

Niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über dem linken und rechten präfrontalen Kortex im Vergleich

Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie bei depressiven
Patienten

Dirk Trögele

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

Niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation
(rTMS) über dem linken und rechten präfrontalen Kortex im
Vergleich

Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie bei depressiven Patienten

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dirk Trögele

aus Ulm

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Friedrich Strian

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Robin Ella

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

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2010

Alles Wissen besteht in einer sicheren und klaren Erkenntnis.

René Descartes

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Die depressive Störung	3
1.1.1. <i>Historische Sicht</i>	3
1.1.2. <i>Ätiologie</i>	4
1.1.3. <i>Epidemiologie</i>	7
1.2. Transkranielle Magnetstimulation	8
1.2.1. <i>Physikalisches Prinzip der TMS</i>	8
1.2.2. <i>Ausrichtung der Spule</i>	10
1.2.3. <i>Weitere mögliche therapeutische Anwendungsbereiche der TMS</i>	12
1.2.4. <i>Nebenwirkungen der rTMS</i>	14
1.3. rTMS bei Depressionen	15
1.3.1. <i>rTMS versus EKT</i>	16
1.3.2. <i>Physiologische Effekte der rTMS bei Depressionen</i>	18
1.4. Valenztheorie	19
1.5. Ziel dieser Studie	25
2. <u>Material und Methode</u>	26
2.1. Patienten	26
2.2. Magnetische Stimulation	28
2.2.1. <i>Bestimmung von motorischer Reizschwelle und Stimulationsort</i>	28
2.2.2. <i>Stimulationsdurchführung</i>	28
2.3. Klinische Ratings	30
2.4. Aktenauswertung	30
2.4.1. <i>Angaben vor rTMS</i>	31
2.4.2. <i>Angaben nach rTMS</i>	31

2.4.3. Psychopharmaka	31
2.5. Statistische Methoden	35
3. <u>Ergebnisse</u>	36
3.1. Demographische und klinische Angaben vor rTMS	36
3.2. Psychopharmaka	39
3.2.1. Psychopharmaka vor rTMS	39
3.2.2. Psychopharmaka während rTMS	40
3.2.3. Psychopharmaka nach rTMS	40
3.3. Klinischer Verlauf	42
3.3.1. HDRS Verlauf	42
3.3.2. MADRS Verlauf	44
3.3.3. CGI Verlauf	45
3.3.4. Alter und Erfolg	46
3.4. Verlauf nach rTMS	47
3.5. Verträglichkeit und Nebenwirkungen der rTMS	50
3.5.1. Verträglichkeit der rTMS	50
3.5.2. Entwicklung manischer Symptome und anderer Nebenwirkungen	54
4. <u>Diskussion</u>	56
4.1. Einleitung	56
4.2. Methodendiskussion	57
4.2.1. Studiendesign	57
4.2.2. Begleitmedikation	58
4.2.3. Optimaler Stimulationsort	59
4.3. Ergebnisdiskussion	60
4.3.1. Probanden vor der rTMS-Behandlung	62
4.3.2. Probanden nach der rTMS-Behandlung	63
4.3.2.1. Weiterer Verlauf nach rTMS-Behandlung	63
4.3.3. Verträglichkeit der rTMS	64
4.4. Perspektiven	65

5. <u>Zusammenfassung</u>	66
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	68
7. <u>Danksagung</u>	86
8. <u>Curriculum vitae</u>	87

1. Einleitung

Mit geschätzten 340 Millionen Patienten weltweit ist die Depression zwischenzeitlich die Volkskrankheit Nummer eins. Daneben ist sie auch ein wichtiger negativer volkswirtschaftlicher Faktor, der in den kommenden Dekaden an Relevanz zunehmen wird (Murray et al., 1999).

Ein Mensch erkrankt während seines Lebens mit einer Wahrscheinlichkeit von 12 bis 17 % an einer Depression (Oeljeschläger et al., 2004), die Suizidsterblichkeit ist um das 21fache erhöht (Harris et al., 1998) und die Gesamtmortalität ist gegenüber der Normalbevölkerung um das Zwei- bis Dreifache höher (Tsuang et al., 1978). Verschiedene Ansatzpunkte in der Behandlung dieser Erkrankung wurden über Jahrzehnte entwickelt, allen voran die psychopharmakologische Therapie, aber auch die Elektrokrampftherapie (EKT). Die EKT entwickelte sich zu einer effizienten Option bei Patienten, die unter therapieresistenten Depressionen leiden. Allerdings stellt die EKT als invasives Verfahren durch die dafür notwendige Narkose des Patienten immer auch ein gesundheitliches Risiko dar, vor allem auch bei älteren multimorbiden Patienten, die im Vergleich zu jüngeren Bevölkerungsschichten häufiger von Depressionen betroffen sind (Strnad et al., 1999).

Seit Juli 2005 ist auch die Stimulation des linken Nervus Vagus (VNS) von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) als Behandlungsmethode bei therapieresistenten Depressionen zugelassen. Andere Methoden, basierend auf elektrischer oder elektromagnetischer Stimulation, wie die transkranielle direkte Gleichstromstimulation (tDCS) oder die Magnetkonvulsionstherapie (MKT) werden zur Zeit für die Indikation erprobt.

Als nichtinvasive und teils mit weniger Risiken behaftete Alternative zur EKT ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ein weiteres wichtiges Hirnstimulationsverfahren. Mitte der 80er Jahre wurde die TMS von Barker et al. in Sheffield, England, entwickelt und ursprünglich in der Neurologie als diagnostische Methode eingesetzt. Noch ist es allerdings zu früh, um endgültige Aussagen zur langfristigen antidepressiven Wirksamkeit und eventuellen Langzeitnebenwirkungen der TMS zu

machen. Dennoch hat die FDA in Amerika im Oktober 2008 die repetitive TMS (rTMS) als Behandlungsmethode bei therapieresistenten Depressionen anerkannt. In Kanada ist dies gar schon seit 2002 der Fall.

Seit nunmehr über 20 Jahren wurde und wird in vielen Studien die Effektivität der TMS untersucht. Die einfache, nichtinvasive und nebenwirkungsarme Therapie mittels rTMS scheint das Potential zu besitzen, sich als echte Alternative zur EKT zu entwickeln.

1.1. Die depressive Störung

1.1.1. Historische Sicht

Der Begriff „Depression“ charakterisiert sich hauptsächlich durch starke Traurigkeit, Niedergeschlagenheit sowie Interessensverlust (Davison et al., 1996). Etymologisch stammt der Begriff von dem lateinischen Wort „deprimere“ ab, was soviel heißt wie „herunter-, niederdrücken“.

Als historischen Vorfahren dieses oben erwähnten Symptomenkomplexes sieht man die Melancholie, die erstmals in der griechischen Antike ca. 500 v. Chr. als solche erwähnt wurde. Die Melancholie kann verstanden werden als seelisches Leiden, welches vor allem gekennzeichnet ist durch die Traurigkeit („acedia“). Hippokrates entwickelte zu dieser Zeit eine psychosomatische Typologie, die besagt, dass unterschiedliche Temperamente auf das Mischungsverhältnis der vier Körpersäfte Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle zurückzuführen sind. Neben dem heiteren „Sanguiniker“, dem aufbrausenden „Choleriker“ und dem gemächlichen „Phlegmatiker“ existiert noch der schwermütige „Melancholiker“. In dieser antiken Viersäftelehre bezeichnet der Begriff der „Melancholie“ (=Schwarzgalligkeit) einen mutlos-traurigen Gemütszustand, dessen Ursache in der schwarzen Gallenflüssigkeit gesehen wurde (Laux, 1996). Diese Auffassung hielt sich in der abendländischen Medizin bis ins 18. Jahrhundert.

Erst im Laufe der 1850er Jahre entwickelt sich in Frankreich der Begriff der „folie circulaire“, der verstanden werden will als abwechselnde Phasen zwischen manischer Unruhe und depressiven Zusammenbrüchen. Es dauert aber noch bis zur Jahrhundertwende bis der Münchner Psychiater Emil Kraepelin diesen Zustand als manisch-depressives Irresein bzw. manisch–depressive Psychose, welche auch die Melancholie umfasste, definiert.

An dieser Stelle soll daraufhingewiesen werden, dass besonders dem Psychiater Emil Kraepelin eine wegbereitende Bedeutung in der Klassifikation psychischer Störungen

im 20. Jahrhundert zukommt, da er maßgeblich zu einem naturwissenschaftlichen Verständnis von psychischen Störungen beigetragen hat. Sein Ziel war es »Krankheitseinheiten« aufzustellen und in einem System zu vereinigen. Die von ihm definierten Krankheitskategorien »Demenz«, »manisch-depressives Irrsein« (heute affektive Störungen) und »Dementia praecox« (heute Schizophrenie) sind bis heute in der Klassifikation psychischer Störungen erhalten geblieben (Lieb, 2006).

Bleuler wiederum beschrieb 1911, dass die Depression verschieden getönt sein kann: „Trauer und resignierte Hoffnungslosigkeit (gehemmte Depression) oder Erregung und Verzweiflung (agitierte Depression) können vorherrschen“ (Bleuler, 1969).

Ugo Cerletti und Lucio Bini versuchten 1938 in Rom erstmals mittels Elektroschocktherapie Patienten von ihrem „melancholischen Leiden“ zu heilen, was bis zur Entwicklung der Psychopharmaka in den 50er Jahren lange Zeit das Mittel der Wahl blieb. Die Entwicklung von Neuroleptika im Jahre 1952 und von Antidepressiva im Jahre 1957 veränderte schlagartig die Herangehensweise und Therapie der psychischen Erkrankungen. Sie nahmen vor allem der Depression den Nimbus der unheilbaren Erkrankung. Viele psychische Erkrankungen und Verhaltensauffälligkeiten, die zuvor als nicht genau definierbar zuhauf in Allgemeinarztpraxen auftraten, konnten mit den neuartigen Psychopharmaka behandelt werden, so dass sich schließlich der Aphorismus des Hippokrates bewahrheitete, in dem es heißt, dass es letztendlich die Behandlung ist, die die Art der Krankheit offenbart (Ehrenberg, 2004).

Heute zählt man die Depression zu den Erkrankungen aus dem affektiven Störungsbereich. Dabei wird durch die Heterogenität und ausgeprägte Komorbidität der Depression die Definition eines modernen Konzeptes erschwert und es fehlen bisher in den „entscheidenden Bereichen empirische Belege“ (Berger et al., 1999).

1.1.2. Ätiologie

Neuere Erklärungsmodelle gehen von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der Depression aus, bei der biologische, psychologische, soziale und Umweltfaktoren zusammenwirken (Algermissen et al., 2003). Diese Entstehungsidee fasst die Abb. 1.1.2. zusammen:

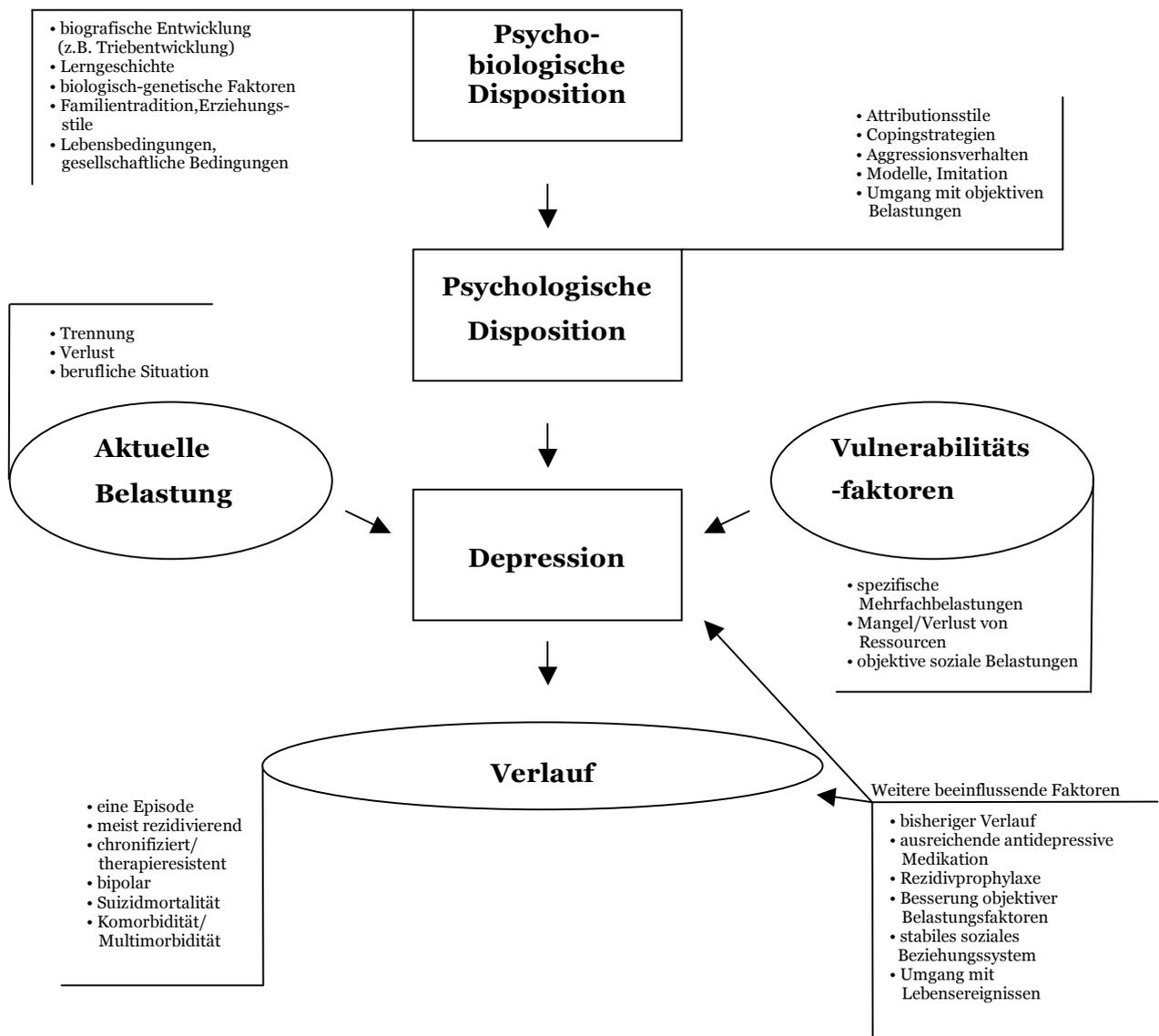


Abb 1.1.2.: Ätiopathogenese der Depression (modifiziert nach Wolfersdorf, 2004)

Die psycho-biologische Disposition ist einer der Grundpfeiler für das Risiko der Entwicklung einer Depression.

Sullivan et al. untersuchten in einer Metaanalyse die genetische Komponente der Depression und kamen zu dem Schluß, dass die familiäre Vererblichkeit bei Zwillingen zwischen 31 und 42 % betrage (Sullivan et al., 2000). Eine Studie von Caspi et al. konnte auch das Zusammenspiel von Genetik und Stressfaktoren bei der Entwicklung von Depressionen aufzeigen. So konnte ein funktionaler Polymorphismus in der Promoterregion des Serotonin-Transporter-Gens nachgewiesen

werden, der Einfluss auf das Coping von sogenannten „Life events“ nimmt (Caspi et al., 2003).

Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine Störung verschiedener Neurotransmittersysteme. Schon in den 60er Jahren wurde diese Erklärung unter dem Namen der „Monoaminhypothese“ diskutiert (Schildkraut, 1995). Sie geht davon aus, dass ein Defizit an einem oder mehreren Monoaminen die biologische Ursache für die Depression darstellt (Stahl, 1998; Nutt, 2002), bzw. dass ein wichtiger pathogenetischer Mechanismus der Depression ein Neurotransmittermangel im synaptischen Spalt ist (Aldenhoff, 1997). Diskutiert werden hier Neurotransmitter wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin (Kasper et al., 1997; Klimek et al., 2002). Neben den neurobiochemischen Untersuchungen zur Rolle der Monoamine bei der Ätiopathogenese der Depression existieren zudem umfassende neuroendokrinologische Befunde, die auf eine Beteiligung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse hindeuten (Aldenhoff, 1997; Hendrick et al., 1998; Steckler et al., 1999; Swaab et al., 2000).

Depressive Erkrankungen gehören zur Gruppe der affektiven Störungen, die durch krankhafte Veränderungen der Stimmung gekennzeichnet sind (Hautzinger, de Jong-Meyer, 1994).

Bei der Diagnosestellung einer Depression nach DSM-IV müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein. Fünf der folgenden Symptome müssen über mindestens 2 Wochen bestehen, wobei mindestens eines der beiden erstgenannten Symptome (**fett gedruckt**) obligatorisch vorhanden sein muss. Erst dann kann man von einer Major Depression oder depressiven Episode sprechen (Kasper et al., 1997). Der Begriff „Major Depression“ aus der DSM-IV Klassifikation der American Psychiatric Association (APA, 1994) wird synonym zum Begriff der „depressiven Episode“ aus der ICD-10 Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1992) verwandt.

- 1. starke Traurigkeit und Niedergeschlagenheit (vorherrschend)**
- 2. Verlust von Freude und Interesse an alltäglichen Handlungen**
3. Gefühle der Wertlosigkeit und Schuld
4. Antriebsverlust
5. Konzentrationsstörungen

6. sozialer Rückzug
7. Schlafstörungen
8. Verlust von Appetit und sexuellem Verlangen
9. Todes- oder Suizidgedanken

1.1.3. Epidemiologie

Der WHO zufolge sind Depressionen weltweit die häufigste Ursache für mit Behinderung gelebte Lebensjahre (Mental Health - WHO, 2001). Durch keine andere Erkrankung gehen in den Industrieländern mehr gesunde Lebensjahre verloren als durch Depressionen. Abgesehen von den direkten Kosten, verursachen Depressionen erhebliche indirekte Kosten durch etwa 11 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage und 15.000 Frühberentungen pro Jahr in Deutschland, was die Depression zu einer der Volkswirtschaft belastenden Erkrankung macht (Spießl et al., 2006).

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 10 bis 18 Prozent und einer Punktprävalenz von bis zu sieben Prozent gehören depressive Störungen zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Bei Frauen tritt diese Erkrankung doppelt so häufig auf wie bei Männern (Rudolf et al., 2006). Die Erstmanifestation liegt bei 50 Prozent der Patienten vor dem 32. Lebensjahr. Erstmanifestationen nach dem 56. Lebensjahr sind mit einem Anteil von zehn Prozent der depressiv Erkrankten selten (Kessler et al., 2005). Auch Manifestationen einer depressiven Störung im Kindes- und Jugendalter sind häufig, bleiben aber oft unerkannt (Birmaher et al., 1996; Wittchen et al., 2002).

Bei etwa 50 bis 60 Prozent der betroffenen Patienten ist die depressive Erkrankung die einzige psychische Störung. Bei den übrigen Patienten bestehen häufig komplexe Komorbiditätsmuster mit weiteren psychischen Störungen wie Suchtkrankheiten oder Angst- und Persönlichkeitsstörungen.

1.2. Transkranielle Magnetstimulation

Im Jahr 1985 führten Barker et al. erstmals Untersuchungen mit der TMS durch (Barker et al., 1985).

Sie ersetzte die bis zu diesem Zeitpunkt verwendete Methode der elektrischen Hochvoltreizung des motorischen Kortex (TES), welche seit 1980 ihre Verwendung fand. Der Nachteil bei dieser elektrischen Stimulation lag darin, dass der hohe Widerstand des Haut-, Fett- und Muskelgewebes überwunden werden musste, um bis in das Hirngewebe zu gelangen, was die Nozizeptoren der Kopfhaut in erheblichem Maße aktivierte und somit zu starken Schmerzen führte. Trotzdem wurde sie damals diagnostisch angewandt, da dies die einzige Methode war, mit der man die Funktion zentraler motorischer Bahnen erfassen konnte (Merton et al., 1980).

Ein großer Vorteil der TMS ist, dass die Stimulation des Gehirnes in Abhängigkeit von Intensität und Lokalisation schmerzarm erfolgen kann. Darüber hinaus ist sie nicht invasiv, in der Regel gut verträglich und nebenwirkungsärmer als die TES.

Durch die Einführung der TMS war es also nun möglich geworden, erstmals präzise bestimmte Hirnareale direkt zu stimulieren und dadurch kortikale Funktionen unter neurophysiologischen Aspekten besser verstehen zu können.

1.2.1. Physikalisches Prinzip der TMS

Die Grundlage der transkraniellen Magnetstimulation bildet das Faraday'sche Induktionsgesetz. Bei der TMS bildet sich um einen durch Strom durchflossenen Leiter ein Magnetfeld, welches zu der Stromstärke, die sich in diesem Leiter befindet, sowie zur zeitlichen Änderung dieser Stromstärke proportional ist.

Die Magnetfelder bei der TMS besitzen eine Feldstärke von bis zu 2 Tesla. Hierbei fließt während einer Dauer von bis zu 1 ms Strom mit einer Stärke von bis zu 8000 Ampère durch die Spule (Haag et al., 1997).

