

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

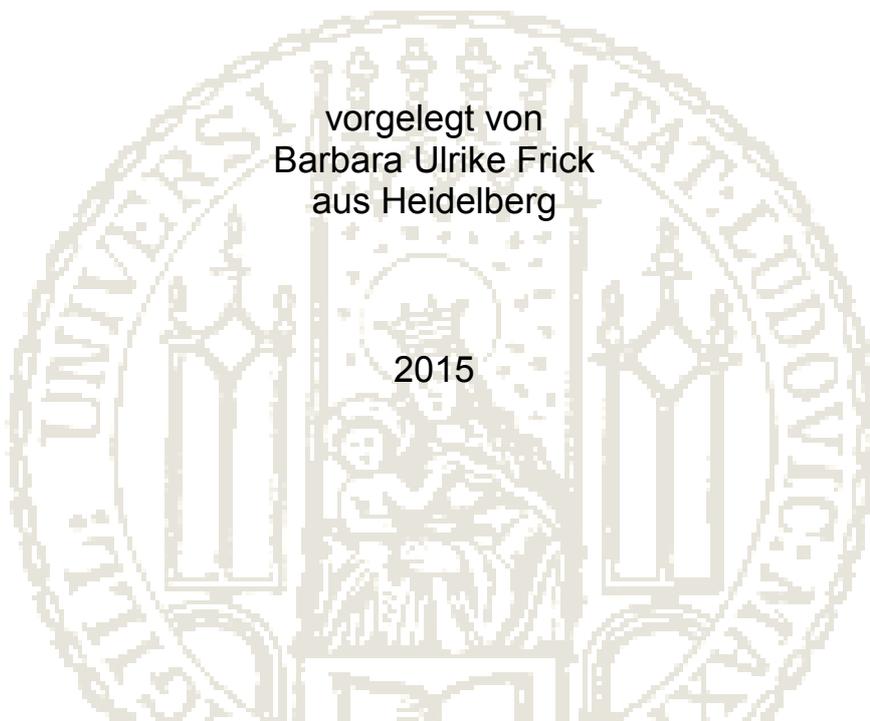
Direktor: Prof. Dr. med. P. Falkai

**Nachweis von Veränderungen nicht-fokaler Neuroplastizität bei  
depressiven Patienten mittels transkranieller  
Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation,  
tDCS) – eine Pilotstudie**

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

vorgelegt von  
Barbara Ulrike Frick  
aus Heidelberg

2015



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

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

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Elizabeth Frieß  
Prof. Dr. Rolf Holle  
Prof. Dr. Peter Bartenstein

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 11.06.2015



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Depression .....	1
1.1.1	Einteilung .....	1
1.1.2	Epidemiologie und Ätiologie.....	5
1.1.3	Theoretische Modelle zu neurobiologischen und hirnstrukturellen Veränderungen.....	8
1.2	Trankraniale Gleichstromstimulation (tDCS - transcranial Direct Current Stimulation)	11
1.2.1	Allgemein .....	11
1.2.2	Funktionsweise und neurobiologische Grundlagen .....	12
1.2.3	Sicherheitskriterien und Nebenwirkungen .....	14
1.2.4	Klinische Studien.....	16
1.2.5	tDCS und Depression .....	21
1.3	Ziel der Arbeit.....	24
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
2.1	Studiendesign .....	25
2.2	Studienteilnehmer .....	25
2.2.1	Patientenkollektiv .....	25
2.2.1	Kontrollkollektiv .....	27
2.3	Geräte und Software .....	28
2.4	Untersuchungen.....	30
2.5	Rating Skalen .....	34
2.5.1	Clinical Global Impression (CGI).....	34
2.5.2	Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD) .....	34
2.5.3	Beck Depression Inventory (BDI).....	35
2.5.4	Comfort Rating Questionnaire (CRQ).....	36
2.5.5	Edinburgh- Handedness-Test .....	36
2.6	Statistische Auswertung.....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
3.1	Klinische und demographische Daten .....	38
3.2	Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv .....	44
3.3	Patienten im Vergleich vor und nach medikamentöser Behandlung .....	47
3.4	Weitere Untersuchungen des Patientenkollektivs .....	48
3.4.1	Geschlecht .....	48
3.4.2	Diagnose .....	49
3.4.3	Prämedikation mit Lorazepam .....	50
3.4.4	Erstmanifestation .....	55
3.4.5	Einfluss von Nikotin .....	55
3.4.6	Händigkeit .....	56

3.5	Korrelationsanalysen.....	56
3.5.1	Alter .....	56
3.5.2	Alter bei Erstmanifestation .....	56
3.5.3	Dauer der aktuellen Episode.....	57
3.5.4	Hospitalisierungsdauer.....	57
3.5.5	Verabreichte Dosis an Lorazepam am Tag der Messung .....	57
3.5.6	Klinische Skalen.....	58
3.5.7	Änderung der klinischen Parameter und der MEP Amplituden im Verlauf .....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1	Diskussion der Methoden.....	62
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	66
4.3	Ausblick .....	71
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>74</b>
6.1	Literaturverzeichnis .....	74
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	91
6.3	Tabellenverzeichnis .....	93
6.4	Abkürzungsverzeichnis .....	94
6.5	Danksagung .....	96

# 1 Einleitung

## 1.1 Depression

Das Krankheitsbild der Depression ist charakterisiert durch eine krankhafte Veränderung der Stimmung, die sich durch Traurigkeit oder Unruhe zeigt, seit mindestens zwei Wochen besteht und die Beziehungen zum sozialen Umfeld und in der Arbeit zum Teil beträchtlich beeinflusst. Die Depression zeigt ein vielseitiges Bild. Zu den Hauptsymptomen zählen neben gedrückter Stimmung, Hemmung von Denken und Antrieb sowie körperlich vegetative Störungen, z. B. Schlaflosigkeit, Libidoverlust, Obstipation und Appetitverlust. Weitere Symptome sind unter anderem die Unfähigkeit, Freude bei der Arbeit oder mit Freunden zu erleben, häufiges Weinen und Suizidgedanken (aan het Rot *et al*, 2009; Belmaker & Agam, 2008).

### 1.1.1 Einteilung

Traditionell wurde die Depression nach drei unterschiedlichen Gesichtspunkten eingeteilt, in somatogene, endogene oder psychogene Depressionen (Möller *et al*, 2009). Diese Einteilung wurde aufgrund unterschiedlicher ätiopathogenetischer Modellvorstellungen entworfen und hatte auch Auswirkungen auf das therapeutische Vorgehen (Psychotherapie vs. Pharmakotherapie). Inzwischen konnte jedoch belegt werden, dass alle Gesichtspunkte zu unterschiedlichen Anteilen nahezu bei allen Formen der Depression eine Rolle spielen. Deshalb wird die traditionelle Dreiteilung heute als historisch angesehen. Vielmehr geht man heutzutage von einer multifaktoriellen Genese psychischer Störungen aus. Ihre Einteilung erfolgt anhand klinischer Kriterien. Im Zuge dieser Entwicklungen setzten sich insbesondere zwei Systeme zur Klassifikation depressiver Störungen in Klinik und Forschung durch: Die „International Classification of Diseases 10“ (WHO, 2010), sowie das „Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders IV“ (DSM IV) (American Psychiatric Association, 2000).

Somit folgt heute die Diagnostik einem phänomenologischen Ansatz, orientierend an den Kriterien des ICD10 und DSM IV.

## ICD 10

Die ICD 10 ist weltweit anerkannt und das wichtigste, hierarchisch angelegte Klassifikationssystem für alle Erkrankungen und Todesarten (WHO, 2010). Sie wird von der Weltgesundheitsorganisation herausgegeben und liegt seit 1991 auch in deutscher Fassung vor.

Depressive Episoden können laut ICD 10 im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung (F31), einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) oder einer einzelnen depressiven Episode (F32) auftreten (s. Abbildung 1.1).

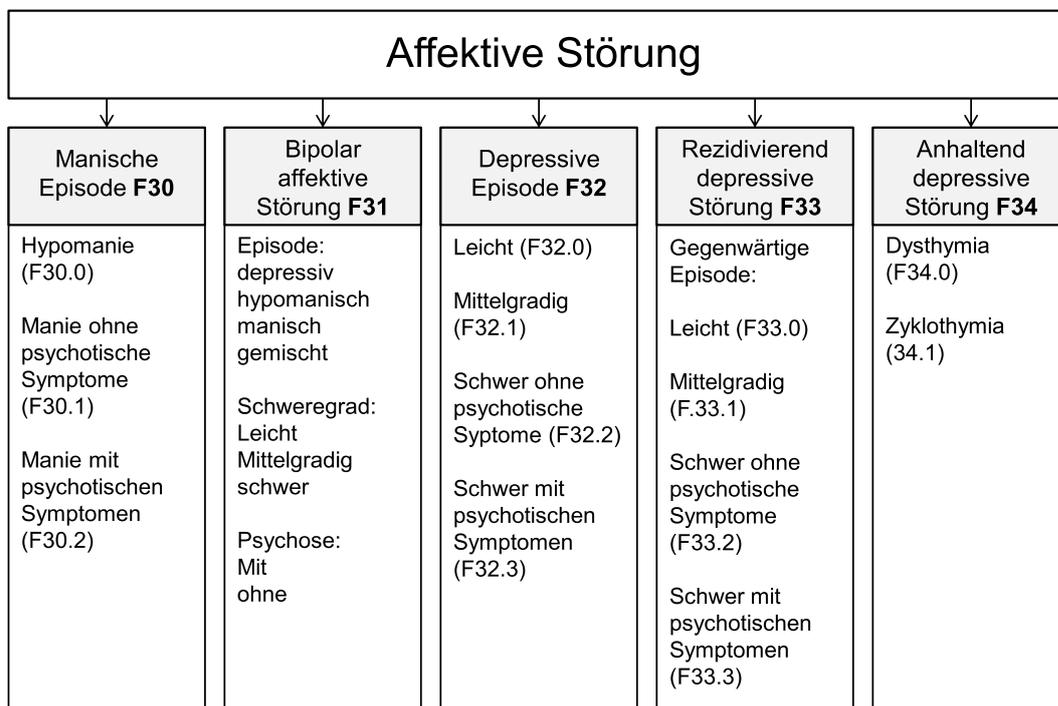


Abbildung 1.1 Affektive Störung nach ICD 10

Liegt eine depressive Episode vor (s. Abbildung 1.2), kann diese in Subtypen (leicht, mittelgradig, schwer) unterteilt werden. Hierbei spielen das Vorliegen somatischer Symptome und deren Ausprägung sowie das Vorhandensein von psychotischen Symptomen eine Rolle.

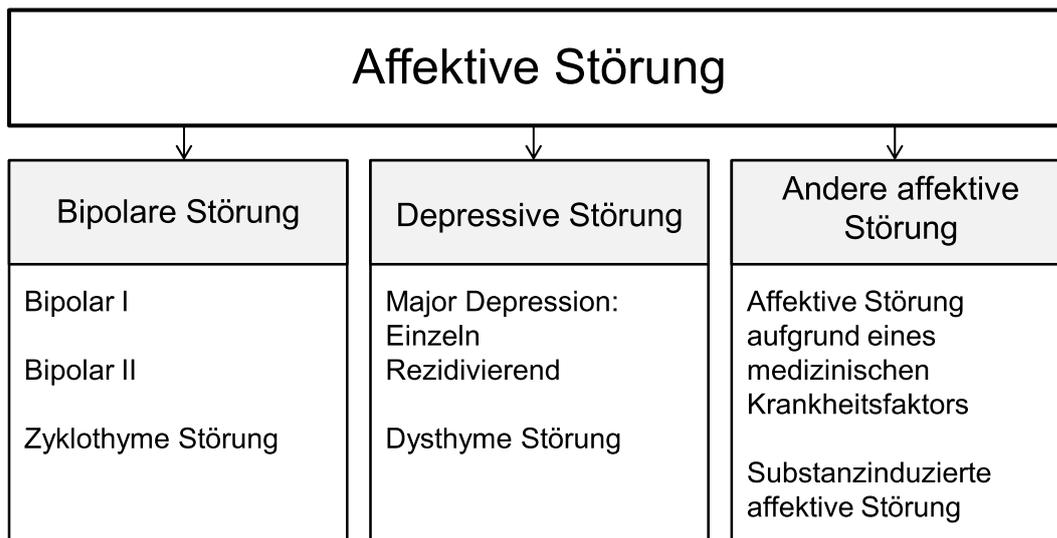
Eine leichte depressive Episode liegt vor, wenn zwei bis drei der in Abbildung 1.2 genannten Symptome vorhanden sind. Diese sind nur mild ausgeprägt, das heißt, der Patient ist allgemein durch seine Symptome beeinträchtigt, jedoch in der Lage, die meisten alltäglichen Aktivitäten auszuführen. Mittelgradige Depressionen sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein von vier oder mehr Symptomen, begleitet von großen Schwierigkeiten bei der Bewältigung des normalen Alltags. Mehrere der genannten Symptome in stärkerer, quälender Ausprägung finden sich bei einer schweren Depression. Insbesondere das Gefühl von Wertlosigkeit und Schuld sowie Suizidgedanken und -handlungen sind typisch. Eine schwere Depression mit psychotischen Symptomen ist gekennzeichnet durch schwer ausgeprägte Halluzinationen, Wahnideen, psychomotorische Hemmung oder Stupor, welche alltägliche soziale Aktivitäten unmöglich machen. Lebensgefahr kann hierbei durch Suizid, aber auch durch mangelnde Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme bestehen (WHO, 2010).

A	Die Symptome müssen mindesten zwei Wochen bestehen.
B	Hauptsymptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depressive Stimmung (meiste Zeit des Tages, unbeeinflusst von Umständen)</li> <li>- Verlust von Interessen und Anhedonie</li> <li>- Verminderter Antrieb, Energieverlust, gesteigerte Ermüdbarkeit</li> </ul>
C	Andere häufige Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderte Konzentration / Entscheidungsunfähigkeit</li> <li>- Vermindertes Selbstwertgefühl / übermäßige Schuldgefühle</li> <li>- Appetit-/Gewichtsverlust</li> <li>- Todes-/Suizidgedanken</li> <li>- Schlafstörungen</li> <li>- Psychomotorische Unruhe oder Gehemmtsein</li> </ul>
Trifft A zu und sind mindestens zwei Symptome aus B und mindestens zwei aus C vorhanden, ist von einer behandlungsbedürftigen depressiven Episode auszugehen.	

Abbildung 1.2 Definition einer depressiven Episode nach ICD-10

*DSM IV*

Das DSM IV ist ein multiaxiales Klassifikationssystem, welches von einer expliziten Definition psychischer Störungen ausgeht. Es wurde von der American Psychiatric Association veröffentlicht und ist seit 1996 auch in deutscher Auflage erhältlich. Die affektiven Störungen werden im DSM IV wie in Abbildung 1.3 eingeteilt (American Psychiatric Association, 2000).



**Abbildung 1.3 Affektive Störungen entsprechend des DSM IV**

Die Einteilung nach DSM IV beruht auf einer Einschätzung des Patienten in fünf Achsen. Achse I gibt die klinische Störung oder andere klinische relevante Störungen an, Achse II die Persönlichkeitsstörungen, Achse III medizinische Krankheitsfaktoren, Achse IV psychosoziale sowie umgebungsbedingte Probleme und Achse V die globale Erfassung des Funktionsniveaus. Um die Diagnose einer Major Depression zu stellen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

A	<p>Über einen Zeitraum von zwei Wochen müssen mindestens fünf der folgenden Symptome zutreffen und sie müssen eine deutliche Änderung der sonstigen Leistungsfähigkeit aufweisen. Depressive Verstimmung oder Verlust an Interesse oder Freude muss eines der fünf Symptome sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.) Depressive Verstimmung an fast allen Tagen für die meiste Zeit des Tages.</li> <li>2.) Verlust an Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten über die meiste Zeit des Tages.</li> <li>3.) Gewichtszunahme oder -verlust ohne Diät (mehr als fünf Prozent des Körpergewichts) oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen.</li> <li>4.) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.</li> <li>5.) Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.</li> <li>6.) Vermindertes Selbstwertgefühl oder übermäßige unangemessene Schuldgefühle an fast allen Tagen.</li> <li>7.) Verminderte Konzentrationsfähigkeit oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen.</li> <li>8.) Wiederkehrende Gedanken an Tod, wiederkehrende Suizidvorstellung ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.</li> </ol>
B	Die Symptome verursachen klinisch bedeutsame Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
C	Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode.
D	Die Symptome sind nicht auf eine direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückzuführen.
E	Die Symptome sind nicht durch Trauer hervorgerufen, d.h. die Symptome halten länger als zwei Monate nach dem Verlust einer geliebten Person an, oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.

Abbildung 1.4 Kriterien einer Major Depression nach DSM IV

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Zur Epidemiologie der Depression existieren zahlreiche Studien. Die Datenlage ist jedoch unvollständig und somit ist nur eine annähernde Beurteilung bezüglich der tatsächlichen Verbreitung der Depression und deren gesellschaftlichen Bedeutung in der Bevölkerung möglich. Im folgenden Abschnitt sollen einige dieser Aspekte dargelegt werden.

