag im Mittel bei 8 Monaten und der aktuelle Krankenhausaufenthalt betrug durchschnittlich 9 Wochen vor Studienbeginn. 5 Patienten erhielten die Stimulationen ambulant. 2 Patienten berichteten über manische Phasen während ihrer Erkrankung. Zwischen den 1- und 2-mA-Kollektiven sowie zwischen den jeweiligen

Gruppen A und B ergaben sich geringe Abweichungen hinsichtlich der Mittelwerte der untersuchten Patientenmerkmale gegenüber dem Gesamtkollektiv. Bezüglich der aktuellen Erkrankungsdauer gab es zwei Ausreißer im ersten Kollektiv: Patient 6 mit 36 Monaten und Patient 7 mit 36 Monaten. Tab. 1 gibt einen Überblick über die Patientenmerkmale des Gesamtkollektivs und der Subgruppen. Details finden sich in den Übersichten 2 und 3 im Anhang.

3.4 Voruntersuchungen

Am Tag -8 laut Studienplan (siehe Tab. 2) wurden die Patienten hinsichtlich der oben erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Am gleichen Tag folgten Untersuchungen bezüglich der Händigkeit mit dem Edinburgh-Test [62] und einer möglichen Demenzerkrankung anhand des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) [63]. Die Schwere der depressiven Symptomatik der Patienten wurde vom jeweils behandelnden Arzt anhand der Hamilton-Depression-Rating-Scale eingeschätzt. Da einige Patienten aufgrund der geringen Belastbarkeit nicht nochmals getestet werden konnten, wurden die neuropsychologischen Daten aus testpsychologischen Voruntersuchungen des aktuellen Klinikaufenthaltes ergänzt. Nach weiteren vier Tagen (Tag -4) erfolgte an den Patienten eine EEG-Messung nach dem Internationalen 10/20 System mit 33 Elektroden. Die dabei aufgezeichneten Daten fungierten als Baseline-Werte für nachfolgende, unter den jeweiligen Stimulationsbedingungen durchgeführte EEG-Messungen.

Vier Tage (Tag -2) vor der ersten Stimulation wurden ein zweites Mal die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Des Weiteren erfolgte eine Laboruntersuchung bezüglich des Blutbildes, der Elektrolyte, der Leber- und Nierenparameter und der Schilddrüsenwerte. Im Rahmen einer weiteren, am gleichen Patientenkollektiv durchgeführten Studie [64] wurde zu vorgegebenen Zeitpunkten die Konzentration von brain-derived neurotrophic factor (BDNF) im peripherem Blut untersucht. Neben der im Verlauf der Studie verwendeten Testbatterie zur klinischen Beurteilung des Patienten, bestehend aus HAMD, CORE, CGI und BDI, wurde einmalig die Therapieresistenz anhand der ATHF erhoben.

Am nächsten Tag (Tag -1) erfolgte schließlich eine weitere EEG-Aufzeichnung.

Im Folgenden werden der Edinburgh-Test, der MMST und die ATHF näher erläutert. Die HAMD wird im Kapitel 3.7 näher erläutert.

Edinburgh-Test

Um die Händigkeit des Patienten zu verifizieren, wurde der 10 Item-Fragebogen nach Oldfield [62] in modifizierter Form verwendet. Dieser verlangt vom Patienten Angaben darüber, mit welcher Hand er 14 Tätigkeiten verschiedener Bereiche wie z.B. Schreiben, Zeichnen oder Zähneputzen bevorzugt ausführt. Für jede Frage wird ein Kreuz in die betreffende Spalte R (rechte Hand) oder L (linke Hand) gesetzt, bei Unschlüssigkeit in beide Spalten. Mit Hilfe folgender Formel wird der Lateralitätsquotient (LQ) errechnet, wobei R bzw. L die Summe der Kreuze in der jeweiligen Spalte charakterisiert:

$$LQ = \frac{R - L}{R + L} * 100 \quad -100 \leq LQ \leq 100$$

Ein LQ von -100 steht für einen absoluten Linkshänder. Bei Personen mit Lateralitätsquotienten ≥ 80 ist Linkshändigkeit so gut wie ausgeschlossen; sie werden allgemein als Rechtshänder anerkannt.

Die Händigkeit gilt als indirekter Hinweis für die anatomische und physiologische Hirnasymmetrie [65]. Da während der tDCS jeweils nur über dem linken präfrontalen dorsolateralen Kortex stimuliert wird, ermöglicht die Dokumentation der Händigkeit eventuelle Wirksamkeitsunterschiede der Behandlung zwischen Links- und Rechtshändern zu erkennen.

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test findet Verwendung als Screening-Verfahren zur Erfassung mittel- bis schwergradiger kognitiver Störungen und zur Einschätzung des Schweregrades einer Demenz [63]. Innerhalb von fünf bis zehn Minuten werden dem Patienten Fragen und Aufgaben bezüglich Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Gedächtnis, Sprachverständnis, Lesen und Ausführung einfacher Handlungen gestellt. Dabei können maximal 30 Punkte erreicht werden, was einer fehlerfreien Beantwortung der Testaufgaben entspricht. Die Grenze zwischen dem Normalbefund und dem Vorliegen eines pathologischen kognitiven Defizits wird mit 24 Punkten angegeben. Ab etwa 20 Punkten wird der Übergang von leichten zu mittelschweren Demenzformen beschrieben, ab 10 Punkten zu schweren Demenzformen. [5]

In vorliegender Studie diente der Mini-Mental-Status-Test nicht nur dazu, Hinweise auf eine bestehende Demenz zu erhalten. Auch die im Rahmen eines depressiven Syndroms möglicherweise auftretende Pseudodemenz mit demenzähnlichen Symptomen wie z.B.

Gedächtnisstörungen, welche sich weitgehend auf depressionsbedingte Konzentrationsstörungen zurückführen lassen, wurde damit erfasst.

Antidepressant Treatment History Form (ATHF)

Die „Antidepressant Treatment History Form“ dient der standardisierten Beurteilung einer vorliegenden Therapieresistenz bei depressiven Patienten. Es werden pharmakologische Therapieversuche bezüglich des Behandlungszeitraumes und der Dosierung sowie der Blutspiegel einiger Pharmaka mit Punkten von 0 bis 5 bewertet. Ein Score ≥ 3 entspricht einem adäquaten Therapieversuch und damit einer Behandlungsresistenz gegenüber diesem Medikament. Beurteilt werden u.a. trizyklische Antidepressiva, SSRIs, MAOIs, einzelne Antidepressiva wie z.B. Venlafaxin und Mirtazapin, Lithium, Antiepileptika und Benzodiazepine. Auch für nicht pharmakologische Therapieverfahren wie die EKT oder Lichttherapie werden Punkte vergeben. Entscheidende Parameter bei der EKT stellen die unilaterale bzw. bilaterale Anwendung und die Anzahl der Durchführungen dar. [66]

Die ATHF wurde ursprünglich 1990 [67] basierend auf allgemeingültigen Behandlungsstandards und auf Vorschlägen von Keller et al. verfasst [68]. Seit 2003 steht eine Beurteilung der ATHF per Computer-Algorithmus zur Verfügung [66].

In vorliegender Studie wurde eine modifizierte Version nach Sackeim verwendet, welche den Einsatz neuer antidepressiver Medikamente berücksichtigt [69].

In die Auswertung der ATHF geht sowohl die Summe aller vergebenen Punkte als auch die Anzahl der einzelnen adäquaten Behandlungsversuche ein. In vorliegender Studie wurde gemäß Thase [2] eine therapieresistente Depression bei fehlender Response nach zwei adäquaten Behandlungsversuchen mit unterschiedlichen Antidepressivaklassen angenommen. Die Übersicht 4 im Anhang gibt einen Überblick über die Testmittelwerte aus den Voruntersuchungen.

3.5 Durchführung der Versuche



Abb. 14: Eldith DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland

Für die einzelnen Stimulationen wurde ein CE-zertifiziertes Gerät der Firma Eldith (Fa. neuroConn GmbH, Ilmenau) verwendet. Dabei handelt es sich um eine mikroprozessorgesteuerte Gleichstromquelle mit einem maximalen Output von 5 mA und einer integrierten automatischen Impedanzkontrolle. Über ein Elektrodenpaar aus leitend gemachtem Gummi, eine Anode und eine Kathode mit den Abmessungen 50 x 70 mm (35 cm²) erfolgte die Applikation des Gleichstroms (Abb. 14). Dabei wurden die einzelnen Elektrodenplättchen mit zwei Gummibändern am Kopf fixiert.

Sowohl bei der Verum- als auch bei der Plazebostimulation wurde die Anode über dem linken DLPFC entsprechend der EEG-Elektrodenposition F3 (Internationales 10/20-System) positioniert. Zur genauen Normierung von F3 am jeweiligen Patientenkopf wurde eine entsprechende EEG-Haube verwendet. Die Kathode fand ihre Platzierung kontralateral über dem rechten supraorbitalen Kortex (Abb. 15). Um den physiologischen Hautwiderstand zu senken, wurden die Elektroden nicht direkt auf die Haut gelegt, sondern steckten in Schwämmchen,



Abb. 15: Stimulationdurchführung

die bei den ersten fünfzehn Patienten mit gewöhnlichem Leitungswasser, bei den restlichen Patienten mit 144 mol/l NaCl-Lösung getränkt wurden. Über Stimulator A erhielten die ersten 10 Patienten eine Verumstimulation über 20 Minuten mit der Intensität von 1 mA, die folgenden 12 Patienten mit der Intensität von 2 mA. Für die Plazebostimulation wurde Stimulator B verwendet, welcher sich für jeweils 15 Sekunden zu Beginn und zum Ende der Behandlung einschaltete und damit die Intensität langsam hoch- und herunterregulierte. Eine Unterscheidung zwischen Verum und Plazebo sollte für den Patienten somit nicht möglich sein, da durch beide Stimulatoren ähnliche Hautsensationen, wenn auch nur kurzfristig, erzeugt werden konnten.

3.6 Studienablauf

Tab. 2 gibt einen Überblick über die zeitliche Abfolge der durchgeführten Tests in Bezug zu den Stimulationsphasen. Bei den ersten zehn Patienten wurden zusätzlich EEGs aufgezeichnet, um eventuelle Potentialveränderungen im Verlauf der Studie zu erkennen.

Tag/Woche	Tag - 8	Tag - 4	Tag - 2	Tag - 1 (Fr)	Tag + 2 (Mo)	Woche 1	Tag 6	Woche 2	Tag 13	Woche 3	Tag 20	Woche 4	Tag 27	Tag 55
tDCS				(X)	(X)	4 Tage		5 Tage						
Sham tDCS (Plazebo)				(X)	(X)					5 Tage		5 Tage		
Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	X		X											
Randomisierung			X											
Labor			X										X	
EEG		X		X	X				X				X	
Neuropsych. Testung	X												X	
Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)	X		X				X		X		X		X	X
CORE			X						X				X	
Antidepressant Treatment History Form (ATHF)			X											
Clinical Global Impression (CGI)			X						X				X	X
Beck Depression Inventory (BDI)			X						X				X	X
Plazebokontrolle (PK)													X	
Edinburgh-Test	X													
Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)				X					X				X	
Verbaler Lern- u. Merkfähigkeitstest (VLMT)				X					X				X	
Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE)				X					X				X	
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)				X					X				X	
Mini-Mental-Status-Test (MMST)	X													

Darstellung für die Gruppe A. Bei Gruppe B erfolgte die Verum-tDCS in Woche 3 und 4, Sham-tDCS in Woche 1 und 2.

Tab. 2: Überblick über den Studienablauf

3.7 Beurteilungsinstrumente

Der Einfluss der jeweiligen Stimulationsbedingung auf die depressive Symptomatik des Patienten wurde im Verlauf der Studie mit verschiedenen klinischen Selbst- und Fremdratings überprüft. Im folgenden Abschnitt werden diese näher erläutert. Die im Rahmen der Studie ebenfalls durchgeführten kognitiven Tests wie VLMT, WIE und RWT wurden in einer anderen Dissertation [64] gesondert untersucht.

3.7.1 Selbstratingskalen

Beck Depression Inventory (BDI)

Das Beck Depression Inventory wurde 1961 von Beck et al. [70] entwickelt und wird in dieser Studie gemäß der 1987 [71] überarbeiteten Version in der deutschen Übersetzung von Hautzinger et al. [72] verwendet. Als ein international weit verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument wird es zur Erfassung der Schwere der depressiven Symptome auf affektiver, kognitiver und somatischer Ebene eingesetzt. In 21 gruppierten Aussagen beurteilt der Patient sein Empfinden jeweils auf einer vierstufigen Skala von 0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung bis 3 = starke Ausprägung. Der Patient soll aus jeder Gruppe die Aussage auswählen, die seine gegenwärtige Lage, bezogen auf die letzte Woche, am besten beschreibt. Aus jeder Symptomgruppe wird die höchst vergebene Punktzahl addiert, minimal können 0, maximal 63 Punkte erreicht werden. Ein Wert von 18 Punkten wird als klinisch signifikant angesehen, Werte zwischen 11 und 17 Punkten gelten als erhöht und weisen auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptomatik hin. Summenwerte unter 9 Punkten deuten auf einen sich in Remission befindenden Patienten hin, aber auch klinisch unauffällige Kontrollpersonen weisen diese Werte auf.

- 0-10 Punkte unauffällig; keine Depression
- 11-17 Punkte milde bis mäßige Ausprägung
- 18-25 Punkte klinisch relevante Depression
- ab 26 Punkte starke Depression

Ein Beispiel zur Evaluation der Traurigkeit:

Ich fühle mich nicht traurig: 0 Punkte;

Ich fühle mich traurig: 1 Punkt;

Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los: 2 Punkte;

Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage: 3 Punkte;

Im Wesentlichen können die Symptombereiche des BDI in zwei Gruppen eingeteilt werden: affektiv-kognitives Erleben mit Aussagen z.B. über Pessimismus, Unzufriedenheit oder Suizidimpulse und somatisches Erleben mit Aussagen z.B. über Schlafstörungen, Appetitverlust und Hypochondrie.

Da das BDI unabhängig von einer spezifischen Depressionstheorie anhand klinischer Beobachtungen depressiver Patienten entstand, finden Items wie motorische Auffälligkeiten, Gewichtszunahme oder gesteigertes Schlafbedürfnis keine Berücksichtigung. Diese Symptome wurden erst in einer weiteren Überarbeitung 1996 in das BDI aufgenommen und finden heute als sog. BDI-II Verwendung. [73]

Das BDI wurde vier Tage vor Stimulationsbeginn zur Baselinemessung erhoben und als klinischer Verlaufparameter jeweils nach zwei, vier und acht Wochen.

Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Zur Erfassung der momentanen Affektivität des Patienten wurde die ins Deutsche übersetzte Version [74] der PANAS verwendet, welche Watson und Clark 1988 [75] entwickelten. Sie beinhaltet die Auflistung von 20 Adjektiven, von denen jeweils zehn sowohl positive Empfindungen und Gefühle (z.B. aktiv, interessiert, begeistert) als auch negative (z.B. bekümmert, ängstlich, nervös) beschreiben. Die Intensität seines vorliegenden Affekts wird vom Patienten anhand einer fünfstufigen Skala von „gar nicht“ (= 1 Punkt) bis „äußerst“ (= 5 Punkte) eingeschätzt. Nach Summation der für die jeweils zehn positiven und negativen Items vergebenen Punkte erhält man zwei Scores, einen für den positiven und einen für den negativen Affekt. Erhoben wurde die PANAS drei Tage vor Stimulationsbeginn sowie nach zwei und vier Wochen Stimulationsdauer.

Laut Watson und Tellegen [76] lässt sich die Vielfalt der emotionalen Zustandsbilder eines Menschen auf zwei von einander unabhängige Dimensionen beschränken: den positiven und negativen Affekt. Der positive Affekt (PA) spiegelt wider, inwiefern eine Person enthusiastisch, aktiv und aufmerksam ist, der negative Affekt (NA) hingegen, in welchem Ausmaß sie angespannt ist. Hoher PA zeichnet sich durch Energie, Konzentration und freudiges Engagement aus, niedriger PA durch Lethargie und Traurigkeit. Im Gegensatz dazu beinhaltet ein hoher NA eine Gefühlslage aus Angst, Gereiztheit und Nervosität, niedriger NA steht für Ruhe und Ausgeglichenheit [75]. Niedrige Werte der PA entsprechen eher depressiven als ängstlichen Symptomen, wie Jolly et al. [77] anhand einer Korrelation von 0,61 mit dem BDI entgegen 0,38 mit dem Beck Anxiety Inventory (BAI) nachweisen konnte.

NA hingegen korreliert in etwa gleich mit BDI und BAI. Nicht vertreten in der Skala der Adjektive sind die für die Beschreibung einer Gefühlslage gewöhnlich verwendeten Wörter wie z.B. „glücklich“ oder „heiter“. Die Bedeutung des PA konzentriert sich somit eher auf Aufmerksamkeit und Aktivität [78].

3.7.2 Fremdratingskalen

Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)

Die HAMD ist die weltweit am häufigsten angewendete Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung der Schwere einer diagnostizierten Depression [79]. Die ursprüngliche Fassung von Hamilton aus dem Jahr 1960 [80] bestand aus 17 Fragen, später folgte die Erweiterung auf 21 und 24 Items [81].

Die in vorliegender Studie verwendete 24-Item-Version wurde vom jeweils behandelnden Arzt in Bezug auf die Symptomatik der vergangenen Tage bis zu einer Woche erhoben. Wichtig dabei ist, dass die Informationen nicht allein durch verbale Äußerungen des Patienten gesammelt werden, sondern dass eigene und fremde Beobachtungen, z.B. durch das Pflegepersonal oder Angehörige in der Auswertung berücksichtigt werden. Zu erfassen sind u.a. Symptombereiche wie depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidneigung, Schlafstörungen, psychomotorische Störungen, Ängste und körperliche Auffälligkeiten. Neben typischen depressiven Symptomen werden auch paranoide sowie zwanghafte Symptome, Depersonalisationserleben und Krankheitseinsicht abgefragt. Im Gegensatz zur HAMD-21 enthält die 24-Item-Version zusätzlich Fragen bezüglich Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit und Wertlosigkeit. Die einzelnen Items sind unterschiedlich skaliert, 12 Items sind fünfstufig, 3 vierstufig und 9 Items sind dreistufig zu bewerten; berücksichtigt werden darin Intensität und Häufigkeit der einzelnen Symptome. Durch Addition der Einzelpunktwerte können maximal 75 Punkte erreicht werden, minimal 0. Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression erreichen typischerweise Punktwerte zwischen 15 und 18. Ab 25 Punkten werden Patienten als schwer depressiv gewertet. [81]

Erhoben wurde die HAMD zehn und vier Tage vor Stimulationsbeginn zur Überprüfung der für den Studieneinschluss notwendigen 18 Punkte und zur Feststellung der Baseline-Stabilität. Letztere liegt dann vor, wenn bei der zweiten Messung mittels HAMD eine Besserung um höchstens 25% gegenüber der ersten Messung besteht. Eine Response besteht bei einer Reduktion des Baseline-Wertes um 50% konform mit einer Besserung im BDI, eine Remission bei einem HAMD-Score von <11. Die Wirksamkeitsevaluation erfolgte

wöchentlich während der Stimulationsserien und als Follow-up-Beurteilung 4 Wochen nach der letzten Stimulation.

Clinical Global Impression (CGI)

Die CGI-Skala wird in vielen klinischen Studien zur Bewertung des Erfolges psychopharmakologischer Behandlung verwendet. Die Beurteilung erfolgt durch den behandelnden Arzt mit drei Items bzw. vier Skalen bezüglich des Schweregrades der Krankheit (1), der Zustandsänderung (2) und des Wirksamkeitsindex (3); Letzterer wird unterteilt in therapeutische Wirksamkeit (3.1) und unerwünschte Wirkungen (3.2). Item 1 und 2 sind siebenstufig, 3.1 und 3.2. jeweils vierstufig. Alle Items können mit 0 als „nicht beurteilbar“ gewertet werden, Item 2 und 3 sind vor Studienbeginn immer mit 0 zu bewerten. Somit bestand die erste Messung zur Baselinebestimmung aus einem Wert (= Schweregrad der Krankheit), während sich im Verlauf der Studie jeweils zwei Werte ergaben: ein Gesamtscore aus Item 1 bis 3 und die Einzelbewertung der Krankheitsschwere. Zur Überprüfung der Wirksamkeit der Stimulationen wurde nur der Verlauf von Item 1 in die Auswertung aufgenommen.

Um den Schweregrad der Depression zu erfassen, musste der Rater seinen gesamten Erfahrungsschatz an depressiven Patienten in Betracht ziehen und den Grad der seelischen Erkrankung des Patienten hinsichtlich der letzten Woche einschätzen. Die Abstufung erfolgte von 1 = Patient ist überhaupt nicht krank, 2 = Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung, 3 = Patient ist nur leicht krank, 4 = Patient ist mäßig krank, 5 = Patient ist deutlich krank, 6 = Patient ist schwer krank, 7 = Patient gehört zu den extrem schwer Kranken. [82]

Ursprünglich wurde die CGI in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts im Rahmen eines Schizophrenieprojektes zur Nutzen-Risiko-Bewertung entwickelt, 1976 folgte schließlich die Originalveröffentlichung [83]. Die Patienten in vorliegender Arbeit wurden mit der deutschen Version von 1996 [82] analog dem BDI zu folgenden Zeitpunkten untersucht: vier Tage vor Studienbeginn und nach jeweils zwei, vier bzw. acht Wochen zur Follow-up-Messung.

CORE

Die CORE-Kriterien umfassen eine 18-Item-Skala zur Beurteilung der psychomotorischen Aktivität depressiver Patienten. Ursprünglich wurde die Zusammenstellung sog. „Kernsymptome“ zur Differenzierung von melancholischer und nicht-melancholischer

Depression [84, 85] entwickelt. Hickie et al. [86] überprüften 1996 die Validität dieses Messinstruments bezüglich des Vorhersagewertes von EKT-Responseraten schwer depressiver Patienten. In vorliegender Studie wurde die deutsche Version von Lemke (1999) verwendet [87].

Die CORE-Skala berücksichtigt ausschließlich die Beobachtungen des Raters während des Interviews, nicht jedoch eventuelle Äußerungen des Patienten über sein eigenes Empfinden. Vor der Verhaltensbeobachtung ist eine Gesprächsführung von minimal 20 Minuten erforderlich, um dem Patienten eine Eingewöhnungsphase zu gewähren. Agitation kann somit von „pseudoagitierten“ Bewegungen ängstlicher und angespannter Patienten abgegrenzt werden. Letztere werden sich im Verlauf des Gespräches einstellen.