Mit einer tangential auf dem Schädel platzierten Magnetspule wird ein passageres Magnetfeld aufgebaut, welches senkrecht zum Stromfluss in der Spule steht. Dieses Magnetfeld durchdringt ohne nennenswerte Abschwächung die Schädelkalotte, woraufhin im darunter liegenden Hirngewebe (als stationärem Leiter) ein Stromfluss induziert wird, welcher zu einer Entladung von Neuronen oder ihrer Axone führt. Die magnetische Feldstärke nimmt mit zunehmendem Abstand von der Spule logarithmisch ab (umgekehrte Proportionalität zur Entfernung vom Leiter), was bedeutet, dass das Depolarisationsgebiet bis zu einer Tiefe von ca. 2 cm unter die Schädelkalotte reicht (George et al., 1999a, Meyer, 1992). Es ist sinnvoll einen möglichst kurzen Magnetimpuls zu verwenden, da die induzierte Spannung sich proportional zur Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes verhält. Daher muss zur Gewinnung eines genügend großen Stromflusses der Aufbau des Magnetfeldes sehr schnell von statten gehen. Würde der Abfall des Feldes gleich schnell sein wie der Aufbau, würde es dadurch zu einem zweiten Stromfluss kommen, der dem ersten entgegengesetzt wäre. Diese ungewollte Interferenz kann vermieden werden, indem man Magnetimpulse verwendet, deren Abfall deutlich langsamer ist als der Aufbau (Schubert, 1997; Rossini et al., 1994).

Die heute am häufigsten verwendete Spule, die so genannte figure-8-Spule, weist im Vergleich zu den älteren runden Magnetspulen den Vorteil auf, dass sie wesentlich kleinere Areale stimulieren kann. Wurden früher Bereiche von 15 bis 20 cm² stimuliert, ist es heute möglich, dies auf ein Gebiet von 2 bis 4 cm² zu beschränken (Cohen et al., 1990; Roth et al., 1991). Dies wird im Fall der figure-8-Spule durch zwei überlappende Kreisspulen erreicht, die ein tangential zum Spulenmittelpunkt verlaufendes Magnetfeld erzeugen, welches zur Peripherie hin schnell abfällt. Im Gegensatz zur ursprünglichen Rundspule, bei der unter der gesamten Zirkumferenz ein Reizstrom im Gehirn induziert wird, fließen bei der figure-8-Spule die Primärströme in beiden Spulenhälften entgegengesetzt, jedoch im Spulenzentrum gleichsinnig, so dass hier ein gegenüber der Spulenperipherie fokussiertes Magnetfeld aufgebaut wird, welches bis in eine Tiefe von bis zu 2 cm gelangt.

Die neuesten, noch in der Entwicklung befindlichen H-Spulen, deren Magnetfelder bis in eine Tiefe von bis zu 5 cm eindringen können, nutzen eine breitere Verteilung des elektrischen Feldes im Gehirn (Roth et al., 2007). Es bleibt aber fraglich, ob diese Spulen sich langfristig etablieren können, da aktuelle Studien bisher keine größeren

Vorteile dieser Spule zeigen konnten (Fadini et al., 2009).

In der Forschung im Bereich nicht-motorische Kortexareale und klinisch-therapeutische Anwendungen findet sich heute meist nur die repetitive TMS (rTMS). Hierbei werden Reizserien (trains) mit mindestens drei aufeinander folgenden Stimuli und einem konstanten Interstimulusintervall (ITI, Intertrain-Intervall) über einem umschriebenen Kortexareal durchgeführt (Siebner, 1999).

Bei der rTMS unterscheidet man zwischen hoch- und niederfrequenter Stimulation. Von einer hochfrequenten Stimulation spricht man bei Frequenzen über 1 Hz (fast- bzw. high-frequency rTMS). Bei Frequenzen, die kleiner gleich 1 Hz sind, spricht man von niederfrequenter Stimulation (slow- bzw. low-frequency rTMS) (Padberg et al., 1999; Schönfeldt-Lecuona, 2000).

Diese beiden unterschiedlichen Möglichkeiten zur Stimulation haben auch grundlegend unterschiedliche Effekte. So führt eine niederfrequente, längere (> 15 Minuten) Stimulation mittels rTMS zu einer Erhöhung der Reizschwelle und zu einer Abnahme der Erregbarkeit, die über die Dauer der Stimulation hinausgeht. Die hochfrequente Stimulation hat genau die entgegengesetzte Wirkung, da sie die Reizschwelle senkt und zu einer Zunahme der Erregbarkeit führt (George et al., 2000).

Die Intensität der Stimulation kann in Prozent der maximalen Intensität des Magnetstimulators oder der motorischen Reizschwelle (Motor Treshold, MT) angegeben werden. Per definitionem ist die motorische Reizschwelle die Intensität, bei welcher über dem primär motorischen Kortex 50 % der Magnetstimuli eine motorische Antwort im Zielmuskel hervorrufen. Diese Antwort kann über ein Elektromyogramm sichtbar gemacht werden.

1.2.2. Ausrichtung der Spule

Um auf dem Kortex den optimalen Stimulationsort für die Behandlung depressiver Patienten zu lokalisieren, richtet man sich häufig nach anatomischen

Gesichtspunkten. In der überwiegenden Mehrheit der Studien wird der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) als Stimulationsort gewählt. Zur genauen Lokalisation dieses Hirnareals orientiert man sich am motorischen Kortex. Hierbei wird meist der optimale Stimulationsort eines bestimmten Handmuskels stimuliert, wie z.B. des *Musculus abductor pollicis brevis*. Ausgehend von diesem Punkt geht man 5 cm nach anterior parasagittal in Richtung Stirn und definiert diesen Punkt als Zielpunkt, in der Hoffnung, dadurch den DLPFC lokalisiert zu haben (George et al., 1995; Pascual-Leone et al., 1996; Padberg et al., 1999; Schönfeldt-Lecuona et al., 1999). Den interindividuellen Unterschieden in der Kortextbeschaffenheit kann jedoch hier nicht genügend Rechnung getragen werden.

Neuere Verfahren zur genaueren Lokalisation des optimalen Stimulationsortes erlauben es jedoch, für jeden Patienten den jeweils individuell optimalen Punkt auf dem Kortex zu finden. In einigen Studien ging man daher dazu über, die Magnetresonanztomografie (MRT) und kontrastgebende Marker wie z.B. Vitamin E Kapseln oder Nifedipinkapseln zu Hilfe zu ziehen (George et al., 1999, Bohning et al., 1997).

Durch die Einführung spezieller stereotaktischer Neuronavigationssysteme ist es nun möglich, mittels struktureller MRT zu navigieren. Erstmals wurde dieses Verfahren 1998 von Ettinger et al. angewandt, der eine Kartographierung des primär motorischen und visuellen Kortex anhand einer 3D Rekonstruktion des individuellen MRT des Probanden durchführte (Ettinger et al., 1998).

Mittels der MRT werden zur Ermittlung der Hirn-, Kopfoberflächen- und Spulenkoordinaten Bezugssysteme im Raum erstellt. Das MRT erlaubt eine graphisch dreidimensionale Darstellung des Gehirns. Durch anatomische Orientierungspunkte am Kopf kann somit unabhängig von der Lage des Kopfes im Raum immer eine konstante Positionierung der Spule garantiert werden (Herwig et al., 1999; Schönfeldt-Lecuona et al., 2005; Sparing et al., 2008; Moisa et al., 2009).

Eine Studie von Fitzgerald et al. kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten, deren Stimulationsort mittels Neuronavigation bestimmt wurde, es zu einem signifikant besseren Ansprechen der rTMS kam, als bei Patienten, deren Stimulationsort konventionell über die 5-cm-Methode bestimmt worden ist (Fitzgerald et al., 2009).

1.2.3. Weitere mögliche therapeutische Anwendungsbereiche der TMS

Neben der antidepressiven Wirkung der Kortexstimulation wurde auch versucht, bei anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen mittels der TMS therapeutische Erfolge zu erzielen.

So zeigte eine Studie, dass eine hochfrequente Stimulation des rechten präfrontalen Kortex einen mildernden Einfluss auf das Krankheitsbild der **Manie** hat (Grisaru et al., 1998b). Eine Studie von Michael et al. kam zu dem gleichen Schluss: Neun Patienten, die sich in der manischen Phase einer bipolaren Störung befanden, wurden über 4 Wochen hinweg mit rTMS zusätzlich zu ihrer insuffizient wirksamen Medikation behandelt (hochfrequent, über dem rechten DLPFC). Alle Patienten zeigten eine Besserung ihrer Symptomatik (Michael et al., 2004). Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Studie von Praharaj et al.. Bipolar erkrankte Patienten, die sich in einer manischen Phase befanden, wurden entweder mit hochfrequenter rTMS oder Sham rTMS behandelt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Gruppen, was die Besserung der Symptomatik unter Verum rTMS betraf (Praharaj et al., 2009). Zum entgegengesetzten Ergebnis kam jedoch eine Studie von Kapsan et al. im Jahre 2003. Anschließend an die erste Studie dieser Forschungsgruppe (s.o. Grisaru et al, 1998b), die eine rechtsseitige versus linksseitige hochfrequente präfrontale Stimulation verglichen hatte, und in der eine signifikante Besserung der manischen Symptome bei rechtsseitiger Stimulation im Vergleich zur linksseitigen Stimulation beobachtet wurde, zeigte die Nachfolgestudie, dass eine rechtsseitige Stimulation nicht effektiver als eine Placebo rTMS Behandlung war (Kapsan et al., 2003).

Patienten, die an dem Krankheitsbild der **Schizophrenie** leiden, scheinen auch teilweise von einer rTMS Behandlung zu profitieren. In einigen Studien konnte eine leichte Verbesserung der Symptome erreicht werden: Abschwächung von Ängstlichkeit und psychomotorischer Agitation sowie insbesondere eine Reduktion akustischer Halluzinationen (Geller et al., 1997; Hoffmann et al., 2000, Aleman et al., 2007, Bagati et al., 2009). Andere Studien jedoch zeigten keinen signifikanten

Unterschied zwischen der Verum- und der Placebobehandlung (Grisaru et al., 1994; Klein et al., 1999a).

Die Effektivität der rTMS als Therapieoption bei **Zwangsstörungen** wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Greenberg et al. beobachteten, dass eine einzelne Sitzung mit Stimulation über dem rechten DLPFC eine signifikante Verbesserung der Zwangsimpulse und –handlungen brachte, die jedoch nur für ungefähr acht Stunden anhielt und ohne Einfluss auf die Entwicklung von Zwangsgedanken war (Greenberg et al., 1997). Eine placebokontrollierte Studie von Alonso bei niederfrequenter rTMS über dem rechten DLPFC zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Zwangssymptomatik (Alonso et al., 2001). Eine ähnliche Studie von Sachdev et al., die jedoch über dem linken DLPFC stimulierte, kam zu dem gleichen Ergebnis (Sachdev et al., 2007). Eine Metaanalyse durch Martin et al. im Jahre 2003 kam zu dem Schluss, dass es nicht ausreichend Studien gibt, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung über die Effizienz von rTMS bei Zwangsstörungen zu ziehen (Martin et al., 2003).

Untersuchungen bei Patienten mit **posttraumatischen Belastungsstörungen** zeigten, dass eine Veränderung des Metabolismus wie auch der Durchblutung vor allem in rechtshemisphärischen (para)limbischen und frontalen Gehirnteilen zu finden ist. Zum selben Ergebnis kamen Studien, die die Entwicklung negativer Emotionen in den gleichen Arealen vermuten. McCann et al. behandelten Patienten mit niederfrequenter rTMS (1 Hz) über dem rechten DLPFC und erzielten dabei eine Besserung der Symptomatik (McCann et al., 1998). Grisaru et al. behandelten Patienten über dem motorischen Kortex ebenfalls niederfrequent mit 0,3 Hz. Diese Behandlung führte ebenfalls zu einer Verbesserung (Grisaru et al., 1998a). In beiden Studien verschlechterte sich der Zustand der Patienten wieder innerhalb eines Monats und kehrte in den Ausgangszustand zurück. Cohen et al. verglichen eine niederfrequente (1Hz) Stimulation mit einer hochfrequenten (10 Hz) Stimulation und einer Placebo Stimulation über dem rechten DLPFC. Die Gruppe kam zu dem Ergebnis, dass die hochfrequente Stimulation der niederfrequenten und der Placebo Stimulation überlegen ist, und dass es zu einer Besserung der Angstsymptomatik kommt (Cohen et al., 2004).

Als weiteres Einsatzgebiet bleibt die Behandlung von **motorischen Konversionsstörungen** zu erwähnen. So behandelten Schönfeldt-Lecuona et al. vier Patienten mit funktionellen (psychogenen) Lähmungen der Extremitäten mittels hochfrequenter (15 Hz) rTMS über 5 bis 12 Wochen mit täglich 4000 Stimuli. Ein Patient remittierte vollständig und zwei Patienten berichteten von einer deutlichen Besserung ihrer Symptome. Ein Patient profitierte nicht von der rTMS Behandlung (Schönfeldt-Lecuona et al., 2006).

Auch in der Neurologie wurde die rTMS therapeutisch eingesetzt.

Da eine niederfrequente rTMS die Reizschwelle anhebt und zu einer Abnahme der Erregbarkeit führt (Schönfeldt-Lecuona et al., 1999), vermutete man eine protektive Wirkung bei Patienten mit **Epilepsie** (Reutens et al., 1993). Bereits 1995 zeigten Weiss et al. an Ratten, dass durch eine niederfrequente rTMS (1 Hz) die Krampfschwelle angehoben werden kann (Weiss et al., 1995). Fregni et al. kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass niederfrequente rTMS gegenüber Sham rTMS bei Patienten mit refraktärer Epilepsie eine signifikante Abnahme der Krampfanfälle zur Folge hat, und dass dieser Effekt mindestens 2 Monate anhält (Fregni et al., 2006).

Patienten die an **Morbus Parkinson** leiden profitieren ebenfalls von einer Behandlung mit rTMS.

Anninos et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Patienten nach einer Behandlung ein Gefühl der Erleichterung verspürten und es zu einem teilweisen oder gar kompletten Verschwinden des Tremors, der Muskelschmerzen und der Levodopa-induzierten Dyskinesien kam (Anninos et al., 2007). Auch Fregni et al. kamen in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass rTMS einen signifikant positiven Effekt auf die Symptomatik von Patienten mit Morbus Parkinson haben kann (Fregni et al., 2005).

1.2.4. Nebenwirkungen der rTMS

Die rTMS ist eine relativ nebenwirkungsarme Therapieform, die gut toleriert wird.

In einer großangelegten Studie von O'Reardon et al. wurden die Daten von 301 Patienten ausgewertet, die entweder mit einer Verum 10 Hz rTMS behandelt worden

sind oder einer Sham Behandlung unterzogen wurden. Bei einem signifikant besseren Abschneiden der Verum Gruppe zeigte sich eine geringe Studienabbrucherquote auf Grund von Nebenwirkungen von 4,5%, in der Kontrollgruppe lag diese Quote bei 3,4%. Die Nebenwirkungen beschränkten sich im Allgemeinen auf passagere leichte Kopfschmerzen (O'Reardon et al., 2007).

Machii et al. werteten 150 rTMS-Studien mit insgesamt 2740 Patienten aus. In 45 Studien berichteten die Autoren von Nebenwirkungen, auf die sie näher eingingen. 13 weitere Studien berichteten von nicht ernsthaften bzw. gut tolerierten Nebenwirkungen. Alle anderen Studien erwähnten oder berücksichtigten keine Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren milde Kopfschmerzen bzw. Nackenschmerzen (in 32 Studien, bzw. bei 23% der Patienten), diese traten bei hochfrequenter Stimulation doppelt so häufig auf wie bei niederfrequenter Stimulation. In 2 Fällen traten epileptische Anfälle auf, beide unter hochfrequenter linksseitiger Stimulation. 5 Patienten klagten ebenfalls bei linksseitiger hochfrequenter Stimulation über Muskelzuckungen. 3 Patienten entwickelten manische Symptome ebenfalls bei hochfrequenter linksseitiger Stimulation. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die rTMS ein sehr sicheres Verfahren ist, abgesehen von den sehr wenigen ernsthafteren oben genannten Nebenwirkungen (Machii et al., 2006).

Auch Loo et al. untersuchten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit rTMS Studien nach Nebenwirkungen und kamen zu dem Ergebnis, dass nur mit wenigen und schwachen Nebenwirkungen zu rechnen ist, auch wenn man bis jetzt noch keine Aussage über eventuelle Langzeitnebenwirkungen machen kann (Loo et al., 2008).

1.3. rTMS bei Depressionen

Mehrere Studien der letzten Jahre zeigten einen klaren positiven Effekt der rTMS bei Patienten, die vor allem an schweren und therapieresistenten Formen der Depression erkrankt sind.

Padberg et al. stellten in einem Überblick aus dem Jahr 2009 verschiedene rTMS Studien der letzten Jahre zusammen und kamen zu der Aussage, dass sich die rTMS

zwischenzeitlich so etabliert hat, das zuletzt auch die FDA in Amerika im Jahr 2008 diese Therapieform anerkannt hat. rTMS sei eine Behandlungsmethode, die eine eindeutige Überlegenheit gegenüber Placebobehandlungen besitze (Padberg et al., 2009). Zur gleichen Schlußfolgerung kamen auch Lam et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit, welche insgesamt 1092 depressive Patienten umfasste, die mit rTMS behandelt wurden. Diese zeigte eine Responderrate von 25% gegenüber einer Responderrate von 9% unter Placebobehandlung (Lam et al., 2008). Brunelin et al. geben in ihrem Review gar eine Responderrate von 37% gegenüber 20% in der Placebo Kontrollgruppe an (Brunelin et al., 2007).

1.3.1. rTMS versus EKT

Da Depressionen in den letzten 50 Jahren häufig erfolgreich mit der EKT behandelt werden konnten, und die EKT gewisse Parallelen zur rTMS aufweist, kam man Anfang der 90er Jahre zu der Überlegung, die rTMS auch bei Depressionen anzuwenden. Grundlage beider Verfahren ist die Depolarisation des Kortex mittels eines Stromflusses im Hirngewebe (Fleischmann et al., 1996; Möller et al., 1996; George et al., 1999; Schönfeldt-Lecuona et al., 1999). Die Überlegung war, ob es nicht auch ausreichen würde, anstatt der synchronen Depolarisation des gesamten Kortex nur besondere Regionen zu stimulieren, die pathophysiologisch bei Depressionen eine Rolle spielen, z.B. den DLPFC (Haag et al., 1997).

Die EKT ist eine invasive und durch die notwendige Narkose risikobehaftetere Form der Behandlung. Patienten werden für wenige Minuten in eine intubationsfreie Vollnarkose versetzt und es wird ein generalisierter Krampfanfall unter peripherer Muskelrelaxation ausgelöst. Gerade bei älteren Menschen, die häufig von Depressionen betroffen sind, ist jede Vollnarkose jedoch ein potentieller Risikofaktor und sollte nicht leichtfertig angeordnet werden. Auch das Auslösen eines generalisierten Krampfanfalles birgt Risiken und Nebenwirkungen. Aus diesem Grund wird die EKT heute trotz der guten Resultate eher relativ spät in der antidepressiven Stufentherapie angewandt.

Mehrere Studien befassten sich mit dem Unterschied zwischen rTMS und EKT. Eine der neuesten Studien aus dem Jahre 2007 von McLoughlin et al. untersuchte nicht nur die jeweilige Effektivität der beiden Behandlungsformen, sondern auch deren verursachende Kosten. 24 Patienten wurden über 3 Wochen hinweg hochfrequent (10 Hz) über dem linken DLPFC stimuliert (insgesamt 15 Sitzungen) und 22 Patienten gegenübergestellt, die zwei Mal pro Woche eine EKT Behandlung bekamen, so lange bis der behandelnde Arzt eine Besserung erkannte. Die affektive Symptomatik der Patienten wurde vor der Behandlung, direkt nach der Behandlung und 6 Monate nach der Behandlung dokumentiert. Die Ergebnisse direkt nach der Behandlung zeigten eine erhöhte Remissionsrate für Patienten, die mit EKT behandelt wurden (Hamilton Depression Rating Skala (HDRS) ≤ 9 Punkte, Fremdbeurteilungsskala). So kam es in der EKT-Gruppe zu 13 Remissionen (59%) und in der rTMS-Gruppe zu 4 Remissionen (17%). Allerdings zeigte sich nach 6 Monaten kein Unterschied mehr in den HDRS Werten beider Gruppen. Bei den Werten für den Becks Depression Inventory (BDI, Selbstbeurteilungsskala), die visuellen Analogskalen (VAS) sowie der Brief Psychiatric Rating Skala (BPRS) schnitt die EKT auch nach 6 Monaten noch besser als die rTMS ab. Es gab keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich kognitiver Funktionen nach den Behandlungen. Unter Kostenaspekten war die EKT Behandlung insgesamt billiger, da sie seltener durchgeführt werden musste. Obwohl die einzelne rTMS Behandlung an sich günstiger war, ging dieser Vorteil verloren, da insgesamt 15 Behandlungen notwendig waren. So kamen McLoughlin und Kollegen zu dem Schluss, dass die EKT effektiver und günstiger ist als die rTMS Behandlung. Auf lange Sicht (6 Monate) bestehe jedoch kein signifikanter Kosten-Nutzen-Unterschied zwischen beiden Behandlungsformen (McLoughlin et al., 2007).

Zu einem anderen Ergebnis kamen Janicak und Kollegen im Jahre 2002. Sie verglichen insgesamt 25 depressive Patienten, die entweder einer hochfrequenten (10 Hz) rTMS Behandlung über dem linken DLPFC (10 bis 20 Sitzungen) oder einer EKT Behandlung (bitemporal, 4 bis 12 Sitzungen) unterzogen wurden. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied bei den HDRS Werten bzw. den Responder-Raten nach den Behandlungen. Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede in weiteren Skalen gefunden: BPRS, Young Mania Rating Skala (YMS) und Clinical Global Impression (CGI). Janicak und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass die beiden Verfahren in ihrer Effektivität gleichwertig sind (Janicak et al., 2002).

Zwei Studien von Grunhaus et al. aus den Jahren 2000 und 2003 zeigten beide, dass die Behandlung einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Komponente mittels EKT oder rTMS gleich gute Ergebnisse lieferte. Lediglich bei schweren depressiven Episoden mit psychotischer Komponente war die EKT der rTMS überlegen (Grunhaus et al., 2000 & 2003).