Depressive Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Für Deutschland wurde eine Lebenszeitprävalenz von 14 Prozent und eine Punktprävalenz von 10,9 Prozent (Wittchen & Pittrow, 2002) festgestellt. Frauen haben

etwa ein doppelt so hohes Risiko zu erkranken wie Männer (Spaner *et al*, 1994). In der Depression 2000 Studie konnte überraschenderweise ein Überwiegen von schweren bzw. mittelgradigen depressiven Episoden gegenüber leichten Episoden festgestellt werden. 51 Prozent der Fälle verliefen rezidivierend, ein Großteil der Patienten hatte zum Untersuchungszeitpunkt bereits mindestens vier depressive Episoden durchgemacht. Durchschnittlich werden bei rezidivierenden Depressionen sechs Episoden über die Lebensdauer berichtet, wobei die Länge der Episoden sehr variabel ist (Wittchen & Pittrow, 2002). Die Prävalenz variiert mit dem Lebensalter, so finden sich im Kindesalter weniger voll ausgeprägte Befunde. Einen ersten Anstieg findet man bei Jugendlichen ab dem 15. Lebensjahr, einen zweiten bei jungen Erwachsenen. Bis zur fünften Lebensdekade steigt das kumulierte Risiko an, fällt danach jedoch wieder ab (Wittchen & Jacobi, 2006). Bei Verlaufsstudien, die über einen Zeitraum von zehn Jahren geführt wurden, wurde eine Chronifizierung in 10-25 Prozent der Fälle beschrieben. Elf Prozent der Patienten verübten Suizid, weitere 14 Prozent unternahmen einen Suizidversuch. 25 Prozent der remittierten Patienten erlitten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv, nur etwa 24 Prozent blieben über den gesamten Zeitraum der Studien rückfallfrei (Angst, 1997; Thornicroft & Sartorius, 1993). In einer Vielzahl von Fällen kann neben der Depression eine Komorbidität in Form verschiedener Störungen vorhanden sein. Handelt es sich hierbei um eine bereits bestehende Dysthymie spricht man im englischen Sprachraum von einer „double depression“ (Angst, 1996; Lewinsohn *et al*, 1991). Häufig sind des Weiteren Angststörungen oder auch Alkoholismus, Substanzmissbrauch und Essstörungen (Jacobi *et al*, 2004b; Lépine, 1994; Lewinsohn *et al*, 1991; Spaner *et al*, 1994). Bei Patienten mit Komorbiditäten wurden schwerere und längere Verläufe der Erkrankung beobachtet, sodass das Vorliegen zusätzlicher psychiatrischer Erkrankungen als negative Prädiktor anzusehen ist (Andrade *et al*, 1994; Roy-Byrne *et al*, 2000).

Ungefähr jeder zehnte Patient beim Allgemeinmediziner erfüllt die Kriterien für eine Depression. 55 Prozent der Patienten aus der Depression 2000 Studie wurden von ihrem erstversorgenden Arzt korrekt diagnostiziert. Jedoch wurden bei weiteren 19 Prozent eine falsche psychiatrische Störung und bei 26 Prozent gar keine Diagnose gestellt (Wittchen & Pittrow, 2002). Selbst bei richtiger Diagnose erhält nur ein Teil der Patienten auch die spezifische medikamentöse Therapie (Linden *et al*, 1996; Wittchen & Pittrow, 2002). Diese Daten zeigen, dass der Qualität der Erstversorgung eine entscheidende Rolle zuteil kommt (Wittchen *et al*, 2001).

Depressive Patienten weisen eine höhere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie einen vermehrten Arbeitsausfall im Gegensatz zu psychisch Gesunden auf (Jacobi *et al*, 2004a). Studien der WHO haben die Depression aufgrund der steigenden Prävalenz und der oftmals durch die Krankheit hervorgerufenen Arbeitsunfähigkeit unter die „Top 3“ Krankheitsgruppen hinsichtlich der weltweiten „Burden of Disease“ gewählt. Es wird davon ausgegangen, dass die Krankheit bis 2020 an erste Stelle treten wird (Murray *et al*, 1994).

Heutzutage werden integrative bio-psycho-soziale Modellvorstellungen im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells verwendet, um die Entstehung affektiver Störungen zu erklären. Bei Depressionen geht man ätiopathogenetisch von einem multikausalen Ansatz aus. Hierbei wirken genetische, biologische, reaktive und soziale Faktoren zusammen (s. Abbildung 1.5).

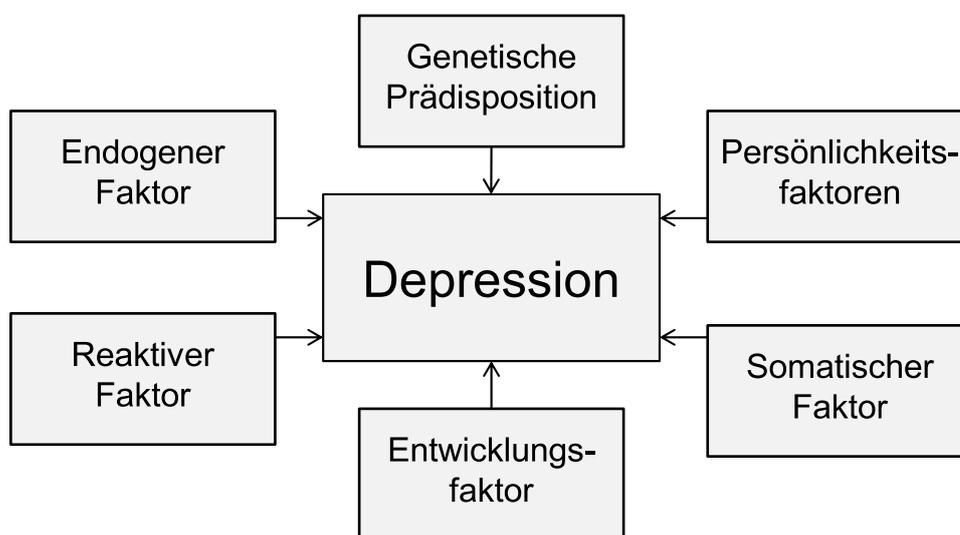


Abbildung 1.5 Ätiopathogenese der Depression

### 1.1.3 Theoretische Modelle zu neurobiologischen und hirnstrukturellen Veränderungen

#### *Neurotransmission*

Eine der ältesten Theorien zur Entstehung der Depression ist die sogenannte Aminmangel-Hypothese (Coppen, 1967). Die Forschung an frühen Antidepressiva zeigte, dass sie über eine Noradrenalin bzw. Serotoninwiederaufnahme-Hemmung an Nervenzellen des Gehirns die Verfügbarkeit dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen und somit eine verstärkte Stimulation postsynaptischer Neurone bewirken können. Ebenso wurden antidepressive Effekte bei Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern beobachtet. Monoaminoxidasen sind Enzyme, welche u.a. Serotonin und Noradrenalin im präsynaptischen Neuron abbauen. Durch ihre Hemmung wird dieser Abbau beeinträchtigt und die Verfügbarkeit der Amine im synaptischen Spalt gesteigert (Belmaker & Agam, 2008). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vermutet, dass depressive Patienten einen geringeren Gehalt dieser Neurotransmitter aufweisen als Gesunde (aan het Rot *et al*, 2009). Die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im zentralen Nervensystem kann experimentell gesenkt werden. Hierbei zeigt sich bei gesunden Probanden keine Verschlechterung der Stimmung, bei depressiven Patienten in Remission hingegen schon. Außerdem lässt sich eine geringfügige negative Stimmungsänderung bei gesunden Probanden mit positiver Familienanamnese nachweisen (Ruhé *et al*, 2007).

Ferner konnten Zusammenhänge zwischen Depressionen und einem verringerten Dopaminsatz im mesolimbischen und mesostrialen System aufgezeigt werden. Hierdurch könnten depressive Symptome wie Affektverarmung und Interessenverlust erklärt werden, da dieses System im Zusammenspiel mit dem frontalen und limbischen Cortex das Belohnungs- und Motivationssystem moduliert (Klimek *et al*, 2002; Meyer *et al*, 2001; Zangen & Hyodo, 2002)

Heute geht man nicht mehr von einer isolierten Veränderung, sondern von einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter aus, wobei auch die Dichte und Empfindlichkeit von Rezeptoren eine große Rolle spielt (Hirschfeld, 2000). *Post-mortem*-Studien konnten erniedrigte Werte von p11 bei depressiven Patienten aufzeigen. P11 ist ein Protein, welches die Leistungsfähigkeit des Serotonin-1B-Rezeptors erhöht. Dies ist ein präsynaptischer Rezeptor, der die Freisetzung von Serotonin über einen Feedback-Mechanismus reguliert (Svenningsson *et al*, 2006).

Des Weiteren wurde bei depressiven Patienten *post mortem* eine erhöhte Sensitivität des  $\alpha_2$ -Noradrenalin-Rezeptors gefunden. Dieser entfaltet seine Funktion ebenfalls über einen Feedback-Mechanismus. Durch die erhöhte Sensitivität kommt es zu einer verringerten Noradrenalin-Freisetzung (Ordway *et al*, 2003). Ebenfalls wurden auch unterschiedliche second-messenger-Systeme genauer untersucht. Hierbei konnten in einer *post-mortem*-Studie niedrigere Myoinositol-Werte im präfrontalen Cortex bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden (Coupland *et al*, 2005).

#### *Neuroendokrinologische Befunde*

Hinsichtlich der Depression sind insbesondere zwei neuroendokrine Systeme untersucht worden: die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA) und die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse (HPT).

Aufgrund verschiedener Studien gibt es deutliche Hinweise, dass Cortisol und das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) eine Rolle bei Depressionen spielen (MacMaster *et al*, 2006; Merali *et al*, 2004). Bei zahlreichen depressiven Patienten findet man einen Hypercortisolismus (Burke *et al*, 2005) und bei etwa 50 Prozent einen pathologischen Befund des Dexamethason-Suppressionstests (DST) (Carroll *et al*, 1981; Charles *et al*, 1982; Holsboer, 2000). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Testwerte von verschiedenen Faktoren abhängig sind, unter anderem vom Tageszeitpunkt der Blutentnahme (Ayuso-Gutierrez, 1985). Bei erfolgreicher Behandlung mit Antidepressiva sieht man in vielen Fällen eine Rückbildung dieser pathologischen Befunde (Carroll *et al*, 2007). Der DST ist nicht spezifisch für eine Depression, er ist jedoch im Vergleich zu gesunden Probanden während einer depressiven Episode signifikant erhöht (Schatzberg *et al*, 1983). Ist eine Suppression des Cortisols unter Therapie nicht möglich, ist die Wahrscheinlichkeit für einen klinisch ungünstigen Verlauf, ein Nichtansprechen auf die Therapie oder gar einen Rückfall erhöht (Greden *et al*, 1983; Holsboer *et al*, 1982; Ribeiro *et al*, 1993).

Bei Studien zur HPT-Achse fand man eine mangelnde TSH-(Thyroidea-stimulierendes Hormon)-Ausschüttung (Souetre *et al*, 1988) bei depressiven Patienten sowie eine abgeschwächte Reaktion im TSH-Stimulationstest. Hierbei zeigte sich häufig eine, oftmals latente, Hypothyreose (Davis *et al*, 1981; Gold *et al*, 1981; Rush *et al*, 1997; Sternbach *et al*, 1983; Targum *et al*, 1982). Kirkegaard *et al*. konnten nach Besserung der depressiven Symptomatik eine Normalisierung der Testergebnisse bei einem

Großteil der Patienten nachweisen. Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, zeigten erhöhte Rückfallquoten (Kirkegaard *et al*, 1975). Außerdem wurde ein signifikanter Zusammenhang mit erhöhten TPO-(Thyreoperoxidase)-Antikörpern gefunden. Diese scheinen die Vulnerabilität für die Entstehung einer Depression zu erhöhen (Pop, 1998; Sternbach *et al*, 1983).

Eine Reihe weiterer Mechanismen, die u.a. über Glucocorticoidrezeptoren (GR) und neurotrophe Faktoren, z. B. BDNF (brain-derived neurotrophic factor), vermittelt werden, waren Gegenstand von Untersuchungen. Hierbei zeigte sich unter anderem eine verminderte Funktion der GR im frontalen Cortex (Boyle *et al*, 2005; Holsboer, 2000). BDNF ist ein Wachstumsfaktor, der für das Überleben und die Weiterentwicklung von neuronalen Zellen wichtig ist (aan het Rot *et al*, 2009). Bei depressiven Patienten zeigten sich verminderte BDNF-Konzentrationen im Serum (Karege *et al*, 2002). Diese Daten konnten durch eine *post-mortem*-Studie an depressiven Patienten, die Suizid verübt hatten, gestützt werden, da sich eine BDNF-Reduktion im Hippocampus zeigte (Karege *et al*, 2005). Antidepressiva hingegen führen zu einer Hochregulation von BDNF (Chen *et al*, 2001). Des Weiteren konnte bereits eine einzige BDNF-Infusion in den Gyrus dentatus antidepressive Effekte im Tiermodell zeigen (Shirayama *et al*, 2002). Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass BDNF ein Bindeglied zur Depressionen darstellt (aan het Rot *et al*, 2009).

#### *Hirnstrukturelle und funktionelle Befunde*

Nach Schlaganfällen im Bereich des Frontallappens wurden signifikant mehr Depressionen beobachtet als bei Verletzungen anderer Areale. Dies war besonders deutlich bei linksseitiger Schädigung (Starkstein *et al*, 1991). Der Schweregrad der Depression korrelierte mit dem Ausmaß der Schädigung (Sharpe *et al*, 1990). Des Weiteren liegen mehrere Arbeiten vor, die bei depressiven Patienten auf ein allgemein reduziertes Durchschnittsvolumen des Frontallappens (Coffey *et al*, 1993; Drevets, 2000; Goodwin, 1997) und des Gyrus cingulus (Hajek *et al*, 2008; Konarski *et al*, 2008; Ongür *et al*, 1998) hinweisen.

Des Weiteren haben sich zahlreiche Studien unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren mit der Rolle des Hippocampus im Rahmen von Depressionen beschäftigt. Hierbei zeigte sich bei depressiven Patienten ein kleinerer Hippocampus als bei gesunden Kontrollprobanden gleichen Alters und Geschlechts (Bremner *et al*, 2000; Campbell & MacQueen, 2006; Campbell *et al*, 2004; Sheline *et al*, 2003; Videbech & Ravnkilde, 2004). Ob diese Veränderungen auch nach Remission erhalten bleiben, ist

noch nicht abschließend geklärt. Hierzu gibt es bislang widersprüchliche Ergebnisse (Caetano *et al*, 2004; Neumeister *et al*, 2005). Zudem fanden Frodl *et al.*, dass ein kleiner Hippocampus ein prädiktiver Faktor für ein schlechtes Ansprechen auf eine antidepressive Therapie ist (Frodl *et al*, 2004, 2008).

Weitere Bildgebungsstudien zeigten Funktionsveränderungen im frontalen Cortex depressiver Patienten, insbesondere eine verminderte regionale zerebrale Durchblutung sowie einen geringeren regionalen Glucosemetabolismus (François *et al*, 1995; Galynker *et al*, 1998; George *et al*, 1993; Ito *et al*, 1996; Kennedy *et al*, 2001; Oda *et al*, 2003; Videbeck, 2000). Auch im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) zeigte sich ein verminderter Blutfluss (Bench *et al*, 1992). Nach Rekonvaleszenz konnte bei den gleichen Patienten eine Erhöhung der Durchblutung nachgewiesen werden (Bench *et al*, 1995). Darüber hinaus konnte bei Depressiven eine verkürzte erste Non-REM (REM, engl. Rapid Eye Movements) Phase aufgezeigt werden. Bei 50 Prozent der Patienten zeigte sich des Weiteren ein gestörter REM- Schlaf, der sich in einigen Studien als negativer Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf erwies (Reynolds, 1987).

## **1.2 Transkraniale Gleichstromstimulation (tDCS - transcranial Direct Current Stimulation)**

### **1.2.1 Allgemein**

Transkranielle Gleichstromstimulation (engl. Transcranial direct current stimulation - tDCS) ist eine einfache Methode, um eine fokale Stimulation des Gehirns zu induzieren (George & Aston-Jones, 2010; Utz *et al*, 2010). Dies wird durch eine elektrische Stimulation erreicht, die von einer batteriebetriebenen konstanten Stromquelle erzeugt und über Schwammelektroden unterschiedlicher Polarität auf der Kopfhaut appliziert wird (Iyer *et al*, 2005; Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Die Elektroden bestehen aus leitfähigem Gummi und werden mit in Kochsalzlösung getränkten Schwämmchen ummantelt, um chemische Reaktionen zwischen Haut und Gummi zu unterbinden (Nitsche *et al*, 2003b). Je nach gewünschtem Stimulationsgebiet sind die Elektroden unterschiedlich zu positionieren. Die Menge an Strom, die tatsächlich das gewünschte

Hirnareal erreicht, hängt nicht nur von Größe und Polarität der Elektroden, sondern auch von deren Position und der applizierten Stromstärke ab (Wagner *et al*, 2007).

### 1.2.2 Funktionsweise und neurobiologische Grundlagen

Die genaue Wirkung der tDCS auf das Gehirn ist noch nicht geklärt, jedoch wurden viele Studien an Versuchstieren, Menschen und auch an einzelnen Neuronen direkt durchgeführt, welche eine generelle Idee vermitteln (George & Aston-Jones, 2010). Anfänglich konnte in mehreren Experimenten an Tieren gezeigt werden, dass eine Stimulation mit intrazerebralen Elektroden zu einer Veränderung des Ruhemembranpotentials führt. Es konnte eine gesteigerte Exzitabilität der Neuronen durch Membrandepolarisation bei anodaler, und eine verminderte Exzitabilität bei kathodaler Stimulation aufgrund von Hyperpolarisation festgestellt werden (Bindmann *et al*, 1964; Creutzfeldt *et al*, 1962; Purpura & McMurtry, 1965). Diese Ergebnisse zeigten sich auch bei transkranieller Stimulation am Menschen (Nitsche & Paulus, 2000). Nitsche *et al* konnten 2001 über dem Motorcortex eine Erhöhung der neuronalen Exzitabilität von bis zu 150 Prozent ihres Ausgangswertes bis zu 90 Minuten nach anodaler Stimulation feststellen (Nitsche & Paulus, 2001). Bereits eine kurze Stromapplikation hat einen Effekt auf die neuronale Exzitabilität, nur eine längere Applikation führt jedoch zu Effekten, die auch nach der Stimulation erhalten bleiben (Priori, 2003).