Jedes CORE-Merkmal wird vierstufig bewertet, 0 weist auf die Abwesenheit des zu beobachtenden Items hin. 1, 2 und 3 zeigen an, dass das Merkmal deutlich und pathologisch vorhanden ist. Neben der Einzelbewertung wird der CORE in drei Sub-Items zusammengefasst: Fehlende Interaktion 6 Items, Retardierung 7 Items, Agitation 5 Items. Zur Feststellung fehlender Interaktion wird der Patient neben diesem gleichnamigen Item hinsichtlich fehlender Reaktivität, Kürze verbaler Antworten, Unaufmerksamkeit, Assoziationsarmut und Verminderung spontaner Sprachäußerung bewertet. Um die Retardierung des Patienten zu erfassen, werden die Unbeweglichkeit des Gesichts, gebeugte Haltung, Bewegungsverlangsamung, Verzögerung verbaler Erwiderungen und motorischer Aktivität, Körpermobilität und verlangsamte Sprechgeschwindigkeit beurteilt. Die Agitation des Patienten wird anhand folgender Items eingeschätzt: Besorgter Gesichtsausdruck, Agitation des Gesichts, motorische Agitation, verbale Stereotypie und Bewegungstereotypie. Im Gesamtscore kann der Patient maximal 54 Punkte erreichen, in den jeweiligen Untergruppen 18, 21 bzw. 15 Punkte. Zur Klassifizierung der endogenen Depression, die Symptome der melancholischen Depression entsprechen laut CORE-Verfasser der endogenen Depression, werden 8 Punkte benötigt.

Erhoben wurden die CORE-Kriterien 4 Tage vor Stimulationsbeginn und nach 2 sowie 4 Wochen.

3.8 Studienabbruch

Von den 22 in die Studie eingeschlossenen Patienten brachen zwei die Studie vorzeitig ab. Beide Patienten erhielten als erste Bedingung eine Verumstimulation von 2 mA. Eine 59-jährige Patientin entschied sich am 7. Stimulationstag für den Abbruch der Behandlung aufgrund einer sehr deutlichen Verschlechterung der depressiven Symptomatik und auf Anraten ihrer behandelnden Ärzte. Es erfolgte eine medikamentöse Weiterbehandlung der Patientin. Ein 61-jähriger Patient beendete am 12. Behandlungstag die Teilnahme an der Studie, da er aus zeitlichen Gründen die ambulanten Stimulationstermine nicht mehr wahrnehmen konnte.

3.9 Statistische Auswertung

Die Berechnungen und Grafiken wurden mit dem Programm PASW Statistics 18 bearbeitet. Fehlende Werte im HAMD wurden gemäß Last Observation Carried Forward (LOCF) ergänzt, d.h. der vorausgehende Wert wurde weitergeschrieben. Patienten, deren Unterlagen unvollständig waren, wurden nicht berücksichtigt.

Das Signifikanzniveau für die α -Fehlerwahrscheinlichkeit von Signifikanztests wird grundsätzlich auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Eine Tendenz liegt bei $p < 0,1$ vor.

Die zwei Behandlungsgruppen A und B sowie 1 und 2 mA wurden hinsichtlich der Differenzen der demographischen und klinischen Faktoren sowie der Voruntersuchungen zur Baseline anhand des Chi-Quadrat-Testes bzw. exakten Fisher-Testes für kategoriale Variablen und des t-Testes für dimensionale Variablen geprüft (2-seitig).

Zur Überprüfung der Hypothese der antidepressiven Wirksamkeit der tDCS nach Verumstimulation gegenüber Plazebostimulation wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung (ANOVA) verwendet. Dabei wurde die Reihenfolge der erhaltenen Stimulationsbedingungen Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum als Zwischensubjektfaktor gewertet, Zeit (Woche 1 und 2) und Behandlung (Verum vs. Plazebo) als Innersubjektfaktoren. Ebenso getestet wurde die Interaktion Behandlung * Reihenfolge.

Die Überprüfung der Hypothese der antidepressiven Wirksamkeit der tDCS zwischen Baseline und nach einer Woche bzw. zwei Wochen Verumbehandlung erfolgte ebenfalls mittels eines allgemeinen linearen Modells mit Messwiederholung (ANOVA).

Zur Prüfung der Hypothese der antidepressiven Wirksamkeit der tDCS nach einer Woche bzw. zwei Wochen Verumstimulation der Gruppe A gegenüber einer Woche bzw. zwei Wochen Plazebostimulation der Gruppe B fand der Mann-Whitney-Test Verwendung. Die jeweiligen Baselinewerte wurden mittels des varianzanalytischen F-Testes auf Mittelwertgleichheit getestet.

Zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen HAMD-Veränderung und Baseline-Variablen der klinischen Ratings, der Voruntersuchungen sowie der klinischen Faktoren der Patienten, getrennt nach 1 und 2 mA, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson verwendet.

Zur Prüfung der Hypothese eines Unterschiedes zwischen 1 und 2 mA beider Gruppen nach zweiwöchiger Verum-tDCS erfolgte die Durchführung des Mann-Whitney-Tests.

Die Aussagekraft der Verblindung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Hinsichtlich der demographischen und klinischen Faktoren der Patienten (siehe Übersicht 5 im Anhang) sowie der durchgeführten Voruntersuchungen (siehe Übersicht 6 im Anhang) zeigten sich weder zwischen den jeweiligen Gruppen A und B noch zwischen den Stimulationsbedingungen 1 und 2 mA signifikante Unterschiede.

4.2 Stimulationsintensität 1 mA

	Verum-Stimulation			Veränderung	Plazebo-Stimulation			Veränderung
	Baseline	Woche 1	Woche 2		Baseline	Woche 1	Woche 2	
HAMD	34,2 (8,7)	30,3 (10,7)	30,9 (11,5)	-3,3	33,6 (8,3)	34,0 (7,6)	29,5 (8,4)	-4,1
BDI	31,0 (9,1)		29,6 (13,4)	-1,4	31,5 (8,4)		28,3 (11,0)	-3,25
CGI	4,9 (1,9)		5,0 (0,8)	0,1	4,2 (2,3)		5,1 (0,7)	0,9
CORE	21,8 (8,5)		17,8 (10,3)	-4	21,3 (8,1)		16,2 (9,0)	-5,1
Fehl. Inter.	7,4 (3,4)		5,5 (3,6)	-1,9	6,5 (3,0)		5,1 (3,9)	-1,4
Retar.	10,5 (4,3)		8,7 (4,8)	-1,8	10,3 (3,9)		8,0 (4,3)	-2,3
Agitat.	3,9 (2,0)		4,6 (3,1)	0,7	4,4 (2,1)		3,1 (1,9)	-1,3
PA	13,9 (3,2)		17,2 (7,1)	3,3	16,1 (4,9)		15,0 (4,0)	-1,1
NA	28,5 (9,8)		24,7 (10,3)	-3,8	23,3 (9,5)		25,7 (12,0)	2,4

Legende: Fehl. Inter.: Fehlende Interaktion; Retar.: Retardierung; Agitat.: Agitation; PA: Positiver Affekt, NA: Negativer Affekt

Tab. 3: Mittelwertveränderungen der klinischen Tests unter Verum/ Plazebo (1 mA)

4.2.1 HAMD

In Gruppe A (Verum-Plazebo) reduzierte sich der Baseline-HAMD um 14,6% während Verum-tDCS und um 7,4% während Plazebobehandlung, insgesamt somit um 23,2%. Gruppe B (Plazebo-Verum) verzeichnete nach zwei Wochen Plazebobehandlung eine Verringerung um 9,0%, nach Verum-tDCS um 11,6%, insgesamt um 17,2%. Nach einer Woche Verumstimulation (Gruppe A) errechnete sich eine signifikante Verbesserung gegenüber

Plazebo (Gruppe B) von 0,044, im F-Test bei ungleichen Varianzen zeigte sich mit $p = 0,665$ eine erwünschte Mittelwertgleichheit. Nach zwei Wochen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,528$) nachgewiesen werden (Tab. 4).

Abb. 16 gibt eine Übersicht über den Mittelwertverlauf der HAMD beider Gruppen unter Verum- bzw. Plazebostimulation.

	Gruppe A	Gruppe B	p
HAMD: Baseline	34,8	37,0	0,665
HAMD: nach 4 Wochen	25,0	31,2	0,360
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-14,6	-9,0	0,528
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-7,4	-11,6	0,834
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-23,2	-17,2	0,597

Tab. 4: Signifikanzen im HAMD-Verlauf, 1 mA

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen reduzierte sich der mittlere HAMD-Score um 3,3 Punkte (13,1%), während der Plazebophase

um 4,1 (8,2%) (vgl. Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte anhand der HAMD nicht nachgewiesen werden ($F = 0,075$, $df = 1$, $p = 0,791$). Nach zweiwöchiger tDCS-Behandlung war eine signifikante Verbesserung gegenüber der Baseline feststellbar ($F = 5,613$, $df = 1$, $p = 0,045$).

Die Reihenfolge, in welcher die Patienten die jeweilige Stimulationsbedingung erhalten hatten, zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,840$, $df = 1$, $p = 0,386$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge war ebenfalls nicht signifikant ($F = 3,311$, $df = 1$, $p = 0,106$), der Faktor Zeit hingegen wies einen statistischen Trend ($F = 3,083$, $df = 2$, $p = 0,074$) auf.

Remitter/Responder

Eine Remission, definiert als ein HAMD < 11, konnte nach jeweils vierwöchiger tDCS-Behandlung nicht nachgewiesen werden. Lediglich ein Patient aus Gruppe A (Pat.-Nr. 5)

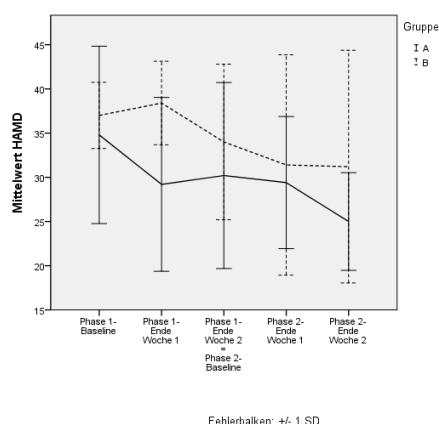


Abb. 16: Mittelwertverlauf HAMD, 1mA

zeigte im Follow-up vier Wochen nach Stimulationsende mit einem HAMD-Score von 5 eine Remission.

Bei zwei Patienten, jeweils einer aus Gruppe A und einer aus Gruppe B, konnte nach vier Wochen tDCS-Behandlung eine Response festgestellt werden. So reduzierte sich der Score von einem Gruppe A-Patienten (Pat.-Nr. 2) von anfangs 43 auf 19 (55,8%), bei einem Gruppe B-Patienten (Pat.-Nr. 10) von 34 auf 13 (61,8%).

Ein weiterer Patient aus Gruppe B (Pat.-Nr. 1) zeigte im Follow-up eine Reduktion von 52,8 %, entsprechend einem HAMD-Score von 17 Punkten bei 36 Punkten zur Baseline.

4.2.2 BDI

Gruppe A erreichte in den ersten zwei Wochen Verumstimulation eine Reduktion von 4,9%, in der darauf folgenden Plazebostimulation von 13,5%, nach insgesamt vier Wochen um 17,8%. Gruppe B konnte unter Plazebo eine Verringerung von 10,0% erzielen, in der

	Gruppe A	Gruppe B	p
BDI: Baseline	30,8	33,5	0,520
BDI: nach 4 Wochen	25,3	29,8	0,667
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-4,1	-10,0	0,884
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-13,5	-4,9	0,564
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-17,8	-17,1	0,773

Tab. 5: Signifikanzen im BDI-Verlauf, 1 mA

anschließenden Verumbehandlung eine Verringerung von 4,9%. Nach insgesamt vier Wochen verzeichnete Gruppe B mit 17,1% eine annähernd gleiche Verbesserung wie Gruppe A. Zwischen Gruppe A und Gruppe B nach jeweils zweiwöchiger Verum- bzw. Plazebobehandlung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,884$) (Tab. 5). Abb. 17 veranschaulicht den Mittelwertverlauf des BDI von Gruppe A und B über die gemessenen Zeitpunkte.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen reduzierte sich der mittlere BDI-Score um 1,4 Punkte (4,5%), während der Plazebophase um 3,3 (11,7%) (vgl. Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Plazebo konnte nicht nachgewiesen werden ($F = 0,065$, $df = 1$, $p = 0,807$). Innerhalb der Verumphase war keine signifikante Verbesserung feststellbar ($F = 0,324$, $df = 1$, $p = 0,590$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,129$, $df = 1$, $p = 0,732$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 1,821$, $df = 1$, $p = 0,226$) war nicht signifikant, der Faktor Zeit wies einen statistischen Trend ($F = 3,083$, $df = 2$, $p = 0,074$) auf.

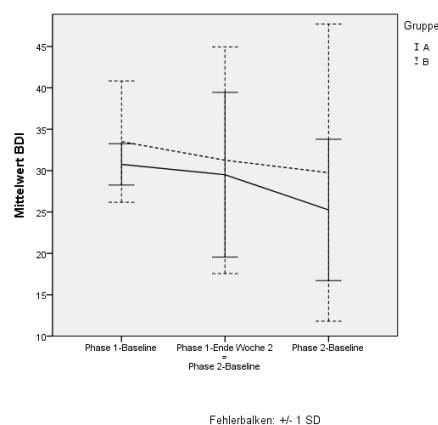


Abb. 17: Mittelwertverlauf BDI, 1 mA

4.2.3 CGI

Gruppe A zeigte während Verum-tDCS eine Verbesserung um 4,2%, was im CGI-Score durchschnittlich einer Verminderung um weniger als 0,3 Punkte entspricht. Nach Plazebostimulation zeigte sich eine Reduktion von 9,2%, im Mittel entspricht dies einer Verbesserung um 0,5 Punkte. Insgesamt ergab sich eine Verringerung um 12,5%. Gruppe B verzeichnete unter Plazebo eine Reduzierung des CGI-Scores von 5,6%, unter

Verumstimulation von 6,7%, insgesamt somit um 10%. Ein Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B zeigte nach zweiwöchiger Verum- bzw. Plazebo-tDCS keine Signifikanz ($p = 0,823$) (Tab. 6). Abb. 18 zeigte den Mittelwertverlauf des CGI von Gruppe A und B.

	Gruppe A	Gruppe B	p
CGI: Baseline	5,5	5,7	0,721
CGI: nach 4 Wochen	4,8	5,0	0,694
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-4,2	-5,6	0,823
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-9,2	-6,7	0,905
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-12,5	-10,0	0,844

Tab. 6: Signifikanzen im CGI-Verlauf, 1 mA

zebophase um 0,9 (7,4%) (Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Plazebo war nicht nachweisbar ($F = 0,398$, $df = 1$, $p = 0,546$). Innerhalb der Verumphase konnte keine signifikante Verbesserung festgestellt werden ($F = 0,043$, $df = 1$, $p = 0,840$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,000$, $df = 1$, $p = 1,000$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 1,105$, $df = 1$, $p = 0,324$) wie auch der Faktor Zeit waren nicht signifikant ($F = 1,105$, $df = 1$, $p = 0,324$) verändert.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen erhöhte sich der mittlere CGI-Score um 0,1 Punkte (5,4%), während der Pla-

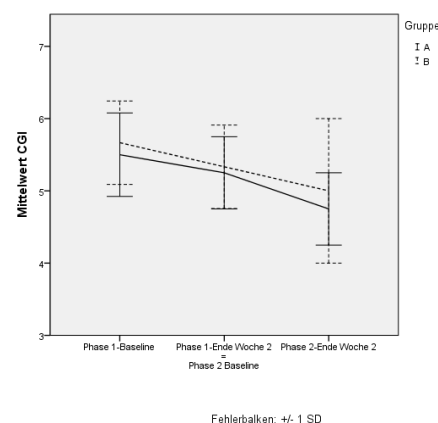


Abb. 18: Mittelwertverlauf CGI, 1 mA

4.2.4 CORE-Gesamtscore

Gruppe A erzielte während Verum-tDCS eine Reduktion im Gesamtscore von 18,8%, während der Plazebostimulation eine Verbesserung um 31,2%, insgesamt eine Reduktion von

	Gruppe A	Gruppe B	p
CORE : Baseline	24,6	22,6	0,718
CORE: nach 4 Wochen	13,4	15,6	0,759
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-18,8	-13,0	0,207
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-31,2	-27,0	0,465
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-42,8	-39,6	0,401

Tab. 7: Signifikanzen im CORE-Verlauf, 1 mA

Verum- und Plazebobehandlung (Gruppe A versus B) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,207$). Der F-Test bei ungleichen Varianzen zeigte mit $p = 0,718$ Mittelwertgleichheit. (Tab. 7)

Der Mittelwertverlauf des Gesamtscores des CORE beider Gruppen ist in Abb. 19 dargestellt.

42,8%. Gruppe B zeigte während Plazebo-tDCS eine Verbesserung um 13%, in der anschließenden Verum-tDCS um 27%, insgesamt um 39,6%. Zwischen

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen reduzierte sich der mittlere CORE-Gesamtscore um 4 Punkte (22,8%), während der Plazebophase um 5,1 (22,1%). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden (Verum vs. Plazebo) konnte nicht nachgewiesen werden ($F = 0,523$, $df = 1$, $p = 0,490$). Innerhalb der Verumphase war eine signifikante Verbesserung feststellbar ($F = 6,867$, $df = 1$, $p = 0,031$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,007$, $df = 1$, $p = 0,933$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 9,817$, $df = 1$, $p = 0,014$) wie auch der Faktor Zeit waren signifikant ($F = 9,817$, $df = 1$, $p = 0,014$) verändert.

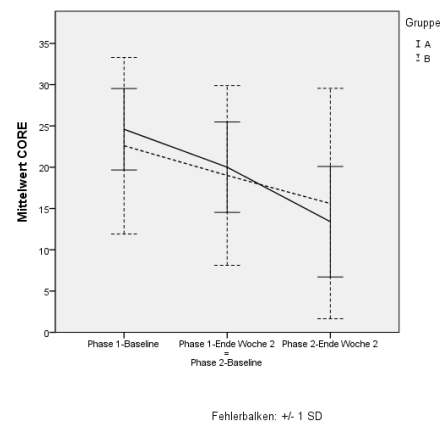


Abb. 19: Mittelwertverlauf CORE, 1 mA

4.2.4.1 CORE – fehlende Interaktion

In Gruppe A zeigte sich während Verum-tDCS eine Reduktion von 28,0%, nach Plazebo-

	Gruppe A	Gruppe B	p
CORE-Fehlende Interakt.: Baseline	8,4	7,0	0,512
CORE-Fehlende Interakt.: nach 4 Wochen	3,8	5,0	0,663
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-28,0	-8,0	0,114
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-39,0	-34,4	0,395
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-57,0	-36,0	0,251

Tab. 8: Signifikanzen im „Fehlende Interaktion“-Verlauf, 1 mA

tDCS um 39%, insgesamt um 57,0%. Gruppe B zeigt nach Plazebostimulation eine Verbesserung um 8%, nach Verum-tDCS eine

Verbesserung um 34,4%, insgesamt um 36%. Zwischen Verum-tDCS und Plazebobehandlung (gruppengetrennt) ergab sich trotz der Unterschiede in der deskriptiven Analyse keine signifikante Differenz. Der F-Test bei ungleichen Varianzen zeigte mit $p = 0,512$ Mittelwertgleichheit (Tab. 8).

Der Mittelwertverlauf des Items „fehlende Interaktion“ ist für beide Gruppen in Abb. 20 dargestellt.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen verringerte sich der mittlere CORE-Score für das Item „fehlende Interaktion“ um 1,9 Punkte (32,2%), während der Plazebophase um 1,4 (4,1%). Beides

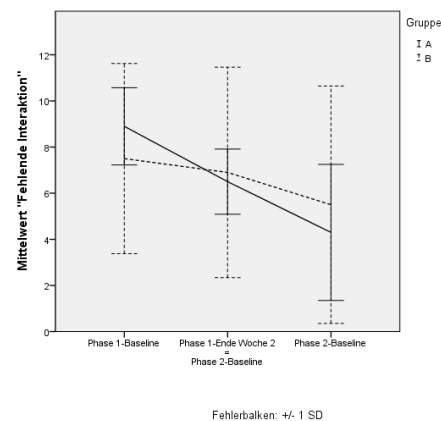


Abb. 20: Mittelwertverlauf „Fehlende Interaktion“, 1 mA

entspricht einer Verbesserung (Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden konnte nicht nachgewiesen werden ($F = 1,550$, $df = 1$, $p = 0,248$). Innerhalb der Verumphase konnte eine hoch signifikante Verbesserung festgestellt werden ($F = 14,157$, $df = 1$, $p = 0,006$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,000$, $df = 1$, $p = 1,000$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 9,991$, $df = 1$, $p = 0,013$) wie auch der Faktor Zeit waren signifikant ($F = 9,991$, $df = 1$, $p = 0,013$) verändert.

4.2.4.2 CORE – Retardierung

In Gruppe A reduzierte sich der Score für das Item „Retardierung“ nach Verum-tDCS um 17,8%, nach Plazebobehandlung um 27,8%, insgesamt um 37,6%. Gruppe B zeigte nach Plazebostimulation eine Verringerung um 15,2%, nach Verum-tDCS um 19,4%, insgesamt um 34,8%. Zwischen

	Gruppe A	Gruppe B	p
CORE-Retardierung.: Baseline	12,0	10,9	0,661
CORE-Retardierung: nach 4 Wochen	7,0	7,6	0,858
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-17,8	-15,2	0,595
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-27,8	-19,4	0,463
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-37,6	-34,8	0,528

Verum-tDCS und Plazebo-
behandlung (gruppengetreunt) ergab sich keine
Signifikanz ($p = 0,595$)
(Tab. 9). Der Mittelwertver-

Tab. 9: Signifikanzen im „Retardierung“-Verlauf, 1 mA

lauf des Items „Retardierung“ von Gruppe A und B ist in Abb. 21 dargestellt.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen verringerte sich der mittlere CORE-Score für das Item „Retardierung“ um 1,8 Punkte (18,6%), während der Plazephase um 2,3

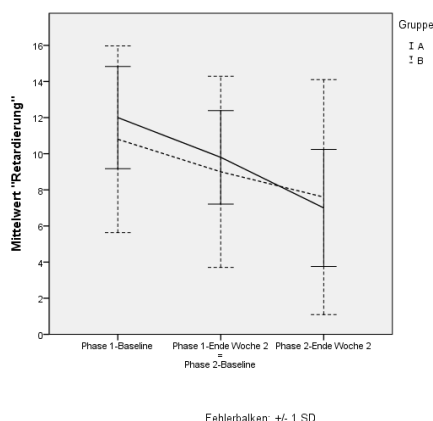


Abb. 21: Mittelwertverlauf „Retardierung“, 1 mA

(21,5%) (Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden konnte nicht nachgewiesen werden ($F = 0,371$, $df = 1$, $p = 0,560$). Innerhalb der Verumphase war keine signifikante Verbesserung feststellbar, jedoch ein statistischer Trend ($F = 4,469$, $df = 1$, $p = 0,067$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,048$, $df = 1$, $p = 0,810$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 7,693$, $df = 1$, $p = 0,024$) wie auch der Faktor Zeit waren signifikant ($F = 7,693$, $df = 1$, $p = 0,024$) verändert.