Auch Schulze-Rauschenbach et al. konnten feststellen, dass die Responderrate bei beiden Verfahren in ihrer Studie vergleichbar war, und dass die rTMS im Gegensatz zur EKT geringere unerwünschte kognitive Nebenwirkungen und Erinnerungsdefizite hatte (Schulze-Rauschenbach et al., 2005).

1.3.2. Physiologische Effekte der rTMS bei Depressionen

Diverse Studien mit funktionell bildgebenden Verfahren (Positronen Emissions Tomographie (PET), Single Photon Emissions Computertomographie (SPECT), funktionelle Magnetresonanz Tomographie (fMRI)) haben gezeigt, dass bei Patienten, die an einer depressiven Erkrankung leiden, in dem linken DLPFC eine metabolische Hypoaktivität, bzw. ein verminderter regionaler cerebraler Blutfluss zu beobachten ist. Über dem rechten DLPFC konnte man den gegenteiligen Effekt beobachten, da hier eine metabolische Hyperaktivität und ein vermehrter regionaler cerebraler Blutfluss nachweisbar ist (Grimm et al., 2008). In den meisten Studien wurde über dem linken DLPFC mit der hochfrequenten exzitatorischen rTMS stimuliert und über dem rechten DLPFC mit der niederfrequenten inhibitorischen rTMS.

Luborzewski et al. zeigten, dass das Glutamat System im linken DLPFC bei Depressionen involviert ist, da bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern ein initial niedrigerer Glutamat Spiegel nach erfolgreicher rTMS Behandlung deutlich anstieg (Luborzewski et al., 2007).

Hanaoka et al. untersuchten mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) die Veränderung des oxygenierten Hämoglobins (Hb) im linken DLPFC während und

nach einer Stimulation über dem rechten DLPFC. So kam es erst zu einem signifikant stärkeren Abfall der Konzentration des oxygenierten Hbs während einer Verum Stimulation, gefolgt von einer signifikant höheren Zunahme des oxygenierten Hbs poststimulatorisch sowie eines geringeren Abfalles des desoxygenierten Hbs im Vergleich zu einer Placebo Behandlung. Dadurch liese sich in Zukunft eventuell die Aktivierung und Deaktivierung des linken DLPFC während einer rTMS nachweisen und quantifizieren (Hanaoka et al., 2007).

1.4. Valenztheorie

Die Fragestellung, welcher sich diese Arbeit im Besonderen widmet ist, ob es eine funktionelle und therapeutische Differenz zwischen den beiden Hemisphären gibt und welchen eventuellen Einfluss (z.B. auf die Behandlung) eine Entscheidung für eine der beiden auf den Verlauf der Erkrankung des Patienten hat.

Die Valenz-Hypothese postuliert eine Spezialisierung der beiden Hemisphären für bestimmte emotionale Prozesse je nach affektiver Valenz der Emotionen (positiv bzw. negativ). Positive Emotionen und optimistisches Verhalten werden eher von der linken Seite vermittelt, negative Emotionen und defaitistisches Verhalten werden eher von der rechten Seite vermittelt (Wheeler et al., 1993).

Schon im 19. Jahrhundert war bekannt, dass eine Asymmetrie innerhalb der beiden Hemisphären besteht, da links- oder rechtsseitig lokalisierte Verletzungen zu unterschiedlichen emotionalen Reaktionen führen (Jackson, 1878). Rossi et al. konnten 1967 durch Narkotisierung einer Hemisphäre unterschiedliche Reaktionen nachweisen. So zeigten Probanden mit narkotisierter linker Hemisphäre eher depressiv-katastrophenartige und Probanden mit narkotisierter rechter Hemisphäre eher manisch euphorische Reaktionen (Rossi et al., 1967). Auch eine Studie von Henriques et al. konnte einen Zusammenhang zwischen rechtsseitiger kortikaler Aktivität und depressivem Verhalten aufzeigen. So konnte mittels EEG Aufzeichnungen bei depressiv erkrankten Probanden in den rechtsseitig frontalen Regionen eine erhöhte Aktivität registriert werden. Die Kontrollprobanden zeigten

eher in den linksseitigen Arealen eine vermehrte Aktivierung im EEG (Henriques et al., 1991).

1982 untersuchten Sackeim et al. in retrospektiven Studien die hemisphärische Asymmetrie in Bezug auf Emotionen. Sie stellten fest, dass pathologisches Lachen vor allem bei Patienten mit einer rechtsseitigen Schädigung des Gehirns einhergeht und pathologisches Weinen mit linksseitigen Läsionen assoziiert ist. Ebenso war bei Entfernung der rechten Hemisphäre ein Überwiegen der positiven Stimmung feststellbar (Sackeim et al., 1982).

Eine Metaanalyse von Yu et al. befasste sich mit der Frage, ob es eine Beziehung zwischen Depressionen gibt, die nach einem Apoplex auftreten, und einer genauen Lokalisation im Gehirn. Eine Auswertung der 52 berücksichtigten Studien mit insgesamt 3668 Patienten ergab eine schwache, aber signifikante Assoziation bezüglich der Entwicklung von postapoplektischen Depressionen und rechtshemisphärisch gelegenen Läsionen (Yu et al., 2004).

Auch weitere Studien, die sich der ähnlichen Fragestellung widmeten, kamen zu der Schlussfolgerung, dass rechtshemisphärische Läsionen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Depressionen assoziiert sind (Dam et al., 1989; Schwartz et al., 1993; Andersen et al., 1995; MacHale et al., 1998).

Eine Untersuchung von Janocha et al. aus dem Jahr 2009 zur interhemisphärischen Asymmetrie bei Depressionen, die mit visuell evozierten Potentialen arbeitete, kam zu der Aussage, dass eine rechtshemisphärische Dominanz signifikant mit einer Major Depression assoziiert ist. So zeigten alle 10 Patienten, die unter einer solchen schweren Form der Depression litten eine rechtshemisphärische Dominanz, bei der milden Form der Depression waren dies nur 2 von 12, die anderen 10 Patienten zeigten eine linkshemisphärische Dominanz. Dies veranlasste die Autoren zu der Aussage, dass eine rechtshemisphärische Dominanz mit schweren depressiven Episoden assoziiert sein könnte, wohin gegen mildere Formen eher mit einer linkshemisphärischen Dominanz einhergehen (Janocha et al., 2009).

Auch eine Studie von Zhang et al. sieht Veränderungen in der rechten Hemisphäre bei therapieresistenten Depressionen als entscheidend. So untersuchten sie mittels

Messung der Magnetisierungstransfer-Ratio eine Gruppe von therapieresistent depressiv erkrankten Patienten und verglichen sie mit einer gesunden Vergleichsgruppe. Dabei stellten sie fest, dass die depressiven Studienteilnehmer im Gegensatz zu den gesunden Probanden in mehreren Gehirnstrukturen einen pathologisch niedrigeren Wert der Magnetisierungstransfer-Ratio hatten – alle diese Regionen befanden sich in der rechten Hemisphäre (Zhang et al., 2009).

Bajwa et al. stimulierten depressive Patienten und gesunde Kontrollen mit 1-Hz rTMS über dem linken primären Motorkortex und maßen die kortikospinale Erregbarkeit über beiden Hemisphären vor und nach Stimulation. Depressive und Gesunde zeigten nach Stimulation eine verminderte Erregbarkeit der linken Hemisphäre. Die rechte Hemisphäre war danach bei den gesunden Kontrollen vermehrt erregbar, bei den depressiven Probanden jedoch zeigte sich keine signifikante Änderung der Erregbarkeit nach der Stimulation im Vergleich zu den gesunden Probanden (Bajwa et al., 2008).

Einige Studien bei gesunden Probanden zeigten, dass sich bei einer rechtsseitigen hochfrequenten Stimulation die subjektive Stimmung der Probanden verbesserte (George et al., 1996; Dearing, 1997). Dies könnte als ein weiterer Hinweis auf eine Lateralisierung gedeutet werden.

Viele weitere Studien wiederum sehen in der linken Hemisphäre den Ursprungsort für Depressionen (Robinson et al., 1983 & 1984 & 1998; Astrom et al., 1993).

Eine Studie von Lorenzetti et al. untersuchte die Größe der Amygdala bei Probanden, die sich in einer aktuellen depressiven Episode befanden, Probanden, die in der Anamnese eine depressive Episode hatten, nicht aber zum Zeitpunkt der Studie und gesunden Kontrollprobanden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten, die eine depressive Episode in der Anamnese hatten, im Vergleich zu gesunden Probanden in der linken Hemisphäre eine signifikant größere Amygdala nachweisbar war, bei aktuell depressiv erkrankten Patienten ließ sich die gleiche Tendenz nachweisen. Rechtshemisphärisch differierte die Größe der Amygdala jedoch innerhalb der Gruppen nicht (Lorenzetti et al., 2009). Auch eine systematische Übersichtsarbeit von Baas et al. konnte nachweisen, dass die linksseitige Amygdala

vermehrt mit negativen Emotionen einhergeht und daher bei Depressionen eine größere Rolle als ihr rechtsseitiges Pendant zu spielen scheint (Baas et al., 2004).

Der Zusammenhang zwischen der asymmetrischen Verteilung und der Aktivität der monoaminergen Neurotransmittersysteme und der Stimmungslage ist seit den 1980er Jahren bekannt und geht unter anderem davon aus, dass eine höhere Anzahl an dopaminergen Synapsen in der jeweils dominanten Hemisphäre hierfür ausschlaggebend ist, da Dopamin als entscheidender Regulator der motorischen Aktivität wie auch der positiven Emotionen gilt. So zeigten mehrere Studien, die mit bildgebenden Verfahren und neuropsychologischen Tests arbeiteten, dass bei Patienten, die unter Depressionen litten, die dominante linke Hemisphäre im Gegensatz zur rechten Hemisphäre eine verhältnismäßig geringere Aktivität zeigte (Garcia-Toro et al., 2001).

Verschiedene Studien zeigten auch eine verminderte motorkortikospinale Erregbarkeit sowohl der exzitatorischen als auch der inhibitorischen Prozesse der linksfrontalen Region bei depressiven Patienten im Vergleich zur rechtsseitigen Frontalregion depressiver Patienten sowie auch gesunden Probanden (Lefaucheur et al., 2008). Dies ist auch der Grund, warum in den letzten Jahren die meisten Studien, die sich mit Depression und rTMS befassten, über der linken Hemisphäre stimulierten. Es gibt jedoch keine übereinstimmende Erkenntnis, welche der beiden Hemisphären effektiver zur Behandlung von Depressionen geeignet ist (Lisanby et al., 2001; Fitzgerald et al., 2003; Hoppner et al., 2003).

Ein weiterer Aspekt der kontrovers diskutiert wird ist neben der Lateralisation der Stimulation die Intensität der Stimulation. Grundsätzlich wird unterschieden zwischen hochfrequenter und niederfrequenter Stimulation.

Viele Studien vergleichen eine hochfrequente linksseitige Stimulation mit einer niederfrequenten rechtsseitigen Stimulation und kommen überwiegend zu dem Ergebnis, dass beide Verfahren in etwa gleich effizient sind und es keinen signifikanten Unterschied gibt (Lisanby et al., 2001; Fitzgerald et al., 2003 & 2007; Hoppner et al., 2003; Isenberg et al., 2005, Brunelin et al., 2007), siehe auch Tab. 1.4..

Tabelle 1.4. gibt einen Überblick über Studien, die sich mit linksseitig hochfrequenter und rechtsseitig niederfrequenter Stimulation des DLPFC befasst haben.

	Studiendesign	Gruppen	Ergebnis
Lisanby et al., 2001	RDLPFC 1 Hz rTMS vs. LDLPFC 10 Hz rTMS vs. <i>LDLPFC sham rTMS</i>	Verum: 12 Verum: 12 <i>Sham: 12</i>	Responder: N. v. HDRS Red.: 20% Responder: N. v. HDRS Red.: 21% <i>Responder: N. v.</i> <i>HDRS Red.: 13%</i>
Fitzgerald et al., 2003	RDLPFC 1 Hz rTMS vs. LDLPFC 10 Hz rTMS vs. <i>R + LDLPFC sham</i>	Verum: 20 Verum: 20 <i>Sham: 20</i>	Responder: 5% HDRS Red.: N. v. Responder: 0% HDRS Red.: N. v. <i>Responder: 0%</i> <i>HDRS Red.: N. v.</i>
Hoppner et al., 2003	RDLPFC 1 Hz rTMS vs. LDLPFC 20 Hz rTMS vs. <i>LDLPFC sham rTMS</i>	Verum: 10 Verum: 10 <i>Sham: 10</i>	Responder: 10% HDRS Red.: 11% Responder: 22% HDRS Red.: 17% <i>Responder: 10%</i> <i>HDRS Red.: 23%</i>
Isenberg et al., 2005	RDLPFC 1 Hz rTMS vs. LDLPFC 20 Hz rTMS vs.	Verum: 14 <i>Verum: 14</i>	Responder: 32% HDRS Red.: N. v. <i>Responder: 32%</i> <i>HDRS Red.: N. v.</i>
Fitzgerald et al., 2007	RDLPFC 1 Hz rTMS vs. LDLPFC 10 Hz rTMS vs.	Verum: 11 <i>Verum: 15</i>	MADRS Red.: 23% <i>MADRS Red.: 28%</i>

Tab. 1.4.: Studien zur rechtsseitigen niederfrequenten rTMS.

RDLPFC: rechter dorsolateraler präfrontaler Cortex; LDLPFC: linker dorsolateraler präfrontaler Cortex; Hz: Frequenz in Hertz; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; Responder: prozentualer Anteil der Probanden, die bei Behandlungsende eine HDRS (Hamilton Depression Rating Skala) Reduktion um $\geq 50\%$ des Baselinewertes hatten; HDRS Red.: durchschnittliche Reduktion des HDRS Baselinewertes bei Behandlungsende in Prozent; MADRS Red.: durchschnittliche Reduktion des MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Skala) Baselinewertes bei Behandlungsende in Prozent.

Einige Studien untersuchten eine andere wichtige Variable der rTMS: So wurde die hochfrequente versus die niederfrequente Stimulation einer Hemisphäre direkt

verglichen. Kimbrell et al. unterzogen Probanden einer Stimulation über dem linken DLPFC. Diese wurden in verschiedene Gruppen randomisiert: hochfrequent (20 Hz) auf niederfrequent (1 Hz), niederfrequent auf hochfrequent oder Placebo. Mittels bildgebender Verfahren wurde der cerebrale Glukose Metabolismus vor und nach der Behandlung dokumentiert und die HDRS und BDI Werte aufgezeichnet. Klinisch kam es nach einer niederfrequenten Stimulation zu einem stärkeren Absinken des HDRS Wertes. Ein initialer Glukosehypometabolismus war bei hochfrequenter Stimulation mit besseren Ergebnissen assoziiert, ein besseres Ansprechen bei niederfrequenter Stimulation war mit einem initialen Glukosehypermetabolismus assoziiert (Kimbrell et al., 1999). Dem Einfluss der Frequenz auf den Glukosemetabolismus widmete sich auch eine Arbeit von Speer et al. im Jahre 2000. Diese Arbeitsgruppe stellte fest, dass hochfrequente (20 Hz) linksseitige rTMS bei depressiven Patienten eine bilaterale Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) bedingte, wohingegen eine niederfrequente linksseitige rTMS zu einer eher umschriebenen regionalen Abnahme des rCBF führte. Der antidepressive Effekt war bei beiden Gruppen jeweils entgegengesetzt, d.h. Patienten, die sich unter einer Frequenz verbesserten, verschlechterten sich unter der anderen wieder (Speer et al., 2000). Eine Folgestudie von Speer et al. aus dem Jahre 2009 bestätigte diese inverse Beziehung: Patienten mit einem initial erniedrigten rCBF verbesserten sich signifikant unter linksseitiger hochfrequenter rTMS und verschlechterten sich unter niederfrequenter linksseitiger rTMS, da es die Hypoperfusion noch verstärkte. Zwar zeigte die andere Konstellation (initial erhöhter rCBF) keine Signifikanz, dennoch war die Besserung anhand der HDRS Werte größer, wenn sie frequenzadaptiert behandelt wurden (Speer et al., 2009). Die Frequenz und der rCBF vor Beginn einer rTMS stehen somit in einem engen prädiktiven und therapeutischen Zusammenhang.

Die bisherigen Vergleichsstudien besitzen bezüglich der Valenztheorie und der Frage der Lateralisierung funktionaler Veränderungen bei Depressionen eine eingeschränkte Aussagekraft.

Da die bisherigen Studien immer nur hochfrequente linksseitige Stimulation versus niederfrequente rechtsseitige Stimulation verglichen haben, aber noch nie niederfrequente repetitive Stimulation beider Hemisphären im Vergleich, widmet sich die vorliegende Studie diesem Vergleich.

1.5. Ziel dieser Studie

Die Studie wurde konzipiert um zu eruieren, ob es im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit zwei parallelen Gruppen bezogen auf den klinischen Verlauf und die Verträglichkeit einen signifikanten Unterschied zwischen der niederfrequenten Stimulation des linken präfrontalen Kortex und der niederfrequenten Stimulation des rechten präfrontalen Kortex gibt.

Hierbei soll für den Patienten die optimale und effektivste Form der Behandlung gefunden werden.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- in welcher Gruppe kommt es im Mittel zu einer stärkeren Erniedrigung der messbaren Depressionsparameter (HDRS, MADRS, CGI), bzw. wie verhalten sich die Responderraten zueinander?
- unterscheiden sich beide Gruppen im Verlauf und nach der rTMS voneinander?
- finden sich Unterschiede in der Verträglichkeit, bzw. welche Gruppe empfindet die rTMS als unangenehmer und schmerzhafter?

2. Material und Methode

Diese Studie hat die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki aus dem Jahre 1964, bzw. die letzte revidierte Form vom Oktober 2008 aus Seoul, Korea, zur ethischen Grundlage.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

Die Patienten wurden in einer ausführlichen Aufklärung durch den Studienleiter über Nutzen und Risiken informiert. Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war die schriftliche freiwillige Einwilligung der Patienten.

2.1. Patienten

Die an der Studie teilnehmenden Personen waren depressive Patienten der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Sie wurden durch einen unabhängigen Arzt zur Teilnahme vorgeschlagen.

Alle Probanden erfüllten das Kriterium einer „Major Depression“ nach DSM-IV (Saß et al., 1996) wie auch nach den Kriterien des internationalen Klassifizierungssystems psychischer Störungen ICD-10 (Dilling et al, 1994). Als weiteres Einschlusskriterium galt die Vorbehandlung mit mindestens zwei Antidepressiva, die über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen in ausreichender Dosierung (nach Benkert et al., 2005) erfolgen musste, so dass die Patienten als therapieresistent galten.

Da bei einer rTMS Behandlung ein Magnetfeld von bis zu 2 Tesla entstehen kann, wurden Patienten mit Metallimplantaten, Schrittmachern und implantierten Pumpen ausgeschlossen, um eine eventuelle Gefährdung dieser Patienten zu verhindern (Wassermann et al., 1998). Patienten mit bekannten epileptischen Leiden wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Es wurde bei insgesamt 28 Patienten eine rTMS durchgeführt.

Bei 3 Probanden handelte es sich um die erste depressive Episode überhaupt (296.2 nach DSM-IV-TR). Bei 20 Patienten trat die depressive Episode zur Zeit der rTMS Behandlung im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Erkrankung auf (296.3). Eine depressive Phase im Rahmen einer bipolar affektiven Störung hatten 5 der Patienten (296.5).

27 Patienten waren Rechtshänder, nur einer war Linkshänder.

13 Patienten wurden über dem linken DLPFC stimuliert (Gruppe 1), 15 Patienten über dem rechten DLPFC (Gruppe 2).

Zwei Patienten waren in ambulanter Behandlung, 26 waren in stationärer Behandlung.

Unter den Patienten befanden sich 12 Männer und 16 Frauen.

Die Patienten der Gruppe 1 waren im Durchschnitt 59,2 Jahre alt, in der Gruppe 2 lag das Durchschnittsalter bei 56 Jahren.

Die komplette Medikation wurde beibehalten. Diese mussten die Patienten seit mindestens 3 Wochen vor Beginn der Behandlung erhalten haben, so dass Ergebnisse nicht irreführenderweise auf eine Veränderung der Medikation hätten zurückführen werden können.

2.2. Magnetische Stimulation

2.2.1. Bestimmung von motorischer Reizschwelle und Stimulationsort

Bei den 13 Patienten, die über dem linken DLPFC stimuliert wurden und den 15 Patienten die über dem rechten DLPFC stimuliert wurden erfolgte die Bestimmung des Stimulationsortes auf die gleiche Art und Weise.

Die Patienten wurden auf einen bequemen Stuhl gesetzt und gebeten, sich maximal zu entspannen. Daraufhin wurde mittels eines Elektromyogramms (Amplaid EMG 14, Firma Micromed, Freiburg, Deutschland) die individuelle motorische Reizschwelle des jeweils kontralateralen Musculus abductus pollicis brevis (MAPB) bestimmt. Ausgehend von einer Intensität, die mit Sicherheit über der motorischen Reizschwelle lag, wurde die Stimulationsintensität soweit erniedrigt bis zu der Schwelle, bei welcher von insgesamt zehn Einzelreizen mindestens fünf motorisch-evozierte Potentiale des MAPB mit einer minimalen Amplitude von 50µV auslösbar waren. Diese wurde dann als individuelle motorische Reizschwelle definiert (George et al., 1995a; Pascual-Leone et al., 1996d; Padberg et al., 1999; Schönfeldt-Lecuona et al., 1999).

2.2.2. Stimulationsdurchführung

Von dem optimalen Stimulationsort des MAPB ausgehend wurde 5 cm parasagittal anterior mit der rTMS Spule stimuliert.