Bei pharmakologischen Studien wurde unter anderem die Bedeutung des NMDA-Rezeptors genauer beleuchtet. Über diesen werden im Motorcortex Veränderungen neuronaler Plastizität wie Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) vermittelt. Durch Gabe des NMDA-Rezeptorblockers Dextromethorphan vor tDCS lassen sich die sonst bekannten Effekte sowohl bei anodaler als auch bei kathodaler Stimulation unterdrücken. Dies ist ein starker Hinweis auf eine Beteiligung des NMDA-Rezeptors an der stimulationsbedingten Exzitabilitätsänderung (Liebetanz *et al*, 2002). Gestützt werden konnten diese Ergebnisse durch eine Untersuchung der neuronalen Aktivität unter Einfluss von D-Cycloserin, einem NMDA-Rezeptor-Agonisten. Es ist bekannt, dass D-Cycloserin kognitive Funktionen beim Menschen verbessern kann. Der genaue neurophysiologische Hintergrund ist noch unbekannt. Durch die gleichzeitige Applikation von D-Cycloserin und tDCS konnten die Poststimulationseffekte der anodalen Stimulation verlängert werden. Die alleinige Einnahme von D-Cycloserin führte jedoch nicht zu entsprechenden Effekten. Die

Effekte scheinen somit durch eine rezeptorstabilisierende und nicht durch eine rezeptormodulierende Wirkung von D-Cycloserin zu entstehen (Nitsche *et al*, 2004b). Weitere Studien untersuchten den Effekt von Carbamazepin, einem Natrium-Kanal-Blocker. Durch diesen Membranpotential-Stabilisator wurden selektiv die Nachwirkungen der anodalen Stimulation unterdrückt. Diese Ergebnisse bekräftigen die Annahme, dass für die anodalen Nachwirkungen eine Membrandepolarisierung notwendig ist (Liebetanz *et al*, 2002; Nitsche *et al*, 2003a).

Auch Adrenorezeptoren spielen bei der NMDA-Rezeptor-abhängigen Änderung der neuronalen Plastizität eine Rolle. Amphetamine sind Katecholamin-Wiederaufnahmehemmer. Sie verlängern und erhöhen die durch anodale Stimulation herbeigeführte Exzitabilitätssteigerung. Da dieser Effekt durch Gabe des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Dextrometorphan geblockt werden konnte, geht man davon aus, dass die Wirkung von Amphetaminen nur unterstützend, jedoch nicht initialisierend ist (Nitsche *et al*, 2004a). Einen weiteren Hinweis auf den Einfluss des adrenergen Systems ergab die Anwendung des Betablockers Propranolol, unter der sich abgeschwächte Nachwirkungen der Stimulation zeigten (Nitsche *et al*, 2004a).

Das dopaminerge System hat ebenfalls einen Einfluss auf die Effekte der tDCS. So konnte die Arbeitsgruppe um Nitsche *et al* 2006 zeigen, dass durch eine Blockade des D2-Rezeptors mit Sulpirid fast alle Nachwirkungen der tDCS verschwinden. Eine D1-Aktivierung durch die Einnahme von Pergolid, einem D1- und D2-Agonisten, konnte diesen Effekt nicht wieder aufheben, was darauf hinweist, dass der D2-Rezeptor eine große unterstützende Rolle bei der Neuroplastizitätsinduktion einnimmt. Durch eine alleinige Einnahme von Pergolid und somit einer D2-Rezeptoraktivierung konnte nach kathodaler Stimulation eine Exzitabilitätsminderung für bis zu 24 Stunden festgestellt werden (Nitsche *et al*, 2006).

Des Weiteren wurde auch der Einfluss des GABA-Rezeptors auf die Wirkung der tDCS untersucht. Hierfür erhielten gesunde Patienten vor der Stimulation den GABA<sub>A</sub>-Agonisten Lorazepam. Hierdurch kam es zu selektiven Veränderungen der Nachwirkungen der anodalen Stimulation. Beim untersuchten Studienkollektiv konnte eine verspätete Zunahme der Exzitabilitätssteigerung festgestellt werden, die im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Medikation länger anhielt (Nitsche *et al*, 2004d).

Das serotonerge System beeinflusst Gedächtnis und Lernen beim Tier und beim Menschen (Meneses, 1999; Perez-Garcia & Meneses, 2008) indem es sich auf LTP und LTD auswirkt (Huang & Kandel, 2007; Kemp & Manahan-Vaughan, 2005). Es wird

vermutet, dass die serotonin-abhängige Modulation von Neuroplastizität in der Pathophysiologie der Depression eine wesentliche Rolle spielt (Castrén, 2005). Nitsche et al. untersuchten 2009 den Einfluss von Citalopram, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, auf die tDCS-induzierte Neuroplastizität. Citalopram verstärkte die Wirkung der anodalen Stimulation in Stärke und Dauer und kehrte die ansonsten durch kathodale Stimulation induzierte Inhibition in eine Exzitabilitätssteigerung um (Nitsche et al, 2009b).

### 1.2.3 Sicherheitskriterien und Nebenwirkungen

Eine Stromstärke von bis zu 2 mA bei einer Dauer von ca. 20 Minuten betrachtet man heute im Allgemeinen als sicher (Utz et al, 2010).

Die tDCS ist eine relativ nebenwirkungsarme schmerzlose Möglichkeit zur Stimulation des Gehirns. Häufig genannte Nebenwirkungen sind ein leichtes Jucken oder Kribbeln unter den Elektroden, optische Wahrnehmung eines kurzen Lichtblitzes (Nitsche et al, 2003c), insbesondere beim schnellen An- oder Abschalten der Stromquelle, sowie leichte Kopfschmerzen (Dell'Osso et al, 2011; Fregni et al, 2006b). Diese unerwünschten Wirkungen treten auch in den sog. Ramp-up und Ramp-down Phasen bei Shamstimulation auf, was die tDCS zu einer guten Methode für placebo-kontrollierte Studien macht (Gandiga et al, 2006). Diese Nebenwirkungen der tDCS sind insgesamt abhängig von der Elektrodenposition sowie der Polarität und Intensität des Stromes. Durch die Auswertung von Fragebögen, in denen die Studienteilnehmer das Auftreten und die Stärke unerwünschter Wirkungen der tDCS festhalten sollten, konnten Poreisz et al. feststellen, dass die tDCS nebenwirkungsarm ist, wenn sie nach aktuellen Sicherheitskriterien durchgeführt wird. Keiner der Teilnehmer ließ die Stimulation vorzeitig beenden oder benötigte medizinische Betreuung während oder nach der Stimulation. Die Stimulationen fanden bei gesunden Kontrollen, Migräne-, Schlaganfall- und Tinnitus-Patienten über dem Motorcortex und anderen Arealen (occipital, temporal, parietal) statt (Poreisz et al, 2007). Auch die Stimulation des DLPFC wurde von den Studienteilnehmern gut toleriert und es kam zu keinen Stimulationsabbrüchen oder Schmerzereignissen (Fregni et al, 2005b).

In der älteren Literatur zu präfrontaler Stimulation wird über das Auftreten von Unbehaglichkeit oder Schwindel sowie gelegentlichen Hautläsionen berichtet (George & Aston-Jones, 2010). Hierzu gibt es inzwischen auch neuere Berichte. So beobachteten Palm et al. Hautläsionen supraorbital unter der Kathode, die nach täglich

wiederholter Stimulation mit 2 mA über 20 Minuten auftraten (Palm *et al*, 2008). Die Schwammelektroden waren bei dieser Studie in Leitungswasser getränkt, da hierdurch weniger Kribbeln und Juckreiz unter den Elektroden entsteht (Dundas *et al*, 2007). Auch bei Frank *et al* zeigten sich bei wiederholten Stimulationen unter der Verwendung von Leitungswasser Hautläsionen, jedoch unter der Anode (Frank *et al*, 2010). Eventuell hatte die Verwendung von Leitungswasser anstatt Kochsalzlösung zu einer höheren Impedanz geführt und dadurch thermische Nebenwirkungen verursacht (Palm *et al*, 2008), oder es könnte zu einer Akkumulation diverser Substanzen des Leitungswassers und daraus folgend zu einer toxischen Reaktion mit der Haut gekommen sein (Frank *et al*, 2010). Weitere Studien zur Ursachenklärung sind diesbezüglich in Arbeit.

Iyer *et al*. überprüften die Sicherheit der tDCS mittels EEG und kognitiven Tests. Hierbei konnten keine negativen Effekte festgestellt werden (Iyer *et al*, 2005). Die Arbeitsgruppe um Nitsche führte weitere Studien bezüglich der Sicherheit der tDCS durch (Nitsche *et al*, 2003c). Eine Überhitzung der Haut unter den Elektroden konnte durch entsprechende Temperaturmessungen ausgeschlossen werden (Nitsche & Paulus, 2000). Um eine neuronale Schädigung durch die tDCS auszuschließen, wurde die Konzentration der neuronenspezifischen Enolase (NSE), einem sensitiven Marker für neuronale Schädigung (Steinhoff *et al*, 1999), jeweils vor der Stimulation, direkt danach und erneut nach einer Stunde im Serum der Studienteilnehmer bestimmt. Es zeigten sich keine signifikanten Konzentrationsänderungen (Nitsche & Paulus, 2001). Auch in der MRT-Untersuchung konnten nach tDCS-Stimulation mit 1 mA keine Anzeichen für Ödeme, Durchblutungsstörungen oder andere strukturelle Veränderungen im Gehirn gefunden werden (Nitsche *et al*, 2004c). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die verwendeten Stimulationsprotokolle als sicher erachtet, auch wenn hierbei höhere Stromdichten verwendet wurden als von Agnew und McCreery vorgeschlagen (Agnew & McCreery, 1987). Diese hatten aufgrund von Tierversuchen, während derer es bei direkter Stromapplikation auf den Cortex zu Läsionen gekommen war, niedrigere Grenzwerte für die Stromdichte (Yuen *et al*, 1981), vorgeschlagen. Da die Überlegungen von Agnew und McCreery von kurzzeitig appliziertem Wechselstrom und nicht von einer Langzeit-Gleichstrom-Stimulation ausgingen, ist ein direkter Vergleich nicht möglich (Priori, 2003). Neuere Tierexperimente konnten zeigen, dass es bei transkranieller Stimulation ab einer Stromdichte von  $142,9 \text{ A/m}^2$  über einen Zeitraum von mehr als zehn Minuten im Gehirn zu Läsionen kam. Die Größenzunahme dieser Läsion war bis zu einer Stromdichte von  $285,7 \text{ A/m}^2$  linear. Zu Läsionen kam es

erst ab einer Ladungsdichte von  $52400 \text{ C/m}^2$ . Die momentan beim Menschen verwendete Ladungsdichte ist um ein Hundertfaches geringer ( $171\text{-}480 \text{ C/m}^2$ ) (Liebetanz *et al*, 2009).

Elektrodenpositionen, die zu einer Stimulation des Hirnstammes oder des Herzens führen könnten, sind gefährlich und sollten vermieden werden. In der Literatur ist ein Fall beschrieben, bei dem es nach Hirnstammstimulation zu gestörter Atmung, Sprachverlust und psychotischen Symptomen kam (Lippold & Redfearn, 1964). Ein Einfluss des Stroms auf das Reizleitungssystem des Herzens kann bei entsprechender Elektrodenposition nicht ausgeschlossen werden (Nitsche *et al*, 2003c).

Stimulationen, die lang anhaltende Veränderung der Exzitabilität mit sich bringen, sollten ebenfalls vorsichtig genutzt werden, da sie auch Dysfunktionen zur Folge haben können. Insbesondere ist aus verschiedenen Tiermodellen bekannt, dass täglich wiederholte Stimulation zu wochen- bis monatelang anhaltenden Veränderungen führen (Weiss *et al*, 1998).

Insgesamt ist die tDCS eine sichere Methode, wenn die bekannten Standards und Ausschlusskriterien eingehalten werden. So sollten Menschen, die sich kürzlich einem intrakraniellen neurochirurgischen Eingriff unterzogen haben oder Metallimplantate besitzen, aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen werden. Weitere Ausschlusskriterien sind eine empfindliche Haut sowie Anzeichen für Epilepsie (Utz *et al*, 2010).

### 1.2.4 Klinische Studien

Die tDCS hat sich bisher noch nicht als therapeutisches Instrument durchgesetzt. Es gibt jedoch einige klinische Ansätze, welche in Studien untersucht werden.

Hummel *et al*. konnten 2005 bei Patienten mit Armparesen nach ischämischem Infarkt durch eine einmalige anodale Stimulation über der betroffenen Hemisphäre eine Verbesserung der Handfunktion auch über die Stimulation hinaus induzieren (Hummel *et al*, 2005). Auch eine kathodale Stimulation der nicht betroffenen Hemisphäre führte zu einer verbesserten motorischen Aktivität (Fregni *et al*, 2005a). 2007 führten Hesse *et al*. eine Studie mit wiederholten anodalen Stimulationen bei gleichzeitig durchgeführtem Armtraining bei Patienten mit kortikalen und subkortikalen Läsionen nach ischämischem Insult durch. Hier zeigte sich eine signifikante Besserung bei Patienten mit subkortikalen Läsionen. Zusätzlich konnte bei fünf Patienten, bei denen

eine Aphasie bestand, eine signifikante Besserung der Symptomatik festgestellt werden (Hesse *et al*, 2007). Diese Ergebnisse veranlassten Baker *et al.* die Effekte der tDCS auf die Aphasie genauer zu untersuchen. Er zeigte nach wiederholter Anwendung von anodaler tDCS eine signifikante Besserung der Symptomatik, welche auch über eine Woche erhalten blieb (Baker *et al*, 2010). Jedoch konnten die bisherigen Ergebnisse bei einer großen randomisierten doppelblinden Studie nur zum Teil bestätigt werden. Hesse *et al.* führten eine anodale Stimulation über der betroffenen und eine kathodale Stimulation über der nicht betroffenen Hemisphäre im Vergleich zu einer Sham-Stimulation durch. Die Patienten wurden über sechs Wochen, fünfmal die Woche stimuliert und erhielten zeitgleich ein bilaterales Armtraining. Es konnten bezüglich des Outcomes keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Aber auch in dieser Studie zeigte sich insgesamt ein besseres Ergebnis bei Patienten mit subcortikalen Läsionen (Hesse *et al*, 2011).

Patienten mit chronischen therapierefraktären Schmerzen sind eine weitere Patientengruppe, die theoretisch von tDCS profitieren könnte. So konnte bereits gezeigt werden, dass eine anodale tDCS über fünf Tage am Motorcortex bei Patienten mit zentralen Schmerzen aufgrund von traumatischen Rückenmarksverletzungen zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik, im Vergleich zu Sham-Stimulation führt. Hierbei zeigte sich, dass die Patienten umso besser auf die tDCS ansprachen, je kürzer die Symptomatik bisher bestand. Patienten mit paroxysmalen Schmerzen hatten ein besseres Outcome als Patienten mit kontinuierlichen Schmerzen. Außerdem zeigte sich ein besseres Ansprechen auf tDCS bei Patienten mit Schmerzen der unteren Thorakal- und Lendenregion sowie der unteren Extremitäten als bei Schmerzen der oberen Thorakalregion oder der oberen Extremitäten bei zervikalen Läsionen (Fregni *et al*, 2006a). Antal *et al.* konnten ebenfalls eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik anhand der visuellen Analogskala bei therapieresistenten chronischen Schmerzpatienten feststellen. Dieser Effekt hielt drei bis vier Wochen nach Stimulation an (Antal *et al*, 2010). Auch zur Schmerzreduktion nach chirurgischen oder diagnostischen Interventionen gibt es vielversprechende Ergebnisse (Rosen *et al*, 2009). So konnte in einer randomisierten, sham-kontrollierten Studie ein niedrigerer postinterventioneller Analgetikabedarf nach kathodaler Stimulation festgestellt werden (Borckardt *et al*, 2011).

2000 konnten Kwiatek *et al.* spezifische Veränderungen der Hirnaktivität bei Fibromyalgie-Patienten feststellen (Kwiatek *et al*, 2000). Seitdem wurden verschiedene

Studien zu Schmerzreduktion mittels tDCS bei Fibromyalgie-Patienten durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass über fünf Tage wiederholte, anodale Stimulation über dem motorischen und dem präfrontalen Cortex zu einer verringerten Schmerzsymptomatik führt. Der Effekt ließ zwar mit der Zeit nach, war aber bis zu drei Wochen nachweisbar. Patienten, die über dem Motorcortex stimuliert wurden, hatten zudem einen positiven Effekt auf die Lebensqualität. Das Outcome war bei Patienten mit wenigen Tender Points und einem niedrigen BMI besser (Fregni *et al*, 2006e). Bei über zehn Tage angewandter anodaler tDCS über dem motorischen und lateralen präfrontalen Cortex zeigte sich ebenfalls eine Besserung der Schmerzsymptomatik und der Lebensqualität. Lediglich bei Patienten mit Stimulation über dem Motorcortex hielten die Effekte auch noch bis zu 60 Tagen nach Stimulation an (Valle *et al*, 2009). Der therapeutische Effekt der tDCS bei Fibromyalgie wird möglicherweise u.a. durch eine Modulation des Schlafes hervorgerufen. Nach tDCS-Stimulation konnte eine signifikant bessere Schlafqualität mit weniger Aufwachreaktionen gezeigt werden (Roizenblatt *et al*, 2007). Es ist von Bedeutung, dass die Stimulation nicht mit extracephalen Referenzelektroden durchgeführt wird, da es hierbei zu einem Wirkverlust der Stimulation kommen kann (Mendonca *et al*, 2011). Die tDCS ist nur ein möglicher Therapieansatz im Rahmen einer multimodalen Behandlung, da sie auf andere Komponenten der Erkrankung, wie z. B. die Stimmung und die Müdigkeit, keinen Einfluss zeigte (Riberto *et al*, 2011).