4.2.4.3 CORE – Agitation

Gruppe A zeigte im Score für das Item „Agitation“ eine Verschlechterung um 3,4% unter Verum-tDCS, unter Plazebobehandlung eine Verbesserung um 21,0%, nach vier Wochen eine

	Gruppe A	Gruppe B	P
CORE-Agitation: Baseline	4,2	4,6	0,760
CORE-Agitation: nach 4 Wochen	2,6	3,0	0,835
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	+3,4	-22,6	0,283
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-21,0	-38,2	0,395
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-18,0	52,4	0,664

Tab. 10: Signifikanzen im „Agitation“-Verlauf, 1 mA

Verbesserung um 18%. In Gruppe B reduzierten sich der Score unter Plazebobehandlung um 22,6%, in der anschließenden Verumstimulation um 38,2%, insgesamt um 52,4%. Eine signifikanter Unterschied zwischen Verum- (Gruppe A) und Plazebobehandlung (Gruppe B) konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,283$). Der F-Test bei gleichen Varianzen ergab Mittelwertgleichheit ($p = 0,760$) (Tab. 10).

Der Mittelwertverlauf beider Gruppen für das Item „Agitation“ gestaltet sich wie in Abb. 22 gezeigt.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen stieg der mittlere CORE-Score für das Item „Agitation“ um 0,7 Punkte (16,8%) an, während der Plazebophase verringerte er sich um 1,3 (21,8%) (Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden konnte nicht nachgewiesen werden ($F = 0,000$, $df = 1$, $p = 1,000$). Innerhalb der Verumphase war keine signifikante Veränderung feststellbar ($F = 0,375$, $df = 1$, $p = 0,557$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,005$, $df = 1$, $p = 0,944$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 4,830$, $df = 1$, $p = 0,069$) wie auch der Faktor Zeit waren nicht signifikant, ergaben jedoch einen Trend ($F = 4,830$, $df = 1$, $p = 0,069$).

Verbesserung um 18%. In Gruppe B reduzierten sich der Score unter Plazebobehandlung um 22,6%, in der anschließenden Verumstimulation um 38,2%, insgesamt

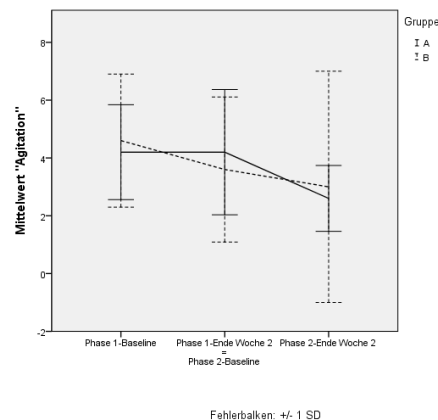


Abb. 22: Mittelwertverlauf „Agitation“, 1 mA

4.2.5 PANAS – Positiver Affekt

Gruppe A zeigte im Score für die Bewertung des eigenen „Positiven Affektes“ nach

	Gruppe A	Gruppe B	P
PANAS-PA: Baseline	13,0	14,8	0,474
PANAS-PA: nach 4 Wochen	15,2	17,0	0,711
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	+35,2	+1,6	0,089
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-10,2	+11,0	0,341
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	+18,2	+11,0	0,834

Tab. 11: Signifikanzen im „Positiver Affekt“-Verlauf, 1 mA

geringen Anstieg von 1,6% nach Plazebostimulation, eine Reduktion von 11% nach Verum-tDCS, insgesamt einen Anstieg von 11%. Eine Signifikanz zwischen Verumbelastung der Gruppe A und Plazebobehandlung der Gruppe B ließ sich nicht erkennen, aber mit $p = 0,089$ ein starker Trend bei Mittelwertgleichheit der Baselinemessungen im F-Test ($p = 0,474$) (Tab. 11).

Abb. 23 zeigt den Mittelwertverlauf von Gruppe A und B für die Bewertung des eigenen „Positiven Affektes“.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen erhöhte und verbesserte sich der mittlere Score für das Item „Positiver Affekt“ der PANAS um 3,3 Punkte (17%), während der Plazebophase verringerte er sich um 1,1 (4,3%) (Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden konnte nicht nachgewiesen werden ($F = 0,000$, $df = 1$, $p = 1,000$). Innerhalb der Verumphase war keine signifikante Verbesserung feststellbar ($F = 3,457$, $df = 1$, $p = 0,100$). Die Reihenfolge (Verum-Plazepbo vs.

Plazepbo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,005$, $df = 1$, $p = 0,944$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 2,064$, $df = 1$, $p = 0,189$) wie auch der Faktor Zeit ($F = 2,064$, $df = 1$, $p = 0,189$) waren nicht signifikant.

Verumbelastung einen Anstieg um 35,2%, nach Plazepbobehandlung eine Reduktion um 10,2%, insgesamt einen Anstieg um 18,2%. In Gruppe B beobachtete man einen

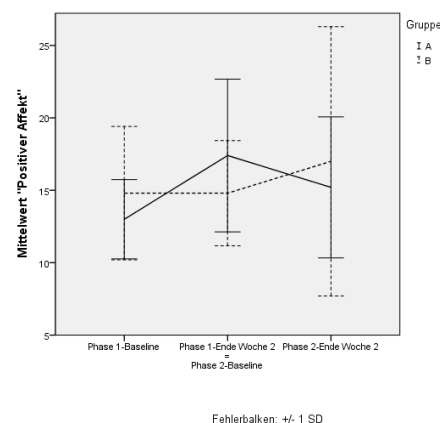


Abb. 23: Mittelwertverlauf „Positiver Affekt“, 1 mA

4.2.6 PANAS – Negativer Affekt

In der Bewertung des eigenen „Negativen Affektes“ beobachtete man nach Verum-tDCS in Gruppe A eine Reduktion um 18%, nach Plazebobehandlung eine Verminderung um 6,1%,

	Gruppe A	Gruppe B	P
PANAS-NA: Baseline	25,4	25,8	0,945
PANAS-NA: nach 4 Wochen	19,8	28,6	0,217
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-18,0	+29,4	0,028
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-6,1	-9,2	0,110
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-22,2	+15,8	0,248

Tab. 12: Signifikanzen im „Negativer Affekt“-Verlauf, 1 mA

insgesamt um 22,2%. In Gruppe B stieg der Score nach Plazebro um 29,4% an, nach Verum-tDCS reduzierte er sich um 9,2%. Insgesamt verzeichnete diese Gruppe einen Anstieg von 15,8%. Zwischen Verum-tDCS von Gruppe A und Plazebobehandlung von Gruppe B ergab sich mit $p = 0,028$ ein signifikanter Unterschied. Der F-Test bei ungleichen Varianzen ($p = 0,006$) zeigte keine Mittelwertgleichheit ($p = 0,945$) (Tab. 12). Somit konnte ein Einfluss von Gruppe A bzw. B auf die jeweiligen Baselinemessungen ausgeschlossen werden.

Den Mittelwertverlauf für den „Negativen Affekt“ beider Gruppen zeigt Abb. 24.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen verringerte sich der mittlere Score für das Item „Negativer Affekt“ der PANAS um 3,8 Punkte (13,6%), während der Plazebophase stieg er jedoch um 2,4 Punkte (11,7%) an (Tab. 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden konnte nicht nachgewiesen werden ($F = 3,041$, $df = 1$, $p = 0,119$). Innerhalb der Verumphase war eine signifikante Verbesserung gegenüber der Baselinemessung feststellbar ($F = 7,848$, $df = 1$, $p = 0,023$). Die

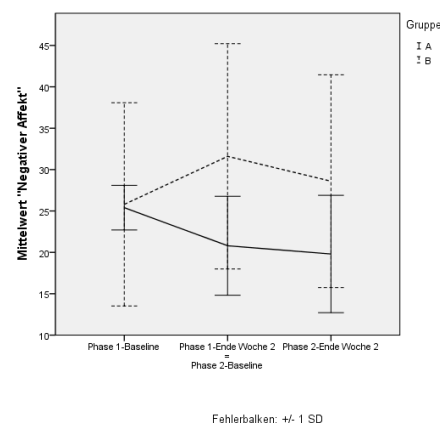


Abb. 24: Mittelwertverlauf „Negativer Affekt“, 1 mA

Reihenfolge (Verum-Plazebro vs. Plazebro-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 1,633$, $df = 1$, $p = 0,237$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 0,338$, $df = 1$, $p = 0,577$) wie auch der Faktor Zeit ($F = 0,338$, $df = 1$, $p = 0,577$) waren nicht signifikant.

4.2.7 Korrelationen

4.2.7.1 Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Baseline-Variablen

Zwischen HAMD-Veränderung und den Baseline-Variablen der klinischen Ratings unter Verum-tDCS ergaben sich v.a. geringe bis mittlere Zusammenhänge (Tab. 13 und Tab. 14). Im Verlauf der zweiwöchigen Verumstimulation mit 1 mA zeigte sich eine Verringerung im HAMD um 9,65%, nach zweiwöchiger Plazebostimulation um 12,20%. Eine starke signifikante Korrelation konnte zwischen HAMD-Veränderung und BDI-Baseline ($r = 0,893$, $p = 0,003$) sowie PANAS-NA-Baseline ($r = 0,804$, $p = 0,005$) nachgewiesen werden (Abb. 25 und Abb. 26).

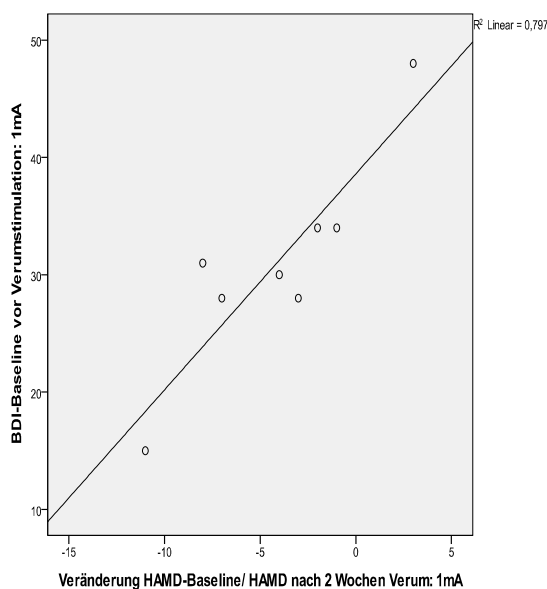


Abb. 25: Korrelation HAMD-Veränderung zu BDI-Baseline, Verum-tDCS, 1 mA

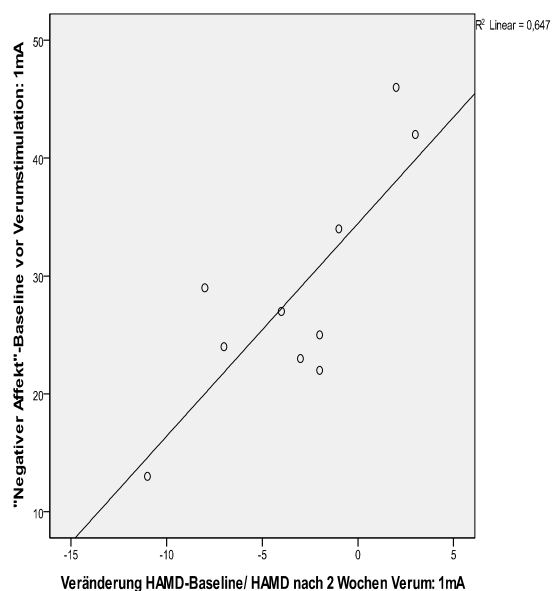


Abb. 26: Korrelation HAMD-Veränderung zu NA-Baseline, Verum-tDCS, 1 mA

	r	p
BDI	0,893	0,003
CGI	-0,128	0,726
CORE	0,106	0,771
Fehlende	-0,038	0,918
Interaktion		
Retardierung	0,179	0,620
Agitation	0,423	0,223
Positiver Affekt	-0,306	0,390
Negativer Affekt	0,840	0,005

Tab. 13: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Verum-tDCS, 1 mA

	r	p
BDI	0,253	0,546
CGI	-0,154	0,672
CORE	0,215	0,551
Fehlende	0,505	0,136
Interaktion		
Retardierung	0,187	0,606
Agitation	-0,174	0,632
Positiver Affekt	0,261	0,466
Negativer Affekt	0,493	0,148

Tab. 14: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Plazebo-tDCS, 1 mA

4.2.7.2 Korrelation HAMD-Veränderung und Voruntersuchungen

Zwischen HAMD-Veränderung und den Voruntersuchungen zeigten sich sowohl unter Verum- als auch unter Plazebo-tDCS nur geringe Zusammenhänge (Tab. 15 und Tab. 16). Eine mittlere signifikante Korrelation ($r = -0,639$, $p = 0,047$) ergab sich zwischen HAMD-Veränderung und dem MMST unter Verum-tDCS (Abb. 27).

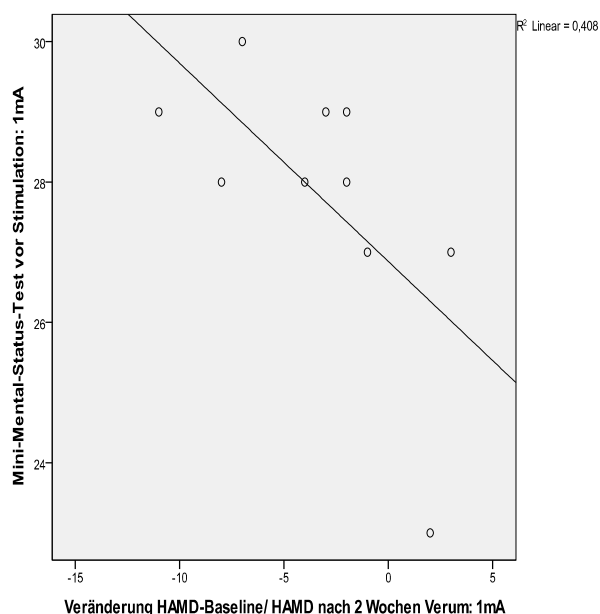


Abb. 27: Korrelation zwischen HAMD-Veränderung und MMST, Verum-tDCS, 1 mA

	r	p
ATHF	-0,034	0,927
ATHF	0,205	0,570
adäquat		
Edinburgh	-0,157	0,664
MMST	-0,639	0,047

Tab. 15: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Verum-tDCS, 1mA

	r	p
ATHF	0,155	0,670
ATHF	0,140	0,700
adäquat		
Edinburgh	-0,158	0,662
MMST	-0,051	0,888

Tab. 16: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Plazebo-tDCS, 1mA

4.2.7.3 Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Faktoren

Zwischen HAMD-Veränderung und den klinischen Faktoren der Patienten ergaben sich geringe und nicht signifikante Zusammenhänge sowohl während Verum- als auch während Plazebo-tDCS (Tab. 17 und Tab. 18).

	R	p
Alter bei Erkrankungsbeginn	0,327	0,357
Anzahl der Phasen	-0,636	0,125
Länge der Phasen (Monate)	0,579	0,173
Länge akt. Phase (Monate)	0,005	0,988
Hospitation in Wochen	-0,123	0,752

Tab. 17: Korrelation HAMD-Veränderung zu klinischen Faktoren, Verum-tDCS, 1 mA

	r	p
Alter bei Erkrankungsbeginn	-0,278	0,437
Anzahl der Phasen	-0,649	0,114
Länge der Phasen (Monate)	-0,058	0,902
Länge akt. Phase (Monate)	-0,055	0,880
Hospitation in Wochen	0,518	0,153

Tab. 18: Korrelation HAMD-Veränderung zu klinischen Faktoren, Plazebo-tDCS, 1mA

4.3 Stimulationsintensität 2 mA

	Verum-Stim			Veränderung	Plazebo-Stim			Veränderung
	Baseline	Woche 1	Woche 2		Baseline	Woche 1	Woche 2	
HAMD	29,3 (4,9)	25,4 (6,8)	24,5 (8,6)	-4,8	29,6 (7,4)	26,8 (6,0)	25,0 (4,9)	-4,6
BDI	25,7 (11,3)		21,7 (9,8)	-4	23,6 (11,0)		21,4 (12,4)	-2,2
CGI	5,0 (0,6)		4,6 (0,7)	-0,5	5,0 (0,9)		5,0 (0,6)	-0,01
CORE	14,6 (6,2)		11,7 (6,2)	-2,8	16,3 (6,7)		12,3 (6,7)	-4
Fehl. Inter.	4,7 (2,8)		3,4 (2,6)	-1,3	5,2 (2,6)		3,7 (2,6)	-1,5
Retar.	6,8 (2,8)		5,7 (3,2)	-1,1	7,8 (3,0)		5,7 (3,0)	-2,2
Agitat.	3,4 (3,6)		3,5 (3,5)	+0,1	3,3 (1,8)		4,2 (3,5)	+0,9
PA	18,8 (5,1)		21,5 (5,1)	+2,7	21,8 (6,8)		19,3 (6,1)	-2,4
NA	24,1 (6,5)		22,0 (8,6)	-2,1	22,0 (7,5)		21,7 (8,2)	-0,3

Legende: Fehl. Inter.: Fehlende Interaktion; Retar.: Retardierung; Agitat.: Agitation; PA: Positiver Affekt, NA: Negativer Affekt

Tab. 18: Mittelwertveränderungen der klinischen Tests unter Verum/ Plazebo (2 mA)

4.3.1 HAMD

Gruppe A zeigte nach zwei Wochen Verumbehandlung eine Reduktion der HAMD-Werte von 16,7% und nach der anschließenden Plazebobehandlung von 8,4%, insgesamt von 26,9%. Gruppe B verzeichnete nach zwei Wochen Plazebobehandlung eine Verringerung um 14,9% und nach zweiwöchiger Verumbehandlung um 15,5%, nach vier Wochen um 31,5%. Vergleich man Gruppe A nach zweiwöchiger Verumbehandlung mit Gruppe B nach zweiwöchiger Plazebobehandlung, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,688$) (Tab. 19). Der

	Gruppe A	Gruppe B	p
HAMD: Baseline	31,5	32,7	0,712
HAMD: nach 4 Wochen	23,0	22,5	0,912
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-16,7	-14,9	0,688
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-8,4	-15,5	0,936
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-26,9	-31,5	0,810

Tab. 19: Signifikanzen im HAMD-Verlauf, 2 mA

Mittelwertverlauf des HAMD unter Verum-tDCS und Plazebo-tDCS ist in Abb. 28 dargestellt. Fehlende Werte wurden gemäß LOCF ergänzt. Während der zweiwöchigen Verumphase reduzierte sich

der mittlere HAMD-Score um 4,8 Punkte (16,1%), während der Plazebophase um 4,6 (11,7%) (Tab. 18). Zwischen diesen beiden Behandlungsmethoden konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($F = 0,705$, $df = 1$, $p = 0,421$). Innerhalb der Verumphase konnte jedoch eine signifikante Verbesserung festgestellt werden ($F = 6,202$, $df = 1$, $p = 0,032$). Die Reihenfolge, in welcher die Patienten die jeweilige Stimulationsbedingung erhalten hatten, zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,001$, $df = 1$, $p = 0,978$). Sowohl die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 26,956$, $df = 1$, $p = 0,000$) als auch der Faktor Zeit ($F = 14,613$, $df = 2$, $p = 0,000$) erwiesen sich als hoch signifikant.

Remitter/Responder

Eine Remission konnte bei einer Gruppe-A-Patientin (Pat.-Nr. 15) in der Follow-up-Messung mit einem Punktescore von 9 nachgewiesen werden (Baseline-HAMD: 28). Gleichzeitig zeigte sie nach zweiwöchiger Verum-tDCS bereits eine 53,6%-Response (HAMD: 13). Zwei weitere Patienten aus Gruppe B wiesen nach vier Wochen Stimulation eine Response auf, Patient 13 mit einem HAMD-Score von 16 (Baseline-HAMD: 34) und Patient 22 einen HAMD-Wert von 11 bei 31 zur Baseline. Dies entsprach jeweils einer Reduktion von 52,9% und von 64,5%.

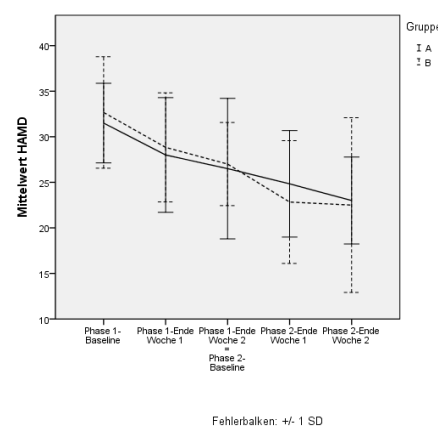


Abb. 28: Mittelwertverlauf HAMD, 2 mA

4.3.2 BDI

Gruppe A erreichte im BDI-Score nach zwei Wochen Verum-tDCS eine Reduktion von 20%, nach zwei Wochen Plazebo von 3,8%, insgesamt von 12,5%. Gruppe B zeigte unter Plazebo eine 6,3%-Reduktion, nach Verum eine 1,0%-Reduktion, insgesamt eine Verringerung um 8,5%. Vergleich man Gruppe A nach zweiwöchiger Verumbehandlung mit Gruppe B nach zweiwöchiger Plazebobehandlung, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,149$) (Tab. 20).

	Gruppe A	Gruppe B	p
BDI: Baseline	26,0	26,8	0,899
BDI: nach 4 Wochen	18,8	24,2	0,458
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-20,0	-6,3	0,149
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	+3,8	-1,0	0,451
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-12,5	-8,5	0,745

Tab. 20: Signifikanzen im BDI-Verlauf, 2 mA

Abb. 29 zeigt den Mittelwertverlauf der Gruppen A und B unter der Stimulationsbedingung 2 mA.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen reduzierte sich der mittlere BDI-

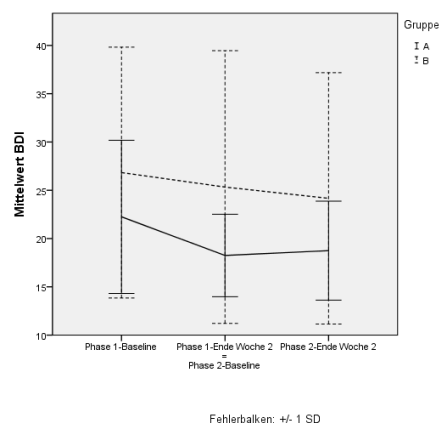


Abb. 29: Mittelwertverlauf BDI, 2 mA

Score um 4 Punkte (10,5%), während der Plazebophase um 2,2 (1,3%) (Tab. 18). Zwischen diesen beiden Behandlungsmethoden konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($F = 1,369$, $df = 1$, $p = 0,276$). Innerhalb der Verumphase war jedoch eine signifikante Verbesserung feststellbar ($F = 7,173$, $df = 1$, $p = 0,023$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,875$, $df = 1$, $p = 0,377$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 8,477$, $df = 1$, $p = 0,020$) wie auch der Faktor Zeit waren signifikante Einflussgrößen ($F = 9,728$, $df = 1$, $p = 0,014$).

4.3.3 CGI

Gruppe A verzeichnete nach Verumbehandlung eine Reduktion um 6,7%, nach Plazebobehandlung keine Veränderung im CGI, nach vier Wochen blieb es – etwa 0,3 Punkte entsprechend – bei einer 6,7%-Verbesserung im CGI. Signifikanzen ergaben sich zu keinem Messzeitpunkt.