Bei der rTMS Spule handelte es sich um eine wassergekühlte achtförmige 70 mm Spule eines Magstim Rapid-Stimulators (The Magstim Company Ltd., Whitland, Großbritannien), welche durch eine Halterung am Kopf im 45 Grad Winkel von der Mittellinie ausgehend fixiert wurde.

Folgendes Protokoll war vorgesehen:

Die Patienten erhielten eine niederfrequente Stimulation mit einer Frequenz von 1 Hz. Sie wurden über einen Zeitraum von optimal drei Wochen einmal täglich (an fünf aufeinander folgenden Wochentagen) in einer Sitzung mit 1200 Stimuli behandelt. Die Trainedauer betrug 1200 Sekunden.

21 Patienten wurden über mindestens 3 Wochen 5 mal pro Woche stimuliert, also insgesamt 15 mal; zwei Patienten wurden 14 mal stimuliert; zwei Patienten wurden 12 mal stimuliert; zwei weitere Patienten wurden nur 2 Wochen in insgesamt 10 Sitzungen stimuliert; ein Patient brach die Behandlung nach 6 Sitzungen ab.

26 Patienten wurden mit einer Stimulationsintensität von 110% bezogen auf die individuelle motorische Reizschwelle (MT, motor treshhold) behandelt, nur 2 Patienten mit einer MT von 100%.

Somit kamen die Patienten auf folgende Gesamtstimulationen:

- 21 Patienten erhielten bei 15 Sitzungen 18000 Stimuli
(linke Gruppe: 9 Pat., rechte Gruppe: 12 Pat.)
- 2 Patienten erhielten bei 14 Sitzungen 16800 Stimuli
(linke Gruppe: 2 Pat., rechte Gruppe: 0 Pat.)
- 2 Patienten erhielten bei 12 Sitzungen 14400 Stimuli
(linke Gruppe: 1 Pat., rechte Gruppe: 1 Pat.)
- 2 Patienten erhielten bei 10 Sitzungen 12000 Stimuli
(linke Gruppe: 1 Pat., rechte Gruppe: 1 Pat.)
- 1 Patient erhielt bei 6 Sitzungen 7200 Stimuli
(linke Gruppe: 0 Pat., rechte Gruppe: 1 Pat.)

2.3. Klinische Ratings

Um den Schweregrad und die Entwicklung der depressiven Phase so präzise wie möglich zu dokumentieren, wurden die Patienten jeweils vor der allerersten Behandlung (Tag 0), nach Abschluss der fünf Sitzungen einer Woche (also am Tag 7, 14, 21) und eine Woche nach der letzten rTMS Behandlung (Tag 28) gebeten, Fragebögen auszufüllen. Hierbei kamen der Hamilton Depression Rating Skala Fragebogen (HDRS, 21-Item Version) sowie der Montgomery Asberg Depression Rating Skala Fragebogen (MADRS) zum Einsatz (Hamilton, 1960; Montgomery et al, 1979).

Als eine weitere Möglichkeit der Dokumentation wurde zu Tag 0/7/14/21 und 28 anhand der Clinical Global Impression Skala (CGI) der Depressionsgrad durch den Untersucher bewertet.

Des Weiteren wurden die Patienten aufgefordert, nach jeder Sitzung auf einer visuellen Analogskala (VAS) anzugeben, ob sie die rTMS als schmerzhaft empfunden haben, und ob sie direkt nach Abschluss der Sitzung noch Schmerzen empfinden. Außerdem konnten sie Angaben zur Geräuschwahrnehmung, zum Gesamteindruck und zur Intensität des Artefaktes am Kopf machen.

2.4. Aktenauswertung

Die Auswertung der Akten der Patienten erfolgte retrospektiv. Bei 26 der 28 Patienten wurden stationäre Akten ausgewertet, bei 2 Patienten wurden die notwendigen Informationen aus den ambulanten Akten gewonnen. In allen Fällen wurden die Akten neutral und ohne vorbestehendes Wissen bezüglich des Erfolges der jeweiligen rTMS Behandlung ausgewertet.

2.4.1. Angaben vor rTMS

Es wurden allgemeine Daten wie das Alter, das Geschlecht, die Händigkeit und die Höhe der motorischen Reizschwelle erhoben. Die Diagnose, die Dauer der aktuellen depressiven Phase, die Anzahl der bisherigen depressiven Phasen sowie die erstmalige Manifestation der Erkrankung wurden ebenso wie die Anzahl der antidepressiven Behandlungsversuche der aktuellen Phase vor rTMS dokumentiert. Ob eine manische Phase vorlag, und wenn ja wie viele, wurde ebenfalls vermerkt. Berücksichtigt wurden darüber hinaus eventuelle Vorbehandlungen mit der Elektrokrampftherapie (EKT). Hatten die Patienten während der aktuell depressiven Phase einen Suizidversuch unternommen, so wurde dies ebenfalls erfasst (siehe auch Tabelle 3.1.1.).

2.4.2. Angaben nach rTMS

Nach Abschluss der rTMS Behandlung wurde die Dauer bis zur Entlassung dokumentiert (Hospitalisation) sowie die Anzahl der antidepressiven Behandlungsversuche in diesem Zeitraum. Wenn Patienten zusätzlich während dieser Zeit eine EKT Behandlung bekamen, dann wurde dies auch registriert (siehe Tabelle 3.4.1.).

2.4.3. Psychopharmaka

Antidepressive Behandlungsversuche wurden erst ab einer Dauer von mindestens 3 Wochen berücksichtigt. Ebenfalls wurde auf eine ausreichende Dosierung geachtet (nach Benkert et al., 2005). Die Medikamente, die während der gesamten depressiven Phase eingenommen wurden, sind in Tabelle 2.4.1 in folgenden Gruppen zusammengefasst: Trizyklische Antidepressiva (AD), SSRI, Tetrazyklische AD, MAOH, Duale AD, Andere AD, Augmentativa, Benzodiazepine, Neuroleptika.

Trizyklische AD	
	Amitriptylin
	Amitriptylinoxid
	Clomipramin
	Dibenzepin
	Doxepin
	Nortriptylin
	Trimipramin
SSRI	
	Citalopram
	Escitalopram
	Fluoxetin
	Fluvoxamin
	Paroxetin
	Sertralin
Tetrazyklische AD	
	Maprotilin
	Mianserin
MAOH	
	Moclobemid
	Tranylecypromin
Duale AD	
	Mirtazapin
	Venlafaxin

Andere AD	
	Hypericum
	Nefazodon
	Reboxetin
Augmentativa	
	Lamotrigin
	Lithium
	Thyroxin
	Valproinsäure
Benzodiazepine	
	Flurazepam
	Lorazepam
	Lormetazepan
Neuroleptika	
	Clozapin
	Flupentixol
	Haloperidol
	Olanzapin
	Perazin
	Quetiapin
	Risperidon

Tab. 2.4.1: Übersicht der verordneten Medikamente

AD: Antidepressiva, SSRI: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, MAOH: Monoaminoxidasehemmer

Während der rTMS Behandlung wurden auch Medikamente berücksichtigt, die geringer als die empfohlene Dosis waren, um eventuell hierdurch ausgelöste Nebenwirkungen darauf rückführen zu können. Auch wurde während der rTMS Behandlung die feste Gabe von Benzodiazepinen und Neuroleptika dokumentiert. Die Patienten erhielten während der rTMS Behandlung folgende Medikamente (s.a. Tab. 2.4.2):

- 9 Patienten erhielten Trizyklische Antidepressiva
- 4 Patienten erhielten selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
- 1 Patient erhielt ein tetrazyklisches Antidepressivum
- 2 Patienten erhielten Monoaminoxidasehemmer
- 11 Patienten erhielten duale Antidepressiva
- 4 Patienten erhielten andere Antidepressiva
- 14 Patienten erhielten Augmentativa
- 5 Patienten erhielten Benzodiazepine
- 10 Patienten erhielten Neuroleptika

<i>Patient</i>	<i>Tri- zyklische AD</i>	<i>SSRI</i>	<i>Tetra- zyklische AD</i>	<i>MAOH</i>	<i>Duale AD</i>	<i>Andere AD</i>	<i>Augmen- tativa</i>	<i>Benzo- diazepine</i>	<i>Neuro- leptika</i>
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	1	0	0	0	0	0	1	0
3	0	0	0	1	0	0	0	0	1
4	0	0	0	0	1	0	1	0	1
5	0	0	0	0	1	0	0	1	0
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	1	0	1	1	1
8	1	0	0	0	0	0	1	0	0
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	1	0	1	0	1
11	0	0	0	0	1	1	0	0	0
12	0	0	0	0	1	0	1	0	0
13	1	0	0	0	0	0	1	0	1
14	1	0	0	0	0	1	0	1	0
15	1	0	0	0	0	0	1	0	0
16	1	0	0	0	0	0	1	0	0
17	0	0	0	0	1	0	1	0	0
18	0	1	1	0	0	0	1	0	1
19	0	0	0	0	2	1	0	0	0
20	1	0	0	0	0	0	1	0	0
21	0	1	0	0	0	0	1	0	1
22	0	1	0	0	0	0	0	0	1
23	0	0	0	1	0	0	0	1	1
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	1	0	1	0	0
26	1	0	0	0	0	0	1	0	1
27	0	0	0	0	2	0	0	0	0
28	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Tab. 2.4.2: Einzelauflistung der Medikamente während rTMS

AD: Antidepressiva, SSRI: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, MAOH:

Monoaminoxidasehemmer. Pat. 1 bis 13 entspricht Gruppe 1, Pat. 14 bis 28 Gruppe 2.

2.5. Statistische Methoden

Bei allen Ergebnissen, die bei dieser Arbeit zustande gekommen sind, wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (\pm) ermittelt. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels des Verfahrens nach Kolmogorov und Smirnov. Bei einem ermittelten Ergebnis der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) unter 0,05 wurde eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung angenommen.

Wenn nicht anders angegeben, wurden ungepaarte t-Tests verwendet. Die Daten für kategorielle Variablen wurden als relative Häufigkeit zusammengefasst (%) und dann mittels Chi-Quadrat Heterogenitätstests nach Pearson zwischen 2 Gruppen verglichen. Ein Chi-Quadrat-Wert von $>3,84$ entspricht einem Wahrscheinlichkeitsgrad von $p < 0,05$.

Die Ergebnisse der klinischen Auswertung wurden mittels Kovarianzanalyse (ANOVA) berechnet. Als gruppenbezogener Faktor diente die jeweilig stimulierte Hemisphäre (links- bzw. rechtsseitige niederfrequente rTMS) und als patientenbezogener Faktor diente die Zeit (vor und nach Behandlung). In den Fällen, in welchen die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit statistisch signifikant war ($p < 0,05$), wurden gepaarte t-Tests verwendet, um den zeitlichen Einfluss in den beiden Gruppen auszuwerten.

Bei den vereinzelt fehlenden 4. Werten der klinischen Auswertung wurde der letzte verfügbare Wert erneut verwendet: LOCF-Wert (last observation carried forward). Zur Auswertung wurde das Software-Programm SPSS Version 14.0 benutzt.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische und klinische Angaben vor rTMS

In der Tabelle 3.1.1. sind alle Patienten mit ihren demographischen und klinischen Merkmalen gelistet, welche sich vornehmlich auf die Zeit vor der rTMS Behandlung beziehen.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Händigkeit	Stimulationsort	Diagnose (ICD-10)	Bisherige depr. Epd.	Bisherige man. Epd.	SV während aktueller Epd.	Erstmanifestation (Jahre)	Dauer akt. Epd. (Tage)	Antidepr. BV vor rTMS	Antidepr. BV nach rTMS	EKT vor rTMS	EKT nach rTMS	Hospitalisation nach rTMS (Tage)	Gesamtstimuli	Motorische Reizschwelle
1	52	M	rechts	li DLPFC	F33	5	0	0	32	828	4	2	0	0	50	18000	110%
2	37	M	links	li DLPFC	F33	4	0	0	13	591	8	3	0	18	74	18000	110%
3	44	W	rechts	li DLPFC	F33	3	0	1	14	321	7	0	0	0	26	18000	110%
4	70	W	rechts	li DLPFC	F34	7	3	0	14	163	4	0	0	0	0	16800	100%
5	59	M	rechts	li DLPFC	F33	1	0	0	30	311	3	1	0	0	20	18000	110%
6	61	W	rechts	li DLPFC	F32	0	0	0	2,5	805	6	1	0	0	125	18000	110%
7	71	W	rechts	li DLPFC	F33	4	0	0	8	114	5	0	0	0	44	16800	110%
8	65	M	rechts	li DLPFC	F32	0	0	0	2	668	10	0	20	0	24	18000	110%
9	52	M	rechts	li DLPFC	F33	23	0	0	13	290	4	1	0	0	4	18000	100%
10	78	W	rechts	li DLPFC	F33	2	0	0	4	165	4	1	0	0	57	14400	110%
11	72	M	rechts	li DLPFC	F33	3	0	0	33	119	2	0	0	0	0	12000	110%
12	49	W	rechts	li DLPFC	F33	8	0	1	15	302	4	0	0	0	1	18000	110%
13	59	W	rechts	li DLPFC	F33	3	0	0	12	1013	5	2	0	0	111	18000	110%
14	57	M	rechts	re DLPFC	F33	5	0	2	9	775	3	1	0	0	33	18000	110%
15	23	W	rechts	re DLPFC	F34	3	1	0	3	94	2	n.a.	0	0	n.a.	18000	110%
16	44	W	rechts	re DLPFC	F34	1	1	0	2	158	2	1	0	0	16	18000	110%
17	77	W	rechts	re DLPFC	F33	8	0	0	26	449	7	0	1	0	0	28800	110%
18	53	W	rechts	re DLPFC	F33, F34	8	0	0	38	379	3	2	0	0	n.a.	18000	110%
19	55	M	rechts	re DLPFC	F33	3	0	0	20	492	7	0	0	0	3	18000	110%
20	71	W	rechts	re DLPFC	F33	2	0	0	13	708	8	0	3	0	2	18000	110%
21	54	W	rechts	re DLPFC	F33	20	0	0	31	243	5	0	0	0	14	18000	110%
22	46	M	rechts	re DLPFC	F34	9	3	0	23	1033	5	2	0	0	7	18000	110%
23	79	W	rechts	re DLPFC	F33	11	0	0	28	212	2	1	0	0	44	12000	110%
24	52	W	rechts	re DLPFC	F33	24	0	0	23	93	2	1	0	0	19	18000	110%
25	87	W	rechts	re DLPFC	F33	72	0	0	29	86	2	0	0	3	53	18000	110%
26	38	W	rechts	re DLPFC	F34	5	2	1	20	474	8	0	0	0	6	18000	110%
27	47	M	rechts	re DLPFC	F33	6	0	0	27	142	2	1	0	19	65	14400	110%
28	57	M	rechts	re DLPFC	F32	0	0	0	0,5	167	2	3	0	0	203	7200	110%

Tab.3.1.1: Demographische und klinische Übersicht aller Patienten.

Händigkeit: Welche Hand ist dominant; depr.: depressive; man.: manische; Epd.: Episode; SV: Suizidversuche; Erstmanifestation: Jahre seit erster depr.

Episode; akt.: aktuelle; BV: Behandlungsversuche; Hospitalisation: Tage nach letzter rTMS bis Entlassung; EKT: Anzahl der Elektrokrampftherapiebehandlungen

Bei den Patienten zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede für die Verteilung bezüglich der allgemeinen demographischen und klinischen Werte für die Zeit vor der TMS (s. Tab. 3.1.2.)

	Linker DLPFC (n=13)	Rechter DLPFC (n=15)	p-Wert
Alter	59,2 [\pm 12,0]	56,0 [\pm 16,7]	0,569
Geschlecht (Männer)	6 (46%)	5 (33%)	0,488*
Händigkeit (rechts)	12 (92%)	15 (100%)	0,274*
Bisherige depr. Episoden	4,8 [\pm 6,0]	11,8 [\pm 17,9]	0,175
Bisherige man. Episoden	0,2 [\pm 0,8]	0,5 [\pm 0,9]	0,482
SV während aktueller Episode	0,2 [\pm 0,4]	0,2 [\pm 0,6]	0,798
Erstmanifestation (vor Jahren)	14,8 [\pm 10,6]	19,5 [\pm 11,5]	0,269
Dauer der aktuellen Episode (Tage)	437,7 [\pm 305,6]	367,0 [\pm 288,2]	0,536
Antidepr. BV vor rTMS	5,1 [\pm 2,2]	4,0 [\pm 2,4]	0,226
EKT vor rTMS (Sitzungen)	1,5 [\pm 5,5]	0,3 [\pm 0,8]	0,428
Baseline HDRS	22,5 [\pm 6,1]	22,1 [\pm 7,0]	0,871
Baseline MADRS	27,2 [\pm 7,3]	27,7 [\pm 5,7]	0,863
Baseline CGI	5,7 [\pm 0,7]	5,8 [\pm 0,7]	0,797
Gesamtstimuli	17077 [\pm 1843]	17360 [\pm 4441]	0,824
Motorische Reizschwelle	108,5 [\pm 3,8]	110,0 [\pm 0,0]	0,124

Tab. 3.1.2.: Unterschiede bezüglich der demographischen und klinischen Angaben zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 vor rTMS.

SV: Suizidversuche; BV: Behandlungsversuche; Erstmanifestation: vor wieviel Jahren erstmalig eine depr. Erkrankung aufgetreten ist; Hospitalisation: Zeit nach Abschluss der rTMS-Behandlung bis zur Entlassung. Die Ergebnisse wurden mittels t-Test ermittelt (*: Errechnung mit Chi-Quadrat-Test), Mittelwerte sind mit Standardabweichungen (\pm) angegeben. Ein p-Wert $<0,05$ ist signifikant.

Die Patienten der Gruppe 1 litten im Durchschnitt unter 4,8 [\pm 6,0] depressiven Episoden in ihrem bisherigen Leben. In der Gruppe 2 lag der Durchschnitt bei 11,8 [\pm 17,9] depressiven Episoden.

Die Dauer der aktuellen depressiven Episode, während welcher die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, betrug in Gruppe 1 437,7 [\pm 305,6] Tage, in Gruppe 2 belief sie sich auf 367,0 [\pm 288,2] Tage.

Antidepressive Behandlungsversuche vor der rTMS Behandlung bekamen die Patienten der Gruppe 1 im Mittel 5,1 [\pm 2,2], und der Gruppe 2 im Mittel 4,0 [\pm 2,4]. Für die Zahl der früheren depressiven Episoden zeigte sich nominal der größte Unterschied, insgesamt zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) noch ein statistischer Trend ($p < 0,1$).

3.2. Psychopharmaka

Die antidepressive Medikation der Patienten wurde über den gesamten Zeitraum ihrer aktuellen depressiven Phase verfolgt, also vor, während und nach der rTMS.

3.2.1. Psychopharmaka vor rTMS

In dem Zeitraum von Beginn der aktuellen depressiven Episode bis zu Beginn der rTMS Behandlung unterschieden sich die Patienten hinsichtlich der Behandlung mit trizyklischen AD, SSRI, MAOH, dualen AD, Lithium und anderen AD nicht wesentlich. Die Verteilung der tetrazyklischen AD ist als einzige als signifikant zu

betrachten ($p = 0,029$), da sie bei Gruppe 1 $0,5 [\pm 0,8]$ betrug bei Gruppe 2 jedoch $0,0 [\pm 0,0]$ (s. Tab. 3.2.).

3.2.2. Psychopharmaka während rTMS

Während der rTMS Behandlung wurden die Medikamente auch berücksichtigt, wenn sie unter der empfohlenen Dosierung lagen, um eine möglichst genaue Dokumentation zu erlauben (Benkert et al., 2005).

Es gab bei der Verteilung der Medikamente keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich aller medikamentösen Untergruppen (s. Tab. 3.2.).

Während rTMS wurden darüber hinaus noch Benzodiazepine und Neuroleptika berücksichtigt. Für die Benzodiazepine lag der Wert in Gruppe 1 bei $0,2 [\pm 0,4]$ und in Gruppe 2 bei $0,1 [\pm 0,4]$. Für die Neuroleptika verhielt es sich folgendermaßen: Gruppe 1 $0,4 [\pm 0,5]$, Gruppe 2 $0,3 [\pm 0,5]$.

Ein Patient brach die Behandlung mit Reboxetin 3 Tage nach Beginn der rTMS ab, dieser Therapieversuch wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.2.3. Psychopharmaka nach rTMS

Auch bei der medikamentösen Behandlung nach Abschluss der rTMS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Einzig erwähnenswert ist, dass in Gruppe 2 (rechter DLPFC) nach rTMS keiner der Patienten Tetrazyklika bekam (s. Tab. 3.2.1.).