Migräne ist eine weit verbreitete Erkrankung in der Bevölkerung. Die pharmakologische Prophylaxe mit Betablockern oder Antikonvulsiva ist relativ erfolgreich, ist jedoch durch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch begrenzt. Pathophysiologisch geht man von einer Exzitabilitätsveränderung im Gehirn aus. Chadaide *et al*. konnten 2007 anhand von durch transkranieller Magnetstimulation (TMS) ausgelösten Phosphenen eine niedrigere Phosphenschwelle nach anodaler Stimulation des okzipitalen Cortex, insbesondere bei Patienten mit Migräne mit Aura, feststellen. Dies unterstützt die Annahme einer reduzierten Inhibition im Cortex bei Migräne (Chadaide *et al*, 2007). In einer sham-kontrollierten Studie zeigte sich bei Migränepatienten nach sechs Wochen mit jeweils drei kathodalen Stimulationen zwar keine Reduktion der Anzahl der Migräneattacken, jedoch eine signifikante Reduktion der Dauer und der Stärke. Auch hier sind weitere klinische Studien von Nöten, um Therapiemöglichkeiten mit tDCS zu untersuchen (Antal *et al*, 2011).

Auch eine Modulation der Aktivität des auditorischen Cortex durch tDCS ist möglich (Zaehle *et al*, 2011). So konnte eine einmalige, bilaterale Stimulation des DLPFC (Kathode links, Anode rechts), die Stärke und die Tinnitus-assoziierte Belastung signifikant verringern (Vanneste & De Ridder, 2011). Auch die Stimulation des temporoparietalen Cortex verringerte bei anodaler Stimulation die Intensität des Tinnitus. In dieser Studie ergaben sich auch Anhaltspunkte für längerfristige Effekte. Allerdings wurde auch in einigen Fällen, insbesondere bei kathodaler Stimulation, von einer Verschlechterung der Symptomatik berichtet (Garin *et al*, 2011). Um die Wirkung von wiederholter Stimulation auf Tinnitus zu untersuchen, führten Frank *et al*. eine Studie mit bifrontaler Stimulation des DLPFC, Kathode links, Anode rechts, durch. Die Stimulationen wurden für sechs Wochen jeweils zweimal pro Woche für 30 Minuten bei einer Intensität von 1 mA durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine Besserung hinsichtlich der Stärke des Tinnitus und der dadurch entstandenen Beschwerden. Bei Frauen zeigte sich tendenziell ein besseres Ergebnis als bei Männern (Frank *et al*, 2011).

M. Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung, welche unter anderem mit einem kognitiven Defizit und verminderter motorischer Funktion einhergeht. Die tDCS bietet hier die Möglichkeit einer nicht-invasiven Stimulation, die eventuell weniger on-off-Phänomene hervorrufen könnte als die zur Zeit etablierte Pharmakotherapie (Fregni *et al*, 2006d). Die kognitiven Einschränkungen bei Parkinson ähneln denen, die nach Frontallappenverletzungen beobachtet werden konnten, und betreffen vor allem ausführende Funktionen wie das Planungs- und Arbeitsgedächtnis (Lees & Smith, 1983; Taylor *et al*, 1986) Bei Gesunden konnte bereits eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses durch tDCS Stimulation festgestellt werden (Fregni *et al*, 2005b). Auch bei Parkinsonpatienten konnte durch anodale Stimulation über dem linken DLPFC eine Verbesserung gezeigt werden. Die Ergebnisse waren spezifisch für den Stimulationsort und die Intensität (2 mA). Bei allen anderen Stimulationen (Motorcortex, geringere Intensität) kam es nicht zu signifikanten Ergebnissen (Boggio *et al*, 2006). Auch die Verbesserung der motorischen Funktion durch anodale Stimulation des Motorcortex konnte gezeigt werden (Fregni *et al*, 2006d). Eine doppelblinde, randomisierte, sham-kontrollierte Studie mit wiederholter tDCS (acht Stimulationen in zweieinhalb Wochen) über dem Motor- und Präfrontalen Cortex (jeweils viermal) mit Referenzelektrode am Mastoid zeigte eine Verbesserung des Ganges und der Bradykinese für mehr als drei Monate (Benninger *et al*, 2010). Diese Studien zeigen

deutlich, dass die tDCS einen therapeutischen Effekt auf die Parkinson-Symptomatik hat, aber auch hier müssen die Effekte noch weiter untersucht werden.

Bei Patienten mit M. Alzheimer wurden ebenfalls Studien mit tDCS durchgeführt. Da bei M. Alzheimer eine Hypoaktivität im Temporallappen nachgewiesen wurde (Rémy *et al*, 2005), wurde anodal und kathodal stimuliert. Ferrucci *et al*. verwendeten hierzu eine bilaterale temporoparietale Stimulation mit zwei Stimulatoren und extracephalen Referenzelektroden auf der Schulter. Die Gedächtnisleistung wurde anhand des Word Recognition Test geprüft und zeigte nach anodaler Stimulation eine signifikante Besserung. Tatsächlich war das erzielte Ergebnis vergleichbar mit der Verbesserung nach Langzeiteinnahme von Cholinesterase-Inhibitoren (Crowell *et al*, 2006). Allerdings ermöglicht diese Studie keine Aussage darüber, wie lange der Effekt anhielt oder zur tatsächlichen Besserung der Lebensqualität (Ferrucci *et al*, 2008). Für die Verbesserung der Wiedererkennungsleistung war der Stimulationsort nicht spezifisch. So konnten Boggio *et al*. eine Verbesserung durch anodale tDCS feststellen, jedoch gab es keinen Unterschied zwischen Stimulation über dem präfrontalen oder temporalen Cortex (Boggio *et al*, 2009a).

Ein pathophysiologischer Befund bei Epilepsien ist eine erhöhte cortikale Exzitabilität. Patienten mit erhöhter Exzitabilität haben eine Neigung zu epileptischen Anfällen, bei denen es zu einer hochfrequenten synchronen Depolarisation in neuronalen Netzwerken kommt. Eine Reduktion der neuronalen Exzitabilität ist deshalb ein Ziel der pharmakologischen Therapie. Die Hirnstimulation ist zur Zeit Gegenstand der Forschung und wird als alternative oder zusätzliche Therapiemöglichkeit untersucht (Nitsche & Paulus, 2009). Im Tierexperiment konnte durch schwache Stimulation die epileptogene Aktivität im Gehirn unterdrückt werden (Lian *et al*, 2003). Bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie wurde eine sham-kontrollierte, doppelblinde Studie mit kathodaler Stimulation des Epilepsieherdes durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl epileptischer Entladungen, die durch eine tDCS induzierte Hyperpolarisation des Ruhemembranpotentials vermittelt sein könnte. Bis einen Monat nach Stimulation zeigte sich ein Trend zur Reduktion der Anfälle im Vergleich zu Sham-Stimulation. Da eine anodale Stimulation eine Zunahme cortikaler Exzitabilität bewirken würde, muss die Referenzelektrode entfernt vom epileptogenen Fokus angebracht werden, um keinen Anfall auszulösen. Die antikonvulsive Wirkung ist im Tierexperiment reversibel und reproduzierbar (Liebetanz *et al*, 2006). Dies stärkt die Vermutung, dass kathodale tDCS eine relativ nebenwirkungsarme (Nitsche &

Paulus, 2009) Therapieoption bei medikamentenrefraktärer fokaler Epilepsie sein könnte.

Des Weiteren gibt es vielversprechende Ansätze der Anwendung der tDCS bei Suchtkranken. Es konnte eine Reduktion des Cravings bei Alkohol- (Boggio *et al.*, 2008b) und Nikotinsucht (Boggio *et al.*, 2009b, Fregni *et al.*, 2008) nachgewiesen werden. Auch hier sind weitere Studien zur Überprüfung der klinischen Anwendbarkeit im Gange.

### 1.2.5 tDCS und Depression

Bereits in den sechziger Jahren wurden Versuche unternommen, den Effekt einer Gleichstromstimulation auf Stimmung und Depression zu untersuchen (Nitsche *et al.*, 2009a). Allerdings sahen die damaligen Versuchsprotokolle im Vergleich zu den heutigen anders aus. Beispielsweise wurde die Referenzelektrode zum Teil am Knie befestigt (Lippold & Redfearn, 1964) und bis zu acht Stunden am Stück für mehrere Tage stimuliert (Costain *et al.*, 1964; Redfearn *et al.*, 1964). Bei diesen Studien konnte ein Einfluss der tDCS auf die Stimmung und die Aufmerksamkeit bei Gesunden (Lippold & Redfearn, 1964), und eine objektive, aber nicht subjektive Besserung depressiver Symptomatik beobachtet werden (Costain *et al.*, 1964; Redfearn *et al.*, 1964). Diese Ergebnisse zeigten sich auch in weiteren Pilotstudien (Baker, 1970; Carney *et al.*, 1970), wurden jedoch nicht in einer kontrollierten Studie bestätigt. (Arfaei *et al.*, 1970). Mitunter aufgrund dieser gemischten Resultate wurde die tDCS im Allgemeinen und insbesondere als Therapieverfahren bei Depression nicht weiter verfolgt (Nitsche *et al.*, 2009a). Im Jahr 2000 erfolgte eine Neubewertung der tDCS durch die Göttinger Arbeitsgruppe um Nitsche (Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Durch methodische Verbesserungen konnte die Fähigkeit der tDCS, Neuroplastizität zu modulieren, auch neurophysiologisch nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Entwicklungen rückte die tDCS als therapeutische Methode bei Depressionen erneut in den Fokus (Nitsche *et al.*, 2009a).

2006 konnte bei täglich angewandten Stimulationen (1 mA für 20 Minuten) über fünf Tage bei Patienten mit Depression eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses (Fregni *et al.*, 2006c) sowie eine signifikante Reduktion der Werte auf der Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) und dem Becks Depression Inventory (BDI) bei Verumstimulation im Vergleich zu Shamstimulation festgestellt werden (Fregni *et al.*, 2006b). Bereits nach einer Einzelsitzung mit anodaler tDCS über dem linken DLPFC

mit Referenzelektrode supraorbital zeigte sich eine Verbesserung der Leistungen in einem affektiven Go-NoGo-Test. Die Testaufgaben konnten zwar nicht schneller ausgeführt werden, jedoch wurden mehr richtige Antworten gegeben. Die Ergebnisse waren abhängig vom Stimulationsort. So zeigte sich bei okzipitaler Stimulation keine Besserung (Boggio *et al*, 2007a).

Ferrucci *et al.* verwendeten ein anderes Stimulationsprotokoll bei therapieresistenten depressiven Patienten. Sie führten eine bilaterale Stimulation (Anode rechts, Kathode links) mit 2 mA für 20 Minuten zweimal täglich für fünf Tage durch. Hier zeigten sich keine kognitiven Effekte, jedoch eine signifikante Besserung der Werte des HRSD und des BDI. Diese Besserung ließ sich auch noch vier Wochen nach der Behandlung feststellen (Ferrucci *et al*, 2009). Auch Boggio *et al.* konnten einen Effekt der tDCS nachweisen. Nach zehntägiger anodaler Stimulation über dem DLPFC zeigte sich noch nach 30 Tagen eine signifikante Besserung des HRSD-Scores. In dieser Studie kam es bei einigen Patienten sogar zur Remission (Boggio *et al*, 2008a). Auch Loo *et al.* konnten nach zehntägiger Stimulation mit niedrigerer Intensität (1 mA) eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik zeigen. Nach fünftägiger Stimulation war jedoch noch kein signifikanter Unterschied zwischen der aktiven Stimulation und der Sham-Stimulation festzustellen gewesen (Loo *et al*, 2010). Des Weiteren konnten Loo *et al.* in einer doppelblinden Studie mit insgesamt 15 Stimulationen in 3 Wochen mit 2 mA über dem linken präfrontalen Cortex eine signifikant höhere Verbesserung der Stimmung depressiver Patienten bei Verumstimulation im Vergleich zu Sham-Stimulation aufzeigen (Loo *et al*, 2012).

Auch für Patienten mit bipolarer affektiver Störung wurde die Wirkung der tDCS untersucht. Es zeigte sich auch hier nach fünftägiger bilateraler Stimulation über dem DLPFC (Anode links, Kathode rechts), jeweils zweimal pro Tag, 2 mA über 20 Minuten, eine Besserung der depressiven Symptome. Diese konnte auch noch bei den Nachuntersuchungen nach einer Woche, beziehungsweise einem Monat, festgestellt werden. Viele der Patienten erhielten während der Studie Antidepressiva und Moodstabilizer.

Im Gegensatz zum Fallbeispiel von Palm *et al.*, bei dem eine Patientin mit therapieresistenter Depression durch tDCS keine wesentliche Besserung zeigte (Palm *et al*, 2009), konnten Dell'Osso *et al.* in einer nicht-placebokontrollierten Studie bei therapieresistenten Patienten mit einer uni- oder bipolaren depressiven Störung durch eine bifrontale Stimulation des DLPFC zweimal täglich, über fünf Tage, mit einer

Intensität von 2 mA über 20 Minuten, eine signifikante Besserung der HRSD-Werte und der melancholischen Symptome feststellen. 60,9 Prozent der teilnehmenden Patienten hatten eine Verbesserung direkt nach Behandlungsende und immer noch 56,5 Prozent nach einer Woche.

Rigonatti et al. konnten 2008 zeigen, dass die wiederholte Anwendung anodaler tDCS über dem DLPFC nach zehn Tagen den gleichen Effekt hatte wie die Einnahme von Fluoxetin nach sechs Wochen (Rigonatti *et al*, 2008). Diese Ergebnisse sind vielversprechend. Durch eine schnellere Wirkung der tDCS könnte theoretisch Zeit überbrückt werden bis antidepressive Medikamente wirken (Nitsche *et al*, 2009a). Allerdings bleibt auch weiterhin noch zu erforschen, welche Stimulationsart, Häufigkeit und Intensität den besten therapeutischen Effekt hat.

## 1.3 Ziel der Arbeit

Ziel der Pilotstudie ist es, erstmals die tDCS induzierte Neuroplastizität bei depressiven Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv zu untersuchen. Im Einzelnen soll im Rahmen der Studie folgende Hypothese geprüft werden:

1. Patienten mit depressiven Störungen zeigen eine reduzierte durch tDCS vermittelte Neuroplastizität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.
2. Der Unterschied zwischen depressiven Patienten und Gesunden bildet sich unter Pharmakotherapie wieder zurück und die Patientengruppe nähert sich dem gesunden Kontrollkollektiv an.
3. Die Veränderung der tDCS-induzierten Neuroplastizität bei Depressiven steht mit anderen Faktoren in Zusammenhang (u.a. Medikation, Demografie)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive klinisch-experimentelle Studie, in der pathologische Veränderungen der neuronalen Exzitabilität im motorischen Cortex bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht werden sollen.

Es handelt sich um eine vierwöchige Studie mit zwei Untersuchungszeitpunkten in der Patientengruppe: Die Ausgangsuntersuchung zum Zeitpunkt 0 und eine Nachuntersuchung nach vier Wochen. Die Kontrollgruppe wurde nur zu einem Zeitpunkt gemessen.

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Ludwig- Maximilians-Universität entsprechend der Richtlinien der Helsinki-Deklaration von 1989 genehmigt. Alle Patienten und Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung über die Studie ihr schriftliches Einverständnis. Die Aufklärung umfasste Rahmen und Ziel der Studie, Durchführung, Risiken, Freiwilligkeit, Widerrufsrecht und Versicherungsschutz.

### 2.2 Studienteilnehmer

#### 2.2.1 Patientenkollektiv

Es wurden 15 unbehandelte einwilligungsfähige Patienten in die Studie aufgenommen. Hiervon hatten sechs die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung (fünfmal F33.2, einmal F33.1), fünf eine depressive Episode (viermal F30.2, einmal F32.6) und weitere drei eine bipolar affektive Störung (zweimal F31.3, einmal F31.4) nach ICD 10 erhalten. Ein weiterer Patient erhielt im Verlauf der stationären Behandlung die Diagnose einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung vom impulsiven Typus (F60.30) und musste aufgrund dessen von der Studie ausgeschlossen werden.

Tabelle 2.1 Übersicht des Patientenkollektivs

Pat.	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Messung(en)	ICD10 Diagnose	Neben-diagnosen
1	W	25	rechts	2	F32.2	
2	W	33	rechts	2	F32.2	
3	M	51	rechts	2	F33.2	F45.0
4	M	57	rechts	2	F33.2	
5	M	21	rechts	2	F33.2	
6	W	26	links	1	F32.6	
7	W	66	rechts	1	F33.11	
8	M	28	rechts	2	F31.3	
9	W	53	rechts	2	F33.2	
10	M	23	rechts	2	F31.3	
11	M	37	rechts	1	F32.2	
12	M	40	rechts	1	F33.2	F34.1
13	W	40	rechts	2	F32.2	
14	M	24	rechts	2	F60.30	
15	W	46	rechts	2	F31.4	

Von den übrigen 14 Patienten (sieben Frauen, sieben Männer) waren dreizehn Rechtshänder und ein Linkshänder. Es nahmen nur zehn Personen an beiden Untersuchungen teil. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten lag bei  $39 \pm 14$  und zwischen 21 und 66 Jahren (s. Tabelle 3.1). Die Altersverteilung entsprach nach Testung mit dem Kolmogorov-Smirnov Test einer Normalverteilung.