Gruppe B zeigte unter Plazebobehandlung keine nennenswerte Veränderung, unter Verum-tDCS verbesserte sich der CGI um 15,6%,

	Gruppe A	Gruppe B	p
CGI: Baseline	4,7	5,3	0,252
CGI: nach 4 Wochen	4,3	4,3	1,000
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-6,7	0	0,888
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	0	-15,6	0,083
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-6,7	-15,6	0,386

Tab. 21: Signifikanzen im CGI-Verlauf, 2 mA

insgesamt um 16,1%, entsprechend etwa einer Verbesserung um 1 Punkt. Zwischen Verum-tDCS der Gruppe A und Plazebobehandlung der Gruppe B zeigte sich keine Signifikanz ($p = 0,888$) (Tab. 21). Den Mittelwertverlauf beider Gruppen zeigt Abb. 30.

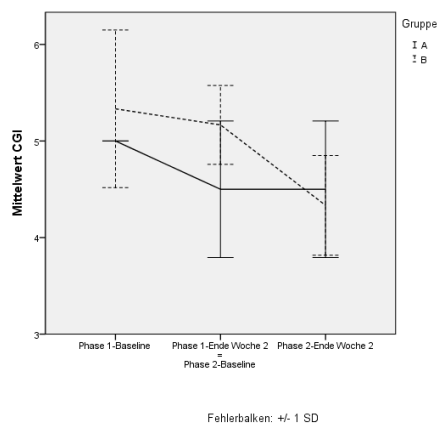


Abb. 30: Mittelwertverlauf CGI, 2 mA

Der mittlere CGI-Score beider Gruppen verringerte sich während der zweiwöchigen Verumphase um 0,5 Punkte (11,1%), während der Plazebophase ergab sich keine nennenswerte Veränderung (0,01 Punkte) (Tab. 18).

Zwischen den beiden Behandlungsformen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($F = 1,546$, $df = 1$, $p = 0,260$). Innerhalb der Verumphase konnte jedoch eine signifikante Verbesserung festgestellt werden ($F = 7,214$, $df = 1$, $p = 0,025$). Die Reihenfolge der

jeweilig erhaltenen Stimulationsbedingungen wies einen signifikanten Einfluss auf ($F = 7,067$, $df = 1$, $p = 0,038$). Sowohl die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 4,838$, $df = 1$, $p = 0,070$) als auch der Faktor Zeit ($F = 4,838$, $df = 1$, $p = 0,070$) zeigten keinen signifikanten Effekt, jedoch einen Trend.

4.3.4 CORE – Gesamtscore

In Gruppe A konnte während der Verum-tDCS eine Verbesserung um 13,2%, während der

	Gruppe A	Gruppe B	p
CORE: Baseline	15,2	19,3	0,274
CORE: nach 4 Wochen	10,5	10,3	0,967
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-13,2	-26,7	0,228
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-19,3	-18,2	0,935
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-28,8	-48,8	0,109

Tab. 22: Signifikanzen im CORE-Verlauf, 2 mA

Plazebostimulation um 19,3% und insgesamt um 28,8% nachgewiesen werden. Gruppe B zeigte nach der Plazebobehandlung eine Reduktion im CORE um 26,7%,

während der anschließenden Verum-tDCS um 18,2%, insgesamt um 48,8%. Vergleich man Gruppe A nach zweiwöchiger Verumbehandlung mit Gruppe B nach zweiwöchiger Plazebobehandlung, so ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,228$) (Tab. 22). Den Mittelwertverlauf der jeweiligen Gruppen zeigt Abb. 31.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen reduzierte sich der mittlere CORE-Gesamtscore um 2,8 (15,7%) Punkte, während der Plazebophase um 4 (23%) (Tab. 18). Zwischen diesen beiden Behandlungsmethoden konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($F = 1,775$, $df = 1$, $p = 0,212$). Auch innerhalb der Verumphase war keine signifikante Verbesserung feststellbar, jedoch ein Trend ($F = 4,059$, $df = 1$, $p = 0,072$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,180$, $df = 1$, $p = 0,680$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 17,658$, $df = 1$, $p = 0,002$) wie auch der Faktor Zeit waren signifikante Einflussgrößen ($F = 17,658$, $df = 1$, $p = 0,002$).

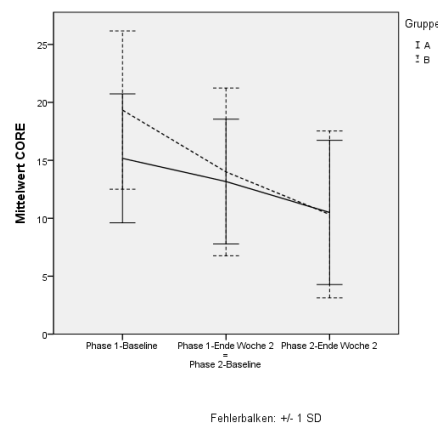


Abb. 31: Mittelwertverlauf CORE, 2 mA

4.3.4.1 CORE – Fehlende Interaktion

Gruppe A erzielte unter Verum- (Reduktion um 18%) als auch unter Plazebostimulation (Reduktion um 18%) ähnliche Ergebnisse, insgesamt ergab sich eine Verminderung um 32,6%. In Gruppe B konnte man eine 42,5%-Reduktion nach Plazebostimulation beobachten,

	Gruppe A	Gruppe B	p
CORE-Fehlende Interakt.: Baseline	5,3	6,3	0,540
CORE-Fehlende Interakt.: nach 4 Wochen	3,3	2,8	0,766
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-18,0	-42,5	0,217
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-17,5	-15,8	1,000
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-32,6	-55,0	0,326

Tab. 23: Signifikanzen im „Fehlende Interaktion“-Verlauf, 2 mA

nach Verum-tDCS eine Verringerung um 15,8%, insgesamt um 55%. Zwischen Verum-tDCS der Gruppe A und Plazebobehandlung der Gruppe B zeigte sich keine Signifikanz ($p = 0,217$) (Tab. 23). Der Mittelwertverlauf der jeweiligen Gruppen ist in Abb. 32 dargestellt.

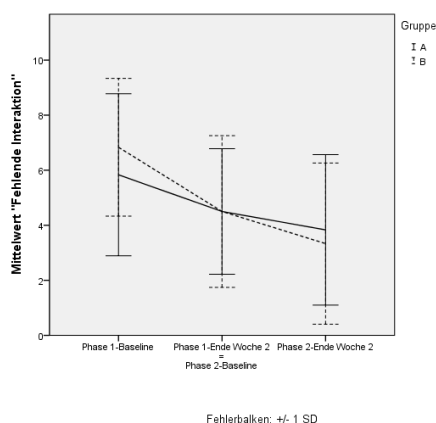


Abb. 32: Mittelwertverlauf „Fehlende Interaktion“, 2 mA

Der mittlere Score für das Item „Fehlende Interaktion“ verringerte sich während der zweiwöchigen Verumphase um 1,25 Punkte (16,9%), während der Plazebophase um 1,5 (30%) (Tab. 18). Zwischen den beiden Behandlungsformen zeigte sich

kein signifikanter Unterschied ($F = 1,031$, $df = 1$, $p = 0,334$). Auch innerhalb der Verumphase konnte keine signifikante Verbesserung festgestellt werden ($F = 3,116$, $df = 1$, $p = 0,108$).

Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen wies keinen signifikanten Einfluss auf ($F = 0,008$, $df = 1$, $p = 0,928$). Sowohl die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 13,855$, $df = 1$, $p = 0,004$) als auch der Faktor Zeit ($F = 13,855$, $df = 1$, $p = 0,004$) zeigten signifikante Effekte.

4.3.4.2 CORE – Retardierung

In Gruppe A konnte eine Zunahme im Score für das Item „Retardierung“ von 2,8% nach Verum-tDCS nachgewiesen werden, eine Abnahme um 31% nach Plazebobehandlung, insgesamt entsprach dies einer Reduzierung um 30,8%. In Gruppe B ergab sich nach Plazebobehandlung eine Verringerung um 23,5%, nach Verumstimulation um 29,7%, insgesamt um 52,5%. Vergleich man Gruppe A nach zweiwöchiger Verumbehandlung mit Gruppe B nach zweiwöchiger Plazebobehandlung, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,141$) (Tab. 24).

	Gruppe A	Gruppe B	p
CORE-Retardierung.: Baseline	6,5	9,0	0,127
CORE-Retardierung: nach 4 Wochen	4,3	4,7	0,839
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	+2,8	-23,5	0,141
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-31,0	-29,7	0,809
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-30,8	-52,5	0,046

Tab. 24: Signifikanzen im „Retardierung“-Verlauf, 2 mA

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen verringerte sich der mittlere Score des Items „Retardierung“ um 1,1 Punkte (16,3%), während der Plazebophase um 2,2 (27,3%) (Tab. 18).

Zwischen diesen beiden Behandlungsmethoden konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($F = 3,690$, $df = 1$, $p = 0,084$), jedoch ein Trend. Auch innerhalb der Verumphase war keine signifikante Verbesserung feststellbar ($F = 2,600$, $df = 1$, $p = 0,138$). Die Reihenfolge (Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,326$, $df = 1$, $p = 0,580$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 33,210$, $df = 1$, $p = 0,000$) wie auch der Faktor Zeit waren signifikante Einflussgrößen ($F = 33,210$, $df = 1$, $p = 0,000$).

Abb. 33 stellt den Mittelwertverlauf von Gruppe A und B für das Item „Retardierung“ dar.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen

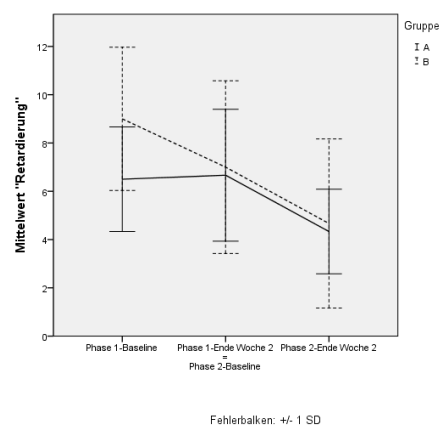


Abb. 33: Mittelwertverlauf „Retardierung“, 2 mA

4.3.4.3 CORE – Agitation

Sowohl Gruppe A als auch Gruppe B verzeichnete insgesamt eine Verschlechterung

	Gruppe A	Gruppe B	p
CORE-Agitation: Baseline	2,2	4,0	0,091
CORE-Agitation: nach 4 Wochen	3,7	4,5	0,746
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	+45,8	+13,8	0,389
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	+64,0	-1,1	0,111
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	+82,0	+10,7	0,075

Tab. 25: Signifikanzen im „Agitation“-Verlauf, 2 mA

um 45,8% und nach Plazebobehandlung um 64% zeigte, verschlechterte sich Gruppe B um 13,8% nach Plazebobehandlung. Nach Verumstimulation konnte eine geringe Verbesserung von 1,1% beobachtet werden. Vergleich man Gruppe A nach zweiwöchiger Verumbehandlung mit Gruppe B nach zweiwöchiger Plazebobehandlung, war bei gleichen Varianzen und einem F-Test mit $p = 0,091$ keine Signifikanz zu erkennen ($p = 0,389$) (Tab. 25).

Den Mittelwertverlauf für Gruppe A und B stellt Abb. 34 dar.

Der mittlere Score für das Item „Agitation“ beider Gruppen erhöhte sich während der zweiwöchigen Verumphase um 0,1 Punkte (3,4%), während der Plazebophase um 0,9 (38,6%) (Tab. 18). Innerhalb der Verumphase konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden ($F = 0,059$, $df = 1$, $p = 0,813$). Zwischen den beiden Behandlungsformen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($F = 0,303$, $df = 1$, $p = 0,594$). Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen wies keinen signifikanten Einfluss auf ($F = 1,154$, $df = 1$, $p = 0,308$). Sowohl die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 1,212$, $df = 1$, $p = 0,297$) als auch der Faktor Zeit ($F = 1,212$, $df = 1$, $p = 0,297$) zeigten sich ebenfalls nicht signifikant.

bezüglich dem Item „Agitation“: Gruppe A um 82%, Gruppe B um 10,7%. Während Gruppe A nach Verum-tDCS eine Verschlechterung im Punktescore

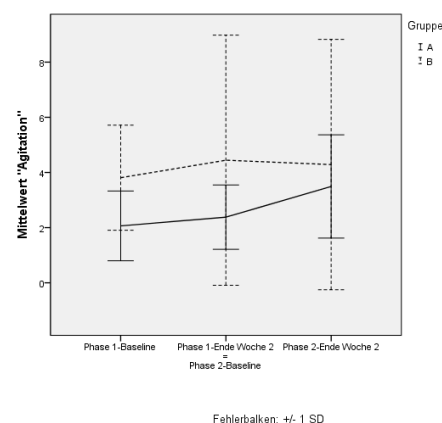


Abb. 34: Mittelwertverlauf „Agitation“, 2 mA

4.3.5 PANAS – Positiver Affekt

In Gruppe A erhöhte sich der Score für den „Positiven Affekt“ nach Verumstimulation um 12,5%, nach Plazebo sank er um 5%, insgesamt konnte man einen Anstieg um 8,5% verzeichnen. Gruppe B zeigte unter Plazebobehandlung eine Reduktion um 2,3%, nach Verum-tDCS einen Anstieg um 9,8%, insgesamt entsprach dies einer Erhöhung um 4%. Vergleich man Gruppe A nach zweiwöchiger Verumbehandlung mit Gruppe B nach zweiwöchiger Plazebobehandlung, ergab sich kein signifikanter Unterschied, jedoch ein

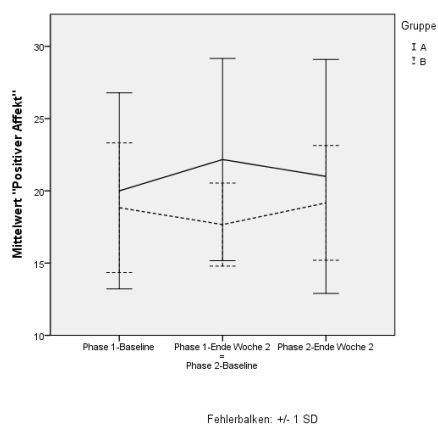


Abb. 35: Mittelwertverlauf „Positiver Affekt“, 2 mA

(Verum-Plazebo vs. Plazebo-Verum) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($F = 2,067$, $df = 1$, $p = 0,181$). Die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 0,367$, $df = 1$, $p = 0,558$) wie auch der Faktor Zeit waren ebenfalls keine signifikante Einflussgrößen ($F = 0,037$, $df = 1$, $p = 0,852$).

	Gruppe A	Gruppe B	p
PANAS-PA: Baseline	20,0	18,8	0,733
PANAS-PA: nach 4 Wochen	21,0	19,2	0,629
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	+12,5	-2,3	0,062
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-5,0	+9,8	0,224
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	+8,5	+4,0	0,419

Tab. 26: Signifikanzen im „Positiver Affekt“-Verlauf, 2 mA

statistischer Trend ($p = 0,062$) (Tab. 26). Abb. 35 stellt den Mittelwertverlauf beider Gruppen dar.

Während der zweiwöchigen Verumphase beider Gruppen erhöhte sich der mittlere Score für PA der PANAS um 2,67 (11,2%) Punkte, während der Plazebophase um 2,4 (3,7%) (Tab. 18).

Zwischen den beiden Behandlungsmethoden konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($F = 0,176$, $df = 1$, $p = 0,684$). Die Verbesserungen innerhalb der Verumphase waren nahezu signifikant ($F = 4,629$, $df = 1$, $p = 0,057$). Die Reihenfolge

4.3.6 PANAS – Negativer Affekt

Während Verum-tDCS reduzierte sich in Gruppe A der Score für die Einschätzung des

	Gruppe A	Gruppe B	p
PANAS-NA: Baseline	26,3	22,2	0,214
PANAS-NA: nach 4 Wochen	21,5	22,2	0,902
%-Veränderung: Baseline/Woche 2	-18,0	-3,5	0,376
%-Veränderung: Woche 2/Woche 4	-0,8	+5,0	0,574
%-Veränderung: Baseline/Woche 4	-19,3	+1,5	0,374

Tab. 27: Signifikanzen im „Negativer Affekt“-Verlauf, 2 mA

Score um 3,5% nach Plazebostimulation, nach Verum-tDCS stieg dieser um 5% an, insgesamt kam es zu einem Anstieg von 1,5%. Eine Signifikanz zwischen Verum der Gruppe A und Plazebo der Gruppe B konnte bei Mittelwertgleichheit zur Baseline ($p = 0,214$) nicht beobachtet werden ($p = 0,376$) (Tab. 27). Beide Gruppen zeigten unter 2 mA den in Abb. 36 dargestellten Mittelwertverlauf.

Der mittlere Score für den „Negativen Affekt“ der PANAS reduzierte sich während der zweiwöchigen Verumphase um 2,1 Punkte (6,5%), während der Plazebophase um 0,3 (2,2%) (Tab. 18). Zwischen den beiden Behandlungsformen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($F = 1,064$, $df = 1$, $p = 0,327$). Innerhalb der

Verumphase konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden ($F = 0,867$, $df = 1$, $p = 0,374$). Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen wies keinen signifikanten Einfluss auf ($F = 0,045$, $df = 1$, $p = 0,836$). Sowohl die Interaktion Behandlung * Reihenfolge ($F = 1,064$, $df = 1$, $p = 0,327$) als auch der Faktor Zeit ($F = 1,064$, $df = 1$, $p = 0,327$) waren ebenfalls nicht signifikant.

eigenen „Negativen Affektes“ um 18%, nach Plazebobehandlung um 0,8%, insgesamt zeigte sich eine Reduktion von 19,3%. In Gruppe B reduzierte sich der

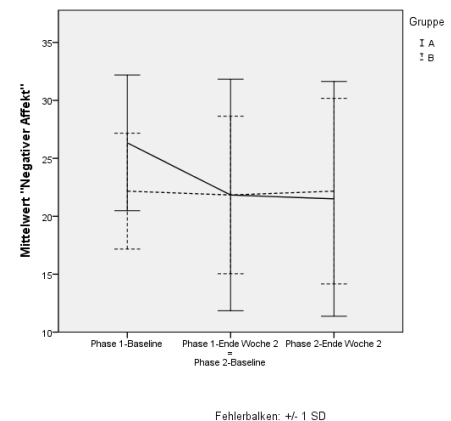


Abb. 36: Mittelwertverlauf „Negativer Affekt“, 2 mA

4.3.7 Korrelationen

4.3.7.1 Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Baseline-Variablen

Zwischen HAMD-Veränderung und den Baseline-Variablen der klinischen Ratings unter Verum- und Plazebo-tDCS ergaben sich v.a. geringe und nicht signifikante Zusammenhänge (Tab. 28 und Tab. 29). Im Verlauf der zweiwöchigen Verumstimulation mit 2 mA zeigte sich eine Verringerung im HAMD um 16,24%, nach zweiwöchiger Plazebostimulation um 15,48%.

	r	p
BDI	0,217	0,494
CGI	0,244	0,445
CORE	-0,527	0,078
Fehlende Interaktion	-0,389	0,211
Retardierung	-0,395	0,204
Agitation	-0,021	0,947
Positiver Affekt	-0,320	0,310
Negativer Affekt	-0,454	0,138

Tab. 28: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Verum-tDCS, 2mA

	r	p
BDI	-0,284	0,371
CGI	-0,204	0,525
CORE	0,445	0,147
Fehlende Interaktion	0,419	0,175
Retardierung	0,394	0,205
Agitation	0,407	0,189
Positiver Affekt	0,145	0,654
Negativer Affekt	-0,028	0,930

Tab. 29: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Plazebo-tDCS, 2 mA

4.3.7.2 Korrelation HAMD-Veränderung und Voruntersuchungen

Zwischen HAMD-Veränderung und den Voruntersuchungen unter Verum- und Plazebo-tDCS zeigten sich nur geringe und nicht signifikante Zusammenhänge (Tab. 30 und Tab. 31).

	r	p
ATHF	-0,222	0,512
ATHF adäquat	-0,029	0,931
Edinburgh	-0,074	0,818
MMST	0,190	0,554

Tab. 30: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Verum-tDCS, 2mA

	r	p
ATHF	0,537	0,088
ATHF adäquat	0,359	0,278
Edinburgh	0,112	0,729
MMST	0,234	0,464

Tab. 31: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Plazebo-tDCS, 2mA

4.3.7.3 Korrelation HAMD-Veränderung und klinische Faktoren

Zwischen HAMD-Veränderung und den klinischen Faktoren der Patienten ergaben sich sowohl unter Verum- als auch unter Plazebo-tDCS geringe und nicht signifikante Zusammenhänge (Tab. 32 und Tab. 33).

	r	p
Alter bei Erkrankungsbeginn	-0,067	0,836
Anzahl der Phasen	0,048	0,883
Länge der Phasen (Monate)	0,145	0,653
Länge akt. Phase (Monate)	0,043	0,895
Hospitation in Wochen	-0,032	0,939

Tab. 32: Korrelation HAMD-Veränderung zu klinischen Faktoren, Verum-tDCS, 2mA

	r	p
Alter bei Erkrankungsbeginn	-0,147	0,649
Anzahl der Phasen	0,415	0,180
Länge der Phasen (Monate)	-0,467	0,126
Länge akt. Phase (Monate)	-0,015	0,962
Hospitation in Wochen	0,413	0,309

Tab. 33: Korrelation HAMD-Veränderung zu klinischen Faktoren, Plazebo-tDCS, 2mA

4.4 Vergleich zwischen 1 und 2 mA

Neben HAMD ($p = 0,304$) zeigten BDI ($p = 0,314$) und CGI ($p = 0,913$) nach zwei Wochen Verum-Stimulation keinen signifikanten Unterschied, ebenso der Gesamtscore des CORE ($p = 0,196$) sowie die Scores seiner Subitems: Fehlende Interaktion ($p = 0,282$), Retardierung ($p = 0,615$) und Agitation ($p = 0,783$). Im Gegensatz zu 1 mA war beim letztgenannten Item unter 2 mA ein Anstieg im Score zu verzeichnen (Abb. 43).

Weder für den positiven Affekt ($p = 0,740$) noch für den negativen Affekt ($p = 0,305$) waren signifikante Differenzen zwischen 1 und 2 mA feststellbar.

Signifikante Differenzen zwischen Verum und Plazebo konnten weder unter 1 mA noch unter 2 mA beobachtet werden. Während der Verumbehandlung zeigten sich jedoch unter beiden Stimulationsintensitäten signifikante Veränderungen. Im Gegensatz zu 1 mA verzeichneten unter 2 mA neben HAMD ($p = 0,032$) auch BDI ($p = 0,023$) und CGI ($p = 0,025$) signifikante Verbesserungen, die Bewertung des eigenen „Positiven Affektes“ ($p = 0,057$) und die Beurteilung der Psychomotorik durch den behandelnden Arzt ($p = 0,072$) sind nahezu signifikant.

Abb. 37-45 verdeutlichen die Mittelwertverläufe der einzelnen klinischen Tests im Vergleich zwischen 1 und 2 mA.