	Linker DLPFC (n=13)	Rechter DLPFC (n=15)	p-Wert
Vor rTMS			
Trizyklika	1,3 [\pm 1,3]	1,0 [\pm 0,8]	0,478
SSRI	0,8 [\pm 0,9]	0,9 [\pm 0,8]	0,790
Tetrazyklika	0,5 [\pm 0,8]	0,0 [\pm 0,0]	0,029
MAOH	0,5 [\pm 0,7]	0,2 [\pm 0,4]	0,214
Duale AD	1,2 [\pm 0,4]	0,9 [\pm 1,0]	0,315
Lithium	0,6 [\pm 0,5]	0,6 [\pm 0,5]	0,937
Andere AD	0,4 [\pm 0,7]	0,4 [\pm 0,7]	0,414
Während rTMS			
Trizyklika	0,3 [\pm 0,5]	0,3 [\pm 0,5]	0,890
SSRI	0,1 [\pm 0,3]	0,2 [\pm 0,4]	0,359
Tetrazyklika	0,0 [\pm 0,0]	0,1 [\pm 0,3]	0,334
MAOH	0,1 [\pm 0,3]	0,1 [\pm 0,3]	0,921
Duale AD	0,5 [\pm 0,5]	0,5 [\pm 0,7]	0,983
Lithium	0,5 [\pm 0,5]	0,5 [\pm 0,5]	0,717
Andere AD	0,1 [\pm 0,3]	0,1 [\pm 0,4]	0,640
Benzodiazepine	0,2 [\pm 0,4]	0,1 [\pm 0,4]	0,527
Neuroleptika	0,4 [\pm 0,5]	0,3 [\pm 0,5]	0,788
Nach rTMS			
Trizyklika	0,1 [\pm 0,3]	0,1 [\pm 0,5]	0,718
SSRI	0,1 [\pm 0,3]	0,2 [\pm 0,4]	0,359
Tetrazyklika	0,0 [\pm 0,0]	0,1 [\pm 0,3]	0,334
MAOH	0,1 [\pm 0,3]	0,1 [\pm 0,3]	0,921
Duale AD	0,2 [\pm 0,4]	0,2 [\pm 0,4]	0,760
Lithium	0,2 [\pm 0,4]	0,0 [\pm 0,0]	0,124
Andere AD	0,3 [\pm 0,5]	0,3 [\pm 0,6]	0,903

Tab.3.2. Anzahl der Psychopharmaka vor, während und nach rTMS.

SSRI: Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer; MAOH: Monoaminoxidasehemmer; AD: Antidepressivum. Die Ergebnisse wurden mittels t-Test ermittelt, Mittelwerte sind mit Standardabweichungen (\pm) angegeben. Ein p-Wert <0,05 ist signifikant.

3.3. Klinischer Verlauf

Um die Entwicklung der Patienten während der rTMS so genau wie möglich zu quantifizieren, kamen folgende Tests zum Einsatz: Hamilton Depression Rating Skala (HDRS), Montgomery Asberg Depression Rating Skala (MADRS) und Clinical Global Impression (CGI). Bei beiden Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu Beginn bei den Punktwerten für HDRS, MADRS und CGI.

Auf Grund der nur teilweise vorhandenen 5.Werte für den Tag 28, also eine Woche nach der letzten rTMS Behandlung, wird als Referenzwert für die Berechnungen jeweils der 4.Wert genommen (Tag 21). Der 5. Wert wird nur der Vollständigkeit halber hier zusätzlich erwähnt, wurde aber nicht in die Auswertung miteinbezogen. Fehlende 4.Werte wurden bei 4 Patienten mit den LOCF Werten ergänzt.

Wegen Nebenwirkungen brach ein Patient die Behandlung nach 6 Sitzungen ab, 2 Patienten haben nur 10 Sitzungen erhalten, 2 Patienten hatten insgesamt 12 Sitzungen und 2 Patienten erhielten 14 Sitzungen.

3.3.1. HDRS Verlauf

Am Tag 0 (HDRS 1), also vor der rTMS Behandlung, betrug der HDRS-Wert bei der Gruppe 1 (linker DLPFC) im Mittel 22,5 [\pm 6,1], bei der Gruppe 2 (rechter DLPFC) 22,1 [\pm 7,0], dies ergibt einen nicht signifikanten p-Wert von 0,871. Am Tag 21 (HDRS 4), also nach der letzten rTMS Behandlung, betrug der Wert für die Gruppe 1 18,1 [\pm 10,8] und für die Gruppe 2 13,8 [\pm 8,4], was einem p-Wert von 0,261 entspricht. Bei den Patienten, die über dem linken DLPFC stimuliert worden sind (Gruppe 1) remittierten 4 von 13 Patienten (31%), bei den Patienten, die die Behandlung über dem rechten DLPFC erhalten haben remittierten 5 von 15 (33%) Patienten (Odd-Ratio:0,89; p-value=1). In der Gruppe 1 fanden sich 3 Responder (23%), in der Gruppe 2 wurden 4 Patienten (27%) als Responder kategorisiert (Odd-Ratio:0,83; p-value=1). In Gruppe 1 fanden sich 3 Teil-Responder und in Gruppe 2 fanden sich 6 Teil-Responder. Die prozentuale Verbesserung der Patienten im

Verlauf der kompletten Beobachtungszeit der rTMS Behandlung, also von Tag 1 bis Tag 21, betrug für die Patienten der Gruppe 1 im Mittel 24,0% [\pm 34,6%], für die Gruppe 2 lag dieser Wert bei 36,8% [\pm 40,7%]. Dieser Unterschied ergibt einen p-Wert von 0,377. (Zum Verlauf s. a. Abb. 3.3.1.).

Mittels ANOVA konnte ein signifikanter Effekt der Zeit ($p < 0,001$) aber nicht der Behandlungsgruppe ($F_{1,82} = 0,52$; $p = 0,4788$) der HDRS-Werte nachgewiesen werden sowie eine signifikante Zeit versus Behandlungsgruppen Interaktion ($F_{1,82} = 4,73$; $p = 0,0325$). Post-hoc-Tests konnten keine statistische Signifikanz der HDRS-Werte zwischen den beiden Gruppe am Ende der 1. Woche (gepaarter Wilcoxon Test $p = 0,99$), der 2. Woche ($p = 0,21$) und der 3. Woche ($p = 0,21$) in Bezug auf Baseline aufzeigen.

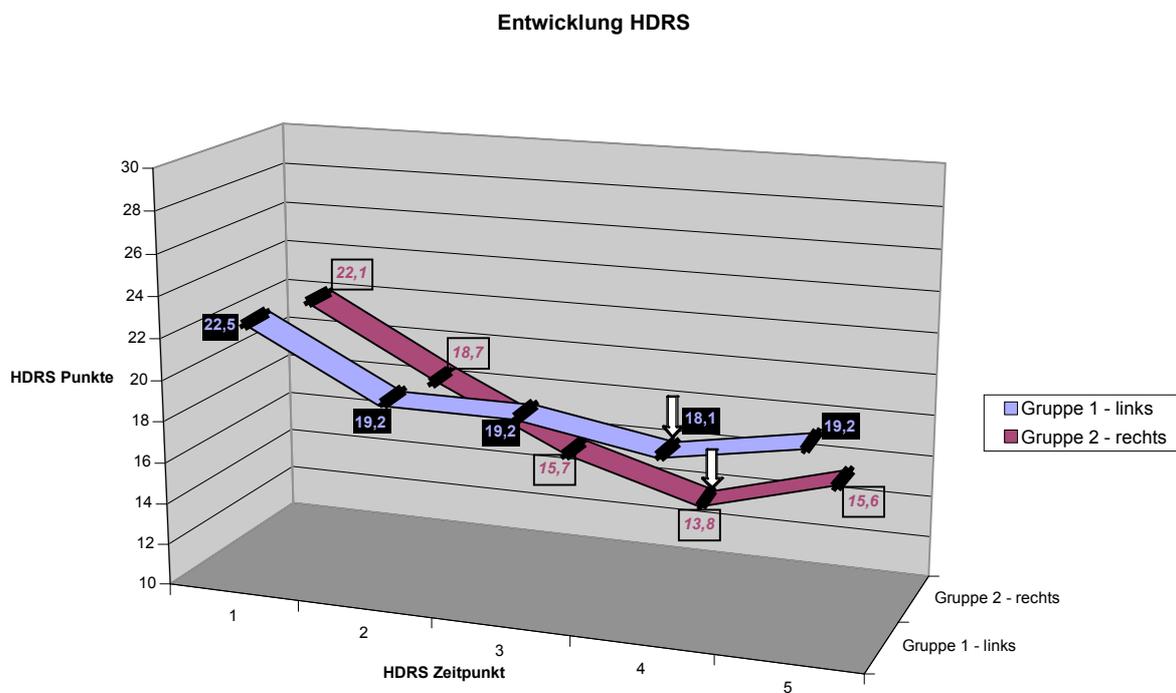


Abb. 3.3.1.: Verlauf der HDRS Werte.

HDRS Zeitpunkt 1: Tag 0; 2: Tag 7; 3: Tag 14; 4: Tag 21; 5: Tag 28, also eine Woche nach letzter rTMS Sitzung. Der Pfeil markiert das Ende der Behandlung.

Bei HDRS 5 der Gruppe 1 (linker DLPFC) fließen insgesamt 5 von 13 Werten ein. Bei HDRS 5 der Gruppe 2 (rechter DLPFC) fließen 9 von 15 Werten ein.

3.3.2. MADRS Verlauf

Der MADRS Wert am Tag 0 (MADRS 1), also vor der rTMS, betrug bei der Gruppe 1 (linker DLPFC) 27,2 [\pm 7,3] und bei der Gruppe 2 27,7 [\pm 5,7], was einem p-Wert von 0,863 entspricht. Nach 21 Tagen (MADRS 4), also nach der letzten rTMS, lag der Wert in Gruppe 1 bei 21,5 [\pm 12,6] und in Gruppe 2 bei 19,0 [\pm 12,1], dies ergibt keinen signifikanten Unterschied, da der p-Wert bei 0,605 liegt. Die prozentuale Verbesserung der MADRS-Werte der Patienten während des Behandlungszeitraumes betrug in Gruppe 1 25,9% [\pm 31,3%] und in Gruppe 2 32,7% [\pm 43,5%], was einem p-Wert von 0,639 entspricht. (Zum Verlauf s. a. Abb. 3.3.2.).

Mittels ANOVA konnte auch hier ein signifikanter Effekt der Zeit ($p < 0,001$) aber nicht der Behandlungsgruppe ($F_{1,26} = 0,06$; $p = 0,8051$) der MADRS-Werte nachgewiesen werden. Es fand sich jedoch keine signifikante Zeit versus Behandlungsgruppen Interaktion ($F_{1,82} = 1,21$; $p = 0,2738$).

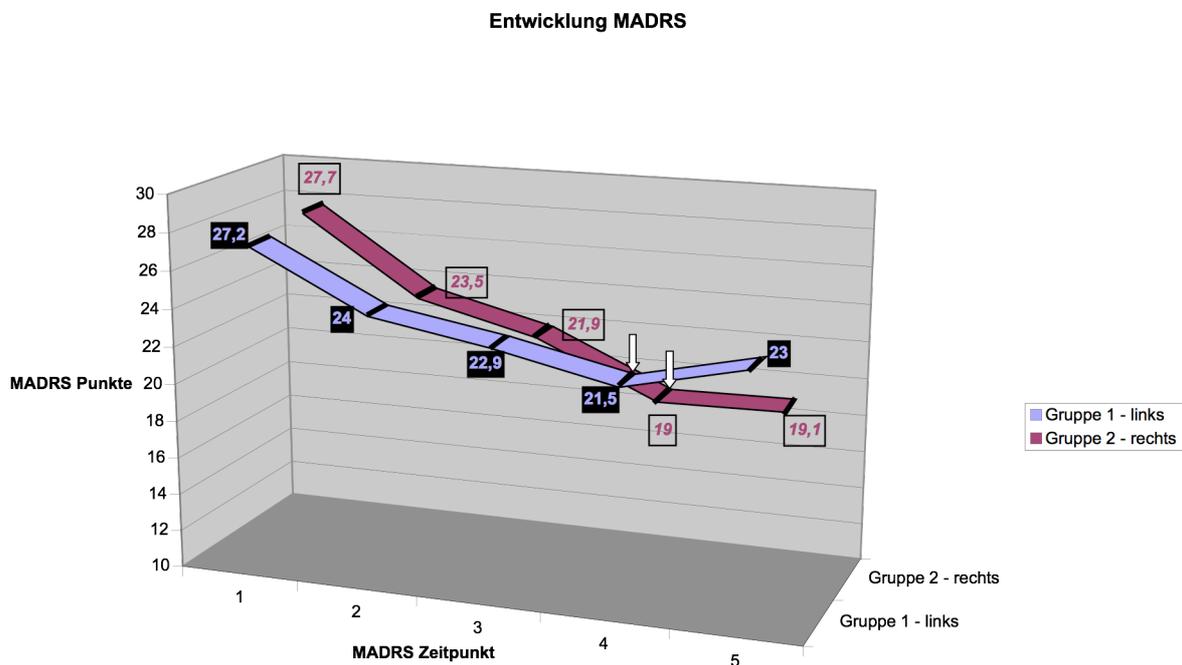


Abb. 3.3.2.: Verlauf der MADRS Werte.

MADRS Zeitpunkt 1: Tag 0; 2: Tag 7; 3: Tag 14; 4: Tag 21; 5: Tag 28, also eine Woche nach letzter rTMS Sitzung. Der Pfeil markiert das Ende der Behandlung.

Bei MADRS 5 der Gruppe 1 (linker DLPFC) fließen insgesamt 5 von 13 Werten ein. Bei MADRS 5 der Gruppe 2 (rechter DLPFC) fließen 9 von 15 Werten ein.

3.3.3. CGI Verlauf

Die CGI-Werte zu Beginn der Behandlung (CGI 1) betragen bei den Patienten, die über dem linken DLPFC stimuliert worden sind $5,7 [\pm 0,7]$, bei den Patienten, die über dem rechten DLPFC stimuliert worden sind betrug dieser Wert $5,8 [\pm 0,7]$. Der Unterschied ergab einen nicht signifikanten p-Wert von 0,797. Nach drei Wochen Behandlung (CGI 4) betrug der Wert in der Gruppe 1 $5,2 [+ 1,3]$ und in der Gruppe 2 $5,0 [+ 1,2]$, der p-Wert betrug 0,734. Die prozentuale Verbesserung im Verlauf betrug in Gruppe 1 $9,5\% [+ 16,8\%]$ und in Gruppe 2 $13,0\% [+ 20,5\%]$, der p-Wert betrug 0,628.

	Linker DLPFC (n=13)	Rechter DLPFC (n=15)	p-Wert
HDRS			
HDRS 1	22,5 $[\pm 6,1]$	22,1 $[\pm 7,0]$	0,871
HDRS 2	19,2 $[\pm 8,5]$	18,7 $[\pm 8,8]$	0,899
HDRS 3	19,2 $[\pm 9,4]$	15,7 $[\pm 8,8]$	0,332
HDRS 4	18,1 $[\pm 10,8]$	13,8 $[\pm 8,4]$	0,261
(HDRS 5)	<i>(19,2 $[\pm 10,1]$)</i>	<i>(15,6 $[\pm 8,1]$)</i>	<i>(0,509)</i>
Remission	4 (31%)	5 (33%)	0,885*
Responder	3 (23%)	4 (27%)	0,827*
Teil-Responder	3 (23%)	6 (40%)	0,339*
Non-Responder	7 (54%)	5 (33%)	0,274*
Proz. Verbesserung	24,0% $[\pm 34,6\%]$	36,8% $[\pm 40,7\%]$	0,377
MADRS			
MADRS 1	27,2 $[\pm 7,3]$	27,7 $[\pm 5,7]$	0,863
MADRS 2	24,0 $[\pm 9,8]$	23,5 $[\pm 9,5]$	0,885
MADRS 3	22,9 $[\pm 12,0]$	21,9 $[\pm 11,7]$	0,828

MADRS 4	21,5 [\pm 12,6]	19,0 [\pm 12,1]	0,605
<i>(MADRS 5)</i>	<i>(23,0 [\pm 13,0])</i>	<i>(19,1 [\pm 12,8])</i>	<i>(0,603)</i>
Responder	3 (23%)	6 (40%)	0,339*
Teil-Responder	3 (23%)	3 (20%)	0,843*
Non-Responder	7 (54%)	6 (40%)	0,464*
Proz. Verbesserung	25,9% [\pm 31,3%]	32,7% [\pm 43,5%]	0,639
CGI			
CGI 1	5,7 [\pm 0,7]	5,8 [\pm 0,7]	0,797
CGI 2	5,5 [\pm 0,8]	5,4 [\pm 0,9]	0,681
CGI 3	5,3 [\pm 0,9]	5,0 [\pm 1,0]	0,389
CGI 4	5,2 [\pm 1,3]	5,0 [\pm 1,2]	0,734
<i>(CGI 5)</i>	<i>(5,0 [\pm 1,0])</i>	<i>(5,2 [\pm 1,1])</i>	<i>(0,777)</i>
Proz. Verbesserung	9,5% [\pm 16,8%]	13,0% [\pm 20,5%]	0,628

Tab. 3.3. *Klinische Ratingwerte im Verlauf der rTMS Behandlung.*

HDRS: Hamilton-Depression-Rating-Skala; MADRS: Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala; CGI: Clinical Global Impression; 1: Tag 0; 2: Tag 7; 3: Tag 14; 4: Tag 21; 5: Tag 28, bzw. eine Woche nach letzter rTMS Sitzung; Remission: HDRS \leq 9 nach rTMS; Responder: Verbesserung um mind. 50% nach rTMS; Teil-Responder: Verbesserung zw. 25% bis 50% nach rTMS, Non-Responder: Verbesserung um weniger als 25% nach rTMS; Prozentuale Verbesserung: Veränderung von erstem zum vierten Wert. Die Ergebnisse wurden mittels t-Test ermittelt (*: Errechnung mit Chi-Quadrat-Test), Mittelwerte sind mit Standardabweichungen (\pm) angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ ist signifikant. Bei HDRS 5, MADRS 5 und CGI 5 der Gruppe 1 (linker DLPFC) fließen insgesamt 5 von 13 Werten ein. Bei HDRS 5, MADRS 5 und CGI 5 der Gruppe 2 (rechter DLPFC) fließen 9 von 15 Werten ein.

3.3.4. Alter und Erfolg

Es wurde das Alter in beiden Gruppen bezüglich der Behandlungserfolge verglichen. Es wurden die Gruppen Responder und Non-Responder jeweils für die MADRS und die HDRS Werte gebildet. Tabelle 3.4. zeigt die Unterschiede zwischen Gruppe 1 (linker DLPFC) und Gruppe 2 (rechter DLPFC).

	Alter bei HDRS Werten	
	Responder	Non-Responder
Gruppe 1	66,7 [\pm 6,7]	56,9 [\pm 12,6]
Gruppe 2	55,5 [\pm 11,3]	56,2 [\pm 18,8]

Tab. 3.4. *Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit vom Alter (in Jahren).*

HDRS: Hamilton-Depression-Rating-Skala; MADRS: Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala; Responder: Verbesserung um mind. 50% nach rTMS; , Non-Responder: Verbesserung um weniger als 25% nach rTMS

In der Gruppe 1, welche über dem linken DLPFC stimuliert wurde, sind die Responder im Durchschnitt etwa 10 Jahre älter als die Non-Responder, egal ob auf die HDRS oder die MADRS Werte geachtet wurde. In der Gruppe 2 hingegen, die über dem rechten DLPFC stimuliert wurde, zeigt sich ein weniger homogenes Bild. So waren die Responder und die Non-Responder, wenn man die HDRS Werte betrachtet im Mittel beinahe identisch alt.

3.4. Verlauf nach rTMS

Nach der 3-wöchigen Behandlung der Patienten mit der transkraniellen Magnetstimulation wurde die weitere Entwicklung der Patienten bis zu deren Entlassung verfolgt. Dabei wurde beobachtet, wie viele Tage sie noch stationär in Behandlung waren bis sie entlassen wurden, ob sie zusätzlich noch eine Elektrokrampftherapie (EKT) nach rTMS bekommen haben und wie viele antidepressive Behandlungsversuche bei den Patienten nach der rTMS bis zur Entlassung durchgeführt worden sind.

	Linker DLPFC (n=13)	Rechter DLPFC (n=15)	p-Wert
Hospitalisation (Tage)	41,2 [\pm 41,5]	35,8 [\pm 54,4]	0,776
EKT nach rTMS (n)	1,4 [\pm 5,0]	1,5 [\pm 4,9]	0,965
antidepressive Behandlungs- versuche	0,8 [\pm 1,0]	0,9 [\pm 0,9]	0,977

Tab. 3.4.1.: Verlauf nach rTMS

Hospitalisation: Tage nach rTMS bis zur Entlassung; EKT: Elektrokrampftherapie, Angabe in Anzahl (n) der Sitzungen. Die Ergebnisse wurden mittels t-Test ermittelt, Mittelwerte sind mit Standardabweichungen (\pm) angegeben. Ein p-Wert $<0,05$ ist signifikant.

Die Ergebnisse sind durchweg als nicht signifikant zu betrachten (s. Tab. 3.4.1.).

Die linksseitig stimulierte Probandengruppe verblieb nach der letzten rTMS Behandlung im Mittel noch 41,2 [\pm 41,5] Tage in stationärer Behandlung, die rechtsseitig stimulierte Probandengruppe brachte noch 35,8 [\pm 54,4] Tage auf Station zu.

In der Gruppe 1 (linker DLPFC) erhielten die Patienten im Durchschnitt nach der rTMS 1,4 [\pm 5,0] EKT-Sitzungen, in der Gruppe 2 (rechter DLPFC) waren es 1,5 [\pm 4,9] Sitzungen. Antidepressive Behandlungsversuche erfolgten in der Gruppe 1 im Durchschnitt 0,8 [\pm 1,0] Mal, in der Gruppe 2 erhielten die Patienten im Durchschnitt 0,9 [\pm 0,9] Versuche (s. Abb. 3.4.1.).