Die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studie mindestens drei Wochen weder Antidepressiva noch Neuroleptika zu sich genommen.

Entsprechend den Sicherheitskriterien zur Anwendung der TMS von Rossi (Rossi *et al*, 2009; Wassermann, 1998), galten folgende Ausschlusskriterien:

- Geschäftsunfähigkeit / Patient in Betreuung
- Schwangerschaft
- Schwere andere psychiatrische Erkrankung (außer: affektive Störungen)
- Suizidgefahr
- Zum Zeitpunkt der Studie Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabusus
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Demenzleiden
- Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte
- Hinweis auf Schädigung der Basalganglien oder des Hirnstamms
- Schwere neurologische Erkrankung (wie Polyneuropathien, Parkinson-Syndrom, Epilepsie, systemische neurologische Erkrankungen, Schlaganfall in der Anamnese, wiederholte zerebrale Ischämien mit einer stufenweisen Verschlechterung, erhöhter Hirndruck, Normalhydrozephalus)
- Schwere internistische Erkrankung (wie schwere Herzerkrankungen, Herzschrittmacher, respiratorische Insuffizienz)
- Implantierte Pumpsysteme (wie Baclofen oder Insulin)
- Ferromagnetische Metallteile in der Nähe des Stimulationsortes
- Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte
- Schwere aktive Infektionskrankheit

### 2.2.1 Kontrollkollektiv

Als Kontrolle wurden sieben Frauen und sieben Männer untersucht. Sie entsprachen in Alter und Geschlecht dem Patientenkollektiv ( $\pm$  zwei Jahre). Das Durchschnittsalter der Kontrolle lag bei  $39 \pm 14$  Jahren. Unter den Probanden befanden sich zwölf Rechts- und zwei Linkshänder.

Als Ausschlusskriterium für die gesunde Kontrolle galten die gleichen Bedingungen wie für das Patientenkollektiv.

Tabelle 2.2 Übersicht des Kontrollkollektivs

Proband	Geschlecht	Raucher	Alter	Händigkeit
1	W	0	25	links
2	M	0	42	rechts
3	W	1	33	rechts
4	M	1	30	rechts
5	M	1	23	rechts
6	M	0	24	links
7	W	0	26	rechts
8	M	0	39	rechts
9	M	0	51	rechts
10	W	0	45	rechts
11	W	0	51	rechts
12	M	0	58	rechts
13	W	0	42	rechts
14	W	0	68	rechts

## 2.3 Geräte und Software

Für die Gleichstromstimulation wurde ein Eldith DC-Stimulator<sup>1</sup> der Firma neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland verwendet. Dabei handelt es sich um eine mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle mit einer maximalen Stromstärke von 5 mA. Der Stimulator ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt, das in verschiedenen internationalen Arbeitsgruppen verwendet wird.

Die motorisch evozierten Potentiale (MEP) wurden durch einen Magnetstimulator vom Typ MagPro X100 der Firma Medtronic, Farum, Dänemark ausgelöst.

Die Applikation der Magnetimpulse auf den Kopf erfolgte mittels einer achtförmigen Spule (Butterfly Coil) des Typs MCF-B65 und, in zwei Fällen, mit einer Standardspule des Typs MC-B70. Die Spulen wurden ebenfalls von Medtronic, Farum, Dänemark hergestellt.

Zur Synchronisierung, Verstärkung und Verarbeitung der erzeugten Impulse wurden des Weiteren der Ausgabesequenzler CED micro 1401 und der Vorverstärker CED 1902 verwendet. Die Geräte werden beide bei Cambridge Electronic Design Limited (CED), Cambridge, UK hergestellt. Die motorisch evozierten Potentiale (MEP) wurden

<sup>1</sup> Model-Nummer 0008, Serien-Nummer 0044

mittels Elektromyogramm aufgezeichnet. Hierzu diente der, mit dem CED 1902 verbundene (s. Abbildung 2.1) Elektrodenadapterkasten des Typs CED 1902-11/4, ebenfalls produziert von Cambridge Electronic Design Limited (CED), Cambridge, UK. Abgeleitet wurden die elektromyographischen Daten mittels Gelelektroden<sup>2</sup>.

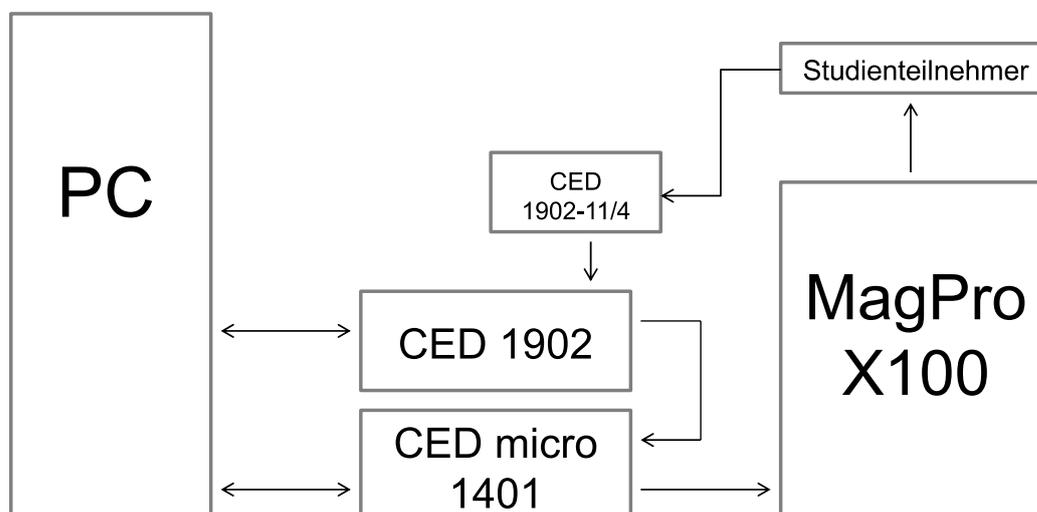


Abbildung 2.1 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

Zur Generierung der Impulse sowie zur Erfassung und Aufzeichnung der MEP wurde Signal 4.05 für Windows verwendet. Die Software wird ebenfalls von Cambridge Electronics Design Limited (CED), Cambridge, UK, hergestellt. Die Einstellungen der Software sorgten dafür, dass alle vier Sekunden ein Magnetimpuls generiert, gemessen und aufgezeichnet wurde (s. Abbildung 2.2). Um Störsignale in Form von elektrischem Rauschen zu minimieren, wurden High- und Low-pass-Filter verwendet (s. Abbildung 2.3)

Die Auswertung der MEP erfolgte mit der Software Nucursor 2004 (Sobell Research Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College of London, UK).

<sup>2</sup> 15x20mm, Spes medica S.r.l., Battipaglia, Italien

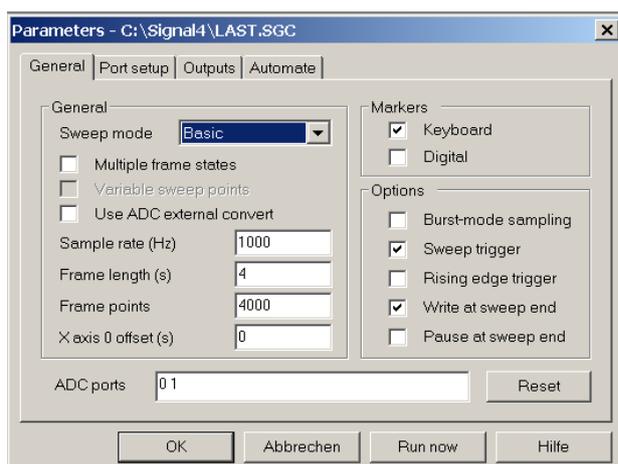


Abbildung 2.2 Basiseinstellungen der Signal Software

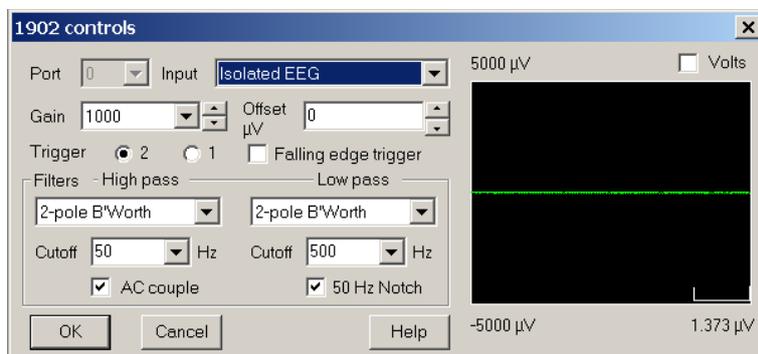


Abbildung 2.3 Einstellung der High- und Low-pass-Filter

## 2.4 Untersuchungen

Die Patienten nahmen zur Untersuchung in einem bequemen Sessel Platz. Ihre Arme und der Kopf wurden passiv gestützt, ihre Füße stellten sie auf den sich am Boden vor ihnen befindlichen Geräteturm<sup>3</sup>. Hierdurch wurden Störsignale in Form von elektrischem Rauschen verringert, die trotz Filtereinstellung der Software noch zu beobachten waren. Die Beine wurden mit Pflasterklebeband am Knie locker fixiert, um eine Anspannung der Beinmuskulatur zu verhindern. Der rechte Arm der Patienten wurde auf einer gepolsterten Armlehne abgelegt und die Gelelektroden an der Hand befestigt. Eine über dem Musculus interosseus dorsalis I und eine Referenzelektrode

<sup>3</sup>CED micro 1401, CED 1902 (Cambridge Electronic Design Limited (CED), Cambridge, UK)

über dem Interphalangealgelenk des Digitus II. Eine Erdungselektrode wurde um das Handgelenk gewickelt.

Vor der Suche nach dem Stimulationspunkt bekam jeder Patient eine Kappe<sup>4</sup> aufgesetzt, auf der wichtige Orientierungs- und Markierungslinien eingezeichnet wurden. Durch das Abmessen des Kopfes und die eingezeichneten Markierungen konnte der korrekte Sitz der Kappe jederzeit kontrolliert und die Kappe wenn nötig repositioniert werden. Danach erfolgte die TMS-Stimulation. Hierzu wurde alle vier Sekunden ein Impuls ausgelöst.

Als Stimulationspunkt wurde der Punkt über dem linken Motorcortex ausgewählt, bei dem MEP Amplituden des Musculus interosseus dorsales I von durchschnittlich 1 mV (s. Abbildung 2.4) gemessen werden konnten. Die TMS-Spule wurde dazu tangential zum Kopf und in einem 45° Winkel zur Mittellinie gehalten. Die Intensität der Magnetstimulation wurde individuell bestimmt und für die gesamte Messung beibehalten. Nach Auffinden des Stimulationspunkts wurde dieser auf der Kopfkappe markiert. Für die zweite Messung wurde die Kappe mit eingezeichnetem Stimulationspunkt erneut verwendet.



**Abbildung 2.4 Ansicht eines MEPs im Fenster der Signal Software**

Nach Auffinden des Stimulationspunkts wurde eine Ausgangswert-Messung durchgeführt. Hierzu wurden 15-20 Werte aufgenommen.

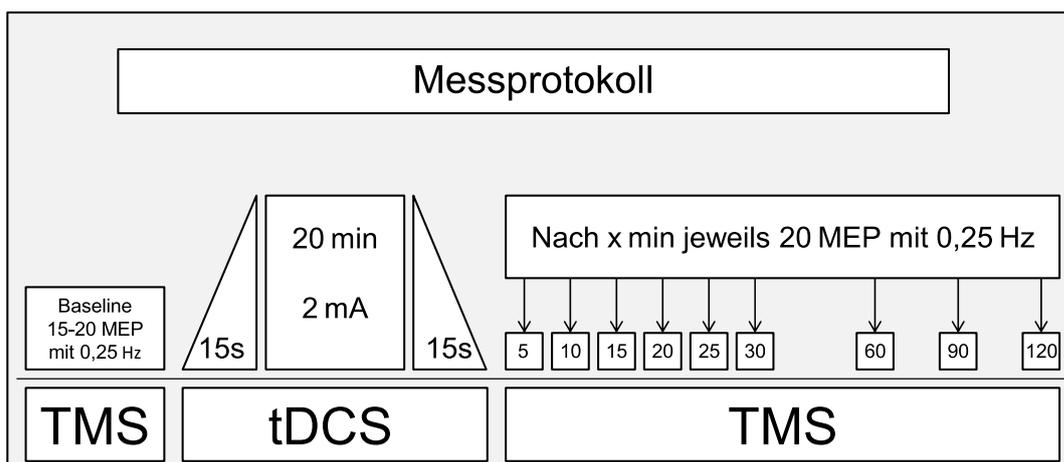
<sup>4</sup> Textil Badekappe Artikel 7711, BECO Beermann GmbH & Co KG, Bad Salzufen, Germany

Nach Aufnahme des Ausgangswertes folgte die tDCS-Stimulation. Die Stimulation wurde den Studienteilnehmern mittels Schwammelektroden<sup>5</sup> appliziert. Diese waren jeweils 7x5 cm=35 cm<sup>2</sup> groß und wurden mit isotonischer Kochsalzlösung getränkt, um die Gefahr von Hautläsionen zu minimieren (Palm *et al*, 2008). Die Kathode wurde rechts supraorbital, die Anode links auf dem Stimulationspunkt mit Gummibändern befestigt. Zwischen den Elektroden wurde ein Mindestabstand von 6 cm eingehalten, um ein Abfließen des Stroms über die Haut zu verhindern. Die Stimulation wurde über 20 Minuten bei 2 mA durchgeführt. Zu Beginn und zum Ende gab es eine 15-sekündige Ramp-Up bzw. Ramp-Down Phase, d. h. die Stromstärke wurde über 15 Sekunden von 0 auf 2 mA gesteigert und am Ende der Stimulation über 15 Sekunden von 2 auf 0 mA herunter geregelt.

Nach Beendigung der Stimulation bekamen die Patienten ihre Kappe wieder angepasst und wurden erneut richtig positioniert, um die nachfolgenden Messungen durchführen zu können. Es wurde die folgenden 30 Minuten alle fünf Minuten und danach jeweils nach 60, 90 und 120 Minuten gemessen. Eine Messung betrug erneut 20 MEP (s. Abbildung 2.5). In den Pausen zwischen den Messungen nach 60, 90 und 120 Minuten hatten die Patienten Zeit, die unten beschriebenen Fragebögen auszufüllen, sich zurück auf Station zu begeben, zu essen und zu trinken oder zu rauchen. Sie wurden jedoch immer gebeten keine koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen und pünktlich wieder zu erscheinen, so dass eine kurze Ruhephase vor der Messung gewährleistet war.

---

<sup>5</sup> neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland



**Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des Messprotokolls**

Die Messung wurde nach vier Wochen unter der individuell vom behandelnden Arzt angesetzten medikamentösen Therapie wiederholt.

Einen Überblick über den Studienablauf mit den durchgeführten Tests zu bestimmten Zeitpunkten gibt Tabelle 2.3.

**Tabelle 2.3: Studienablauf**

	Messpunkt x+0	Woche x+1	Woche x+2	Woche x+3	Messpunkt x+4	Woche x+4
Aufklärung und Einwilligung	x				x	
Durchführung des Messprotokolls	x				x	
Reguläre Medikamentöse Behandlung		x	x	x	x	x
Edinburgh- Handedness-Test	x				x	
HRSD	x				x	
BDI	x				x	
CGI	x				x	
Comfort rating Questionnaire	x				x	

## 2.5 Rating Skalen

### 2.5.1 Clinical Global Impression (CGI)

Der CGI ist eine Fremdbeurteilungs-Skala, die aus drei Items besteht, dem Schweregrad der Krankheit (I), der Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (II) und dem Wirksamkeitsindex (III). Dieser wiederum ist geteilt in gewünschte und unerwünschte Arzneimittelwirkung (Guy, 1976).

Die Beurteilung bezieht sich bei Item 1 und 3 auf die Woche vor dem Zeitpunkt der Untersuchung, bei Item 2 auf die Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung seit Therapiebeginn. Das erste Rating sollte vor Behandlung erhoben werden, eine Aussage zu Zustandsänderung und Wirksamkeitsindex ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich (Möller, 2000). Jedes Item wird selbstständig ausgewertet, somit entfällt ein Summenscore.

Der CGI wurde in unserer Studie zum Zeitpunkt der Untersuchungen vom jeweiligen behandelnden Arzt oder durch erfahrene Rater im Rahmen anderer Studien erhoben.

### 2.5.2 Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD)

Bei der Hamilton Rating Scale of Depression handelt es sich wohl um die weltweit am häufigsten eingesetzte Fremdbeurteilungsskala. Sie wurde 1960 von Hamilton (Hamilton, 1960) veröffentlicht. Seitdem wurde die ursprüngliche Skala, bestehend aus 17 Symptomen, im Laufe der Jahre erweitert (21 bzw. 24 Items). Heute stehen alle drei Versionen zur Verfügung.

Ursprünglich hatte Hamilton das gemeinsame Rating von zwei Beobachtern empfohlen, heute beruht die Beurteilung jedoch häufig auf einem Rater. Bei der Auswertung zweier unterschiedlicher Rater wurden die Werte addiert. Um einen Vergleich zu den doppelt beurteilten Patienten zu ermöglichen, mussten die Urteilswerte eines einzelnen Raters mit dem Faktor 2 multipliziert werden (Hamilton, 1967).