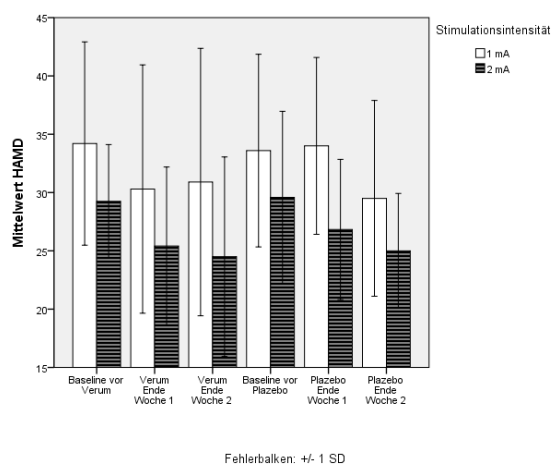


Abb. 37: HAMD-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA

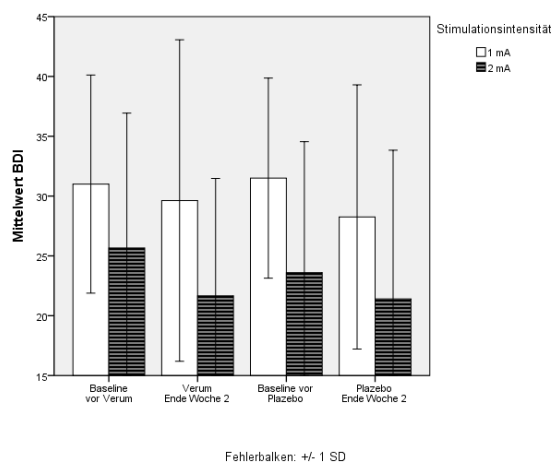


Abb. 38: BDI-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA

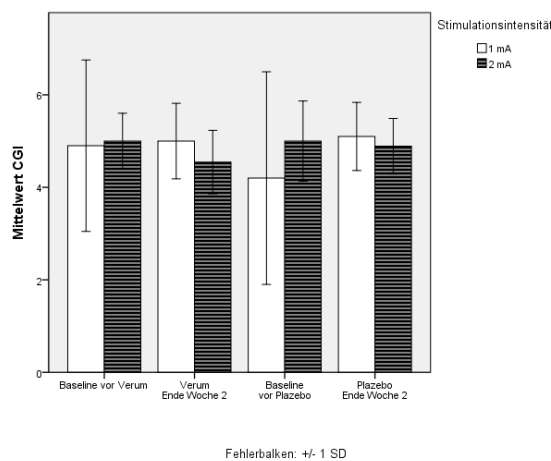
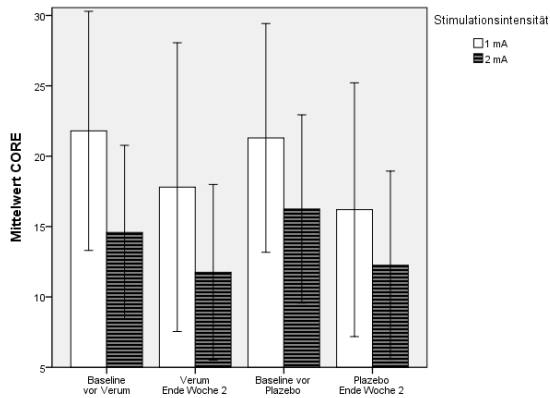
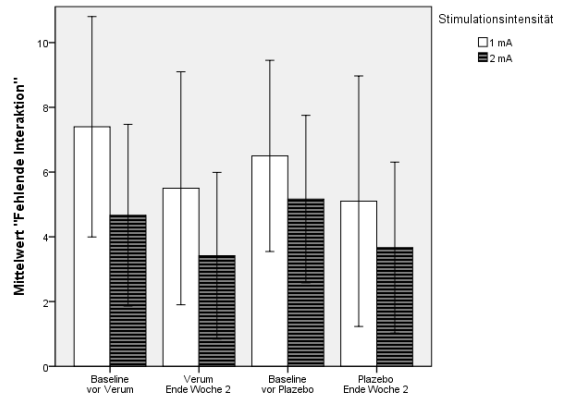


Abb. 39: CGI-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA



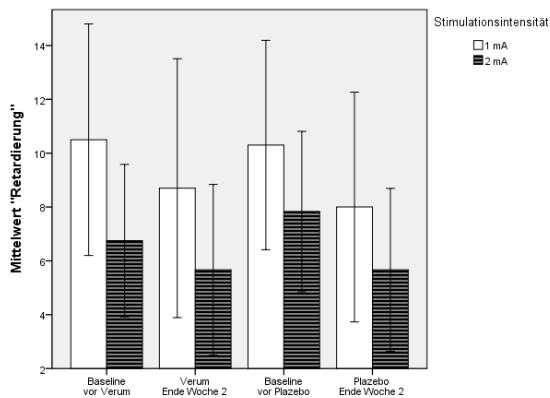
Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abb. 40: CORE-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA



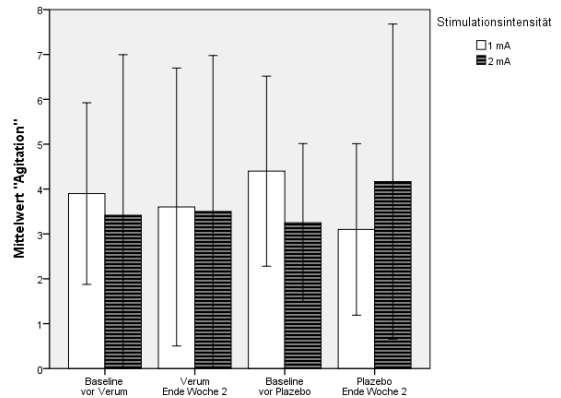
Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abb. 41: „Fehlende Interaktion“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA



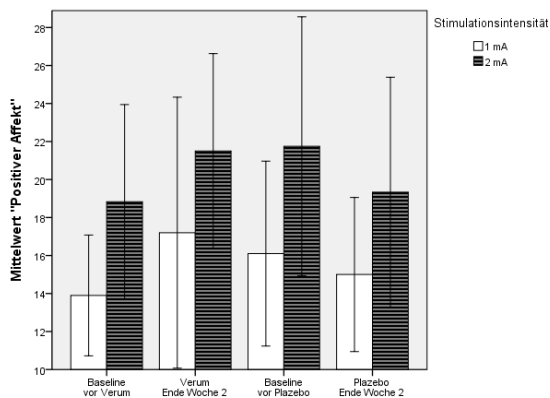
Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abb. 42: „Retardierung“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA



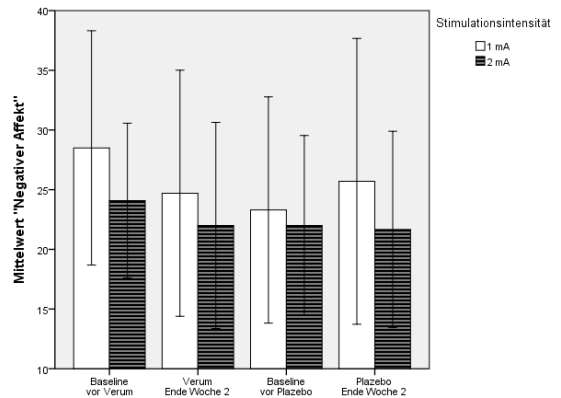
Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abb. 43: „Agitation“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA



Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abb. 44: „Positiver Affekt“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA



Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abb. 45: „Negativer Affekt“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA

4.5 NaCl versus Leitungswasser als Elektrodenlösung

Zu Beginn der Studie wurde aus zwei Gründen Leitungswasser zum Anfeuchten der Elektrodenschwämmchen verwendet: Zum einen wird dadurch die Durchführung eines EEGs direkt nach der tDCS-Behandlung erheblich erleichtert. Sog. „Salzbrücken“, die beim Einsatz von Kochsalzlösung zwischen den EEG-Elektroden entstehen können, erschwerten bei einer Patientin das Aufzeichnen der EEGs. Zum anderen wurden unter Wasser weniger unangenehme Hautsensationen beschrieben als unter NaCl [88, 89].

Alle 10 Patienten, die mit 1 mA stimuliert wurden, zeigten nach aktiver Stimulation ein leichtes Erythem unter der supraorbital liegenden Kathode, nicht jedoch unter der Anode. Diese Hautrötung verschwand nach wenigen Minuten. Bei einer Patientin aus dieser Gruppe mit generell sensibler Haut trat nach 4 Tagen tDCS eine kleine Hautläsion mit braunen Verkrustungen auf, umgeben von einem Erythem (Abb. 46). Nach Aussage eines konsultierten Dermatologen handelte es sich um eine Verbrennung. Diese Veränderungen persistierten bis zum Ende der tDCS-Behandlung.



Abb. 46: Patientin mit Hautveränderungen

Ähnliche Hautläsionen zeigten sich auch bei den ersten drei Patienten und der fünften Patientin in der 2-mA-Gruppe: zwischen 2–3 mm und 2 cm große, intrakutane braun verkrustete Substanzdefekte mit unregelmäßig scharfer Begrenzung. Dieses Erscheinungsbild war weder charakteristisch für eine Verbrennung noch für eine Verletzung

oder Superinfektion. Zudem wurden die Elektrodenschwämmchen nach jeder Stimulationsbehandlung sorgfältig desinfiziert, um eine Superinfektion zu vermeiden. Keiner dieser Patienten zeigte im Vorfeld eine übermäßig sensible Haut.

Die Größenunterschiede der Hautveränderungen verhielten sich proportional zu den Hautwiderständen, welche am Stimulator während tDCS abgelesen werden konnten. Vier dieser Patienten mit kleinen Hautläsionen hatten Hautwiderstände von 30–35 k Ω , eine Patientin mit einer 2 cm großen Veränderung zeigte Widerstände von 50–55 k Ω . Diese

Läsionen traten überwiegend nach der vierten oder fünften tDC-Stimulation auf, zeigten eine konstante Ausdehnung und heilten zwischen 1–3 Wochen nach dem Stimulationsende narbenlos ab.

Ab Patientenummer 16 wurde daher physiologische Kochsalzlösung für die Elektroden verwendet; daraufhin trat diese Nebenwirkung nicht mehr auf. Zur Information über diese bisher nicht beschriebene Nebenwirkung wurde ein Bericht in „Brain Stimulation“ publiziert [90].

4.6 Integrität der Verblindung

Nach dem Ende der Studie wurden 19 von 22 Patienten hinsichtlich ihrer Meinung über die jeweils selbst erhaltene Reihenfolge der Stimulationsbedingungen befragt. Gruppe A (n = 8) mit zuerst erfolgter Verumstimulation gab folgende Antworten: Bedingung A (n = 5), Bedingung B (n = 0), „keinen Unterschied bemerkt“ (n = 3). Gruppe B (n = 11) mit zuerst erhaltener Plazebobehandlung machte folgende Aussagen: Bedingung A (n = 2), Bedingung B (n = 2), „keinen Unterschied bemerkt“ (n = 7). Die Unterschiede zwischen den Auffassungen von Gruppe A und Gruppe B sind nicht signifikant ($\chi^2 = 4,545$, d.f. 2, $p = 0,104$). Den Patienten war es, unabhängig davon, welcher Gruppe sie angehörten, gleichermaßen möglich, ihre Aussagen nach der Veränderung ihrer Stimmung oder den erfahrenen Nebeneffekten durch die Stimulation zu treffen.

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Stimulationsparameter

Intensität und Dauer

Die Verwendung der Stimulationsparameter in vorliegender Studie orientiert sich an der Durchführung bisheriger tDCS-Studien mit depressiven Patienten. Während in älteren Arbeiten in den 1960 und 1970er Jahren Stromstärken von 150 bis 500 μA angewendet wurden, werden in neueren Studien Stromstärken zwischen 1 und 2 mA eingesetzt. 1998 konnten Priori et al. [91] nachweisen, dass schwacher anodaler Strom (0,075-0,5 mA, 7 s) neuronale Aktivität reduziert.

Gemäß den Sicherheitskriterien nach Nitsche und Paulus [27, 30] wurden in unserer Studie zunächst 10 Patienten mit 1 mA stimuliert. Nachdem auch die Intensität von 2 mA über einen Zeitraum von 20 Minuten als sicher beschrieben wurde [47, 54, 55, 92] und diese Stromstärke in Studien [45, 92] deutlichere Verhaltenseffekte im Vergleich zu 1 mA zeigte, wurde die zweite Hälfte des Patientenkollektivs mit 2 mA stimuliert, um mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen explorativ zu untersuchen.

Elektrodengröße

In vorliegender Studie wurde wie in nahezu allen aktuellen Protokollen eine Elektrodengröße von 35 cm^2 (5 x 7 cm) gewählt. Während die Effektivität der tDCS durch die gewählte Stromdichte (Stromstärke/Elektrodengröße) bestimmt wird, wird die Fokalität der tDCS alleine von der jeweils eingesetzten Größe der Elektroden begrenzt. Höhere Fokalität kann zum einen durch Reduktion der Größe der Stimulationselektrode bei konstanter Stromdichte erreicht werden, zum anderen durch Vergrößerung der Referenzelektrode bei konstanter Stromstärke [93]. Wird hingegen nur die Elektrodengröße verkleinert, während die verwendete Stromstärke unverändert bleibt und dadurch höhere Stromdichten entstehen, ist eine sichere Stromapplikation nicht mehr gewährleistet. Eine Vergrößerung der Elektroden kann im Gegenzug zu unwirksamen Stromdichten führen, ein Minimum von 0,017 mA/cm^2 sollte nicht unterschritten werden [93].

In vorliegender Studie wurden Stromdichten von 0,02857 mA/cm^2 (1 $\text{mA}/35 \text{ cm}^2$) bzw. von 0,05714 mA/cm^2 (2 $\text{mA}/35 \text{ cm}^2$) erreicht, weit unter den von Mc Creery et al. [36] als Grenzwert für eine Schädigung des Gehirns beschriebene 25 mA/cm^2 .

Platzierung der Elektroden

Ein wesentlicher Aspekt der Pathophysiologie depressiver Störungen besteht Studien zufolge in einer verminderten Aktivierung im Bereich des DLPFC, v.a. linkshemisphärisch [94]. Um die Hypoaktivität des linken DLPFC zu normalisieren, wurde die Anode über dieser Region, entsprechend dem EEG Punkt F3 platziert. Die Referenzelektrode fand ihren Platz über der kontralateralen orbitalen Region.

Obwohl diese Lokalisationen in beinahe allen tDCS-Studien mit depressiven Patienten verwendet werden, lässt sich vor allem die Kathode auch alternativ platzieren. Da letztgenannte ebenfalls Stimulationseffekte auf den Kortex vermitteln kann, lässt sich zum einen das Anlegen über dem rechten DLPFC diskutieren, wodurch ein möglicherweise zwischen linkem und rechtem DLPFC bestehendes Ungleichgewicht beeinflusst werden könnte. Auch schädelferne Platzierungen – wie sie auch in älteren Studien Anwendung fanden – wurden aktuell hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft [95]. Zumindest ist zu bedenken, dass ein zunehmender Abstand zwischen den Elektroden auch eine verstärkte neuronale Modulation bewirken kann, verursacht durch einen geringeren Bypass über der Kopfhaut zwischen den beiden Elektroden. Zwar könnte durch eine Referenzelektrode am Arm mehr Strom dem Gehirn zur Verfügung gestellt werden; mit steigendem Abstand werden aber auch höhere Stromintensitäten benötigt und die Fokalität der tDCS nimmt eher weiter ab. Neueste Studien erwägen Alternativen zu den bisher verwendeten rechteckigen Elektrodenplättchen in Form von sog. 4 x 1-Ring-Konfiguration (Durchmesser 8 mm), bisher angewendet über dem Motorkortex. Dabei werden vier Kathoden konzentrisch im Kreis um die mittige Anode angeordnet, um – mittels MRT den speziellen anatomischen Gegebenheiten des Gehirns angepasst – eine höhere Fokalität der tDCS zu erreichen [96]. In einer anderen Studie zeigt das Modell des konzentrischen kathodalen Ringes um eine zentral liegende Anode eine starke Fokalität, deren Einsatz überwiegend zur Modulation oberflächlicher Kortexneurone gedacht ist [97].

Zu beachten ist außerdem, dass die Wirksamkeit der tDCS auf die Fläche unter den Elektroden begrenzt ist. Eine Verschiebung der Stimulationselektrode um wenige Zentimeter ändert möglicherweise auch die Effektivität der tDCS [98]. Deshalb ist eine exakte Platzierung der Elektroden wichtig. In vorliegender Studie wurde dies durch das Anlegen einer dem Patienten passenden EEG-Haube und des dadurch detektierten Punktes F3 gewährleistet. Eine Erleichterung für Ungeübte und auch eine Zeitersparnis für den Stimulierenden könnte die Berechnung des F3-Punktes über eine sog. neu erstellte F3-Beam-Formel darstellen [99].

NaCl versus Leitungswasser als Elektrodenlösung

Über oben beschriebene Hautläsionen im Zusammenhang mit tDCS wurde vor 2008 nicht berichtet. Die erstmals in vorliegender Studie verwendeten höheren Intensitäten über einen längeren Zeitraum (2 mA über 20 min/d und 2 x 5 Tage) könnten eine Erklärung für das Auftreten in der aktuellen Arbeit sein. Eine Erwärmung und ein dadurch hervorgerufenes Erythem der Haut speziell nur unter der Kathode bei allen Patienten lassen sich möglicherweise anhand der Stromflussrichtung von der Kathode zur Anode erklären. Ursachen für die Hautläsionen unter der supraorbitalen Kathode liegen möglicherweise u.a. in der tDC-Stimulation und in einer durch DC-Iontophorese entstehende Veränderung im dermalen Gleichgewicht. So könnten etwa toxische Stoffe, welche sich in den Schwämmchen – begünstigt durch das Verwenden von Leitungswasser – angesammelt haben, für eine Hautschädigung verantwortlich sein. Dieser Ansicht sind auch Frank et al., welche bei 3 der 15 Tinnitus-Patienten vor kurzem ähnliche Läsionen beschrieben [100]. Stimuliert wurde dort mit 1,5 mA über 30 Minuten, zwei Tage pro Woche für drei Wochen. Im Unterschied zur vorliegenden Studie traten die Läsionen anodal rechts über F4 auf und die Abheilung erfolgte mit Narbenbildung, gemeinsam waren die Verwendung von Leitungswasser und der Zeitpunkt des Auftretens. Auch hier ergaben sich nach Umstellung auf NaCl keine weiteren Hautläsionen.

Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der hier beschriebenen Studie kathodaler Gleichstrom durch seine thermische Komponente eine leichte Hautverbrennung mit zusätzlich entstehender Superinfektion verursacht hat. Zwar wurden die Elektrodenschwämmchen regelmäßig desinfiziert, aber ein Austrocknen der Schwämmchen durch die Wärmeentwicklung des Stroms während der tDC-Stimulation konnte nicht verhindert werden und damit wurde womöglich eine Verringerung der Auflagefläche auf der Stirn und eine Superinfektion begünstigt. Diese Erklärung wird gestützt durch das Auftreten hoher Hautwiderstände, welche sich bei der Patientin mit der größten Hautläsion nachweisen ließen. Zudem zeigte sich, wie oben bereits beschrieben, eine deutliche Korrelation zwischen den registrierten Hautwiderständen, den verwendeten Stromintensitäten und der Größe der Hautläsionen bzw. dem zeitlichen Auftreten nach jeweils vier bis fünf Tagen tDC-Stimulation. Für das Entstehen erhöhter Impedanzen kommt hauptsächlich Leitungswasser als verwendete Elektrodenlösung in Frage. Nach dem Umstellen auf NaCl kam es zu keinen weiteren Hautläsionen. Der dabei verringerte Widerstand lässt sich womöglich durch den höheren Elektronenfluss einer Kochsalzlösung erklären. NaCl verdampft offensichtlich weniger rasch und die Gefahr thermischer Schäden ist somit verringert.

Um einer Superinfektion vorzubeugen, wurde weiterhin neben regelmäßiger Desinfektion und dem Austausch der Elektrodenschwämmchen das Hautareal unter der Kathode nach jeder tDC-Stimulation mit Calendula-Salbe eingecremt. Letzteres sollte als allgemeine Pflegemaßnahme eventuell schädigenden thermischen Wirkungen oder Hautreizungen vorbeugen. Ergänzend zu diesen Maßnahmen kann weiterhin empfohlen werden, die Schwämmchen während der Stimulation mit einer handelsüblichen 5 ml-Spritze regelmäßig zu bewässern, um sie vor Austrocknung zu schützen.

Zu diskutieren wäre zudem der Einsatz der bereits oben erwähnten 4 x 1-Ringlektroden, unter denen es nachweislich zu einer geringeren Hitzeentwicklung kam als unter den herkömmlichen Elektrodenplättchen [101].

Die oben dargestellte Thematik hinsichtlich der in vorliegender Studie aufgetretenen Hautläsionen wurde 2008 in der Zeitschrift „Brain Stimulation“ veröffentlicht [90].

5.1.2 Studiendesign

Mit 22 Patienten ist das Patientenkollektiv statistisch und epidemiologisch gesehen eher klein, weshalb es deshalb nur beschränkt auf eine Grundgesamtheit übertragen werden kann. Die oben aufgeführten Ergebnisse dienen hypothesengenerierend als Vorbereitung für größere kontrollierte Studien.

Im Gegensatz zu bisherigen Studien mit gemischten Kollektiven depressiver Patienten beschäftigte sich die Arbeitsgruppe im Rahmen der vorliegenden Studie zum ersten Mal mit der Frage bezüglich der Effektivität von tDCS bei therapieresistenten depressiven Patienten [89]. Wenig später publizierten Ferruci et al. [56] die Ergebnisse einer offenen Studie, in welcher ebenfalls therapieresistente depressive Patienten mit tDCS behandelt wurden. Stimuliert wurden 14 Patienten ohne Placebokontrolle zweimal pro Tag über fünf Tage mit 2 mA á 20 Minuten [56].

Die Therapieresistenz als wichtiges Einschlusskriterium in die Studie lässt die schwierige Ausgangssituation und die damit verbundene hohe Erwartungshaltung des Patienten sowie des Arztes erkennen. In bisherigen Studien von Fregni, Boggio und Rigonatti wurden ausschließlich Patienten mit leichter bis mittelgradiger Depression nach DSM-IV-Kriterien stimuliert. Ein Nichtansprechen auf vergangene Therapieversuche spielte keine Rolle [46, 47, 53-55].

Einen weiteren wichtigen Einflussfaktor stellt die zusätzliche Medikation der Patienten während der tDCS dar. Neben der Arbeit von Ferruci et al. [56] ist dies die erste Studie, in welcher die Patienten ihre bisherige Medikation beibehalten. In früheren Studien erhielten die

Patienten die tDCS als Monotherapie, wobei alle drei oben genannten Studien in Bereichen durchgeführt wurden, wo andere etablierte antidepressive Behandlungsoptionen für weniger Menschen zugänglich sind. Hierzulande wären derartige Studien nicht unproblematisch, da man somit den Patienten wirksame Behandlungen vorenthalten würde. Dies gilt natürlich weniger für Patienten mit therapieresistenten Depressionen.