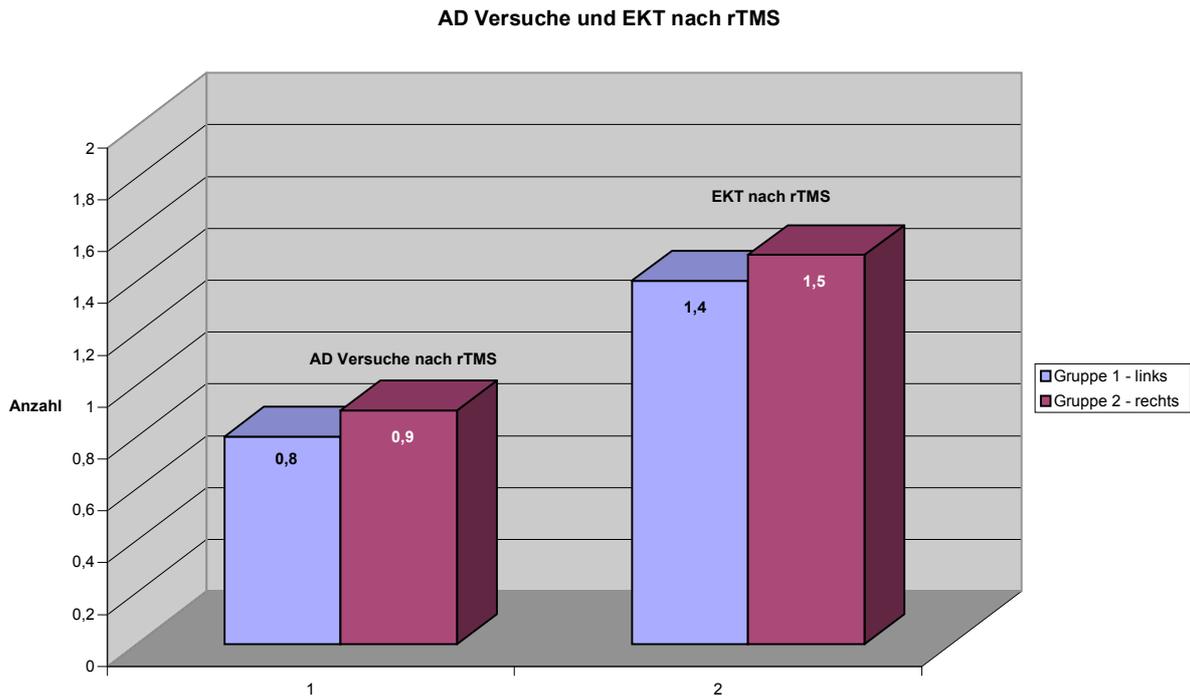


Abb. 3.4.1.: Anzahl der antidepressiven Behandlungsversuche und EKT nach rTMS.
AD Versuche: Antidepressive Behandlungsversuche; EKT: Elektrokrampftherapie

Einen Überblick über die Medikation nach rTMS gibt Tabelle 3.4.2..

	Linker DLPFC (n=13)	Rechter DLPFC (n=15)	p-Wert
Trizyklika	0,1 [± 0,3]	0,1 [± 0,5]	0,718
SSRI	0,1 [± 0,3]	0,2 [± 0,4]	0,359
Tetrazyklika	0,0 [± 0,0]	0,1 [± 0,3]	0,334
MAOH	0,1 [± 0,3]	0,1 [± 0,3]	0,921
Duale AD	0,2 [± 0,4]	0,2 [± 0,4]	0,760
Lithium	0,2 [± 0,4]	0,0 [± 0,0]	0,124
Andere AD	0,3 [± 0,5]	0,3 [± 0,6]	0,903

Tab. 3.4.2.: Medikation nach rTMS

SSRI: Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer; MAOH: Monoaminoxidasehemmer; AD: Antidepressivum. Die Ergebnisse wurden mittels t-Test ermittelt, Mittelwerte sind mit Standardabweichungen (±) angegeben. Ein p-Wert <0,05 ist signifikant.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, dies bezieht sich auf alle Untergruppen der Medikation in Tab. 3.4.2..

3.5. Verträglichkeit und Nebenwirkungen der rTMS

3.5.1. Verträglichkeit der rTMS

Die Patienten hatten die Möglichkeit, nach jeder Sitzung Angaben über die subjektive Empfindungsqualität der selbigen zu machen. Dabei gab es drei Hauptkriterien, in welchen man wiederum genauere Angaben machen konnte.

Das erste Kriterium war „Geräusch“, hier konnten die Patienten angeben, ob sie das Geräusch als „nicht wahrnehmbar“, „wahrnehmbar“ oder „laut, irritierend, schmerzhaft“ empfanden.

Das zweite Kriterium betraf das Empfinden eines Artefaktes am Kopf. Unterkategorien waren hier „nicht spürbar“, „Berührung, leichtes Zwicken“ oder „schmerzhaft“.

Bei dem dritten Kriterium „Gesamteindruck“ galt es sich zu entscheiden zwischen „angenehm“, „neutral“ oder „unangenehm“. Verglichen wurden hier die Unterschiede zwischen dem Empfinden bei der ersten Sitzung und dem Erleben bei der letzten Sitzung.

Tabelle 3.5.1. zeigt die Anzahl der Patienten und wie sie sich in den einzelnen Hauptkategorien entschieden haben.

	Linker DLPFC (n=13)	Rechter DLPFC (n=15)	p-Wert
Geräusch bei 1.Sitzung			
<i>nicht wahrnehmbar</i>	0 (0%)	0 (0%)	1,000
<i>wahrnehmbar</i>	10 (77%)	11 (73%)	0,827
<i>laut, irritierend, schmerzhaft</i>	3 (23%)	4 (27%)	0,827
Geräusch bei letzter Sitzung			
<i>nicht wahrnehmbar</i>	0 (0%)	1 (7%)	0,343
<i>wahrnehmbar</i>	13 (100%)	13 (87%)	0,172
<i>laut, irritierend, schmerzhaft</i>	0 (0%)	1 (7%)	0,343
Artefakt am Kopf bei 1. Sitzung			
<i>nicht spürbar</i>	0 (0%)	0 (0%)	1,000
<i>Berührung, leichtes Zwicken</i>	11 (85%)	11 (73%)	0,468
<i>schmerzhaft</i>	2 (15%)	4 (27%)	0,468
Artefakt am Kopf bei letzter Sitzung			
<i>nicht spürbar</i>	0 (0%)	1 (7%)	0,343
<i>Berührung, leichtes Zwicken</i>	13 (100%)	11 (73%)	0,044
<i>schmerzhaft</i>	0 (0%)	3 (20%)	0,088
Gesamteindruck bei 1. Sitzung			
<i>angenehm</i>	0 (0%)	1 (7%)	0,343
<i>neutral</i>	8 (61,5%)	5 (33%)	0,136
<i>unangenehm</i>	5 (38,5%)	9 (60%)	0,256
Gesamteindruck bei letzter Sitzung			
<i>angenehm</i>	1 (8%)	2 (13%)	0,630
<i>neutral</i>	10 (77%)	6 (40%)	0,049
<i>unangenehm</i>	2 (15%)	7 (47%)	0,077

Tab. 3.5.1.: Subjektives Empfinden der rTMS Behandlung.

Die Zahlen in der Tabelle beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten einer Gruppe, die sich für eine bestimmte Wertung entschieden haben; „10“ bedeutet also, dass sich 10 von 15 Patienten der Gruppe 2 dafür entschieden haben. Die Ergebnisse wurden mittels Chi-Quadrat-Test errechnet. Ein p-Wert $<0,05$ ist signifikant.

Bei der Kategorie „Geräusche“ gibt es zwischen den Gruppen keinen nennenswerten Unterschied, erkennen lässt sich lediglich, dass bei der letzten Sitzung die Patienten im Vergleich zur ersten Sitzung die rTMS als weniger schmerzhaft empfanden.

Was die Kategorie „Artefakt am Kopf“ betrifft, so lässt sich erkennen, dass es auch weniger Patienten bei der letzten Sitzung als schmerzhaft empfanden, es gab jedoch eine Tendenz, dass mehr Patienten der Gruppe 2 die Behandlung als schmerzhaft empfanden (3 vs. 0 bei Gruppe 1). Signifikant war, dass alle Patienten der Gruppe 1 das Artefakt als leichtes Zwicken interpretierten, wohin gegen bei Gruppe 2 dies nur 73% so empfanden.

In Bezug auf den „Gesamteindruck“ empfanden 5 Patienten der Gruppe 1 (linker DLPFC) und 9 Patienten der Gruppe 2 (rechter DLPFC) die rTMS bei der ersten Sitzung als unangenehm, bei der letzten Sitzung empfanden noch 2 Patienten der Gruppe 1 die rTMS als unangenehm gegenüber 7 Patienten der Gruppe 2, dies entspricht einer linearen Tendenz. Bei der Gruppe 1 empfanden signifikant mehr Patienten den Gesamteindruck als neutral wie bei Gruppe 2.

Die Gruppe 2 (rechter DLPFC) empfand die rTMS als insgesamt eher unangenehmer und schmerzhafter.

Die Patienten konnten darüber hinaus noch auf einer visuellen Analogskala (VAS) nach einer jeden Sitzung angeben, ob sie die rTMS während der Sitzung als schmerzhaft empfanden und ob sie nach Beendigung der Sitzung immer noch Schmerzen hatten. Diese VAS wurde dann so umgerechnet, dass eine Skala von 0 bis 100 Punkte entstanden ist, wobei 0 Punkte überhaupt nicht schmerzhaft bedeutet und 100 Punkte maximal schmerzhaft (s. Tab. 3.5.2. und Abb. 3.5.1.).

	Linker DLPFC (n=13)	Rechter DLPFC (n=15)	p-Wert
VAS 1 bei 1. Sitzung	22,2 [\pm 30,6]	41,5 [\pm 33,5]	0,123
VAS 1 bei letzter Sitzung	11,0 [\pm 16,4]	23,0 [\pm 34,4]	0,258
Prozentuale Verbesserung VAS 1	50,5%	44,6%	
VAS 2 bei 1. Sitzung	10,4 [\pm 25,0]	8,1 [\pm 17,0]	0,787
VAS 2 bei letzter Sitzung	12,3 [\pm 27,0]	5,4 [\pm 9,1]	0,392
Prozentuale Verbesserung VAS 2	-18,3%	33,3%	

Tab. 3.5.2.: Entwicklung der visuellen Analogskalen für Schmerz unter rTMS

Die Zahlenangaben in der Tabelle beziehen sich auf die VAS mit einem Bereich von 0 bis 100 Punkten, wobei 0 Punkte überhaupt nicht schmerzhaft und 100 Punkte maximal schmerzhaft ist.

VAS 1: visuelle Analogskala für Schmerzempfindung direkt während rTMS; VAS 2: visuelle Analogskala für Schmerzempfindung direkt nach rTMS; Prozentuale Verbesserung: Änderung zwischen erster und letzter Sitzung. Die Ergebnisse wurden mittels t-Test ermittelt, Mittelwerte sind mit Standardabweichungen (\pm) angegeben. Ein p-Wert $<0,05$ ist signifikant.

Die Patienten, die über dem rechten DLPFC stimuliert worden sind, gaben mit einem Punktwert von im Mittel 41,5 fast eine doppelt so hohe Schmerzhaftigkeit direkt während der ersten rTMS Sitzung an wie die Patienten, die über dem linken DLPFC stimuliert worden sind (22,2 Punkte im Mittel). Beide Gruppen schätzten die Empfindung während der letzten rTMS Sitzung als nur noch ungefähr halb so schmerzhaft wie bei der ersten Sitzung ein (54,5 % Verbesserung, bzw. 44,6%). Hieraus ergibt sich kein signifikanter Unterschied, weder zu Beginn noch nach der Behandlung.

Kurz nach der ersten rTMS Sitzung empfanden die Probanden in beiden Gruppen etwa gleich viel Schmerzen (9,5 vs. 8,1 Punkte). Nach der letzten rTMS Sitzung empfand die Gruppe 1 mehr Schmerzen als zuvor (11,3 Punkte, bzw. Verschlechterung um 18,9%) die Gruppe 2 empfand ein Drittel weniger Schmerzen (Besserung um 33,3%, bzw. 5,4 Punkte). Auch hier gibt es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

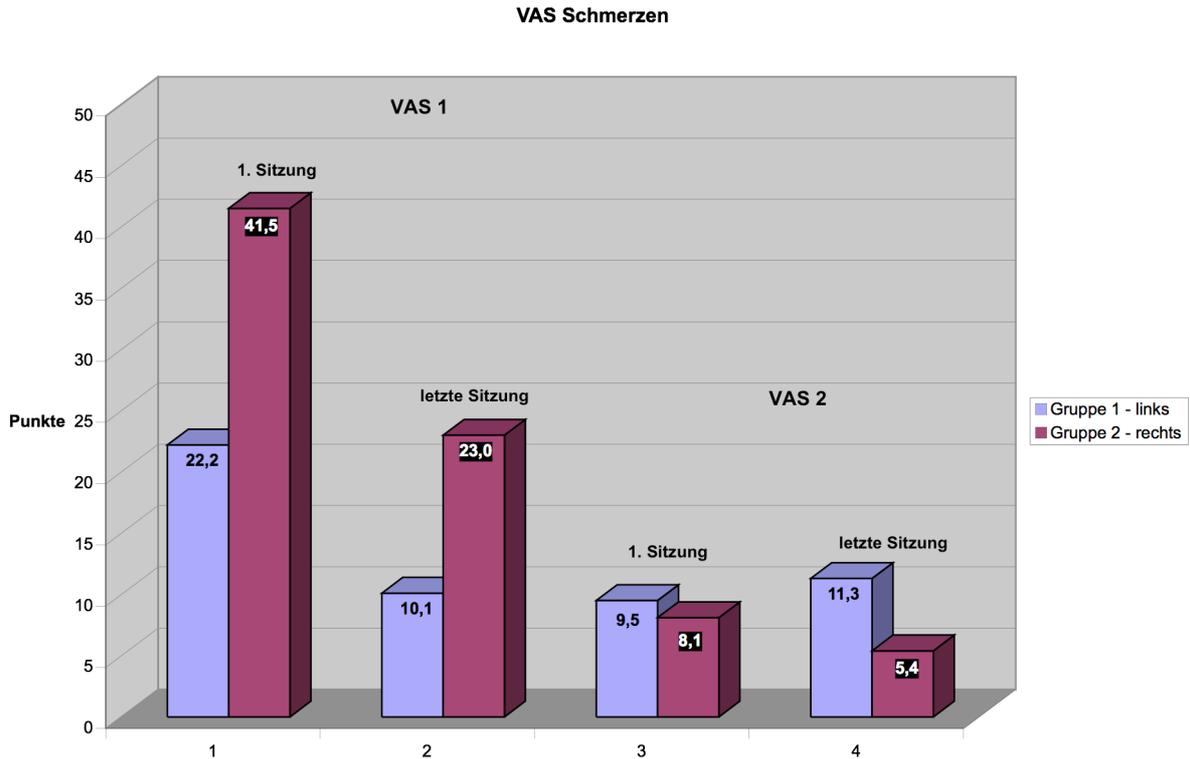


Abb. 3.5.1.: Werte auf den visuellen Analogskalen zur subjektiven Schmerzempfindung
 VAS 1: visuelle Analogskala für Schmerzempfindung direkt während rTMS; VAS 2: visuelle Analogskala für Schmerzempfindung direkt nach rTMS

3.5.2. Entwicklung manischer Symptome und anderer Nebenwirkungen

Zwei Probanden der Studie entwickelten während der rTMS das Krankheitsbild einer Manie. Die erste Patientin aus der Gruppe 2 (rechter DLPFC), die an einer chronisch rezidivierenden Depression erkrankt war erhielt insgesamt 10 Sitzungen über 2 Wochen hinweg und erreichte eine leichte Reduktion des HDRS von 34 auf 29 Punkte. 3 Tage nach der letzten Sitzung manifestierten sich schwere manische Symptome (Young Mania Rating Skala (YMRS): 32 Punkte). Nach 2 Tagen fiel die Patientin wieder in ihre Depression zurück und wurde daraufhin für 5 Wochen erfolgreich antidepressiv behandelt.

Der zweite Patient befand sich ebenfalls in der Gruppe 2 (rechter DLPFC). Der Patient litt seit 3 Jahren an einer schweren Depression im Rahmen einer bipolaren Störung während derer er schon EKT Behandlungen erhalten hatte. Der Patient unterzog sich einer Behandlung mit 15 Sitzungen rTMS, wobei der HDRS Wert von initial 30 Punkte auf 16 Punkte nach 3 Wochen Behandlung abfiel. Die Verbesserung der Stimmung setzte sich nach der Behandlung fort, so dass der Patient 7 Tage nach der letzten rTMS Sitzung manisch wurde (YMRS: 23 Punkte). Nach 2 Wochen pharmakologischer antimanischer Therapie ohne objektivierbare Besserung erhielt der Patient versuchsweise eine hochfrequente rTMS Behandlung (15 Sitzungen, 10 Hz, rechter DLPFC) mit der Idee einer antimanischen Effizienz. Die Symptome nahmen hierunter jedoch zu, er konnte aber mit einer modifizierten antimanischen pharmakologischen Therapie erfolgreich behandelt werden.

Als weitere Nebenwirkungen gaben die Patienten vereinzelt leichte bis mittelschwere Kopfschmerzen an, die nach wenigen Stunden abklagen, Gesichtsrötung, vermehrtes Schwitzen, Hautbrennen sowie lokale Temperaturempfindungsstörungen im Sinne eines passageren Kältegefühls.

4. Diskussion

4.1. Einleitung

Die Konzeption der vorliegenden Arbeit bestand darin, zwei Gruppen von therapieresistenten depressiven Patienten mittels rTMS zu behandeln und die klinische Wirkung beider Ansätze miteinander zu vergleichen.

So wurde die eine Gruppe mit 1 Hz rTMS über dem linken DLPFC stimuliert und die andere Gruppe mit ebenfalls 1 Hz rTMS über dem rechten DLPFC. Die Patienten wurden vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und nach der Behandlung genauestens dokumentiert und verglichen. Berücksichtigt wurden hierbei vor allem der bisherige Verlauf der Depression sowie die insuffizienten und zum Großteil ineffizienten Therapieversuche.

Das Design der Studie entsprach einer kontrollierten randomisierten prospektiven Studie. Anhand von diversen Beurteilungsmethoden wurde untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied des antidepressiven Effektes bei einer der beiden Verfahren gibt und ob hierfür eventuell Prädiktoren zu eruieren sind. Zusätzlich wurde die Toleranz und die subjektive Wahrnehmung der Patienten gegenüber der Behandlung untersucht.

Als Hauptergebnis konnte festgestellt werden, dass es zwar keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Behandlungserfolges zwischen den beiden Gruppen gibt, jedoch war die Zeit-Behandlungsgruppen-Interaktion in Bezug auf die HDRS Werte der rechtsseitig stimulierten Gruppe statistisch signifikant.

Dies ist somit die erste Studie die zeigt, dass eine rechtsseitige niederfrequente rTMS zwar keine signifikant besseren, jedoch tendenziell bessere Ergebnisse als eine linksseitig niederfrequente rTMS liefert.

Aus pharmakologischer Sicht erhielten die Patienten die über dem linken DLPFC stimuliert wurden vor der rTMS Behandlung signifikant mehr tetrazyklische Antidepressiva. Im Verlauf nach der rTMS unterschieden sich die Patienten nicht signifikant voneinander. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und Alter der Patienten gefunden werden.

Patienten der Gruppe, die über dem rechten DLPFC stimuliert wurden, empfanden die rTMS während der Behandlung etwas schmerzhafter als die linke Gruppe, direkt nach der rTMS verhielt es sich jedoch umgekehrt.

Bei 2 Patienten der rechtsseitig stimulierten Gruppe entwickelten sich manische Symptome während der rTMS Behandlung.

4.2. Methodendiskussion

4.2.1. Studiendesign

Einige Faktoren der vorliegenden Arbeit limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse. Die Fallzahl dieser Studie ist relativ gering, dennoch weicht sie nicht groß von der Mehrzahl vergleichbarer Arbeiten in diesem Bereich ab (Isenberg et al., 2005; Fitzgerald et al., 2007; Dell’Osso et al., 2009). Die Ergebnisse sollen für größere offene und kontrollierte Studien in diesem Bereich hypothesengenerierend sein. Die Behandlungsdauer von 3 Wochen entspricht dem Standard der meisten Arbeiten, eine Verlängerung der Behandlung hätte möglicherweise den Vorteil einer Beurteilung der längerfristigen Wirksamkeit der rTMS. Aussagen zur Dauerhaftigkeit der Ergebnisse gestalten sich jedoch schwierig, da die Patienten, die bereits mehrere depressive Episoden aufwiesen und Patienten, die keine befriedigende Besserung zeigten, weiter antidepressiv behandelt wurden und der Effekt somit nicht eindeutig der rTMS zugewiesen werden kann.

Ebenfalls hätte das Design einer Doppelblindstudie, bei der weder Patient noch Behandler wissen, ob über dem rechten oder dem linken DLPFC stimuliert wird, eine

stärkere Aussagekraft, allerdings ist dies organisatorisch nur schwer effektiv umzusetzen.

Eine Behandlung einer Kontrollgruppe unter Placebo Bedingungen hätte ebenfalls eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse erbringen können. Allerdings lassen sich solche Placebo Bedingungen nur sehr schwer und nicht befriedigend erreichen. Soll der Patient keinen Unterschied zu einer realen Stimulation spüren, so müsste die Intensität des Magnetfeldes verringert werden, was aber gleichzeitig eine verminderte lokale Sensation bedeuten würde, die der Patient bemerken würde. Loo et al. haben im Jahr 2000 nachgewiesen, dass eine mit einer gleichen Hautsensation empfundene Placebo Stimulation immer auch eine kortikale Wirkung aufweist und somit formal keiner richtigen Placebo-Stimulation entspricht (Loo et al., 2000). Eine weitere Option wäre, die Spule in einem anderen Winkel auf dem Kopf anzusetzen, aber auch dies würde der Patient bemerken.

Die Rater, die die Ergebnisse auswerteten, waren jedoch nicht über den Stimulationsort informiert, so dass hier von unvoreingenommener Neutralität ausgegangen werden kann.

Außerdem waren die Patienten bezüglich der rTMS bezogenen Grundannahme nicht informiert und die Behandler waren angewiesen, so wenig wie nötig mit den Patienten zu sprechen.