Die Items bestehen aus drei- bis fünfstufigen Categorieskalen und enthalten verbale Beschreibungen. Einige Punkte sollen die Stärke der Symptomatik erfassen (Stimmung, Suizidalität, Schlafstörungen), andere (z. B. Tagesschwankungen) zielen

darauf ab, den Depressionstypus zu bestimmen. Zur Beurteilung können alle vorhandenen Informationen, also auch die durch Verwandte, Bekannte oder Pflegepersonal hervorgebrachten, mit einbezogen werden. Die Beurteilung sollte im Rahmen eines Interviews, ca. 30 Minuten, und nicht durch direkte Abfragen der Items erfolgen. Ebenso sollte vermieden werden, ältere Ratings in die Beurteilung mit einfließen zu lassen.

Der Hamilton wird häufig zur Verlaufskontrolle unter Therapie eingesetzt und hat einen Bezugsrahmen von einer Woche.

In unserer Studie wurde die deutsche Version der HRSD mit 21 Items verwendet. Die Patienten wurden von ihrem behandelnden Arzt oder im Rahmen von weiteren Studien durch einen erfahrenen Rater beurteilt. Da die Patienten immer nur einfach beurteilt wurden, entfiel die Multiplikation des Ergebnisses mit dem Faktor 2. Die Maximalscore betrug somit 56.

Ein Summenscore von 0-10 spricht für eine ‚Minor Depression‘, von 10-25 für eine ‚Major Depression‘ und über 25 für eine ‚Severe Depression‘ (Möller, 2000).

### 2.5.3 Beck Depression Inventory (BDI)

Das Depressionsinventar von Beck (Beck, 1961) ist eine weltweit etablierte Selbstratingskala, die häufig eingesetzt wird, um das Depressionsmaß zu bestimmen (Steer *et al*, 1999). Die Erstausgabe wurde 1978 von Beck modifiziert. Die Ergebnisse der neuen Version mit denen der Ursprünglichen sind zu vergleichen (Beck & Steer, 1984). Der Fragebogen umfasst 21 Symptome. Diese Symptome werden durch jeweils vier Aussagen mit zunehmender Schwere genauer beschrieben. Die Patienten sollen die Antwort auswählen, die am besten zu ihrer heutigen Situation passt. Dies kann entweder durch Vorlesen der Antwortmöglichkeiten oder durch selbstständiges Lesen des Ratingbogens geschehen. Je nach Aussage erhält der Patient 0-3 Punkte, diese werden nach Abschluss des Ratings addiert. Die Summenwerte können zwischen 0-63 Punkten liegen (Griffin & Kogut, 1988; Kühner *et al*, 2007; Schaefer *et al*, 1985).

Wir verwendeten in unserer Studie die zweite deutsche überarbeitete Auflage (Hautzinger *et al*, 2006) und ließen die Patienten in den Pausen der Messungen den Bogen selbstständig lesen und ausfüllen.

### 2.5.4 Comfort Rating Questionnaire (CRQ)

Nach der Gleichstromstimulation füllten die Patienten das tDCS-Comfort-Rating-Questionnaire aus. Dieser ist eine modifizierte Form des Göttinger Fragebogens (Poreisz *et al*, 2007) und erfasst unangenehme Wahrnehmungen, wie z. B. Kribbeln und Brennen während der Stimulation.

### 2.5.5 Edingburgh- Handedness-Test

Der Edinburgh-Handedness-Test nach Oldfield (Oldfield, 1971) ist ein Fragebogen mit 14 Items zur Bestimmung der Ausprägung der Rechts- bzw. Linkshändigkeit.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die Berechnungen und Graphen wurden mit den Programmen PASW Statistics 18 und Excel 2007 bearbeitet.

Die MEP-Amplitudengröße wurde berechnet als Durchschnitts MEP-Amplitudengröße zunächst für jeden Studienteilnehmer individuell für jeden Zeitpunkt vor und nach Stimulation. Die Mittelwerte wurden mit dem vor der Stimulation gemessenen Ausgangsmittelwert normalisiert. Für die Berechnung der ANOVA erfolgte anschließend die interindividuelle Mittelwertbestimmung für die gesamte Gruppe. Für die Korrelationsrechnungen wurden die individuellen Werte der MEP-Amplituden der ersten sechs Messzeitpunkte gemittelt.

Da nicht alle Patienten an beiden Messungen teilnahmen, ergaben sich unterschiedlich große Kollektive bei der Bearbeitung der Ergebnisse. Es wurden beim Vergleich innerhalb der Patientengruppe nur die Daten der Patienten gegenübergestellt, die an beiden Messungen teilgenommen hatten. So konnte bei zehn Patienten die erste mit der zweiten Messung verglichen werden. Außerdem konnten 14 Patienten der ersten Messung und zehn Patienten der zweiten Messung mit ihrem entsprechenden Kontrollkollektiv verglichen werden. Die Korrelationen mit den demographischen Daten und den Daten zum klinischen Verlauf wurden jeweils mit den 14 Patienten der ersten Messung durchgeführt. Die klinischen Tests (CGI, BDI, HRDS) wurden jeweils für die einzelnen Messungen korreliert. Deshalb ergab sich hier eine Stichprobe von 24. Die

Änderung der Werte der klinischen Tests wurde nur mit den Patienten gemacht, die an beiden Messungen teilgenommen hatten (n=10).

Das Signifikanzniveau für die Fehlerwahrscheinlichkeit alpha wurde für Signifikanztests grundsätzlich auf  $\alpha=0.05$  festgelegt. Bei  $P < 0.1$  liegt ein statistischer Trend vor.

Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet.

Zur Prüfung der Hypothese der reduzierten tDCS vermittelten Neuroplastizität bei depressiven Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Kontrollpersonen wurde als parametrisches Verfahren die repeated measure ANOVA (RM-ANOVA) durchgeführt. Zudem wurde sie bei dem Vergleich der depressiven Patienten vor und nach Medikation sowie zum Vergleich klinischer und demographischer Merkmale verwendet.

Zum Vergleich der Mittelwertsunterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben angewendet. Die Varianzgleichheit beziehungsweise –ungleichheit wurde durch den Levene-Test überprüft. Hier wurde ebenfalls ein Signifikanzniveau von  $P < 0.05$  festgelegt.

Intervallskalierte Merkmale wurden hinsichtlich der linearen statistischen Beziehung untereinander mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten berechnet. Bei ordinalskalierten oder nicht normalverteilten Merkmalen wurde der Spearman'sche Korrelationskoeffizient verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische und demographische Daten

Das Kollektiv depressiver Patienten setzte sich zusammen aus acht Männern und sieben Frauen im Alter von 21 bis 68 Jahren. Unter den Patienten befanden sich 14 Rechts- und ein Linkshänder. Sechs der Patienten waren Raucher, neun Nichtraucher (s. Tabelle 3.1). Patient 14 (männlich, Rechtshänder, Nichtraucher) musste aufgrund der nach Beendigung der Messungen gestellten Diagnose einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung vom impulsiven Typ im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen werden. Er ist in den folgenden Beschreibungen und Tabellen mit aufgeführt und durch Kursivschrift gekennzeichnet. Bei der statistischen Auswertung wurden die Werte ausgeschlossen. Sofern nicht anders angegeben, erfolgen alle Angaben mit Standardabweichung.

**Tabelle 3.1** Charakterisierung des Patientenkollektivs

Patient	Geschlecht	Raucher	Alter	Händigkeit
1	W	0	25	rechts
2	W	0	33	rechts
3	M	0	51	rechts
4	M	1	57	rechts
5	M	1	21	rechts
6	W	0	26	links
7	W	1	66	rechts
8	M	1	28	rechts
9	W	0	53	rechts
10	M	1	23	rechts
11	M	1	37	rechts
12	M	0	40	rechts
13	W	0	40	rechts
14	<i>M</i>	<i>0</i>	<i>24</i>	<i>rechts</i>
15	W	0	46	rechts

Die Messungen wurden zu unterschiedlichen Tageszeiten durchgeführt. Die Werte für den Messzeitpunkt t5 wurden zwischen 10.16 Uhr und 19.50 Uhr erhoben. Die Patienten machten während der Messung Angaben über Müdigkeit auf einer Skala von eins bis zehn. Die Angaben erstreckten sich von eins bis acht bei der ersten Messung ( $\bar{X}$  4,6 $\pm$ 2,1) und zwei bis neun bei der zweiten Messung ( $\bar{X}$  4 $\pm$ 2,1). Dreizehn Patienten wurden zur Erzeugung der MEP mit der Spule MCF-B65 stimuliert, zwei mit der Standardspule MC-B70. Die Intensität der TMS- Stimulation variierte zwischen 44 und 100 Prozent ( $\bar{X}$  69 $\pm$ 17 Prozent) bei der ersten Messung und 45 und 92 Prozent ( $\bar{X}$  65 $\pm$ 16 Prozent) bei der zweiten Messung (s. Tabelle 3.2). Patienten, die nicht an der zweiten Messung teilnahmen, sind im jeweiligen Abschnitt mit nicht teilgenommen (n. t.) markiert.

Tabelle 3.2 Informationen zur Messung

Patient	Spulenintensität		Spule	Müdigkeit		Messung t5	
	U1	U2		U1	U2	U1	U2
1	51 %	53 %	MCF-B65	8	9	17.40 Uhr	18.01 Uhr
2	87 %	87 %	MCF-B65	3	2	12.00 Uhr	17.20 Uhr
3	44 %	46 %	MCF-B65	1	3	18.30 Uhr	18.45 Uhr
4	46 %	45 %	MC-B70	3	3	14.24 Uhr	15.35 Uhr
5	51 %	51 %	MCF-B65	4	2	18.20 Uhr	17.29 Uhr
6	76 %	n. t.	MCF-B65	2	n. t.	15.32 Uhr	n. t.
7	90 %	n. t.	MCF-B65	6	n. t.	17.11 Uhr	n. t.
8	58 %	67 %	MCF-B65	7	3	17.55 Uhr	11.55 Uhr
9	73 %	59 %	MC-B70	5	4,5	15.30 Uhr	19.32 Uhr
10	72 %	79 %	MCF-B65	4	3	15.12 Uhr	19.08 Uhr
11	79 %	n. t.	MCF-B65	7	n. t.	11.26 Uhr	n. t.
12	75 %	n. t.	MCF-B65	6,5	n. t.	19.31 Uhr	n. t.
13	100 %	92 %	MCF-B65	2	6	19.50 Uhr	10.31 Uhr
14	64 %	68 %	MCF-B65	6	5	10.16 Uhr	18.26 Uhr
15	70 %	67 %	MCF-B65	5	3	17.10 Uhr	14.00 Uhr

Bei fünf der 15 Patienten handelte es sich um die Erstmanifestation ihrer Erkrankung. Bei den anderen zehn Patienten handelte es sich um eine rezidivierende depressive Episode. Die Patienten wurden mit unterschiedlichen Schweregraden der Diagnosen einer rezidivierenden depressiven Störung, einer erstmaligen depressiven Episode und einer bipolar affektiven Störung, depressive Episode, aufgenommen. Die bipolaren Patienten hatten alle bereits mehrere depressive und hypomane Phasen durchlebt.

Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei  $32,8 \pm 13$  Jahren. Die aktuellen Episoden verliefen im Schnitt bereits seit  $4,7 \pm 4,1$  Monaten akut. Die stationäre Aufenthaltsdauer der Pateinten erstreckte sich von 13 bis 127 Tagen ( $\bar{\emptyset}$   $50,1 \pm 36,8$  Tage) (s. Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3 Krankheitsverlauf

Patient	Erst-manifestation	Phasen-hafter Verlauf	Alter bei Erkrankungsbeginn	ICD10 Diagnose	Neben-diagnosen	Dauer aktuelle Episode	Hospita-lisierungs-dauer
1	nein	ja	21	F32.2		ca. 9 Monate	79 d
2	ja		33	F32.2		ca. 4 Monate	79 d
3	nein	ja	45	F33.2	F45.0	ca. 3 Monate	65 d
4	nein	ja	55	F33.2		ca. 3 Wochen	13 d
5	ja		16	F33.2		ca. 5 Wochen	44 d
6	ja		26	F32.6		ca. 1 Jahr	18 d
7	nein	ja	55	F33.11		ca. 1 Monat	19 d
8	nein	ja	25	F31.3		ca. 2 Monate	13 d
9	nein	ja	41	F33.2		ca. 3 Monate	38 d
10	nein	ja	23	F31.3		ca. 6 Monate	37 d
11	ja		37	F32.2		2 Monate	33 d
12	nein	ja	23	F33.2	F34.1	ca. 2 Monate	127 d
13	ja		40	F32.2		ca. 2 Monate	17 d
14	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>19</i>	<i>F60.30</i>		<i>ca. 10 Monate</i>	<i>118 d</i>
15	nein	ja	22	F31.4		ca. 1 Jahr	51 d

Die klinischen Symptome, gemessen an einzelnen Items der HRSD, zeigten sich im Patientenkollektiv sehr heterogen. An der Studie nahmen keine akut suizidalen Patienten teil, jedoch zeigten sich bei sechs der 15 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung suizidale Aspekte in der HRSD. So zeigte sich bei zwei Patienten zu Studienbeginn ein Lebensüberdruß, bei zwei Patienten bestanden Gedanken an den eigenen Tod und weitere zwei hatten Suizidgedanken, konnten sich jedoch glaubhaft davon distanzieren. Diese Symptomatik verbesserte sich im Verlauf der stationären Behandlung bei fünf der oben genannten Patienten. So zeigten sich bei zwei der sechs Patienten keine suizidalen Symptome mehr. Zwei Patienten litten, einer davon unverändert zur Voruntersuchung, unter Lebensüberdruß und zwei weitere hatten Gedanken zum eigenen Tod. Paranoide Symptome wurden bei zwei Patienten bei der

ersten Messung und bei drei Patienten bei der zweiten Messung in Form von Misstrauen oder Beziehungsideen beobachtet. Acht von 15 Patienten waren bei Aufnahme in die Studie leicht bis stark erregt. Bei der zweiten Messung traf dies nur noch auf vier der elf Studienteilnehmer zu. Die Erregung zeigte sich durch Zappeligkeit, die Unfähigkeit still sitzen zu können und Nägelbeißen. Zum Zeitpunkt der ersten Messung zeigte sich nur bei drei Patienten kein Anzeichen von Libidoverlust. Vier der zwölf Betroffenen nahmen nicht an der zweiten Messung teil, bei weiteren fünf Patienten hielt der Libidoverlust auch noch zum Zeitpunkt der zweiten Messung an (s. Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4 Symptome

Patient	Suizidalität		psychotische Symptome		Libidoverlust		Erregtheit	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2
1	x	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	stark	gering	4/4	x
3	1/4	x	x	x	stark	stark	2/4	2/4
4	x	x	x	x	gering	x	2/4	x
5	2/4	1/4	1/3	x	gering	x	x	x
6	x	n. t.	x	n. t.	stark	n. t.	x	n. t.
7	x	n. t.	x	n. t.	gering	n. t.	1/4	n. t.
8	x	x	x	x	x	x	x	x
9	x	x	2/3	1/3	gering	x	4/4	2/4
10	2/4	x	x	1/3	stark	x	2/4	x
11	x	n. t.	x	n. t.	gering	n. t.	2/4	n. t.
12	x	n. t.	x	n. t.	stark	n. t.	x	n. t.
13	3/4	2/4	x	1/3	gering	gering	x	x
14	3/4	2/4	x	x	gering	gering	2/4	2/4
15	1/4	1/4	x	x	x	gering	1/4	1/4

Sechs der 15 Patienten nahmen vollkommen medikamentenfrei an der ersten Messung teil. Sieben Patienten erhielten bereits seit ein bis vier Tagen eine feste Medikation mit Lorazepam 0,5-2 mg sowie zur Nacht 7,5 mg Zopiclon. Ein Patient erhielt nur seine Medikation mit L-Thyroxin und 7,5 mg Zopiclon zur Nacht. Vier Patienten nahmen an einer weiteren Studie teil und erhielten ein bis zwei Tage vor der ersten Messung 1,5 mg Dexamethason. Eine Patientin hatte des Weiteren in der Woche vor der ersten Messung 0,25 mg Bromazepam eingenommen, der genaue Einnahmezeitpunkt ließ sich nicht eruieren. Eine weitere Studienteilnehmerin erhielt ASS 100 mg, Clopidogrel 75 mg und Omeprazol 40 mg (s. Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Medikamente vor der ersten Messung

Pat	1 Tag vor 1. Messung	Am Tag der 1. Messung	Prämedi- kation fest seit	sonstiges/Bedarf	am 1. Messtag vor Messung erhalten
1	x	x	x	x	x
2	Lorazepam 0,5 mg 0-1-1-1, Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	Lorazepam 0,5 mg 0-1-1-1, Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	2 Tage vor 1. Messung	Dexamethason 1,5 mg , 2 Tage vor 1. Messung, Zopiclon 7,5 mg 2 Tage vor 1. Messung	x
3	Lorazepam 0,5 mg 1-1-1, Zopiclon 3,75 mg 0-0-0-1, Losartan 50 mg 1-0-0-0	Lorazepam 0,5 mg 1-1-1, Zopiclon 3,75 mg 0-0-0-1, Losartan 50 mg 1-0-0-0	4 Tage vor 1. Messung	Dexamethason 1,5 mg 1 Tag vor 1. Messung	1 mg Lorazepam
4	Lorazepam 0,5 mg 1-1-0-1 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	Lorazepam 0,5 mg 1-1-0-1 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	1 Tag vor 1. Messung	Zopiclon 7,5 mg Bedarf 2 Tage vor 1. Messung	1 mg Lorazepam
5	Lorazepam 0,5 mg 1-1-1-0 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	Lorazepam 0,5 mg 1-1-1-0 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	2 Tage (seit abend) vor 1. Messung	Dexamethason 1,5 mg 1 Tag vor 1. Messung	1 mg Lorazepam
6	x	x	x	x	x
7	ASS 100 mg Clopidogrel 75 mg, Omeprazol 40 mg	ASS 100 mg Clopidogrel 75 mg, Omeprazol 40 mg	x	x	x
8	x	x	x	7,5 mg Zopiclon 3 Tage vor 1. Messung	x
9	Lorazepam 0,5 mg 0-0-1-0 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1 zusätzlich 1 mg Lorazepam Bedarf nachmittags	Lorazepam 0,5 mg 1-1-1-0 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	1 Tag vor 1. Messung	Lorazepam 1 mg und Zopiclon 7,5 mg 2 Tage vor 1. Messung, Lorazepam 1 mg 1 Tag vor 1. Messung	1 mg Lorazepam
10	x	x	x	x	x
11	Lorazepam 0,5 mg 0-0-0-1 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1, zusätzlich Lorazepam 1 mg und Zopiclon 7,5 mg Bedarf	Lorazepam 0,5 mg 1-2-1-3 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1 zusätzlich Lorazepam 1 mg Bedarf um 1.00 Uhr	2 Tage zur Nacht, Dosierung erhöht am Tag der 1. Messung	Lorazepam 1 mg 2 Tage vor 1. Messung, Lorazepam 1 mg, Zopiclon 7,5 mg 1 Tag vor 1. Messung, Lorazepam 1 mg Nachts vor 1. Messung	1,5 mg Lorazepam
12	L-Thyroxin 150 µg 1-0-0-0 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	L-Thyroxin 150 µg 1-0-0-0 Zopiclon 7,5 mg 0-0-0-1	1 Tag vor 1. Messung	Dexamethason 1,5 mg 1 Tag vor 1. Messung, Zopiclon 7,5 mg 2 Tage vor 1. Messung	x
13	1 mg Lorazepam exp Bedarf	Lorazepam 0,5 mg 1-1-2-0	ab Tag der 1. Messung aber noch Dosis- anpassung	¼ mg Bromazepam Einnahmezeitpunkt unbekannt	1 mg Lorazepam
14	Lorazepam 1 mg 1-1-1-1	Lorazepam 1 mg 1-1-1-1	3 Tage vor 1. Messung	Zopiclon 7,5 mg 2 Tage vor 1. Messung spät Abends	0,5 mg Lorazepam
15	x	x	x	x	x

Nach der ersten Messung wurden die Patienten ihren individuellen Bedürfnissen entsprechend anbehandelt. Im Folgenden sind nur die Therapieschemata für Patienten, die an beiden Messungen teilgenommen haben, aufgelistet (s Tabelle 3.6). Patienten, die die zweite Messung nicht wahrgenommen haben, sind mit „nicht verfolgt“ (n. v.) gekennzeichnet.