Inwieweit eine antidepressive Medikation die tDC-Stimulation beeinflusst, ist bisher nicht untersucht. Zumindest über Carbamazepin (Na-Kanal-Blocker), Dextromethorphan (NMDA-Rezeptor-Antagonist) oder Flunarizin (Ca-Kanal-Blocker) ist bekannt, dass sie die Effekte der tDCS modulieren können [12, 20]. Auch für Citalopram wurde ein verstärkter und anhaltender Einfluss auf die Neuroplastizität unter anodaler tDCS über dem Motorkortex beschrieben [102]. Auf diesem Gebiet müssen weitere Studien folgen, damit man die jeweiligen Wechselwirkungen zwischen Medikation und tDCS besser verstehen kann.

Das in dieser Studie verwendete Cross-over-Design dient der Reduktion der Varianz gegenüber einem Zweigruppenvergleich mit parallelen Gruppen. Die Verringerung von zufälligen Effekten wird dadurch erreicht, dass wie in vorliegender Arbeit dieselben Patienten in jeweils vertauschter Reihenfolge mit Verum und Plazebo behandelt werden. Die Ergebnisse in den Ratingskalen hängen allerdings nicht nur von der Art der jeweilig erhaltenen Behandlung, sondern auch von der zeitlichen Reihenfolge der Behandlungen (Phasen- oder Zeiteffekt) und von deren Aufeinanderfolge (Carry-Over-Effekt für Gruppe A bzw. B) ab. Die Ergebnisse einer Cross-over-Studie sollten auf das Vorhandensein dieser Effekte getestet werden.

Um Carry-over-Effekte zu minimieren, gibt es im Wesentlichen zwei Möglichkeiten: Zum einen könnte eine Wash-out-Phase zwischen den jeweiligen Behandlungsformen hilfreich sein. Zum anderen könnte man nach Behandlungsbeginn die Testungen der Patienten hinsichtlich möglicher Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf später durchführen, unter der Voraussetzung natürlich, dass es eine entsprechend lange Behandlungszeit gibt.

Beide oben genannten Optionen ließen sich in vorliegender Studie aus folgenden Überlegungen nicht umsetzen: Nitsche und Paulus empfehlen mindestens eine Woche Pause zwischen zwei einzelnen tDCS-Sitzungen, um Interferenzen zwischen beiden auszuschließen, welche durch lang anhaltende Nacheffekte verursacht werden können [13]. Berücksichtigt man kumulative Effekte einer zweiwöchigen tDCS, dürfte eine Wash-out-Phase in vorliegender Studie mehrere Wochen betragen. Studien bezüglich Nacheffekten einer mehrwöchigen tDCS-Behandlung existieren bisher leider noch nicht. Dies macht eine Planung einer möglichst effektiven Wash-out-Phase schwierig. Zudem könnte es sich im

Rahmen dieses Studienkonzeptes auch nicht um eine reine Wash-out-Phase handeln, da Patienten zwischen beiden Behandlungsformen weiterhin ihre Medikation beibehalten würden. Des Weiteren verbietet es sich aus ethischen Gründen bei frustraner Therapie weiter zuzuwarten, um die nötige Wash-out-Phase zu ermöglichen. Es sollte zeitig eine Therapieeskalation mittels Umstellung der Medikation oder Augmentation erfolgen.

Auch Ratings im zeitlichen Ablauf der Studie nach hinten zu verlegen, würde sich bei nur jeweils zweiwöchiger Stimulation schwierig gestalten. Einerseits ist dabei das 2 x 2-wöchige Cross-over-Design eine Limitation unserer Studie. Andererseits sollten sich längere therapeutische Nach-Effekte bezüglich der Reihenfolge der Behandlungen zeigen. Die Gruppe, die initial eine Verum-tDCS erhält, dürfte somit nach vier Wochen besser abschneiden als die Gruppe, die zu diesem Zeitpunkt erst zwei Wochen Verum-tDCS erhalten hat.

Hinsichtlich der Durchführung der Plazebostimulation gibt es in den bisherigen tDCS-Studien ein unterschiedliches Vorgehen. Im Gegensatz zu unserer Studie fand in den Studien von Fregni et al. [50, 53] derselbe Stimulator sowohl für Verum-tDCS als auch Sham-tDCS Verwendung. Um den Modus Sham-tDCS zu erhalten, musste das Gerät vom Behandler abgeschaltet werden. Auch wenn es außerhalb des Blickfeldes des Patienten gehalten wird, kann man davon ausgehen, dass die Interaktion von Behandler und Patient bezüglich der Aufrechterhaltung der Verblindung nicht unproblematisch ist. Demgegenüber hat man sich in vorliegender Studie für eine praktisch nicht-unterscheidbare Plazebobehandlung und eine Verblindung der tDCS-Behandler entschieden.

5.1.3 Operationalisierung mittels Fragebögen

Mit der HAMD ist ein weit verbreitetes Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der Schwere einer bereits diagnostizierten Depression gewählt worden. Die innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) liegt je nach Untersuchungszeitpunkt zwischen 0,73 und 0,91 ($>0,7$) [81]. Die Interrater-Reliabilität wurde von Hamilton nach der Einschätzung von 59 Patienten durch zwei Psychiater mit 0,90 angegeben. Korrelationen mit Selbstbeurteilungsverfahren wie etwa dem BDI liegen zwischen 0,55 und 0,75 [103]. Obwohl die HAMD einen internationalen Goldstandard in der Verlaufskontrolle antidepressiver Therapie darstellt, wird sie z.B. wegen der Heterogenität der Abstufungen oder auch wegen dem Überwiegen somatischer und angstbezogener Items kritisiert [104, 105]. Auch könne sie aufgrund ihres mehrdimensionalen Ansatzes die Schwere der Depression nicht angemessen abbilden [106]. Dennoch sprechen sinkende mittlere Gesamt-Rohwerte der HAMD in zahlreichen Antidepressivastudien für die Zustandsverbesserung der Patienten und somit letztendlich auch für die Validität der HAMD.

Die HAMD ist als gängiges Fremdrating bei der Durchführung von Depressionsstudien nicht mehr wegzudenken und ist somit auch in dieser Studie ein primäres Zielkriterium.

Während das innere Erleben des Patienten der Umwelt verborgen ist und sich nur durch Äußerungen des Erkrankten offenbaren kann, ist die Motorik des Patienten anhand von Beobachtung und Quantifizierung für einen Kliniker zugänglich. Im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen wird der Begriff „Psychomotorik“ für motorische Verlangsamung oder Agitiertheit verwendet. Beide motorischen Ausdrucksformen sind Kriterien für die Depression mit somatischem Syndrom (ICD-10) bzw. für den melancholischen Typ (DSM-IV) der Major Depression. Der Begriff „Psychomotorik“ impliziert die Beteiligung psychischer Aspekte bei der Entstehung von Motorik. Eine Abgrenzung der „psychischen“ von den „somatischen“ Anteilen ist aber nur schwer möglich [87].

Beim Vorliegen von Agitiertheit darf nicht gleichzeitig eine motorische Verlangsamung ausgeschlossen werden. Beide Aspekte können durchaus nebeneinander auftreten. Ein Patient mit starrer Mimik kann z.B. eine motorische Unruhe der Hände aufweisen. Zudem lässt sich ein inverser Zusammenhang zwischen dem subjektiven Empfinden des Patienten – z.B. im Erleben des typischen Morgentiefs – und objektiven Befunden – z.B. durch Aktigraphie objektivierbarer Agitiertheit – herstellen [107].

Der psychomotorische Aspekt wird zwar in der HAMD ebenfalls erfasst, jedoch in nur zwei Items. Eine detailliertere Erfassung diesbezüglich ermöglicht der CORE – eine gegenüber der HAMD jüngere Fremdratingskala [84]. Vom Patienten berichtete Symptome bezüglich seiner Motorik werden dabei nicht berücksichtigt. Das Rating ist somit absolut objektiv. Welche Beurteilungsform sich besser zur Evaluierung eignet, bietet Raum zur Diskussion. Zumindest konnte eine Studie von Hickie et al. eine vergleichbare Validität zwischen dem CORE und einer rein subjektiv geführten Beurteilung durch die Depressive Retardation Rating Scale (DRRS) nachweisen [108].

Die klinische Bedeutung des CORE zeigte sich v.a. daran, dass es mit ihm möglich ist, Responderaten bei EKT-Behandlungen schwer depressiver Patienten oder bei Gabe von trizyklischen Antidepressiva vorherzusagen [86, 109]. In beiden oben erwähnten Studien von Hickie et al. konnten moderate Korrelationen (0,38/0,54) zwischen den Gesamtscores von CORE und HAMD festgestellt werden. Die Interrater-Reliabilität für den CORE-Gesamtscore erwies sich mit 0,87 als hoch [110].

Zu betonen ist, dass die Verwendung des CORE in vorliegender Arbeit nicht der Differenzierung einer melancholischen Depression (bei einem dafür festgelegten Cut-off ≥ 8) diene. Vielmehr soll die Auswirkung der tDCS auf die Psychomotorik des Patienten

untersucht und zudem geklärt werden, inwiefern der CORE die Vorhersage des Ansprechens auf tDCS ermöglicht. Dieser Zusammenhang wurde bisher erstmalig von Loo et al. näher diskutiert [57].

Als dritte Fremdratingskala wurde die CGI verwendet, in dem der Arzt den Erfolg der Behandlung beurteilen soll. In fast allen klinischen Studien mit Psychopharmaka wird die CGI-Skala als Outcome-Kriterium verwendet. Die Angabe einer inneren Konsistenz ist nicht möglich, da es sich um keinen aus Einzelkomponenten zusammengesetzten Skalenwert handelt [82]. Zwar können psychometrische Skalenkonstruktionen – elaborierte Subitems einer Skala – geringfügige Behandlungseffekte besser abbilden als Globalskalen. Laut dem Collegium Internationale Psychiatricum (CIPS) werden in der CGI jedoch v.a. klinische relevante und stabile Effekte erfasst. Die lediglich quantitativen, ohne inhaltlichen Bezug definierten Skalen gewähren dem Rater einen großen Spielraum in der Beurteilung. Dies spiegelt sich auch durch den anhand der Urteile zweier Ärzte ermittelten Pearson'schen Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten von $r = 0,66$ wieder [111]. Kritisiert wird u.a. der Wechsel von einer Absolut- zur Vergleichsbeurteilung in Item 1 zwischen Stufe 6 und 7 [112]. Empfohlen wird deshalb v.a. die Auswertung von Item 2. Aber auch in Item 2 ist zwischen Stufe 6 und 7 ein derartiger Wechsel festzustellen. In vorliegender Studie wurde nur Item 1 im Verlauf ausgewertet. Dies erlaubt die Vergleichbarkeit mit dem HAMD als Schweregradanzeiger der Depression.

Bei Verwendung der Selbstratingskalen BDI und PANAS könnten verschiedene Überlegungen Anlass zur Kritik geben. Zum einen ist es den Patienten häufig aufgrund ihrer Erkrankung nicht möglich, ihren psychischen Zustand in Form von Fragebögen motiviert und konzentriert zu beschreiben. Oft werden nicht alle Antwortmöglichkeiten durchgelesen und mit dem eigenen Zustand verglichen, so dass spontan durchaus geringere Punktzahlen in manchen Items vergeben werden. Die Ursache für das Beobachten von möglicherweise bestehenden Antworttendenzen innerhalb des Verlaufes der Ratingskalen könnte in der durch die Erkrankung verursachten, verringerten psychischen Schwingungsfähigkeit der Patienten gesehen werden. Nicht auszuschließen ist dabei auch eine unbewusste Aggravierung des eigenen Krankheitszustandes und das dadurch regelmäßige Vergeben hoher Punktzahlen.

Während das BDI mit einer inneren Konsistenz (Cronbachs Alpha) von 0,88 akzeptabel ist [72], erreicht die konvergente Validität in Korrelation (Spearman-Rang) mit der HAMD nur Werte zwischen 0,34 und 0,37 [72]. Amerikanische Untersuchungen hingegen verweisen im

Mittel auf höhere Werte ($r = 0,73$) [113]. Nach wie vor ist das BDI Bestandteil vieler Depressionsstudien und sollte in Ergänzung mit Fremdratingsskalen zur Erfassung des subjektiven Erlebens des Patienten eingesetzt werden [114].

Beim Ausfüllen der PANAS-Skala wurden die Patienten angehalten, ihr momentanes Empfinden wiederzugeben. Damit stellt die PANAS-Skala gegenüber dem BDI, welches sich auf die letzten Tage bezieht, eine auf einen Moment begrenzte Abfrage des Patienten dar. Watson et al. berichten für diesen Zeitbezug von einer internen Konsistenz für PA bei 0,89 und für NA bei 0,85. Die PA-NA-Korrelation sei mit $-0,15$ erwünscht unkorreliert. Die Validität der PA-Skala liege bei 0,95, der NA-Skala bei 0,91 [75]. Diese Werte sprechen für den Einsatz einer nicht oft in Depressionsstudien verwendeten Skala. Die zusätzliche Erfassung der Stimmung durch die PANAS erfolgt im Zusammenhang einer tDCS-Behandlung depressiver Patienten zum ersten Mal.

5.2 Ergebnisdiskussion

Um den antidepressiven Effekt der tDCS in vorliegender Studie bewerten zu können, gilt es diese mit anderen, bereits auf diesem Gebiet erfolgten Studien, zu vergleichen. Eine Übersicht über relevante Arbeiten zeigt Übersicht 1 im Anhang.

5.2.1 1 mA

In vorliegender Studie verringerte sich während der zweiwöchigen Verum-tDCS mit 1 mA der HAMD-Score durchschnittlich um 13,1%, der BDI-Score um 4,5%, während Plazebostimulation um 8,2% bzw. 11,7%. Signifikant zeigte sich nur die HAMD im Verlauf der zweiwöchigen Verumstimulation gegenüber Baseline ($p = 0,045$). Nach einer Woche tDCS ergab sich in der HAMD eine Reduktion um 11,4%, nach Plazebostimulation eine Verschlechterung um 1,2%. Die Veränderungen nach einer Woche tDCS zur Baseline zeigte mit $p = 0,059$ einen statistischen Trend.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den von Fregni durchgeführten Studien, fallen deutliche Unterschiede auf. Fregni konnte bereits nach einer Woche Stimulation mit 1 mA eine stärkere Reduktion in HAMD und BDI messen. So reduzierte sich in der Studie mit 18 eingeschlossenen Patienten der HAMD-Score um 58,5% unter aktiver Stimulation und um 13,1% unter Plazebostimulation [53]. In einer weiteren Studie [46] mit 10 Patienten verringerte sich die HAMD um ca. 60% unter Verum-tDCS und um 12% unter Plazebo-

tDCS. Im BDI ergaben sich Reduktionen von ca. 70% unter aktiver Stimulation und ca. 30% unter Scheinstimulation. Auffallend ist in beiden Studien das eher geringe Ansprechen auf Plazebo, das u.a. auch auf das oben genannte Verblindungsproblem zurückgeführt werden konnte.

Eine aktuelle Studie von Loo et al. hingegen zeigte nach einer Woche keine signifikanten Veränderungen (Aktiv: 15,7%, Sham: 21,7%), erst nach einer weiteren Woche Verum-tDCS ohne Plazebo-Kontrolle ergaben sich signifikante Verbesserungen zur Baseline. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen vorliegender Studie, wobei mit der Stimulationsabfolge Montag-Mittwoch-Freitag ein größeres Intervall zwischen den einzelnen Stimulationen gewählt wurde. Im Gegensatz zu Fregnis Arbeiten behandelten Loo et al. [57] wie auch die vorliegende Studie therapieresistente Patienten.

Während sich in der CGI keine signifikanten Veränderungen zeigten, weder zwischen Verum und Plazebo noch im Verlauf der Verumbehandlung, verzeichneten CORE und PANAS andere Ergebnisse. Im CORE-Gesamtscore sowie dem Item „fehlende Interaktion“ konnten während der Verumbehandlung signifikante Verbesserungen ($p = 0,031$, $p = 0,006$) festgestellt werden. Für die Beurteilung des „Negativen Affektes“ der PANAS ergaben sich ebenfalls signifikante Verbesserungen innerhalb der Verumphase ($p = 0,023$), während sich zwischen Verum und Plazebo keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Betrachtet man die Korrelation zwischen der HAMD-Veränderung (vor und nach Verum-tDCS) und den Baseline-Variablen der klinischen Ratings, so konnte ein starker signifikanter Zusammenhang zur BDI-Baseline ($r = 0,893$, $p = 0,003$) bzw. PANAS-NA-Baseline ($r = 0,804$, $p = 0,005$) festgestellt werden. Die Verwendung von BDI und PANAS-NA als Vorhersagewert der Response von Patienten unter Verum-tDCS kann deshalb diskutiert werden. Der CORE hingegen erwies sich diesbezüglich als ungeeignet. Unter Plazebo ergaben sich keinerlei signifikante Korrelationen.

Zwischen HAMD-Veränderung unter Verum-tDCS und dem MMST zu Beginn der Verumstimulation zeigte sich ein mittlerer signifikanter Zusammenhang ($r = -0,639$, $p = 0,047$). Die Durchführung des MMST könnte daher neben BDI und PANAS-NA ein Ansprechen der tDCS vorhersagen.

Korrelationen zwischen HAMD-Veränderung und der einzelnen klinischen Faktoren der Patienten konnten nicht nachgewiesen werden.

5.2.2 2 mA

Während der zweiwöchigen Verum-tDCS reduzierte sich der HAMD-Score um 16,1%, der BDI-Score um 10,5%, während der Plazebobehandlung um 11,7% bzw. 1,3%. Innerhalb der Verumphase zeigten sich sowohl für die HAMD ($p = 0,032$) als auch für das BDI ($p = 0,023$) signifikante Veränderungen, jedoch nicht zwischen Verum und Plazebo. Bereits durchgeführte Studien unter 2 mA wiesen gegenüber der vorliegenden Studie abweichende Ergebnisse auf. Boggio et al. [54] konnten in der HAMD unter Verumstimulation eine Reduktion von 40,4% und unter Plazebobehandlung von 10% feststellen. Auch Rigonatti et al. [55] zeigten unter Verum-tDCS ähnliche Ergebnisse: HAMD-Reduktion von 43,1%, daneben eine BDI-Reduktion von ca. 36%. Zwischen Verum und Plazebo ergaben sich jeweils signifikante Unterschiede. Bereits nach einer Woche tDCS mit zwei Sitzungen pro Tag verzeichneten Ferruci et al. [56] in HAMD und BDI signifikante Verbesserungen von mehr als 30%. Im Gegensatz zu Boggio und Rigonatti stimulierten Ferruci et al. [56] entsprechend unserer Studie nur Patienten mit therapieresistenten Depressionen.

Im Gegensatz zu Stimulationsintensität von 1 mA zeigten sich unter 2 mA signifikante Verbesserungen in der CGI ($p = 0,025$). Im Gesamtscore des CORE konnte ein statistischer Trend nachgewiesen werden ($p = 0,072$), die Subitems zeigten dies jedoch nicht. Zu beachten ist, dass für das Item „Agitation“ sogar eine Verschlechterung registriert werden konnte, signifikant erwies sich diese im Verlauf der Verumbehandlung aber nicht. Die Beurteilung des „Positiven Affektes“ der PANAS war nahezu signifikant ($p = 0,057$), die Beurteilung des „Negativen Affektes“ nicht.

Unter 2 mA ergaben sich im Gegensatz zu 1 mA keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der HAMD-Veränderung und den einzelnen klinischen Tests, den Voruntersuchungen und den klinischen Faktoren der Patienten. Eine suffiziente Vorhersage bezüglich des Ansprechens einer 2 mA-Stimulation konnte mit den in dieser Arbeit verwendeten Ratings nicht nachgewiesen werden.

5.2.3 Responder und Remitter

In vorliegender Studie gab es aus der Gruppe A nach zwei Wochen Verum-tDCS unter 1 mA keinen Responder, unter 2 mA einen Responder (10%). Nach Plazebobehandlung traten in Gruppe A weder unter 1 mA noch unter 2 mA Responder auf. Aus der Gruppe B zeigte sich unter beiden Stimulationsintensitäten nach zweiwöchiger Plazebobehandlung kein Responder, nach anschließender zweiwöchiger Verum-tDCS ergab sich unter 2 mA ein Responder.

Nach vier Wochen lag die Zahl der Responder bei 4 (20%), davon 2 aus der ersten Studienphase (1 mA – Gruppe A und B) und 2 aus der zweiten Studienphase (2 mA – Gruppe B).

Unter der unmittelbaren Wirkung des Gleichstromes von 2 mA gab es somit nur einen Responder (10%). Die gleiche Patientin wechselte während der Plazebostimulation wieder in den Zustand der partiellen Response. Somit verzeichnet die Studie nach vier Wochen sieben partielle Responder (35%), zwei davon unter 1 mA und fünf unter 2 mA.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss man mögliche Plazeboeffekte der Verum-tDCS miteinberechnen. Unter Antidepressivatherapie schätzt man den Anteil der Plazebowirkung auf bis zu 50% [115]. Auch die reine Wirkung eines Plazebos darf nicht unberücksichtigt bleiben. Im Rahmen der Therapie von Depressionen wird die Plazebo-Responserate nach vier Wochen auf ca. 30% geschätzt [116]. Nach einer Woche Plazebo-tDCS der Gruppe B kam es insgesamt zu einer Reduktion im HAMD von 4%, nach zwei Wochen Plazebo-tDCS von 12,2% und im BDI von 7,8%. Bei Fregni et al. [53] zeigte sich nach einer Woche Plazebobehandlung eine Reduktion von 13,1% in der HAMD, in einer anderen Studie von Fregni et al. [46] um ca. 12%, in der BDI um ca. 28%. Ursächlich hierfür könnte sein, dass – wie auch schon andere Untersuchungen [117] gezeigt haben – die Plazeboresponseraten bei therapie-resistenten Patienten eher niedriger sind.

Remissionen gab es insgesamt zwei (10%), jeweils eine in den beiden Studienphasen und jeweils erst bei der Follow-up-Messung vier Wochen nach Studienende. Dabei ist neben dem Einfluss der fortgeführten antidepressiven Medikation eine mögliche Spontanremission nicht auszuschließen.

Die unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der Begrifflichkeit „Response“, „partielle Response“ und „Remission“ stiften häufig Verwirrung und erschweren den Vergleich zwischen den aktuellen tDCS-Studien. Hirschfeld et al. empfehlen folgende Definitionen: Response bei einer Verbesserung von $\geq 50\%$ über einem Behandlungszeitraum von vier Wochen, partielle Remission bei einer Verbesserung von 25–49%, gemessen nach sechs bis acht Wochen adäquater Behandlung und die Remission als HAMD-Gesamtscore $\leq 7-12$ [118]. Um dieser Einteilung gerecht zu werden, müsste in allen tDCS-Studien mindestens über vier Wochen hinweg stimuliert werden. Damit wären diese strengen Kriterien für die Erforschung der Sicherheit und Wirksamkeit kürzerer Stimulationszeiträume nicht geeignet. Zudem werden die Kriterien von Hirschfeld et al. v.a. im Zusammenhang medikamentöser Therapieformen verwendet, da man bei diesen nach frühestens vier Wochen von einem Wirksamkeitseintritt ausgeht. Für die verschiedenen Hirnstimulationsverfahren ist die

zeitliche Dynamik der Effekte jedoch nicht genau bekannt. Die bisherigen Studien wiesen allerdings eher einen schnelleren Wirkeintritt auf. Fregni et al. [46] beobachten bereits nach 5 Tagen unter 1 mA eine Responderate von 80% (4 von 5 Patienten aus der Verumgruppe), Boggio et al. [54] nach 10 Tagen unter 2 mA eine Responderate von 40% (8 von 20 Patienten aus der Verumgruppe). In der Arbeit von Loo et al. [57] zeigte sich nach 10 Behandlungstagen mit 1 mA eine Responderate von 30% (6 von 20 Patienten aus der Verumgruppe) und eine Remissionsrate von 25% (5 von 20 Patienten aus der Verumgruppe).