4.2.2. Begleitmedikation

Während der rTMS wurde die Begleitmedikation der Patienten nicht abgesetzt, um eine Veränderung der Erkrankung nicht eventuell auf das Absetzen eines Medikamentes zurückführen zu können. Es wurde darauf geachtet, dass die Medikation, die bereits bestand, während der gesamten Behandlungsdauer stabil geblieben und nicht modifiziert worden ist.

Die Erregbarkeit des Gehirnes kann durch einige Psychopharmaka wie z.B. Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepine beeinflusst werden (Mohammadi et al., 2006; Münchau et al., 2005; Robol et al., 2004). Auch nicht

psychopharmakologische Medikamente können im Einzelfall Einfluss auf die Wirksamkeit der rTMS ausüben (Möller et al., 1996). So könnte eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung von der Begleitmedikation ausgegangen sein, die das Ergebnis mitbeeinflusst hat.

4.2.3. Optimaler Stimulationsort

Der Einfachheit halber wird in den meisten Studien zur Bestimmung des DLPFC die Methode nach Pascual-Leone angewandt, bei welcher man über den Kortex einen bestimmten Handmuskel stimuliert, wie z.B. den Musculus abductor pollicis brevis. Ausgehend von diesem Punkt geht man 5 cm nach anterior parasagittal in Richtung Stirn und definiert diesen Punkt des präfrontalen Kortex als Zielpunkt für die Behandlung (George et al., 1995; Pascual-Leone et al., 1996; Padberg et al., 1999; Schönfeldt-Lecuona et al., 1999).

Auf Grund der Einzigartigkeit eines jeden Menschen ist dies jedoch ein Verfahren, das den interindividuellen Unterschieden eines jeden Individuums nicht gerecht wird. Daher gibt es auch die wesentlich aufwendigere Form der Neuronavigation mittels Magnetresonanztomographie, die die individuellen anatomischen Gegebenheiten berücksichtigt. Prinzipiell ist zu dieser Form der Lokalisierung zu raten, auch wenn sie wesentlich kosten- und zeitaufwendiger ist (Herwig et al., 1999; Schönfeldt-Lecuona et al., 2005; Sparing et al., 2008; Moisa et al., 2009; Fitzgerald et al., 2009).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Besonderen mit der Frage des optimalen Stimulationsortes. In den meisten Studien der letzten Jahre wurde der DLPFC der linken Hemisphäre der rTMS ausgesetzt (Gershon et al., 2003; Miniussi et al., 2005; Avery et al., 2006; O'Reardon et al., 2007). Es gibt jedoch Hinweise, dass der rechte DLPFC sich ebenfalls gut als Stimulationsort eignet und es keine wesentlichen Unterschiede zu linksseitigen Stimulationen in den Ergebnissen gibt (Lisanby et al., 2001; Conca et al., 2002; Fitzgerald et al., 2003 & 2007; Hoppner et al., 2003; Isenberg et al., 2005, Brunelin et al., 2007). Auch Navarro et al. kamen zu dem

Ergebnis, dass kein interhemisphärischer Unterschied bezüglich der kortikalen Stimulierbarkeit bei depressiven Patienten nachweisbar ist (Navarro et al., 2009).

4.3. Ergebnisdiskussion

Die Werte von HDRS und MADRS zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich zu Beginn der Behandlung, also am Tag 0 (Baseline) nicht signifikant voneinander.

Bei Baseline kam die Gruppe 1 (linker DLPFC) bei den HDRS Werten auf 22,5 [$\pm 6,1$] und die Gruppe 2 auf einen ähnlichen Wert von 22,1 [$\pm 7,0$]. Drei Wochen später, also nach Abschluss der rTMS Behandlung, betrug dieser Wert bei der Gruppe 1 (linker DLPFC) noch 18,1 [$\pm 10,8$], wohingegen die Patienten der Gruppe 2 (rechter DLPFC) auf 13,8 [$\pm 8,4$] HDRS Punkte abfielen. Dies ergibt einen p-Wert von 0,261. Das bedeutet, dass sich die Patienten der Gruppe 2 im Laufe der Behandlung um 36,8% [$\pm 40,7\%$] bezüglich der HDRS Punkte verbesserten, wohingegen dieser Wert bei der Gruppe 1 lediglich bei 24,0% [$\pm 34,6\%$] lag. Da eine bisherige Studie mit dem gleichen Versuchsaufbau noch nicht existiert, können keine Vergleiche zu anderen Studien erfolgen. Dennoch zeigen Studien, die rechtsseitig über dem DLPFC niederfrequent stimuliert haben, ähnliche hohe Prozentwerte bei der Reduktion des HDRS Punktwerts (Lisanby et al., 2001).

Dieser Unterschied in den beiden Gruppen findet sich auch in den Remissions- und Responderraten wieder, wenn auch weniger stark ausgeprägt. So finden sich in der Gruppe 2 insgesamt fünf Probanden die remittierten, in der Gruppe 1 finden sich vier Patienten, die sich in diesem Maße verbesserten. In der Gruppe 2 kann man 4 Responder im Vergleich zu 3 Respondern in der Gruppe 1 ausmachen.

Auch bei den MADRS Werten ist diese Tendenz beobachtbar. Die gleiche Tendenz zeigen auch die CGI-Werte, wenn diese auch weniger aussagekräftig sind.

Diese Ergebnisse erlauben durchaus die vorsichtige Behauptung, dass eine niederfrequente Stimulation des rechten DLPFC ein, wenn auch nicht signifikantes,

jedoch tendenziell besseres Ansprechen zeigt als die linksseitige niederfrequente Stimulation.

Im Rahmen der Valenztheorie schreiben viele Studien den jeweiligen Hemisphären bestimmte Eigenschaften zu: hochfrequente rTMS des linken DLPFC führt bei gesunden Probanden zu einer Verminderung des Glücklichsseins, die rechtsseitige hochfrequente rTMS führt zu einer Verminderung des Traurigseins (George et al., 1996; Pascual-Leone et al., 1996). Analog dazu stellte Sackeim et al. bereits 1982 fest, dass positive Emotionen in der linken Hemisphäre generiert werden und negative in der rechten (Sackeim et al., 1982).

Die Annahme, die einige dieser Studien nahe legen, dass es durch die niederfrequente Stimulation der beiden Hemisphären zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik durch die Stimulation einer der beiden Seiten und zu einer Verschlechterung der Symptomatik nach Stimulation der anderen Seite kommt, konnten wir somit nicht bestätigen.

Allerdings muss an dieser Stelle auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Behandlungsmethode rTMS per se keine eigenständige Wirkung hat, sondern über ihre neurochemische Wirkung lediglich die Potenz der antidepressiven Medikamente verstärkt.

Auch ein Placeboeffekt ist in Betracht zu ziehen. Brunoni et al. verglichen in einer Metaanalyse pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien bei Patienten, die unter einer „Major Depression“ leiden, und kamen zu dem Ergebnis, dass bei beiden Therapieformen der Placeboeffekt etwa gleich hoch und vor allem mit der Studienpopulation und dem Studienaufbau als mit dem Verfahren an sich assoziiert ist (Brunoni et al., 2009).

Eine noch bessere Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse wäre durch eine Kontrollgruppe gegeben gewesen, die hier jedoch nicht existierte. Auch die relativ geringe Größe und die Behandlungsdauer der einzelnen Versuchsgruppen schränkt die Relevanz der Ergebnisse ein.

4.3.1 Probanden vor der rTMS-Behandlung

Die beiden zu stimulierenden Gruppen zeigten eine vergleichbare Teilnehmerzahl von 15 Probanden in der rechten Gruppe und 13 Probanden in der linken Gruppe. Beide Gruppen unterschieden sich in keinem Punkt signifikant voneinander. So lag das Alter in der rechten Gruppe im Durchschnitt bei 56,0 [$\pm 16,7$] und in der linken Gruppe bei 59,2 [$\pm 12,0$] Jahren (s.a. Tab. 3.1.2).

Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit den Prädiktoren eines erfolgreichen und langanhaltenden Erfolges der rTMS befassen haben. Cohen et al. befassten sich mit diesem Thema und kamen zu dem Ergebnis, dass junges Alter und zusätzliche rTMS Sitzungen mit einem länger anhaltenden Effekt assoziiert seien (Cohen et al., 2009).

Eine Studie von Fregni et al., in welcher 6 Studien mit insgesamt 195 Patienten bewertet wurden die hochfrequent über dem linken DLPFC stimuliert wurden, kam zu dem Ergebnis, dass höheres Alter ein Faktor für ein schlechteres Ansprechen einer antidepressiven rTMS Behandlung sei (Fregni et al., 2006). Die vorliegende Arbeit kann diese Annahme jedoch nicht unterstützen, da hier das Alter der Responder (linke Gruppe: 64,5 [$\pm 7,8$] Jahre; rechte Gruppe: 56,9 [$\pm 11,4$] Jahre) in beiden Gruppen über dem Alter der Nonresponder lag (linke Gruppe: 58,2 [$\pm 12,7$] Jahre; rechte Gruppe: 55,5 [$\pm 19,7$] Jahre). Die rechte Gruppe wies im Vergleich der Vorgeschichte auch eine höhere Anzahl an bisherigen depressiven Episoden auf. So kam diese Gruppe auf insgesamt 11,8 [$\pm 17,9$] bisherige Episoden und die linke Gruppe auf 4,8 [$\pm 6,0$], was jedoch einen nicht signifikanten p-Wert von 0,175 ergibt.

Eine Studie von Holtzheimer et al. kam zu dem Ergebnis, dass eine kurze Dauer einer aktuellen depressiven Episode mit einem besseren Ansprechen auf die rTMS assoziiert sei. Zwar untersuchte die Studie nur eine geringe Fallzahl von insgesamt 15 Patienten, dennoch konnte in der vorliegenden Arbeit diese Hypothese auch nachvollzogen werden. So war die Dauer der aktuellen depressiven Episode der Gruppe 2, die tendenziell bessere Ergebnisse zeigte als die Gruppe 1, mit 367,0 [$\pm 288,2$] Tagen im Vergleich zu 437,7 [$\pm 305,6$] Tagen deutlich kürzer (Holtzheimer et al., 2004).

4.3.2. Probanden nach der rTMS-Behandlung

Der klinische Verlauf der Patienten nach abgeschlossener Behandlung unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen nicht.

Sowohl bei der Hospitalisation nach Behandlung, einer zusätzlichen anschließenden EKT-Behandlung wie auch der Anzahl weiterer antidepressiver Behandlungsversuche finden sich vergleichbare Ergebnisse.

4.3.2.1. Weiterer Verlauf nach rTMS-Behandlung

In die endgültige Auswertung wurden nur die ersten 4 Werte eingerechnet, das heißt die Zeit während welcher die Patienten mit rTMS behandelt wurden. Der 5. Wert entspricht dem Zeitpunkt 1 Woche nach der letzten Stimulation. Da aber nicht bei allen Patienten ein solches Follow-Up durchgeführt werden konnte, wird hier also nur auf die 14 von den 28 Patienten eingegangen, die den Follow-Up Termin wahrgenommen haben, was die Relevanz dieses Ergebnisses schmälert.

Hierbei zeigt sich leider die Tendenz, dass die erreichte Besserung des Befundes bzw. die Reduktion der gemessenen Parameter eher wieder rückläufig ist. So verschlechterten sich die HDRS Werte in der linken Gruppe von 18,1 auf 19,2 und in der rechten Gruppe von 13,8 auf 15,6. Ähnlich verhält es sich auch mit den Werten für MADRS: in der linken Gruppe fielen diese von 21,5 auf 23,0 sowie in der rechten Gruppe nur leicht von 19,0 auf 19,1. Die Tendenz, dass die rechte Gruppe niedrigere, also bessere Werte im Sinne des Verlaufs der depressiven Phase erreicht als die linke Gruppe, bleibt auch hier erhalten.

Nichtsdestotrotz drängt sich hierbei die Frage auf, wie der nachhaltige und längerfristige Effekt der rTMS einzuschätzen ist.

Diesem Thema widmete sich auch eine Studie von Bortolomasi et al. und stellte fest, dass die signifikante Verbesserung der HDRS Reduktion ein Monat lang anhielt (Bortolomasi et al., 2007).

Koerselman et al. verfolgten zwei Gruppen (Verum vs. Placebo) nach 2 wöchiger rTMS Stimulation über 12 Wochen hinweg, und kamen zu dem Ergebnis, dass die

vorhergehende Verum Stimulation im Follow-up signifikant besser anschluss als die Placebo Stimulation (Koerselman et al., 2004).

Weiterführende Studien sind notwendig, um über einen längeren Zeitraum das Follow-Up der Ergebnisse zu dokumentieren.

4.3.3. Verträglichkeit der rTMS

Patienten der Gruppe 2 (rechter DLPFC) empfanden die rTMS im Allgemeinen eher als unangenehm als die Patienten der Gruppe 1. So empfanden bei Beginn der Therapie 9 von 15 Patienten der Gruppe 2 die Behandlung als unangenehm gegenüber 5 von 13 Patienten der Gruppe 1. Auch die letzte Sitzung der 3 wöchigen Behandlung empfanden 7 der 15 Patienten der Gruppe 2 unangenehm gegenüber 2 von 13 Patienten in der anderen Gruppe.

Das lässt außer einer besseren subjektiven Toleranz auch eine bessere Gewöhnung an die rTMS der Gruppe 1 (linker DLPFC) erkennen.

So verhält es sich auch mit der subjektiven Schmerzempfindung. Die Gruppe 2 empfindet die rTMS während der Behandlung als prinzipiell schmerzhafter als die Gruppe 1. Lediglich direkt nach der Behandlung empfinden die Patienten der Gruppe 2 etwas weniger Schmerzen als die der Gruppe 1.

Trotz ihres leichten Vorteils bezüglich der Erfolgsrate scheint die rechtsseitige rTMS tendenziell schmerzhafter und unangenehmer zu sein als die vergleichbare linksseitige Stimulation. Dies könnte damit erklärbar sein, dass es Hinweise gibt, dass Schmerzverarbeitung vermehrt in der rechten Hemisphäre stattfindet (Carrasquillo et al., 2008).

Zwei Patienten aus der rechtsseitig stimulierten Gruppe entwickelten im Laufe der rTMS Behandlung manische Symptome. Dabei war bei einem Patienten schon eine bipolare Störung bekannt, bei dem anderen Patienten war dies die erste manische Episode.

So rieten auch Dolberg et al. 2001 schon zur Vorsicht, da rTMS wie alle antidepressiven Behandlungen auch, einen Switch zu einer Manie hervorrufen kann

(Dolberg et al., 2001). Prinzipiell gilt bei Patienten, die an einer bipolaren Störung leiden, ein genaueres Abwägen einer rTMS Therapie, wobei das vorliegende Beispiel zeigt, dass ein Switch auch bei einer bisher unbekanntem bipolaren Störung als Erstmanifestation erfolgen kann.

4.4. Perspektiven

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie motivieren zu weiteren rTMS-Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen und weitere Effekte der rTMS-Therapie aufzuzeigen.

Weiterführende Studien zu diesem Thema sollten in Zukunft die Möglichkeit der Neuronavigation nutzen, um eine noch präzisere Lokalisierung des Motorcortex zu garantieren. Auch die Messung und Bestimmung des lokalen cerebralen Blutflusses vor und während der Stimulation könnte in späteren Studien die gewonnenen Ergebnisse noch aussagekräftiger machen, da dieser in Abhängigkeit von der verwendeten Stimulationsfrequenz Einfluss auf das Resultat und die Wirkung der rTMS haben kann (Speer et al., 2000 & 2009).

Eine längere Follow-Up Zeit in Studien ist prinzipiell zu empfehlen, um die langfristige Wirkung von erzielten positiven Ergebnissen auch objektivieren zu können.

5. Zusammenfassung

Die transkranielle Magnetstimulation ist ein nicht-invasives Verfahren, welches seit Mitte der 1980er Jahre bei therapieresistenten depressiven Patienten seine Verwendung findet.

Nach positiven Daten aus mehreren placebokontrollierten Studien und Metaanalysen wurde die rTMS im Oktober 2008 durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde, die Food and Drug Administration (FDA), für die Behandlung von Depressionen zugelassen, die nicht primär auf eine antidepressive Therapie angesprochen haben.

Verschiedene Studien der letzten 20 Jahre verglichen hauptsächlich zwei Formen der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) miteinander: so wurde meist entweder über dem linken DLPFC eine hochfrequente rTMS oder über dem rechten DLPFC eine niederfrequente rTMS durchgeführt.

Die vorliegende Studie jedoch verglich eine über beiden Hemisphären durchgeführte Stimulation im niederfrequenten Bereich, um herauszufinden, ob diese nebenwirkungsärmere Stimulation vergleichbare Ergebnisse wie die der hochfrequenten Stimulation erbringt. Es sollte geklärt werden, inwieweit sich diese beiden Formen der Behandlung unterscheiden.

Es wurden 28 therapieresistente depressive Patienten mit 1Hz rTMS über insgesamt drei Wochen behandelt. 13 Patienten wurden über dem linken DLPFC und 15 Patienten über dem rechten DLPFC stimuliert. Der Erfolg der Behandlung wurde mittels der Hamilton Depression Rating Skala (HDRS), der Montgomery Asberg Depression Rating Skala (MADRS) und des Clinical Global Impression Fragebogens (CGI) vor Beginn der Behandlung sowie jeweils nach einer Woche dokumentiert. Darüber hinaus wurden auch die Schmerzwahrnehmung und die Verträglichkeit der rTMS festgehalten. Die psychopharmakologische Begleitmedikation wurde sorgfältig gelistet.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine rechtsseitige niederfrequente Stimulation einer linksseitigen Stimulation zwar nicht signifikant überlegen ist, diese dennoch

tendenziell bessere Ergebnisse liefert. Die Versuchsanordnung, mit welcher Patienten über der rechten Hemisphäre mit niederfrequenter rTMS behandelt wurden, zeigte eine Reduktion des HDRS Wertes von 22,1 auf 13,8 Punkte im Verlauf der Behandlung, was einer prozentualen Reduktion von 36,8% entspricht. Dies ist eine größere Reduktion des HDRS Wertes als bei den Patienten, die über der linken Hemisphäre stimuliert wurden, da diese initial bei 22,5 Punkten und nach der Behandlung bei 18,1 Punkten lagen, was einer Reduktion von nur 24,0% entspricht. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei beiden Gruppen festgestellt, die subjektive Wahrnehmung der rTMS wurde jedoch rechtsseitig als etwas unangenehmer und schmerzhafter empfunden.

Zusammenfassend stellt sich die rechtsseitige niederfrequente rTMS als interessante Alternative zur nebenwirkungsreicheren hochfrequenten rTMS dar. Diese Erkenntnis sollte in zukünftigen größeren placebokontrollierten Langzeitstudien weiter untersucht werden, um therapieresistenten depressiv erkrankten Patienten eine viel versprechende und verträgliche Therapieoption anbieten zu können.

6. Literaturverzeichnis

- 1.) Aldenhoff, J. Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Der Nervenarzt* 1997; 68 (5): 379-389.
- 2.) Aleman, A., Sommer, I.E., Kahn, R.S. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin. Psychiatry* 2007; 68 (3): 416-421.
- 3.) Algermissen, C., Beichert, K., Ebel, H. Depression. *Epidemiologie und Pathogenese. Hausarzt Kolleg. Neurologie Psychiatrie* 2003; 1: 7-9.
- 4.) Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchon, J.M., Capdevila, A., Vallejo, J. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (7): 1143-1145.
- 5.) Andersen, G., Vestergard, K., Ingeman-Ielsen, M. Post-stroke pathological crying: frequency and correlation to depression. *Eur J Neurol* 1995; 2: 45-50.
- 6.) Anninos, P., Adamopoulos, A., Kotini, A., Tsaga, N., Tamiolakis, D., Prassopoulos, P. MEG evaluation of Parkinson's diseased patients after external magnetic stimulation. *Acta Neurol Belg* 2007; 107 (1): 5-10.
- 7.) Aström, M., Adolfsson, R., Asplund, K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24 (7): 976-982.
- 8.) Avery, D.H., Holtzheimer, P.E. 3rd, Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D.L., Haynor, D.R., Claypoole, K.H., Wajdik, C., Roy-Byrne, P. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (2): 187-194.

- 9.) Baas, D., Aleman, A., Kahn, R.S. Laterlization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 45 (2): 96-103.
- 10.) Bagati, D., Nizamie, S.H., Prakash, R. Effect of augmentatory repetitive transcranial magnetic stimulation on auditoy hallucinations in schizophrenia: randomized controlled study. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43 (4): 386-392.
- 11.) Bajwa, S., Bermpohl, F. Rigonatti, S.P., Pascual-Leone, A., Boggio, P.S., Fregni, F. Impaired interhemispheric interactions in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis* 2008; 196 (9): 671-677.
- 12.) Barker, A.T., Jalinous, R., Jarrat, J.A. Non-invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 1 (8437): 1106-1107.
- 13.) Berger, M. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Verlag Urban & Fischer, München-Jena: 2000.
- 14.) Birmaher, B., Ryan, N.D., Williamson, D.E., Brent, D.A., Kaufman, J., Dahl, R.E., Perel, J., Nelson, B. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35 (11): 1427-1439.
- 15.) Bleuler, E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg: 1969.
- 16.) Bohning, D.E., Pecheny, A.P., Epstein, C.M., Speer, A.M., Vincent, D.J., Dannels, W., George, M.S. Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI. *Neuro Report* 1997; 8: 2535-2538.
- 17.) Bortolomasi, M., Minelli, A., Fuggetta, G., Perini, M., Comencini, S., Fiaschi, A., Manganotti, P. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2007; 150 (2): 181-186.