Bei sieben Patienten erfolgte die antidepressive Therapie zunächst mit Escitalopram. Bei vier Patienten wurde diese Medikation mit Quetiapin kombiniert. Des Weiteren wurden Mirtazapin, Lamotrigin, Lithium und Lithium retard verwendet. Bei keinem der Patienten bestand eine Therapieresistenz. Der Patient mit der Persönlichkeitsstörung (Nr.14) hatte mehrere Medikamentenumstellungen. Er erhielt während seines stationären Aufenthaltes, Lorazepam, Pregabalin, Diazepam, Quetiapin, Doxepin, Valproinsäure und Olanzapin, und wurde letztlich mit Escitalopram und Zopiclon entlassen. Acht der zehn Patienten, die an beiden Messungen teilgenommen haben, erhielten im stationären Verlauf zusätzlich weiterhin Lorazepam und Zopiclon. Ein Patient erhielt Agomelatin.

Tabelle 3.6 Medikamente im stationären Verlauf nach der ersten Messung

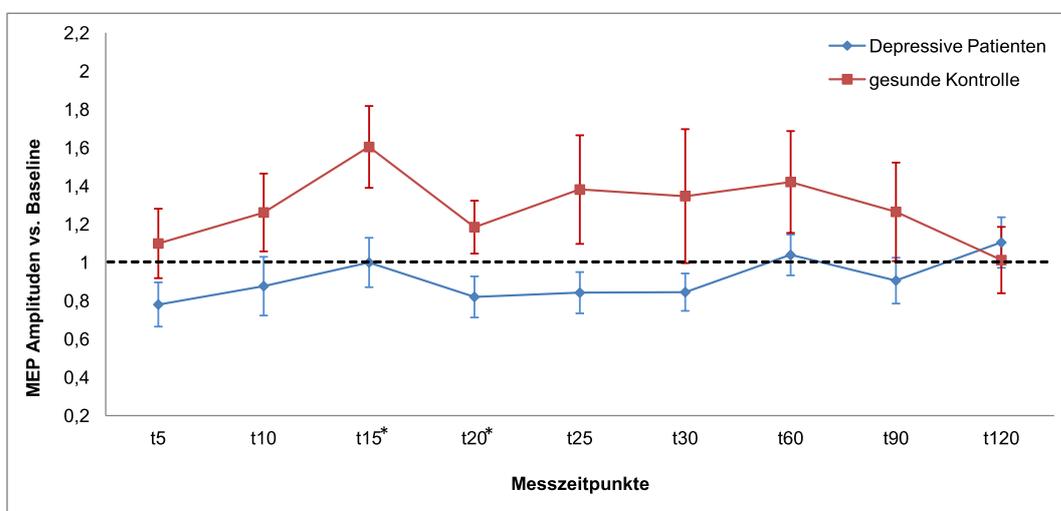
Patient	antidepressive Therapie	Medikamentenumstellung	weitere Medikation	Therapieresistenz
1	Escitalopram, Quetiapin	Quetiapin zusätzlich wg Schlafstörungen	Zopiclon, Lorazepam	nein
2	Escitalopram,		Lorazepam, Zopiclon	nein
3	Quetiapin, Escitalopram		Loarazepam	nein
4	Mirtazapin			nein
5	Escitalopram		Lorazepam, Zopiclon	nein
6	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
7	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
8	Lamotrigin			nein
9	Quetiapin, Escitalopram		Lorazepam, Zopiclon	nein
10	Lithium, Quetiapin		Lorazepam, L-Thyroxin	nein
11	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
12	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
13	Escitalopram,		Lorazepam, L-Thyroxin	nein
14	<i>Escitalopram, Olanzapin, Quetiapin, Valproat, Doxepin</i>	<i>mehrere, Entlassungsmedikation: Escitalopram und Zopiclon</i>	<i>Lorazepam, Pantoprazol, Pregabalin, Diazepam</i>	<i>nein</i>
15	Lithium ret.		Agomelatin	nein

## 3.2 Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv

*Vergleich der ersten Messung der depressiven Patienten mit dem gesunden Kontrollkollektiv*

Die erste Messung aller unbehandelten depressiven Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden (n=14), zeigte nach tDCS eine geringe Reduktion der MEP Amplituden mit einer maximalen Reduktion von 78 Prozent des Ausgangswertes zum Zeitpunkt t5. Bei der gesunden Kontrolle hingegen kam es zu einer Steigerung mit einem Maximum zum Zeitpunkt t15 von 160 Prozent des Ausgangswertes. Zum Zeitpunkt t120 zeigte sich wieder eine Annäherung in Richtung Ausgangswert.

Beim Vergleich zwischen der Exzitabilitätsänderung der ersten Messung der depressiven Patienten und dem entsprechenden Kontrollkollektiv zeigte sich jedoch rechnerisch lediglich ein statistischer Trend ( $df=1$ ,  $F=3.273$ ,  $P=0.082$ ). Da die Haupteffekte der tDCS innerhalb der ersten 30 Minuten nach Stimulation am ausgeprägtesten sind, wurde eine weitere zweiseitige ANOVA der beiden Gruppen mit den Messzeitpunkten  $t_5$  bis  $t_{30}$  durchgeführt. Auch hier zeigte sich erneut ein statistischer Trend ( $df=1$ ,  $F=4.175$ ,  $P=0.051$ ). Es konnten signifikante Unterschiede zu einzelnen Messzeitpunkten ( $t_{15}$ :  $df=26$ ,  $F=3.184$ ,  $P=0.023$ ,  $t_{20}$ :  $df=26$ ,  $F=0.323$ ,  $P=0.047$ ) durch einen explorativen t-Test bei unabhängigen Stichproben berechnet werden.



**Abbildung 3.1** Vergleich der ersten Messung der depressiven Patienten vor Behandlung ( $n=14$ ) mit dem gesunden Kontrollkollektiv mit SEM. Die mit \* gekennzeichneten Werte waren signifikant.

Der Vergleich der MEP Amplituden der ersten Messung der depressiven Patienten mit ihrem gesunden Kontrollkollektiv konnte lediglich einen statistischen Trend einer Exzitabilitätsreduktion der depressiven Patienten zeigen.

### Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten mit dem gesunden Kontrollkollektiv

In Abbildung 3.2 zeigt sich der Verlauf der MEP Amplituden des Patientenkollektivs zur zweiten Messung (n=10) im Vergleich mit dem entsprechenden Kontrollkollektiv. Es kam zu einem, ab dem Zeitpunkt t15 einsetzenden Anstieg, mit einem Maximum von 151 Prozent des Ausgangswertes zum Zeitpunkt t60. Ab 90 Minuten nach der Stimulation näherten sich die Messwerte dem Ausgangswert an. Die dazugehörige gesunde Kontrolle zeigte einen deutlicheren Anstieg der MEP Amplituden von bis zu 171 Prozent des Ausgangswertes 15 Minuten nach Stimulation.

Der Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten nach vier Wochen unter medikamentöser Behandlung und dem gesunden Kontrollkollektiv zeigte weder in der ANOVA noch während der einzelnen Messzeitpunkte im explorativen unabhängigen t-Test signifikante Unterschiede ( $df=1$ ,  $F=0.568$ ,  $P=0.461$ ). Bei der genaueren Untersuchung der ersten 30 Minuten nach Stimulation und der dafür durchgeführten zweiseitigen ANOVA konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis gefunden werden ( $df=1$ ,  $F=0.650$ ,  $P=0.431$ ).

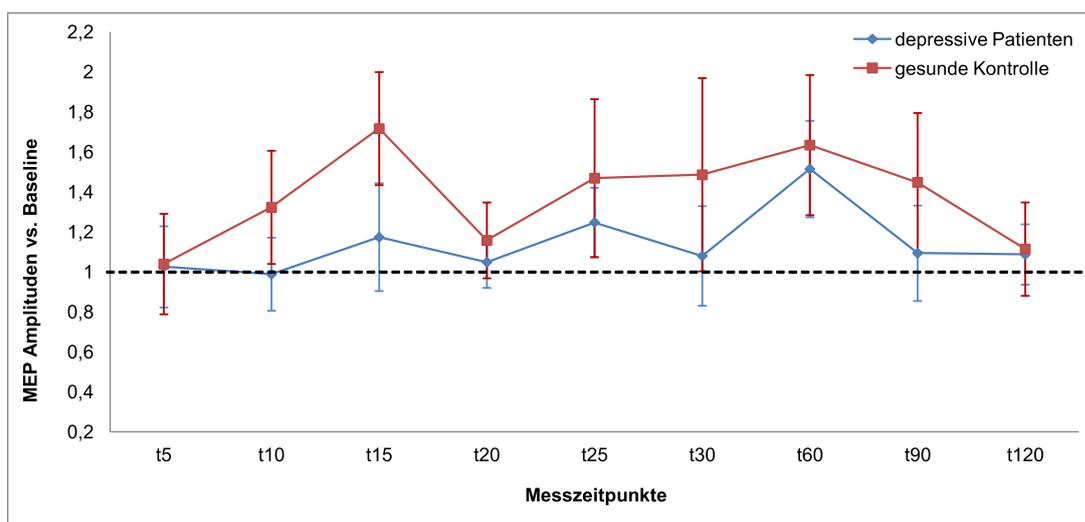


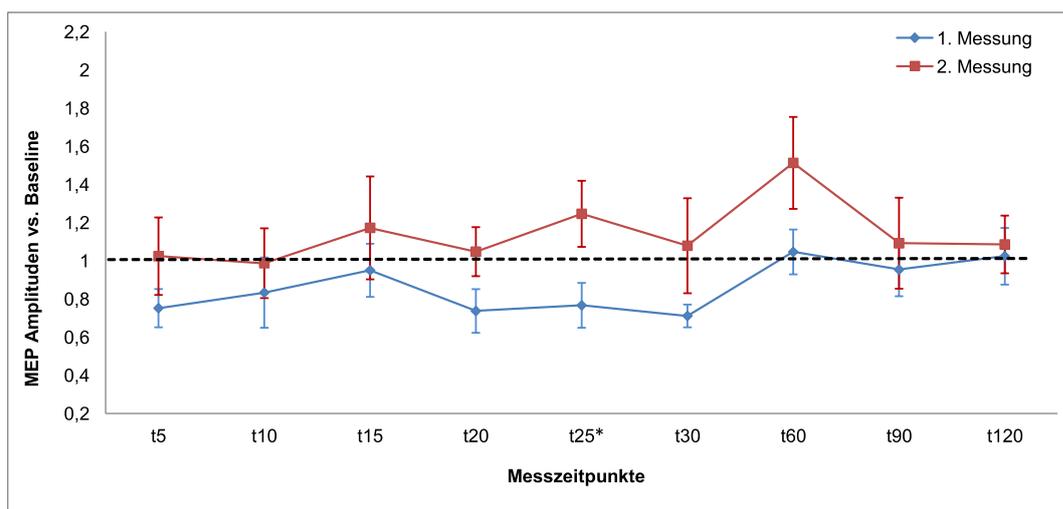
Abbildung 3.2 Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten nach vier Wochen Behandlung (n=10) mit dem gesunden Kontrollkollektiv mit SEM

Der Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten mit ihrem gesunden Kontrollkollektiv konnte insgesamt keinen Unterschied der Exzitabilitätsänderung der beiden Gruppen aufzeigen.

### **3.3 Patienten im Vergleich vor und nach medikamentöser Behandlung**

Die depressiven Patienten (n=10) zeigten in der ersten Messung bis zu 30 Minuten nach anodaler tDCS eine Reduktion der MEP Amplituden. Sie betragen minimal 71,1 Prozent des Ausgangswertes 30 Minuten nach Stimulation. In der Messung nach vier Wochen zeigte sich keine Reduktion der Amplituden mehr. Es zeigte sich ein Amplitudenanstieg bis 151 Prozent des Ausgangswertes zum Zeitpunkt t60. Ab 90 Minuten nach der Stimulation näherten sich die Messwerte dem Ausgangswert an.

Beim Vergleich der normalisierten Mittelwerte der Exzitabilitätsänderung nach tDCS bei unbehandelten depressiven Patienten und der vier Wochen später durchgeführten Messungen unter medikamentöser Therapie, konnte durch RM-ANOVA kein signifikanter Unterschied für den Faktor Behandlung (df=1, F=2.447, P=0.152), den Faktor Zeit (df=4.071, F=1.961, P=0.12) oder den Faktor Behandlung X Zeit (df=9, F=1.034, P=0.421) festgestellt werden. Bei genauer Untersuchung der ersten 30 Minuten nach Stimulation zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse für den Faktor Behandlung (df=1, F=2.582, P=0.143), den Faktor Zeit (df=2.286, F=1.085, P=0.364) und den Faktor Behandlung X Zeit (df=5, F=0.515, P=0.763). Ein signifikanter Unterschied (df=18, F=2.335, P=0.034) zeigte sich lediglich beim Messzeitpunkt t25 im explorativen unpaarigen t-Test.



**Abbildung 3.3** Vergleich der Mittelwerte der ersten Messung (vor Behandlung) und der zweiten Messung (nach vier Wochen Behandlung) der depressiven Patienten (n=10) mit SEM. Die mit \* gekennzeichneten Werte waren signifikant.

Beim Vergleich der ersten Messung vor medikamentöser Behandlung und der zweiten Messung nach vier Wochen medikamentöser Behandlung konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied der Exzitabilitätsänderung festgestellt werden.

### 3.4 Weitere Untersuchungen des Patientenkollektivs

Für die folgenden Rechnungen wurden die 14 in die Studie eingeschlossenen depressiven Patienten nach verschiedenen Kriterien eingeteilt. Für die verschiedenen Gruppen wurden jeweils eine RM-ANOVA für alle Werte der ersten Messung, eine RM-ANOVA für die ersten 30 Minuten nach Stimulation und anschließend ein explorativer t-Test durchgeführt.

#### 3.4.1 Geschlecht

Das Patientenkollektiv bestand aus sieben Frauen und sieben Männern (s. Tabelle 3.1). Eine signifikant unterschiedliche Exzitabilitätsänderung bezüglich Geschlecht konnte rechnerisch weder in der RM-ANOVA über den gesamten Messzeitraum

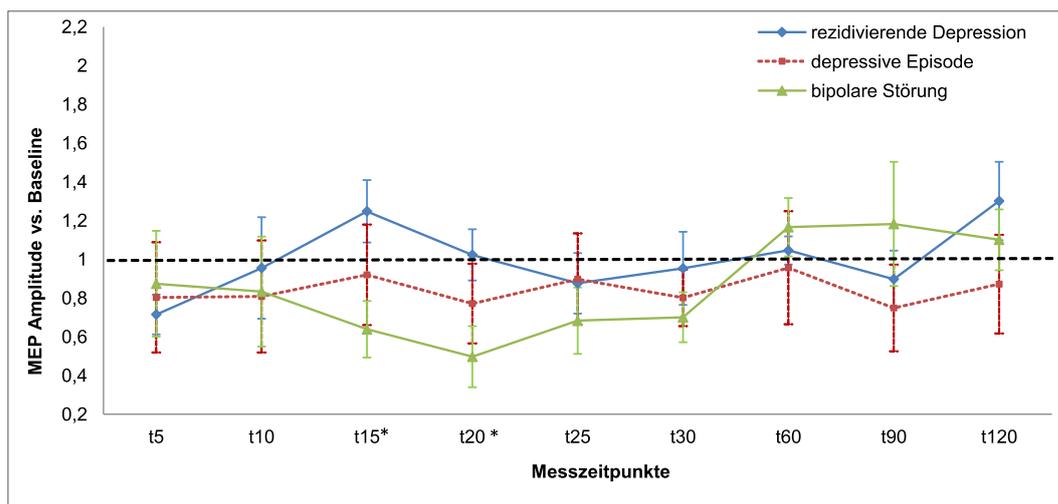
(df=1,  $F=2.248$ ,  $P=0.16$ ), noch in der RM-ANOVA über die ersten 30 Minuten (df= 1,  $F=2.006$ ,  $P=0.182$ ), noch im explorativen t-Test festgestellt werden.