Vorliegende Studie kann mit einer Responderate von nur 10% nach einer zehntägigen 2 mA-Stimulation die oben aufgeführten Ergebnisse unter vergleichbaren Stimulationsverhältnissen nicht reproduzieren. Vier Wochen nach Stimulationsende beobachten Ferrucci et al. [56] bei ihren Patienten unter „intensivierter“ tDCS (zweimal täglich, 2 mA, 5 Tage) eine Responderate von 48% und eine partielle Responderate (definiert als Verbesserung zwischen 10–45%) von ebenfalls 48%. Aufgrund der fehlenden Angaben zur Response unmittelbar nach Stimulation ist ein Vergleich mit unserer Studie bezüglich der Responderaten nicht möglich.

5.2.4 Vergleich zwischen 1 und 2 mA

In keinem der verwendeten Beurteilungsinstrumente konnte ein signifikanter Unterschied zwischen 1 und 2 mA festgestellt werden. Weder unter 1 mA noch unter 2 mA zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Verum und Plazebo. Die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen 1 und 2 mA wurde bisher noch nicht untersucht. Bei Verwendung von NaCl als Elektrodenlösung kann die Sicherheit unter 2 mA in Anlehnung an Studien, welche bereits unter dieser Stimulationsintensität durchgeführt wurden, bestätigt werden.

5.2.5 Ursachen der Ergebnisdiskrepanzen zwischen den Studien

Angesichts dieser Ergebnisse stellt sich nun die Frage nach den Gründen für ein Abweichen vorliegender Studienresultate von den oben genannten.

In allen Vergleichsstudien wurden zwar ähnliche Stimulationsparameter verwendet, dennoch gibt es wesentliche Unterschiede in der Auswahl der Patienten. Während in den erwähnten Arbeiten von Fregni [46, 53], Boggio [54] und Rigonatti [55] Patienten mit leichter bis mäßiger Depression behandelt wurden, wurden in vorliegender Studie ausschließlich mäßig bis schwer depressive und zudem therapieresistente Patienten eingeschlossen. Der

Schweregrad der Depression ist v.a. an den Baselinemittelwerten der HAMD erkennbar: Mit 33,8 Punkten lag dieser Wert in unserer Studie um durchschnittlich 10 Punkte höher als in den Vergleichsstudien.

Ferrucci et al. [56] stimulierten ebenfalls schwer depressive und therapieresistente Patienten mit 2 mA, jedoch über fünf Tage und zweimal am Tag. Dabei fanden sie eine signifikante Verbesserung in HAMD sowie BDI um mehr als 30%. Ohne Plazebogruppe sind aber auch diese Ergebnisse nur eingeschränkt verwertbar. Zudem wird die Auswirkung einer zweifachen täglichen Stimulation in vorliegender Studie nicht untersucht und sollte Gegenstand nachfolgender Studien sein. Loo et al. [57] konnten nach zehn Stimulationen mit 1 mA eine signifikante Verbesserung in der HAMD bei therapieresistenten und schwer depressiven Patienten nachweisen, wobei die plazebokontrollierte Phase nur fünf Sitzungen dauerte. Nach fünf tDCS-Sitzungen gab es weder innerhalb der untersuchten Gruppe noch gegenüber der Plazebogruppe signifikante Veränderungen. Stimuliert wurde jeweils Montag, Mittwoch und Freitag. Damit wurde wie auch schon bei Ferrucci et al. [56] ein anderes Therapieregime als in vorliegender Studie verwendet, was einen direkten Vergleich der Studien untereinander erschwert. Über die differentielle Wirksamkeit verschiedener Stimulationprotokolle ist bisher wenig bekannt.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, gab es auch in Bezug auf die Definition der Therapieresistenz unterschiedliche Auffassungen. Bei Ferrucci et al. [56] wurden keine Angaben über die durchschnittliche Anzahl der bereits durchgeführten antidepressiven Behandlungsversuche gemacht. Es wurde lediglich auf die NICE-Kriterien 2003 verwiesen, welche den Begriff der Therapieresistenz in ähnlicher Weise definieren wie die in unserer Studie verwendeten Kriterien. Auch Loo et al. [57] gaben keinen genauen Hinweis auf die zugrunde liegende Definition von „Therapieresistenz“. Die dort angegebenen durchschnittlichen Therapieversuche in der aktuellen depressiven Episode (Plazebo: $1,7 \pm 1,8$; Verum: $1,0 \pm 1,5$) lagen unter den in vorliegender Studie gefundenen (Gruppe A: $2,9 \pm 2,0$; Gruppe B: $2,9 \pm 1,2$).

Vergleicht man neben der tDCS die Responderaten anderer Behandlungsverfahren bei therapieresistenten Patienten [1], so kann man davon ausgehen, dass die Therapieresistenz allgemein ein negativer Prädiktor für praktisch jede antidepressive Intervention ist.

Neben der Erkrankungsschwere und der Therapieresistenz könnte auch eine Interaktion zwischen tDCS und begleitender Medikation die Diskrepanz der Ergebnisse erklären. Während in den Studien von Fregni [46, 53], Boggio [54] und Rigonatti [55] ausschließlich

Patienten ohne antidepressive Medikation stimuliert wurden, erhielten alle Patienten der vorliegenden Studie ihre über drei Wochen stabile antidepressive Medikation auch während der tDCS-Behandlung weiter. Zwar gibt es bereits Hinweise auf einen Einfluss von Antidepressiva auf den Effekt der tDCS am Motorkortex [102], Untersuchungen bei depressiven Patienten fehlen jedoch bislang. Unterstützt wird die Annahme der Medikamenteninteraktion durch die Studie von Loo et al. [57], in welcher die Hälfte der Patienten begleitend zur tDCS ihre Medikation beibehielt – unter ähnlichen Stimulationsparametern wie in den Studien von Fregni et al. [46, 53]. Im Gegensatz zu Loo et al. [57] fanden Fregni et al. [46, 53] eine antidepressive Wirksamkeit der tDCS bei nicht medizierten Patienten. Bei Ferrucci et al. [56] erfolgte die tDCS unter Beibehaltung der Medikation bei allen Patienten.

Ein weiterer erklärender Faktor für die unterschiedlichen Studienresultate könnte in der Handhabung der Plazebostimulation liegen. In unserer Studie wurden zwei äußerlich nicht unterscheidbare Stimulatoren verwendet, wobei der Plazebostimulator ebenfalls eine Ramp-up- und Ramp-down-Phase erzeugt, um die Hautsensationen der Verumstimulation zu imitieren. Die Anwender sind hinsichtlich der Zuordnung der Stimulatoren verblindet und auf dem Display kann eine Plazebostimulation als solche nicht identifiziert werden. Im Gegensatz dazu gingen die Untersucher früherer Studien methodisch weniger strikt vor und verwendeten nur einen Stimulator für beide Konditionen – Verum und Plazebo. Für einen Wechsel der Behandlungsform musste somit das Gerät bedient werden. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Unterschied zwischen Verum- und Plazebobehandlung unter Umständen von den Patienten erkannt wurde.

Abschließend lässt sich die doch sehr uneinheitliche Studienlage bezüglich der Wirksamkeit der tDCS bei therapieresistenter Depression feststellen. Studien zur Erstellung eines einheitlichen Stimulationsprotokolls sowie zur Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Stimulationsparameter sollten folgen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit einer zweiwöchigen Therapie mit präfrontaler tDCS auf die Symptomatik von Patienten mit therapieresistenter Depression untersucht.

In die doppelverblindete, randomisierte und plazebokontrollierte Studie mit Cross-over-Design wurden 22 Patienten eingeschlossen (12 Frauen, 10 Männer, Alter $57,1 \pm 11,6$ Jahre). Alle Patienten erhielten als Add-on-Therapie zusätzlich zu einer stabilen, aber nicht erfolgreichen antidepressiven Medikation eine zweiwöchige, über fünf Tage pro Woche stattfindende, anodale tDCS-Behandlung des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Kathode wurde über der kontralateralen Stirn platziert. Die Kontrollbehandlung war eine zweiwöchige Plazebobehandlung mit einem Stimulator, der weder für den Patienten noch für den Behandler vom Verum-Stimulator unterscheidbar war. Die Abfolge der Stimulationsbehandlungen war weder dem Patienten noch dem behandelnden Arzt und Rater bekannt. Die ersten 10 Patienten wurden mit 1 mA tDCS behandelt, weitere 12 Patienten mit 2 mA. Um den klinischen Verlauf zu erfassen, wurden verschiedene Fremd- und Selbstratingskalen verwendet.

Unter 1 mA zeigte sich bezüglich des HAMD-Scores kein signifikanter Unterschied zwischen Verum-tDCS und Plazebobehandlung (13,1% bzw. 8,2%), ebenso wenig bezüglich des BDI-Scores (4,5% bzw. 11,7%). Betrachtet man nur die Verum-Behandlung, zeigte der HAMD-Score nach zwei Wochen Verumstimulation eine signifikante Verbesserung ($p = 0,045$) gegenüber Baseline. Während der CGI-Score keine signifikanten Veränderungen aufwies, verzeichneten der CORE-Gesamtscore, dessen Item „fehlende Interaktion“ und der „Negative Affekt“ der PANAS signifikante Verbesserungen innerhalb der Verumphase.

Unter 2 mA ergaben sich analog zu 1 mA keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum-tDCS und Plazebo (HAMD: 16% vs. 12%, BDI: 11% vs. 1%). Im Gegensatz zu 1 mA zeigten neben dem HAMD-Score auch der BDI- und CGI-Score signifikante Verbesserungen im Verlauf ($p = 0,032$, $p = 0,023$, $p = 0,025$). Auffällig war eine Verschlechterung des Items „Agitation“ unter 2 mA Verumbehandlung.

Zwischen 1 und 2 mA konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verbesserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden.

Nach vier Wochen lag die Zahl der Responder bei 4 (20%), 2 davon unter 1 mA, die anderen 2 unter 2 mA. Frühere Studien konnten unter 1 mA bereits nach fünf Tagen Responderaten

von 80% verzeichnen, nach 10 Tagen unter 2 mA bis zu 40%. Als Ursachen für die negativen Studienergebnisse im Vergleich zu den positiven Pilotstudien lassen sich die schwerere Ausprägung der depressiven Symptomatik, die Therapieresistenz im vorliegenden Kollektiv, der mögliche Einfluss der Medikation und die optimierte Plazebobedingung in der hier aufgezeigten Studie diskutieren.

Aufgrund der Anwendungsform ist die tDCS eine sehr interessante Methode für ihren therapeutischen Einsatz. Es bedarf jedoch noch einer weiteren methodischen Entwicklung mit Überprüfung der verschiedenen Behandlungsmodalitäten in plazebokontrollierten Studien, bevor der Einsatz der tDCS in der Therapie depressiver Störungen möglich ist.

7 Literaturverzeichnis

1. Bschor T. Behandlungsmanual therapieresistente Depression: Pharmakotherapie - somatische Therapieverfahren - Psychotherapie. Stuttgart: Kohlhammer; 2008.
2. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress* ed Bloom FE, Kupfer DJ. 1995;1081-97.
3. Souery D, Lipp O, Massat I, Mendlewicz J. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA, eds. *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge: University Press, 2001.
4. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord*. 2001; 63:1-15.
5. Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 6. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2008.
6. Möller H-J, Laux G, Deister A. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme 2009.
7. Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Band 2: *Spezielle Psychiatrie*. 3. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
8. Walter H. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*. Stuttgart: Schattauer; 2005.
9. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:1085-98.
10. Bestmann S, Habel U, Schneider F. *Affektive Erkrankungen*. In: Schneider F, Fink GR, eds. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
11. Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-DSM-IV*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 1996.
12. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002; 125:2238-47.
13. Siebner HR. *Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg Springer; 2007.
14. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. 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*. 1964; 172:369-82.

15. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol.* 1965; 28:166-85.
16. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol.* 1962; 5:436-52.
17. Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol.* 2004; 557:175-90.
18. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett.* 1990; 116:320-4.
19. Moriwaki A. Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Res.* 1991; 544:248-52.
20. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003; 553:293-301.
21. Pfurtscheller G. [Changes in the evoked and spontaneous brain activity of man during extracranial polarization]. *Z Gesamte Exp Med.* 1970; 152:284-93.
22. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol.* 2005; 568:653-63.
23. Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage.* 2011; 55:644-57.
24. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg.* 1968; 47:717-23.
25. Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med.* 2001; 45:196-201.
26. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008; 1:206-23.
27. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000; 527 Pt 3:633-9.
28. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med.* 1995; 25:247-61.
29. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med.* 1993; 23:579-90.

30. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001; 57:1899-901.
31. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114:2220-2; author reply 2-3.
32. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117:845-50.
33. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007; 72:208-14.
34. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115:2419-23.
35. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003; 56:255-76.
36. McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990; 37:996-1001.
37. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery*. 1987; 20:143-7.
38. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005; 22:495-504.
39. Quartarone A, Morgante F, Bagnato S, Rizzo V, Sant'Angelo A, Aiello E, et al. Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery. *Neuroreport*. 2004; 15:1287-91.
40. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45:702-7.
41. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*. 2003; 150:375-8.
42. D'Esposito M AG, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1998; 7:1-13.
43. Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*. 2004; 42:113-7.

44. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res.* 2005; 166:23-30.
45. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Cobre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006; 249:31-8.
46. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord.* 2006; 8:203-4.
47. Boggio PS, Berman F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord.* 2007; 101:91-8.
48. Hummel F, Celnik P, Giroux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain.* 2005; 128:490-9.
49. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47:335-42.
50. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* 2006; 122:197-209.
51. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:3988-98.
52. Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, Marcolin MA, Rigonatti SP, Sanchez TG, et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol.* 2006; 13:996-1001.
53. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety.* 2006; 23:482-4.
54. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008; 11:249-54.
55. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquer JT, Ribeiro RB, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry.* 2008; 23:74-6.
56. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacomuzzi M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord.* 2009; 118:215-9.

57. Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13:61-9.
58. Förstl H. *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen.* Heidelberg: Springer Medizin-Verlag; 2005.
59. Higgins ES, George M.S. *The Neuroscience of Clinical Psychiatry.* Philadelphia: Lippincott Williams und Wilkins; 2007.
60. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 1996; 348:233-7.
61. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:675-82.
62. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9:97-113.
63. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-98.
64. Fintescu Z. Einfluss der transkraniellen Gleichstrombehandlung (transcranial direct current stimulation, tDCS) auf kognitive Leistungen und BDNF-Serumkonzentrationen bei Patienten mit therapieresistenter Depression (Dissertation). München: Ludwig Maximilian Universität; 2010.
65. Taylor MA, Amir N. Sinister psychotics. Left-handedness in schizophrenia and affective disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1995; 183:3-9.
66. Oquendo MA, Baca-Garcia E, Kartachov A, Khait V, Campbell CE, Richards M, et al. A computer algorithm for calculating the adequacy of antidepressant treatment in unipolar and bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64:825-33.
67. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10:96-104.
68. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Fawcett JA, Coryell W, Endicott J. Treatment received by depressed patients. *Jama.* 1982; 248:1848-55.
69. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 Suppl 16:10-7.
70. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4:561-71.
71. Beck AT, Steer RA. *Beck Depression Inventory - Manual.* San Antonio: The Psychological Corporation; 1987.

72. Hautzinger M, Bailer M, Worrall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI), Testhandbuch. Bern: Huber; 1995.
73. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II Manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
74. Krohne HW, Egloff B, Kohlmann C-W, Tausch A. Untersuchungen mit einer deutschen Form der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica*. 1996; 42:139-56.
75. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*. 1988; 54:1063-70.
76. Watson D, Tellegen A. Toward a consensual structure of mood. *Psychol Bull*. 1985; 98:219-35.
77. Jolly JB, Dyck MJ, Kramer TA, Wherry JN. Integration of positive and negative affectivity and cognitive content-specificity: improved discrimination of anxious and depressive symptoms. *J Abnorm Psychol*. 1994; 103:544-52.
78. Egloff B, Schmukle SC, Burns LR, Kohlmann CW, Hock M. Facets of dynamic positive affect: differentiating joy, interest, and activation in the positive and negative affect schedule (PANAS). *J Pers Soc Psychol*. 2003; 85:528-40.
79. Schauenburg H. Psychotherapie der Depression: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis - störungsspezifisch und schulenübergreifend. Stuttgart: Thieme; 2007.
80. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56-62.
81. Baumann U. Methodische Untersuchung zur Hamilton-Depression-Skala. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1976; 222:359-75.
82. CIPS. Internationale Skalen für Psychiatrie. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Göttingen: Beltz Test; 1996.
83. Guy W. Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976.
84. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Wilhelm K, Hickie I, Brodaty H, Boyce P, et al. Defining melancholia: properties of a refined sign-based measure. *Br J Psychiatry*. 1994; 164:316-26.
85. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Boyce P, Wilhelm K, Brodaty H, Mitchell P, et al. Classifying depression by mental state signs. *Br J Psychiatry*. 1990; 157:55-65.
86. Hickie I, Mason C, Parker G, Brodaty H. Prediction of ECT response: validation of a refined sign-based (CORE) system for defining melancholia. *Br J Psychiatry*. 1996; 169:68-74.
87. Lemke MR. [Motor signs of depression]. *Nervenarzt*. 1999; 70:600-12.

88. Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118:1166-70.
89. Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Baghai TC, et al. Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry.* 2009; 10:632-5.
90. Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Nitsche M, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul.* 2008; 1:386-7.
91. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport.* 1998; 9:2257-60.
92. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology.* 2005; 64:872-5.
93. Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2007; 97:3109-17.
94. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2008; 63:369-76.
95. Moliadze V, Antal A, Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clin Neurophysiol.* 2010, doi:10.1016/j.clinph.2010.04.033.
96. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul.* 2009; 2:201-7, 7 e1.
97. Datta A, Elwassif M, Battaglia F, Bikson M. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. *J Neural Eng.* 2008; 5:163-74.
98. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci.* 2003; 15:619-26.
99. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul.* 2009; 2:50-4.
100. Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.* 3:58-9.

101. Datta A, Elwassif M, Bikson M. Bio-heat transfer model of transcranial DC stimulation: comparison of conventional pad versus ring electrode. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 2009:670-3.
102. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wachter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry.* 2009; 66:503-8.
103. Hautzinger M. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen: Behandlungsanleitungen und Materialien. 6. Auflage ed. Weinheim: Beltz, PVU; 2003.
104. Maier W, Philipp M, Heuser I, Schlegel S, Buller R, Wetzell H. Improving depression severity assessment--I. Reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales. *J Psychiatr Res.* 1988; 22:3-12.
105. Maier W, Heuser I, Philipp M, Frommberger U, Demuth W. Improving depression severity assessment--II. Content, concurrent and external validity of three observer depression scales. *J Psychiatr Res.* 1988; 22:13-9.
106. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res.* 1993; 27:259-73.
107. Lemke MR, Puhl P, Koethe N, Winkler T. Psychomotor retardation and anhedonia in depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1999; 99:252-6.
108. Hickie I, Mason C, Parker G. Comparative validity of two measures of psychomotor function in patients with severe depression. *J Affect Disord.* 1996; 37:143-9.
109. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Prediction of response to antidepressant medication by a sign-based index of melancholia. *Aust N Z J Psychiatry.* 1993; 27:56-61.
110. Hadzi-Pavlovic D, Hickie I, Brodaty H, Boyce P, Mitchell P, Wilhelm K, et al. Inter-rater reliability of a refined index of melancholia: the CORE system. *J Affect Disord.* 1993; 27:155-62.
111. Dahlke F, Lohaus A, Gutzmann H. Reliability and clinical concepts underlying global judgments in dementia: implications for clinical research. *Psychopharmacol Bull.* 1992; 28:425-32.
112. Beneke M, Rasmus W. "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry.* 1992; 25:171-6.
113. Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory (BDI). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
114. Enns MW, Larsen DK, Cox BJ. Discrepancies between self and observer ratings of depression. The relationship to demographic, clinical and personality variables. *J Affect Disord.* 2000; 60:33-41.
115. Hougaard E, Nielsen T, Zachariae B. [Placebo effect in the drug therapy of depression]. *Ugeskr Laeger.* 2000; 162:2314-7.

116. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57:311-7.
117. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25:713-28.
118. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:826-37.
119. Redfearn JW, Lippold OC, Costain R. A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders. *Br J Psychiatry*. 1964; 110:773-85.
120. Lippold OC, Redfearn JW. Mental Changes Resulting from the Passage of Small Direct Currents through the Human Brain. *Br J Psychiatry*. 1964; 110:768-72.
121. Costain R, Redfearn JW, Lippold OC. A Controlled Trial of the Therapeutic Effect of Polarization of the Brain in Depressive Illness. *Br J Psychiatry*. 1964; 110:786-99.
122. Ramsay JC, Schlagenhauf G. Treatment of depression with low voltage direct current. *South Med J*. 1966; 59:932-4.
123. Herjanic M, Moss-Herjanic B. Clinical report on a new therapeutic technique: polarization. *Can Psychiatr Assoc J*. 1967; 12:423-4.
124. Baker AP. Brain stem polarization in the treatment of depression. *S Afr Med J*. 1970; 44:473-5.
125. Carney MW, Cashman MD, Sheffield BF. Polarization in depression. *Br J Psychiatry*. 1970; 117:474-5.
126. Arfai E, Theano G, Montagu JD, Robin AA. A controlled study of polarization in depression. *Br J Psychiatry*. 1970; 116:433-4.
127. Nias DK, Shapiro MB. The effects of small electrical currents upon depressive symptoms. *Br J Psychiatry*. 1974; 125:414-5.