- 18.) Brunelin, J., Poulet, E., Boeue, C., Zerougial, H., D'Amato, T., Saoud, M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *Encephale* 2007; 33 (2): 126-134.
- 19.) Brunoni, A.R., Lopes, M., Kaptchuk, T.J., Fregni, F. Placebo response of non pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4 (3): e4824.
- 20.) Carrasquillo, Y., Gereau, R.W. 4th. Hemispheric lateralization of a molecular signal for pain modulation in the amygdala. *Mol Pain* 2008; 4 : 24.
- 21.) Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braitwaite, A., Poulton, R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301 (5631): 291-293.
- 22.) Cohen, R.B., Boggio, B.S., Fregni, F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety* 2009; 26 (7): 682-688.
- 23.) Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., Grisaru, N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (3): 515-524.
- 24.) Cohen, L.G., Roth, B.J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., Hallett, M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75 (4): 350-357.
- 25.) Dam, H., Pederson, H.E., Ahlgren, P. Depression among patients with stroke. *Acta psychaitr Scand* 1989; 80: 118-124.
- 26.) Davison, G. C., Neale, J.M. *Klinische Psychologie*. Psychologie Verlagsunion, Weinheim: 1996.

- 27.) Dearing, M.J. Mood effects of prefrontal repetitive high-frequency TMS in healthy volunteers. *CNS Spectrums* 1997; 2: 53-68.
- 28.) Dell'Osso, B., Mundo, E., D'Urso, N., Pozzoli, S., Buoli, M., Ciabatti, M., Rosanova, M., Massimini, M., Bellina, V., Mariotti, M., Altamura, A.C. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord* 2009; 11(1): 76-81.
- 29.) Dolberg, O.T., Schreiber, S., Grunhaus, L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001; 49 (5): 468-470.
- 30.) Ehrenberg, A. *Das erschöpfte Selbst*. Campus Verlag, Frankfurt a.M.: 2004.
- 31.) Ettinger, G.J., Leventon, M.E., Grimson, W.E., Kikinis, R., Gugino, L., Cote, W., Sprung, L., Aglio, L., Shenton, M.E., Potts, G., Hernandez, V.L., Alexander, E. Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. *Med Image Anal* 1998; 2 (2): 133-142.
- 32.) Fadini, T., Matthäus, L., Rothkegel, H., Sommer, M., Tergau, F., Schweikard, A., Paulus, W., Nitsche, M.A. H-coil: Induced electric field properties and input/output curves on healthy volunteers, comparison with a standard figure-of-eight coil. *Clin Neurophysiol* 2009; 120 (6): 1174-1182.
- 33.) Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A., Daskalakis, Z.J., De Castella, A., Kulkarni, J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (10): 1002-1008.
- 34.) Fitzgerald, P.B., Sritharan, A., Daskalakis, Z.J., de Castella, A.R., Kulkarni, J., Egan, G. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (5): 488-492.

- 35.) Fitzgerald, P.B., Hoy, K., McQueen, S., Maller J.J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J., Daskalakis, Z.J. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34 (5): 1255-1262.
- 36.) Fleischmann, A., Talpalar, A.E., Grossman, Y., Silverberg, D., Belmaker, R.H. Antidepressant potential of transcranial magnetic stimulation in rat models: comparison of slow versus rapid magnetic stimulation. In: Montgomery, S., Halbreich, U. (eds). *Pharmacotherapy of mood and cognition*. American Psychiatric Press, Arlington: 1996.
- 37.) Fregni, F., Marcolin, M.A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D.O., Rosa, M., Rigonatti, S.P., Camprodon, J., Walpoth, M., Heaslip, J., Grunhaus, L., Hausmann, A., Pascual-Leone, A. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9 (6): 641-654.
- 38.) Fregni, F., Otachi, P.T., Do Valle, A., Boggio, P.S., Thut, G., Rigonatti, S.P., Pascual-Leone, A., Valente, A.D. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60 (4): 447-455.
- 39.) Fregni, F., Simon, D.K., Wu, A., Pascual-Leone, A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (12): 1614-1623.
- 40.) Garcia-Toro, M., Montes J.M., Talavera, J.A. Functional cerebral asymmetry in affective disorders: new facts contributed by transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2001; 66 (2-3): 103-109.
- 41.) Geller, V., Grisaru, N., Abarbanel, J.M., Lemberg, T., Belmaker, R.H. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 105-110.

- 42.) George, M.S., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 300-311.
- 43.) George, M.S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A.M., Oliver, N.C., Li, X.B., Arana, G.W., Risch, S.C., Ballenger, J.C. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 962-970.
- 44.) George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, E.M., Callahan, A., Ketter, T.A., Bassar, P., Hallett, M., Post, R.M. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995; 6: 1853-1856.
- 45.) George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., Hallett, M., Post, R.M. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8 (2): 172-180.
- 46.) Gershon, A.A., Dannon, P.N., Grunhaus, L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (5): 835-845.
- 47.) Greenberg, B.D., George, M.S., Martin, J.D. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 876-879.
- 48.) Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Birmaher, B., Niehaus, L., Boeker, H., Northoff, G. 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 (4): 369-376.
- 49.) Grisaru, N., Amir, M., Cohen, H., Kaplan, Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998a; 44: 52-55.
- 50.) Grisaru, N., Chudakov, B., Yaroslavsky, Y., Belmaker, R.H. Transcranial

- magnetic stimulation in mania, a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998b; 155: 1608-1610.
- 51.) Grisar, N., Yeroslavsky, U., Abrabanel, J., Lamberg, T., Belmaker, R.H. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 287-288.
- 52.) Grunhaus, L., Dannon, P.N., Schreiber, S., Dolberg, O.T., Amiaz, R., Ziv, R., Lefkifker, E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (4): 314-324.
- 53.) Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O.T., Polak, D., Dannon, P.N. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53 (4): 324-331.
- 54.) Haag, C., Padberg, F., Möller, H.J. Transkranielle Magnetstimulation (TMS): Ein Diagnostikum aus der Neurologie als Therapeutikum in der Psychiatrie? *Nervenarzt* 1997; 68: 274-278.
- 55.) Hanaoka, N., Aoyama, Y., Kameyama, M., Fukuda, M., Mikuni, M. Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2007; 414 (2): 99-104.
- 56.) Harris, E.C., Barraclough, B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11-53.
- 57.) Hautzinger, M., de Jong-Meyer, R. Depressionen. In H. Reinecker (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Psychologie*. Hogrefe, Göttingen: 1994.
- 58.) Hendrick, V., Altshuler, L.L., Whybrow, P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21 (2): 277-292.

- 59.) Henriques, J. B., Davidson, R.J. Left frontal hypoactivation in depression. *J abnorm psychol* 1991; 100 (4): 535-545.
- 60.) Herwig, U., Schönfeldt-Lecuona, C. Neuronavigation in der Psychiatrie - fokussierte transkranielle Magnetstimulation bei depressiven Patienten. *Nervenheilkunde* 1999; 18: 353-357.
- 61.) Hoffman, R.E., Boutros, N.N., Hu, S., Berman, R.E., Krystal, J.H., Charney, D.S. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355: 1073-1075.
- 62.) Höppner, J., Schulz, M., Irmisch, G., Mau, R., Schläfke, D., Richter, J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253 (2): 103-109.
- 63.) Holtzheimer, P.E.3rd, Russo, J., Claypoole, K.H., Roy-Byrne, P., Avery, D.H. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2004; 19 (1): 24-30.
- 64.) Isenberg, K., Downs, D., Pierce, K., Svarakic, D., Garcia, K., Jarvis, M., North, C., Kormos, T.C. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17 (3): 153-159.
- 65.) Jackson, J.H. On the affections of speech from disease of the brain. *Brain* 1878; 1: 304-330.
- 66.) Janicak, P.G., Dowd, S.M., Martis, B., Alam, D., Beedle, D., Krasuski, J., Strong, M.J., Sharma, R., Rosen, C., Viana, M. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (8): 659-667.

- 67.) Janocha, A., Pilecki, W., Bolanowski, M., Malyszczak, K., Salomon, E., Laszki-Szczachor, K., Kalka, D., Sebzda, T., Sobieszczanska, M. Interhemispheric cerebral asymmetry detected by VEPS in diabetic patients with recognized depression. *Neuro Endocrinol Lett*, 2009; 30 (1): 119-124.
- 68.) Kaptsan, A., Yaroslavsky, Y., Applebaum, J., Belmaker, R.H., Grisaru, N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disorders* 2003; 5 (1): 36-39.
- 69.) Kasper, S., Möller, H.J., Müller-Spahn, F. *Depression, Diagnose und Pharmakotherapie*. Thieme Verlag, Stuttgart: 1997.
- 70.) Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Walters, E.E. Lifetime prevalence and age-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602.
- 71.) Kimbrell, T.A., Little, J.T., Dunn, R.T., Frye, M.A., Greenberg, B.D., Wassermann, E.M., Repella, J.D., Danielson, A.L., Willis, M.W., Benson, B.E., Speer, A.M., Osuch, E., George, M.S., Post, R.M. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (12): 1603-1613.
- 72.) Klein, E., Kolsky, Y., Puyerosky, M., Koren, D., Christyakov, A., Feinsod, M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999a; 46 (10): 1451-1454.
- 73.) Klimek, V., Schenck, J.E., Han, H., Stockmeier, C.A., Ordway, G.A. Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 2002; 52 (7): 740-748.
- 74.) Koerselman, F., Laman, D.M., van Duijn, H., van Duijn, M.A., Willems, M.A. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive

- transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (10): 1323-1328.
- 75.) Lam, R.W., Chan, P., Wilkins-Ho, M., Yatham, L.N. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53 (9): 621-631.
- 76.) Laux, G. Affektive Störungen. In Möller, H.J., Laux, G., Deister, A. *Psychiatrie*. Hippokrates-Verlag, Stuttgart: 1996.
- 77.) Lefaucheur, J.P., Lucas, B., Andraud, F., Hogrel, J.Y., Bellivier, F., Del Cul, A., Rousseva, A., Leboyer, M., Paillère-Martinot, M.L. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res* 2008; 42 (5): 389-398.
- 78.) Lieb, R. In Pawlik, K. (Hrsg.) *Handbuch Psychologie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg: 2006.
- 79.) Lisanby, H., Pascual-Leone, A., Sampson, S.M., Boylan, L.S., Burt, T., Sackeim, H.A. Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 815.
- 80.) Loo, C.K., Taylor, J.L., Gandevia, S.C., McDermont, B.N., Mitchell, P.B., Sachdev, P.S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active ? *Biol Psychiatry* 2000; 47 (4): 325-331.
- 81.) Loo, C.K., McFarquhar, T.F., Mitchell, P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (1): 131-147.
- 82.) Lorenzetti, V., Allen, N.B., Whittle, S., Yücel, M. Amygdala volumes in a sample of current depressed and remitted depressed patients and healthy controls. *J Affect Disord* 2009; ahead of print.

- 83.) Luborzewski, A., Schubert, F., Seifert, F., Danker-Hopfe, H., Brakemeier, E.L., Schlattmann, P., Anghelescu, I., Colla, M., Bajbouj, M. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *J Psychiatr res* 2007; 41 (7): 606-615.
- 84.) MacHale, S.M., O'Rourke, S.J., Wardlaw, J.M., Dennis, M.S. Depression and its relation to lesion location after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (3): 371-374.
- 85.) Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., Pascual-Leone, A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006; 117 (2): 455-471.
- 86.) Martin, J.L., Barbanoj, M.J., Perez, V., Sacristan, M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Systematic Review* 2003; (3): CD003387.
- 87.) McCann, U.D., Kimbrell, T.A., Morgan, C.M., Anderson, T., Geraci, M., Benson, B.E., Wassermann, E.M., Willis, M.W., Post, R.M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 276-279.
- 88.) McLoughlin, D.M., Mogg, A., Eranti, S., Pluck, G., Purvis, R., Edwards, D., Landau, S., Brown, R., Rabe-Heskith, S., Howard, R., Philpot, M., Rothwell, J., Romeo, R., Knapp, M. The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11 (24): 1-54.
- 89.) Mental Health, 6th. New understanding, new hope. In: *The World Health Report 2001*. World Health Organisation 2001, Geneva.
- 90.) Merton, P.A., Morton, H.B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.

- 91.) Meyer, B.U. Die Magnetstimulation des Nervensystems-Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: 1992.
- 92.) Michael, N., Erfurth, A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disorders* 2004; 78 (3): 253-257.
- 93.) Miniussi, C., Bonato, C., Bignotti, S., Gazzoli, A., Gennarelli, M., Pasqualetti, P., Tura, G.B., Ventriglia, M., Rossini, P.M. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clin Neurophysiol* 2005; 116 (5): 1062-1071.
- 94.) Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A. *Psychiatry*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1996.
- 95.) Mohammadi, B., Krampfl, K., Petri, S., Bogdanova, D., Kossev, A., Bufler, J., Dengler, R. Selective and nonselective benzodiazepine agonists have different effects on motor cortex excitability. *Muscle Nerv* 2006; 33 (6): 778-784.
- 96.) Moisa, M., Pohmann, R., Ewald, L., Thielscher, A. New coil positioning method for interleaved transcranial magnetic stimulation (TMS)/functional MRI (fMRI) and its validation in a motor cortex study. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29 (1): 189-197.
- 97.) Münchau, A., Langosch, J.M., Gerschlager, W., Rothwell, J.C., Orth, M., Trimble, M.R. Mirtazapine increases cortical excitability in healthy controls and epilepsy patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (4): 527-533.
- 98.) Murray, C.J., Lopez, A.D. On the comparable quantification of health risks: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Epidemiology* 1999; 10 (5): 594-605.

- 99.) Navarro, R., Zarkowski, P., Sporn, A., Avery, D. Hemispheric asymmetry in resting motor threshold in major depression. *J ECT* 2009; 25 (1): 39-43.
- 100.) Nutt, D.J. The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl 1: S1-12.
- 101.) Oeljeschläger, B., Müller-Oerlinghausen, B. Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 1337-1340.
- 102.) O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., McDonald, W.M., Avery, D., Fitzgerald, P.B., Loo, C., Demitrack, M.A., George, M.S., Sackeim, H.A. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (11): 1208-1216.
- 103.) O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., McDonald, W.M., Avery, D., Fitzgerald, P.B., Loo, C., Demitrack, M.A., George, M.S., Sackeim, H.A. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (11): 1208-16.
- 104.) Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999; 88: 163-171.
- 105.) Padberg, F., George, M.S. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol* 2009; 219 (1): 2-13.
- 106.) Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., Catalá, M.D. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 347: 233-237.
- 107.) Praharaj, S.K., Ram, D., Arora, M. Efficacy of high frequency (rapid) supratreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal

- cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disorder*, 2009; 117 (3): 146-150.
- 108.) Reutens, D.C., Puce, A., Berkovic, S.F. Cortical hyperexcitability in progressive myoclonus epilepsy: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1993; 43 (1): 186-192.
- 109.) Robinson, R.G. *The clinical neuropsychiatry of stroke*. Cambridge University Press, New York: 1998.
- 110.) Robinson, R.G., Kubos, K.L., Starr, L.B., Rao, K., Price, T.R. Mood changes in stroke patients: relationship to lesion location. *Compr Psychiatry* 1983; 24 (6): 555-566.
- 111.) Robinson, R.G., Kubos, K.L., Starr, L.B., Rao, K., Price, T.R. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107 (Pt 1): 81-93.
- 112.) Robol, E., Fiaschi, A., Manganotti, P. Effects of citalopram on the excitability of the human motorcortex: a paired magnetic stimulation study. *J Neurol Sci* 2004; 221 (1-2): 41-46.
- 113.) Rossi, G.F., Rosadini, G. Experimental analysis of cerebral dominance in man. In "Brain mechanisms underlying speech and language", Darley, F., Millikan, C. Grune & Stratton, New York 1967; 167-184.
- 114.) Rossini, P.M., Barker, A.T., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lüking, C.H., Maertens de Noordhout, A.L., Marsden, C.D., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., Swash, M., Tomberg, C. Non-invasive electrical and magnetical stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application: report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92.

- 115.) Roth, B.J., Saypol, J.M., Hallett, M., Cohen, L.G. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81 (1): 47-56.
- 116.) Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., Zangen, A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24 (1): 31-38.
- 117.) Rudolf, S., Bermejo, I., Schweiger, U., Hohagen, F., Härter, M. Diagnostik depressiver Störungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 25: 1455-1462.
- 118.) Sachdev, P.S., Loo, C.K., Mitchell, P.B., McFarquhar, T.F., Malhi, G.S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007; 37 (11): 1645-1649.
- 119.) Sackeim, H.A., Greenberg, M.S., Weiman, A.L., Gur, R.C., Hungerbuhler, J.P., Geschwind, N. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Arch Neurol* 1982; 39 (4): 210-218.
- 120.) Schildkraut, J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7 (4): 524-533.
- 121.) Schönfeldt-Lecuona, C., Connemann, B.J., Viviani, R., Spitzer, M., Herwig, U. Transcranial magnetic stimulation in motor conversion disorder: a short case series. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23 (5): 472-475.
- 122.) Schönfeldt-Lecuona, C., Herwig, U. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) in der Psychiatrie: Prinzipien und therapeutische Anwendungen. *Nervenheilkunde* 1999; 18: 342-352.
- 123.) Schönfeldt-Lecuona, C., Thielscher, A., Freudenmann, R.W., Kron, M., Spitzer, M., Herwig, U. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2005; 17 (4): 253-259.

- 124.) Schubert, M. Klinische und experimentelle Aspekte der Magnetstimulation. *Z EEG EMG* 1997; 28: 114-118.
- 125.) Schulze-Rauschenbach, S.C., Harms, U., Schlaepfer, T.E., Maier, W., Falkai, P., Wagner, M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 410-416.
- 126.) Schwartz, J.A., Speed, N.M., Brunberg, J.A., Brewer, T.L., Brown, M., Greden, J.F. Depression in stroke rehabilitation. *Biol Psychiatry* 1993; 33 (10): 694-699.
- 127.) Siebner, H.R. Neues aus der Neurophysiologie: die repetitive transkranielle Magnetstimulation. *Therapeutikum der Zukunft? Nervenheilkunde* 1999; 18: 467-474.
- 128.) Sparing, R., Buelte, D., Meister, I.G., Paus, T., Fink, G.R. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Human Brain Mapping* 2008; 29 (1): 82-96.
- 129.) Speer, A.M., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., Repella, J.D., Willis, M.W., Herscovitch, P., Post, R.M. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (12): 1133-1141.
- 130.) Speer, A.M., Benson, B.E., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., Willis, M.W., Herscovitch, P., Post, R.M. *J Affect Disord* 2009; 115 (3): 386-394.
- 131.) Spießl, H., Hübner-Liebermann, B., Hajak, G. Volkskrankheit Depression: Epidemiologie, Versorgungssituation, Diagnostik, Therapie und Prävention. *Dtsch med Wochenschr* 2006; 131: 35-40.
- 132.) Stahl, S. M. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (4): 5-14.

- 133.) Steckler, T., Holsboer, F., Reul, J.M. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13 (4): 597-614.
- 134.) Strnad, J., Bahro, M. Depressionen im Alter. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1162–1170.
- 135.) Sullivan, P. F., Neale, M. C., Kendler, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (10): 1552-1562.
- 136.) Swaab, D.F., Fliers, E., Hoogendijk, W.J., Veltman , D.J., Zhou, J.N. Interaction of prefrontal cortical and hypothalamic systems in the pathogenesis of depression. *Prog Brain Res* 2000; 126: 369-396.
- 137.) Tsuang, M.T., Woolson, R.F. Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1181–1185.
- 138.) Wassermann, E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108 (1): 1-16.
- 139.) Weiss, S.R., Li, X.L., Rosen, J.B., Li, H., Heynen, T., Post, R.M. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuroreport* 1995; 6 (16): 2171-2176.
- 140.) Wheeler, R.E., Davidson, R.J., Tomarken, A.J. Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style. *Psychophysiology* 1993; 30 (1): 82-89.
- 141.) Wittchen, H.U., Pittrow, D. Prevalence: recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17 (Suppl 1): 1–11.

- 142.) Yu, L., Liu, C.K., Chen, J.W., Wang, S.Y., Wu, Y.H., Yu, S.H. Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004; 20 (8): 372-380.
- 143.) Zhang, T.J., Wu, Q.Z., Huang, X.Q., Sun, X.L., Zou, K., Lui, S., Liu, F., Hu, J.M., Kuang, W.H., Li, D.M., Li, F., Chen, H.F., Chan, R.C., Mechelli, A., Gong, Q.Y. Magnetization transfer imaging reveals the brain deficit in patients with treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 2009; 17 (3): 157-161.

7. Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychosomatik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller für die Ermöglichung an seiner Klinik diese Arbeit absolviert haben zu dürfen.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinem Betreuer, Herrn Privatdozent Dr. Frank Padberg bedanken, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mich auf diesem Wege immer mit seiner freundlichen Art begleitete.

Mein Dank gilt ebenfalls meiner Mutter, die mich stets voller Zuversicht und Motivation unterstützte.

8. Curriculum vitae

Angaben zur Person

Name: Dirk Trögele
Geburtstag und -ort: 11.01.1980, Ulm
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Ausbildung

1986 - 1990 Grundschole „Friedrichsau“ Ulm
1990 - 1999 Kepler Gymnasium Ulm
29.06.1999 Abitur
09.1999 – 07.2000 Zivildienst an der Klinik für Psychiatrie der Universität
Ulm

Akademische Ausbildung

15.04.2002 Studienbeginn Humanmedizin an der LMU München
08.09.2004 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08.2007 bis 07.2008 Praktisches Jahr in München und Rouen, Frankreich
12.05.2009 Approbation als Arzt
Seit 15.07.2009 Assistenzarzt der Hautklinik der Universität Aachen