8 Anhang

Übersicht 1: tDCS-Studien mit depressiven Patienten

Studie	Design	N	Medikation	Stimulationsort	Referenzelektrode	Stromstärke	Elektrodengröße	Stimulationsdauer	Ergebnisse
Redfearn et al., 1964 [119]	Offen, kein Placebo, therapieres. depressive Pat.	29	Keine Angaben	Bilateral über Augenbrauen (anodal)	Rechtes Knie	20-250 μ A	0,5 cm ²	8 Std./Tag, 5xWoche, 6 Monate	Klinische Verbesserung bei 13 Patienten
Lippold and Redfearn, 1964 [120]	Doppelverblindet Crossover, leicht depr. Patienten, kein Placebo	32	Keine Angaben	Bilateral über Augenbrauen	Rechtes Knie	500 μ A	0,5 cm ²	Variierte zw. 2 Minuten und 5 Stunden	Anodal: Aufmerksamkeitssteigerung, stimmungshebend Kathodal: leichte Retardierung, Rückzug
Costain et al., 1964 [121]	Doppelverblindet Placebokontrolliert Crossover	24	Keine Angaben	Bilateral über Augenbrauen (anodal)	Rechtes Knie	250 μ A	0,5 cm ²	8 Std./Tag für 12 Tage	Zw. Gruppen signifikante Unterschiede Fremdrating (nicht Selbstrating); Angst, Agitation, somatische Symptome reduziert
Ramsay and Schlagenauf, 1966 [122]	Offen	20	Keine Angaben	Bilateral über Augenbrauen (anodal)	Rechtes Knie	150-300 μ A	?	4-6 Std./Tag, Behandlung zw. 42-300 Std.	14 Pat.: deutliche Verbesserung, 4 Pat.: fragliche Verbesserung, 2 Pat.: keine Verbesserung
Herjanic and Moss-Herjanic, 1967 [123]	Klinische Beobachtungen, depressive und schizophrene Pat.	20	Diverse	Bilateral über Augenbrauen (anodal)	Rechtes Knie	100-500 μ A	?	1-8 Std./Tag, bis gewünschte Ergebnisse erreicht wurden	Alle Pat. deutliche Verbesserung, bei einigen bis zu 9 Monate. Medikation-/ Psychotherapie-Einfluss nicht abgrenzbar.
Baker, 1970 [124]	Klinische Beobachtungen	107	Trizykl. Antidepressiva	Bilateral über Augenbrauen (anodal)	Rechtes Knie oder Arm	200-400 μ A	1 cm ²	6 Std./Tag, 6-8 Behandlungseinheiten	Hinweis auf Effektivität der tDCS, Ergebnisbeurteilung limitiert durch fehlende Kontrollgruppe, Komedikation bzw. Psychotherapie.

Studie	Design	N	Medikation	Stimulationsort	Referenzelektrode	Stromstärke	Elektrodengröße	Stimulationsdauer	Ergebnisse
Carney et al., 1970 [125]	Klinische Beobachtungen (über 5 Jahre)	119	Keine Angaben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	2-3x/Woche, Dauer variabel, einmal bis zu 290 Anwendungen	Annahme, dass tDCS am meisten effektiv bei atypischer Depression mit chronischen neurotischen, phobischen und hysterischen Symptomen
Arfai et al., 1970 [126]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert Randomisiert	19	Keine Angaben	Bilateral über Augenbrauen (anodal)	Beide Oberschenkel	250 μ A	Nicht angegeben	8 Std./Tag für 12 Tage	Keine therapeutischen Effekte
Nias and Shapiro, 1974 [127]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert	2	Antidepressiva, Lithium	Bilateral über Augenbrauen	Rechtes Knie	400-500 μ A	Nicht angegeben	3-4 Std./Tag für 14-20 Behandlungseinheiten über mehrere Wochen	1 Pat.: klinische Verbesserung unter anodaler Verum-Stim. gegenüber Plazebo 1 Pat.: klinische Verbesserung unter kathodaler Verum-Stim.
Fregni et al., 2006 [53]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert Randomisiert Major Depression (Je 9 Pat. Verum/Plazebo)	18	Vergangene 3 Monate keine Antidepressiva	F3 (anodal)	Kontralateral supra-orbital (re) (kathodal)	1 mA	35 cm ²	20 Minuten/Tag für 5 Tage	Signifikante Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses und der Stimmung unter Verum-tDCS. Keine Korrelation zwischen beiden Untersuchungsparametern. Bewertung mit HDRS und BDI.
Fregni et al., 2006 [46]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert Randomisiert Major Depression	10 5 Pat. Verum, 5 Pat. Plazebo	Keine Angaben	F3 (anodal)	Kontralateral supra-orbital (re) (kathodal)	1 mA	35 cm ²	20 Minuten/Tag für 5 Tage	Signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik der Verumgruppe gegenüber der Plazebogruppe im HDRS und BDI.

Studie	Design	N	Medikation	Stimulationsort	Referenzelektrode	Stromstärke	Elektrodengröße	Stimulationsdauer	Ergebnisse
Boggio et al., 2007 [47]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert Randomisiert Major Depression	26 12 Pat. Verum, 7 Pat. Occipital, 7 Pat. Plazebo	Keine Antidepressiva	F3 (anodal) [Occipital: Mittellinie 2 cm über Inion (anodal)]	Kontralateral supra-orbital (re) (kathodal)	2 mA	35 cm ²	20 Minuten/Tag für 10 Tage	Signifikante Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses in einer Go-No-Go-Aufgabe (Trennung von Bildern mit positivem emotionalem Inhalt von Bildern mit negativem emotionalem Inhalt) unter Verum-Stim. Keine Korrelation mit Stimmungsveränderung (HDRS).
Boggio et al., 2008 [54]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert Randomisiert Major Depression	40 20 Pat. Verum, 10 Pat. Occipital, 10 Pat. Plazebo	Keine Antidepressiva ab 2 Monate vor Studienbeginn	F3 (anodal) [Occipital: Mittellinie 2 cm über Inion (anodal)]	Kontralateral supra-orbital (re) (kathodal)	2 mA	35 cm ²	20 Minuten/Tag für 10 Tage	Signifikante Stimmungsverbesserung (HDRS/BDI) durch anodale Verum-tDCS gegenüber Plazebo-/ Occipital-tDCS. Anhalten der Effekte 30 Tage nach Stimulationsende.
Rigonatti et al., 2008 [55]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert Randomisiert Major Depression	42 21 Pat. Verum, 11 Pat. Fluoxetin (20 mg/d), 10 Pat. Plazebo	Keine Antidepressiva ab 2 Monate vor Studienbeginn	F3 (anodal)	Kontralateral supra-orbital (re) (kathodal)	2 mA	35 cm ²	20 Minuten/Tag für 10 Tage	Anodale Stim. zeigte schnellere antidepressive Wirkung als Fluoxetin. Nach sechs Wochen ähnliche Werte für beide Behandlungen.

Studie	Design	N	Medikation	Stimulationsort	Referenzelektrode	Stromstärke	Elektrodengröße	Stimulationsdauer	Ergebnisse
Ferrucci et al., 2009 [56]	Therapieresistente Major Depression, kein Plazebo	14	Stabile Antidepressivagabe vier Wochen vor Studienbeginn	F3 (anodal)	Kontralateral supra-orbital (re) (kathodal)	2 mA	32 cm ²	20 Minuten/Tag (früh und nachmittags) für 5 Tage	Verbesserung um 30 % im HDRS und BDI und anhaltende Verbesserung vier Wochen nach tDCS, Verbesserung auch in VAS (Visual Analogue Scale) Keine kognitiven Verbesserungen.
Loo et al., 2009 [57]	Doppelverblindet Plazebokontrolliert Randomisiert z.T. therapieresistente Major Depression, nach Plazebo oder Verum alle für 5 Tage Verum -> Verum/Verum, Plazebo/Verum	40 20 Pat. Verum, 19 Pat. Verum 20 Pat. Plazebo, 16 Pat. Verum	Patienten mit und ohne Antidepressiva	F3 (anodal)	Kontralateral supra-orbital (re) (kathodal)	1 mA	35 cm ²	20 Minuten/Tag (Montag/Mittwoch/Freitag) für 5 Tage	Signifikante Verbesserung nach 5 Tagen Verum/5 Tagen Plazebo und nach 5 Tagen Verum/5 Tagen Verum im HAMD, MADRS, BDI, CGI, PGI. Keine Verbesserung im CORE. Nach 10 Tagen 6 Responder und 5 Remitter in Verum/Verum, 4 Responder und 3 Remitter in Plazebo/Verum. Kein signifikanter Unterschied zw. Verum und Plazebo.

Übersicht 2: 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

Übersicht 3: 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	27	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	15	8	5	5	3
Länge d. Phasen in Monaten	5	6	6	4	4	4	5	5	6	6	6	6
Manische Phasen	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Medikamente (Dosierung in mg)	Diazepam 10 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 Lorazepam 1,5 Lithium 900 Quetiapin 600	Lorazepam 1,5	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 Lorazepam 0,5 Zopiclon 7,5

Übersicht 4: Voruntersuchungen des gesamten Kollektivs

Patientennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Randomisierungs- gruppe	B	A	A	B	A	B	A	B	A	B	A	A	B	B	A	A	A	B	B	B	A	B
Alter	54	71	63	54	59	41	54	79	36	68	52	72	65	46	49	59	61	44	65	56	39	70
Geschlecht	w	w	w	m	m	w	m	w	m	w	w	m	m	w	w	w	w	m	m	w	w	w
ATHF																						
Gesamtwert	25	16	30	20	15	19	14	10	14	21	21	15	15	25	20		21	18	27	10	18	14
Adäquate Behandlungsversuche	4	3	7	6	3	3	2	2	2	4	5	2	3	5	3		5	4	8	2	3	3
Edinburgh (LQ)	100	100	100	100	87	100	87	87	87	100	100	71	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
HAMD (4 Tage vor Studienbeginn)	36	43	26	43	43	34	40	38	22	34	40	29	34	27	28	30	32	28	32	44	30	31
MMST	27	28	29	23	28	29	28	27	30	29	27	28	27	27	29	29	30	29	29	29	29	29

Übersicht 5 : Vergleich der demographischen und klinischen Faktoren von Gruppe A und B

Stimulationsbedingung	1 mA					2 mA					1 und 2 mA				
	A	B	d.f.	F/ χ^2	p	A	B	d.f.	F/ χ^2	p	A	B	d.f.	F/ χ^2	p
Geschlecht w/m	2/3	4/1			0,524	4/2	4/2			1,000	6/4	6/6			0,659
Alter	56,6 (13,1)	59,2 (14,7)	1, 8	0,088	0,775	55,3 (11,3)	57,7 (10,8)	1, 10	0,000	1,000	57,9 (13,1)	56,5 (10,6)	1, 20	0,239	0,631
Dauer der Erkrankung in Monate	11,2 (13,9)	14,0 (22,5)	1, 8	0,056	0,819	42 (1,7)	5,2 (2,3)	1, 10	7,20	0,416	12,1 (17,7)	4,7 (2,0)	1, 20	0,114	0,739
Ambulant/stationär	0/5	1/4			1,000	4/2	0/6			0,061	1/9	4/8			0,311
Dauer der akt. Hospitalisation in Wochen	11,8 (4,6)	8,0 (6,3)	1, 7	0,119	0,325	5,0 (5,7)	8,2 (11,3)	1, 6	0,134	0,727	10,1 (5,4)	7,4 (9,9)	1, 15	0,202	0,659
Alter bei Erkrankungsbeginn	48,2 (8,5)	45,2 (19,5)	1, 8	0,100	0,760	39,7 (10,8)	37,3 (9,5)	1, 10	0,157	0,700	46,7 (14,2)	38,5 (9,8)	1, 20	0,238	0,631
Phasenhafter Verlauf ja/nein	3/2	4/1			1,000	6/0	6/0			1,000	7/3	10/0			0,311
Anzahl der Phasen	6,3 (3,1)	6,0 (3,7)	1, 5	0,016	0,904	12,5 (8,8)	8,8 (4, 5)	1, 8	1,346	0,279	6,1 (3,1)	10,7 (6,9)	1, 17	0,947	0,344
Länge der Phasen in Monate	5,0 (1,7)	7,3 (3,2)	1, 5	1,181	0,327	5,0 (0,9)	5,5 (0,8)	1, 10	1,000	0,341	6,3 (2,8)	5,3 (0,9)	1, 17	2,247	0,152
Manische Phase ja/nein	1/4	0/5			1,000	1/5	0/6			1,000	1/9	1/11			0,476

Übersicht 6: Vergleich der Voruntersuchungen von Gruppe A und B

Stimulationsbedingung	1 mA					2 mA					1 und 2 mA				
	A	B	d.f.	F/ χ^2	p	A	B	d.f.	F/ χ^2	p	A	B	d.f.	F/ χ^2	p
ATHF Gesamt	17,8 (6,9)	19,0 (5,5)	1, 8	0,093	0,769	19,0 (2,6)	18,2 (6,6)	1, 9	0,070	0,798	18,4 (5,9)	18,6 (5,0)	1, 19	0,141	0,711
Adäquat	3,4 (2,1)	3,8 (1,5)	1, 8	0,123	0,735	3,6 (1,3)	4,2 (2,1)	1, 9	0,262	0,621	3,6 (1,7)	3,9 (1,8)	1, 19	0,166	0,688
Edinburgh (LQ)	92,2 (7,1)	97,4 (5,8)	1, 8	1,600	0,242	95,2 (11,8)	100,0 (0,0)	1, 10	1,000	0,341	94,8 (6,7)	97,6 (8,4)	1, 20	0,718	0,407
HAMD	34,8 (10,0)	37,0 (3,7)	1, 8	0,211	0,658	31,5 (4,4)	32,7 (6,1)	1, 10	0,144	0,712	35,9 (7,2)	32,1 (5,1)	1, 20	2,097	0,163
MMST	28,6 (0,9)	27,0 (2,5)	1, 8	1,882	0,207	28,7 (1,0)	28,3 (1,0)	1, 10	0,313	0,588	27,8 (1,9)	28,5 (1,0)	1, 20	1,199	0,287

9 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
ATHF	Antidepressant Treatment History Form
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventar
BDNF	brain derived neurotrophic factor
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CE	Communautés Européennes
CGI	Clinical Global Impression
CIPS	Collegium Internationale Psychiatriae Salarum
CORE	für engl. Kern
DA	Dopamin
DBS	deep brain stimulation
DC	Direct current
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DRRS	Depressive Retardation Rating Scale
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual IV
EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokrampftherapie
EMG	Elektromyographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
5-HAT	5-Hydroxytryptamin
HAMD	Hamilton Depression Scale
ICD-10	International Classification of Diseases 10
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LOCF	Last Observation Carried Forward
LQ	Lateralitätsquotient
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation
M1	Primärer Motorkortex
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	magnetic seizure therapy
MAO	Monoaminoxidase
N70	Negative Komponenten nach 70 ms
NaCl	Natriumchlorid
NA	Negativer Affekt
NA	Noradrenalin
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant
NICE	National Institute for Health & Clinical Excellence
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PA	Positiver Affekt
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PGI	Patient Global Impression Scale
PK	Plazebokontrolle
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
S1	Primärer sensorischer Kortex
SNDRI	Serotonin–Norepinephrine–Dopamine Reuptake Inhibitor
SNRI	Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSNRI	Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
tDCS	transcranial direct current stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VEP	Visuell evoziertes Potential
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	World Health Organization
WIE	Wechsler Intelligenztest

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnosepfad ICD-10 aus [5]	7 -
Abb. 2: Übersicht affektiver Störungen nach ICD-10 aus [7].....	7 -
Abb. 3: Kriterien einer Major Depression nach DSM-IV, modifiziert aus [11]	8 -
Abb. 4: Definition affektiver Störungen nach DSM-IV aus [7].....	9 -
Abb. 5: Übersicht Antidepressiva aus [7]	10 -
Abb. 6: Anodale (a) und kathodale (b) Gleichstromstimulation des S1 der Ratte aus [13].-	12 -
Abb. 7: Effekt der Verum- versus Plazebo-tDCS mittels sLORETA aus [23].....	14 -
Abb. 8: Erregbarkeitsveränderungen - abhängig von der Stimulationsart aus [27].....	15 -
Abb. 9: Erregbarkeitsveränderungen - abhängig von Stimulationsdauer/ -art aus [27].....	16 -
Abb. 10: Nacheffekte - abhängig von Stimulationsintensität/ -dauer aus [27]	16 -
Abb. 11: Nacheffekte - abhängig von Stimulationsintensität/ -dauer aus [27]	16 -
Abb. 12: Nacheffekte - abhängig von Stimulationsintensität/ -dauer aus [30]	16 -
Abb. 13: Hirnschnitt durch den präfrontalen Kortex aus [59]	23 -
Abb. 14: Eldith DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland	31 -
Abb. 15: Stimulationsdurchführung	31 -
Abb. 16: Mittelwertverlauf HAMD, 1mA	41 -
Abb. 17: Mittelwertverlauf BDI, 1 mA.....	42 -
Abb. 18: Mittelwertverlauf CGI, 1 mA.....	43 -
Abb. 19: Mittelwertverlauf CORE, 1 mA	44 -
Abb. 20: Mittelwertverlauf „Fehlende Interaktion“, 1 mA	44 -
Abb. 21: Mittelwertverlauf „Retardierung“, 1 mA	45 -
Abb. 22: Mittelwertverlauf „Agitation“, 1 mA	46 -
Abb. 23: Mittelwertverlauf „Positiver Affekt“, 1 mA	47 -
Abb. 24: Mittelwertverlauf „Negativer Affekt“, 1 mA	48 -
Abb. 25: Korrelation HAMD-Veränderung zu BDI-Baseline, Verum-tDCS, 1 mA.....	49 -
Abb. 26: Korrelation HAMD-Veränderung zu NA-Baseline, Verum-tDCS, 1 mA	49 -
Abb. 27: Korrelation zwischen HAMD-Veränderung und MMST, Verum-tDCS, 1 mA ...	50 -
Abb. 28: Mittelwertverlauf HAMD, 2 mA	52 -
Abb. 29: Mittelwertverlauf BDI, 2 mA.....	53 -
Abb. 30: Mittelwertverlauf CGI, 2 mA.....	54 -
Abb. 31: Mittelwertverlauf CORE, 2 mA	55 -
Abb. 32: Mittelwertverlauf „Fehlende Interaktion“, 2 mA	55 -
Abb. 33: Mittelwertverlauf „Retardierung“, 2 mA	56 -
Abb. 34: Mittelwertverlauf „Agitation“, 2 mA	57 -
Abb. 35: Mittelwertverlauf „Positiver Affekt“, 2 mA	58 -
Abb. 36: Mittelwertverlauf „Negativer Affekt“, 2 mA	59 -
Abb. 37: HAMD-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA	62 -
Abb. 38: BDI-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA.....	62 -
Abb. 39: CGI-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA.....	62 -
Abb. 40: CORE-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA	63 -
Abb. 41: „Fehlende Interaktion“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA.....	63 -
Abb. 42: „Retardierung“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA	63 -
Abb. 43: „Agitation“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA	63 -
Abb. 44: „Positiver Affekt“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA	63 -
Abb. 45: „Negativer Affekt“-Mittelwertverlauf, Vergleich zwischen 1 und 2 mA.....	63 -
Abb. 46: Patientin mit Hautveränderungen.....	64 -

11 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientenmerkmale im Überblick unter Angabe der Mittelwerte (mit SD).....	27 -
Tab. 2: Überblick über den Studienablauf	32 -
Tab. 3: Mittelwertveränderungen der klinischen Tests unter Verum/ Plazebo (1 mA)	40 -
Tab. 4: Signifikanzen im HAMD-Verlauf, 1 mA	41 -
Tab. 5: Signifikanzen im BDI-Verlauf, 1 mA.....	42 -
Tab. 6: Signifikanzen im CGI-Verlauf, 1 mA.....	43 -
Tab. 7: Signifikanzen im CORE-Verlauf, 1 mA	43 -
Tab. 8: Signifikanzen im „Fehlende Interaktion“-Verlauf, 1 mA.....	44 -
Tab. 9: Signifikanzen im „Retardierung“-Verlauf, 1 mA	45 -
Tab. 10: Signifikanzen im „Agitation“-Verlauf, 1 mA.....	46 -
Tab. 11: Signifikanzen im „Positiver Affekt“-Verlauf, 1 mA	47 -
Tab. 12: Signifikanzen im „Negativer Affekt“-Verlauf, 1 mA.....	48 -
Tab. 13: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Verum-tDCS, 1 mA...-	49 -
Tab. 14: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Plazebo-tDCS, 1 mA.-	49 -
Tab. 15: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Verum-tDCS, 1mA...-	50 -
Tab. 16: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Plazebo-tDCS, 1mA .-	50 -
Tab. 17: Korrelation HAMD-Veränderung zu klinischen Faktoren, Verum-tDCS, 1 mA...-	50 -
Tab. 18: Mittelwertveränderungen der klinischen Tests unter Verum/ Plazebo (2 mA)	51 -
Tab. 19: Signifikanzen im HAMD-Verlauf, 2 mA	51 -
Tab. 20: Signifikanzen im BDI-Verlauf, 2 mA.....	52 -
Tab. 21: Signifikanzen im CGI-Verlauf, 2 mA.....	53 -
Tab. 22: Signifikanzen im CORE-Verlauf, 2 mA.....	54 -
Tab. 23: Signifikanzen im „Fehlende Interaktion“-Verlauf, 2 mA	55 -
Tab. 24: Signifikanzen im „Retardierung“-Verlauf, 2 mA	56 -
Tab. 25: Signifikanzen im „Agitation“-Verlauf, 2 mA	57 -
Tab. 26: Signifikanzen im „Postiver Affekt“-Verlauf, 2 mA	58 -
Tab. 27: Signifikanzen im „Negativer Affekt“-Verlauf, 2 mA.....	59 -
Tab. 28: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Verum-tDCS, 2mA....-	60 -
Tab. 29: Korrelation HAMD-Veränderung zu Baseline-Variablen, Plazebo-tDCS, 2 mA .-	60 -
Tab. 30: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Verum-tDCS, 2mA...-	60 -
Tab. 31: Korrelation HAMD-Veränderung zu Voruntersuchungen, Plazebo-tDCS, 2mA .-	60 -
Tab. 32: Korrelation HAMD-Veränderung zu klinischen Faktoren, Verum-tDCS, 2mA...-	61 -
Tab. 33: Korrelation HAMD-Veränderung zu klinischen Faktoren, Plazebo-tDCS, 2mA .-	61 -

12 Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Frank Padberg für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Überlassung des Themas und die Unterstützung in allen wissenschaftlichen Bereichen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Ulrich Palm für seine geduldige und verständnisvolle Begleitung der Arbeit bedanken. Er war mir bei allen Fragen und Schwierigkeiten ein geschätzter Ansprechpartner.

Weiterhin gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe für transkranielle Hirnstimulation, insbesondere für die produktive und inspirierende Zusammenarbeit mit Herrn Daniel Keeser und Frau Zoe Fintescu.

Darüberhinaus möchte ich mich bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten bedanken, die uns trotz ihrer teils sehr schweren Erkrankung Geduld und Vertrauen für die Durchführung der Studie entgegengebracht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christina Schiller
Geburtsdatum	26. Mai 1984
Geburtsort	Eichstätt
Konfession	röm.-kath.
Familienstand	ledig

Schulbildung

1990 – 1994	Volksschule Wellheim
1994 – 2003	Gabrieli-Gymnasium Eichstätt
27.06.2003	Allgemeine Hochschulreife

Studium

2003 – 2010	Studium der Humanmedizin an der LMU/ TU München
06.05.2010	Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang

seit September 2010	Assistenzärztin am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
---------------------	--

Wissenschaftliche Arbeiten

U. Palm, C. Schiller, Z. Fintescu, M. Obermeier, D. Keeser, E. Reisinger, et al.: Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. (Brain Stimulation - In Press)

Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage*. 2011; 55:644-57

Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Baghai TC, et al. Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10:632-5

Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Nitsche M, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*. 2008; 1:386-7