### 3.4.2 Diagnose

Die Patienten wurden mit den drei Hauptdiagnosen F33 (rezidivierende depressive Störung, sechs Patienten), F32 (depressive Episode, fünf Patienten) und F31 (bipolare affektive Störung, depressive Episode, drei Patienten) in unterschiedlich starker Ausprägung stationär aufgenommen und in die Studie eingeschlossen (s. Tabelle 3.3).

Die Patienten mit einer bipolaren Störung zeigten direkt nach der Stimulation eher eine Reduktion der MEP Amplituden bis zu einem Minimum von 49,7 Prozent zum Zeitpunkt t20. Am Ende des Versuchs kamen sie jedoch mit einer leichten Verstärkung der Erregbarkeit heraus. So zeigten sich 120 Minuten nach Stimulation MEP Amplituden mit 110 Prozent des Ausgangswertes. Die Patienten mit der Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung zeigten insgesamt weniger Reaktion auf die tDCS. Lediglich zu den Zeitpunkten t15 und t120 zeigten sie eine Amplitudensteigerung von 124,8 bzw. 130 Prozent zum Ausgangswert. Bei Patienten mit einer depressiven Episode kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer Erhöhung der Amplituden über die Baseline. Die Amplituden schwankten zwischen einem Maximum von 95,6 und einem Minimum von 74,9 Prozent des Ausgangswertes.

Eine signifikante Unterscheidung der Messungen der drei Gruppen konnte durch RM-ANOVA nicht ermittelt werden (df=2,  $F=0.386$ ,  $P=0.689$ ). Auch bei der Berechnung der RM-ANOVA für die ersten 30 Minuten nach Stimulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied (df=2,  $F=0.591$ ,  $P=0.591$ ). Zu den Zeitpunkten t15 (df=7,  $F=0.518$ ,  $P=0.048$ ) und t20 (df=7,  $F=0.057$ ,  $P=0.047$ ) zeigte sich im explorativen unpaarigen t-Test ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Patienten mit rezidivierender depressiver und bipolar affektiver Störung.



**Abbildung 3.4** Vergleich der MEP Amplituden gruppiert nach Diagnose (rezidivierende Depression: n=6, depressive Episode: n=5, bipolare affektive Störung: n=3) mit SEM. Die mit \* gekennzeichneten Werte waren signifikant.

Beim Vergleich der ersten Messung unterteilt nach Diagnose konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtverlauf der MEP Amplituden festgestellt werden.

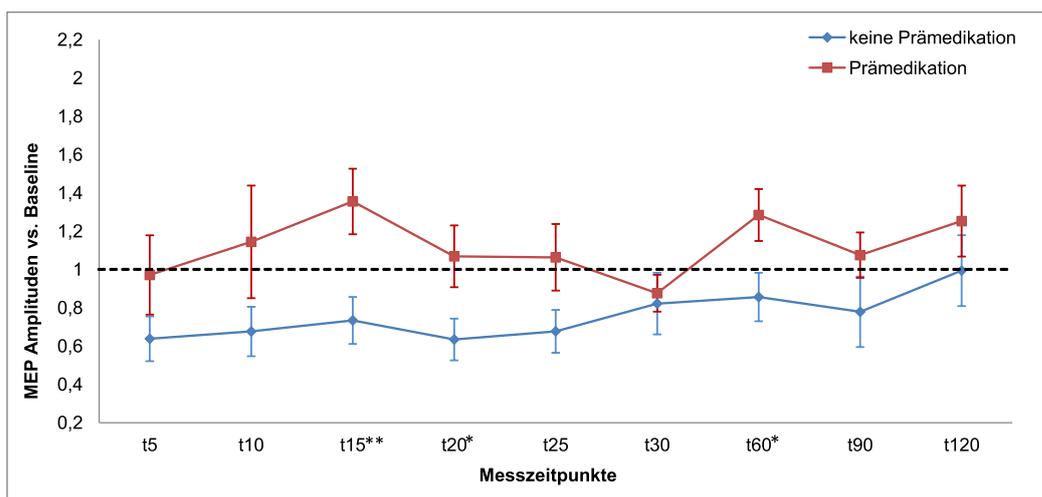
### 3.4.3 Prämedikation mit Lorazepam

*Vergleich der ersten Messung von Patienten mit Lorazepam-Medikation und Patienten ohne Lorazepam-Medikation*

Die depressiven Studienpatienten waren alle bezüglich Antidepressiva und Neuroleptika mindestens drei Wochen medikamentenfrei. In einigen Fällen jedoch war die Gabe von Lorazepam bereits vor der ersten Messung notwendig. Patienten ohne Prämedikation zeigten eine Reduktion der MEP Amplituden insbesondere in den ersten 30 Minuten nach Stimulation. Nach 120 Minuten glichen sich die Messwerte dem Ausgangswert wieder an. Die Patienten mit Lorazepam vor der Messung zeigten eine leichte Steigerung der Erregbarkeit zehn bzw. 15 Minuten nach Stimulation, sowie erneut zum Zeitpunkt t60, t90 und t120 (s. Abbildung 3.5).

Beim Vergleich der Messwerte der Patienten mit (n=6) und ohne (n=8) Prämedikation am Tag der ersten Messung (s. Tabelle 3.5) konnte durch RM-ANOVA ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $df=1$ ,  $F=6.734$ ,  $P=0.023$ ). Bei der genaueren Untersuchung der Reaktionen in der ersten halben Stunde nach Stimulation zeigte sich

ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ( $df=1$ ,  $F=5.964$ ,  $P=0.031$ ). Patienten, die am Tag der Messung kein Lorazepam eingenommen hatten, zeigten eine signifikante Exzitabilitätsabnahme im Vergleich zu Patienten, die eine Prämedikation erhalten hatten. Die Messzeitpunkte t20 und t60 zeigten auch im t-Test einen signifikanten, t15 sogar einen hochsignifikanten Unterschied (t15:  $df=12$ ,  $F=0.182$ ,  $P=0.010$ , t20:  $df=12$ ,  $F=0.968$ ,  $P=0.039$ , t60:  $df=12$ ,  $F=0.063$ ,  $P=0.041$ ).



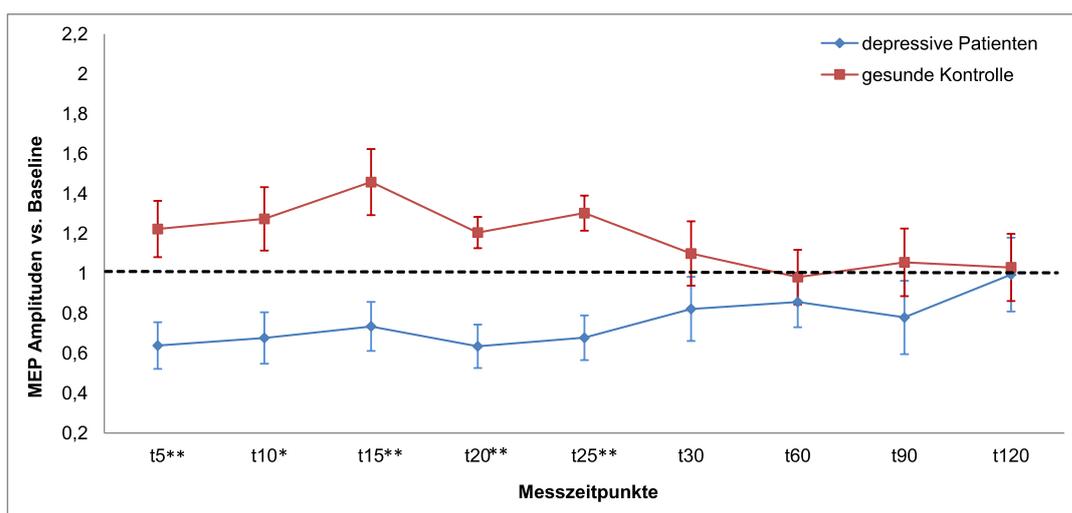
**Abbildung 3.5 Vergleich der Mittelwerte der ersten Messung getrennt nach „mit Prämedikation“ (n=6) und „ohne Prämedikation“ (n=8) mit Lorazepam mit SEM. Die mit \* gekennzeichneten Werte waren signifikant, mit \*\* hochsignifikant.**

Patienten ohne Lorazepam-Medikation vor der ersten Messung zeigten eine signifikante Exzitabilitätsabnahme im Vergleich zu Patienten ohne Lorazepam-Medikation.

*Vergleich der ersten Messung der Patienten ohne Lorazepam-Medikation und ihrem gesunden Kontrollkollektiv*

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse wurden weitere Rechnungen mit den depressiven Patienten aus der nicht prämedizierten Gruppe durchgeführt. Zunächst erfolgte ein Vergleich zwischen den acht depressiven Patienten, die am Tag der ersten Messung kein Lorazepam erhalten hatten, und ihrem gesunden Kontrollkollektiv. Hier zeigte sich eine hochsignifikante Exzitabilitätsabnahme bei den unmedizierten

Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrolle ( $df=1$ ,  $F=12.218$ ,  $P=0.004$ ). Diese zeigte sich insbesondere in der Zeit kurz nach der Stimulation und näherte sich nach 60 Minuten der Kontrollgruppe wieder an (s. Abbildung 3.6). Diese Entwicklung zeigte sich auch deutlich bei der Berechnung der RM-ANOVA für die ersten 30 Minuten nach Stimulation ( $df=1$ ,  $F=23.235$ ,  $P<0.001$ ). Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigte signifikante bis hochsignifikante Unterschiede für die Messzeitpunkte  $t_5$  ( $df=14$ ,  $F=0.895$ ,  $P=0.007$ ),  $t_{10}$  ( $df=14$ ,  $F=0.497$ ,  $P=0.011$ ),  $t_{15}$  ( $df=14$ ,  $F=1.704$ ,  $P=0.003$ ),  $t_{20}$  ( $df=14$ ,  $F=0.028$ ,  $P=0.001$ ) und  $t_{25}$  ( $df=14$ ,  $F=0.301$ ,  $P=0.001$ ).



**Abbildung 3.6 Vergleich der ersten Messung der depressiven Patienten ohne Prämedikation mit Lorazepam ( $n=8$ ) am Tag der Messung mit dem gesunden Kontrollkollektiv mit SEM. Die mit \* gekennzeichneten Werte waren signifikant, mit \*\* hochsignifikant.**

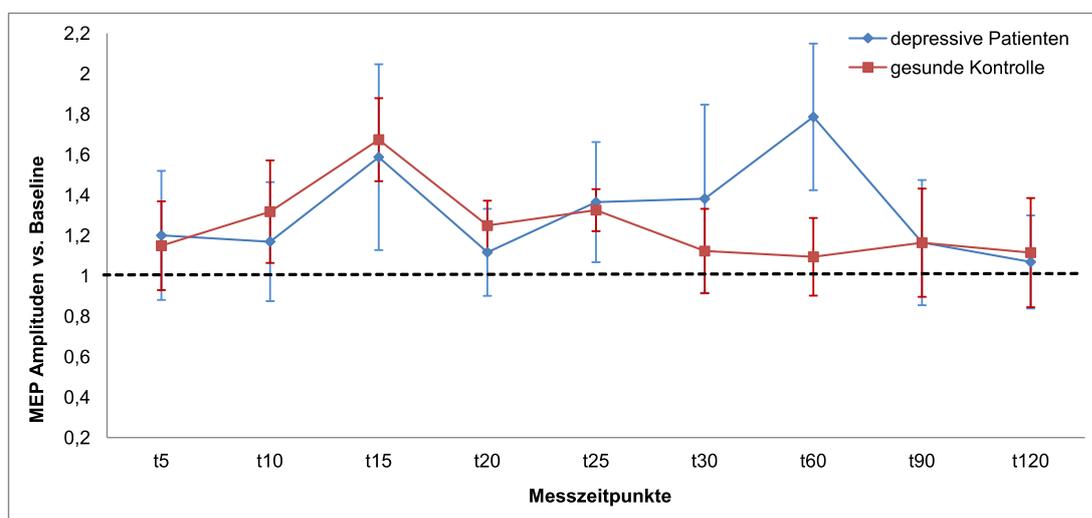
Der Vergleich der lorazepam-freien depressiven Patienten mit ihrem gesunden Kontrollkollektiv zeigte eine hochsignifikant stärkere Exzitabilitätsreduktion der unmedizierten depressiven Patienten.

*Vergleich der zweiten Messung der Patienten ohne Lorazepam-Medikation und ihrem gesunden Kontrollkollektiv*

Fünf der acht Patienten ohne Prämedikation mit Lorazepam am Tag der ersten Messung nahmen an der zweiten Messung teil und wurden mit ihrem gesunden Kontrollkollektiv verglichen. Bei beiden Gruppen stellte sich grafisch eine Steigerung

der Erregbarkeit dar. Bei den depressiven Patienten zeigte sich eine Steigerung der MEP Amplituden mit zwei Maxima. Zum einen 15 Minuten nach Stimulation mit einer Steigerung um 158,8 Prozent des Ausgangswertes und um 178,6 Prozent zum Zeitpunkt t60. Beim Kontrollkollektiv fehlt das zweite Maximum und es lässt sich lediglich eines zum Zeitpunkt t15 mit 167,4 Prozent des Baselinewertes feststellen. Nach 120 Minuten ist der Ausgangswert bei beiden Gruppen annäherungsweise wieder erreicht (s. Abbildung 3.7).

Beim Vergleich der lorazepam-freien Patienten mit ihrem entsprechenden Kontrollkollektiv konnten weder in der RM-ANOVA für den gesamten Messzeitraum ( $df=1$ ,  $F=0.046$ ,  $P=0.836$ ), noch in der RM-ANOVA für die Messzeitpunkte t5 bis t30 ( $df=1$ ,  $F=0.000$ ,  $P=0.994$ ), noch im explorativen unpaarigen t-Test signifikante Unterschiede gefunden werden.



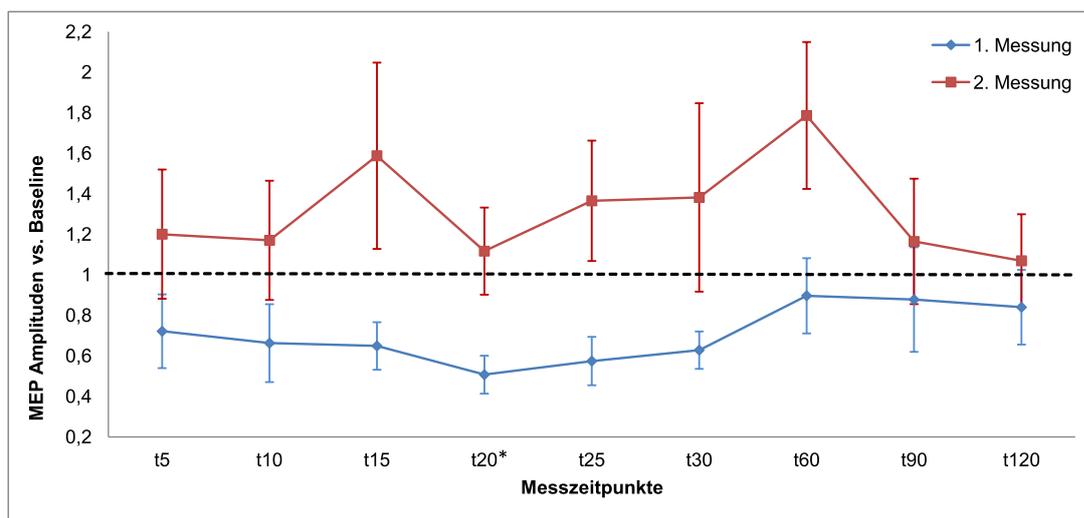
**Abbildung 3.7** Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten ohne Prämedikation mit Lorazepam gegen das gesunde Kontrollkollektiv (n=5) mit SEM.

Der Vergleich der zweiten Messung der initial lorazepam-freien depressiven Patienten und ihrem gesunden Kontrollkollektiv zeigte keinen signifikanten Unterschied der Exzitabilitätsänderung.

*Vergleich der ersten und der zweiten Messung der Patienten ohne Lorazepam-Medikation am Tag der ersten Messung*

Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der ersten und der zweiten Messung. Fünf der acht Patienten ohne Lorazepam am Tag der ersten Messung nahmen an der zweiten Messung teil. Deshalb ergab sich für die folgenden Rechnungen eine Stichprobe von  $n=5$ . Hierbei zeigte sich bereits grafisch (s. Abbildung 3.8) ein Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Messung. Die MEP Amplituden der Patienten der ersten Messung zeigten über den gesamten Zeitverlauf eine Reduktion mit einem Minimum von 50,7 Prozent des Ausgangswertes 20 Minuten nach Stimulation. Bei der zweiten Messung dieser Patienten zeigten sich wieder die oben beschriebenen zwei Maxima.

Diese Befunde stellten sich auch rechnerisch als Trend für den Faktor Behandlung dar ( $df=1$ ,  $F=7.289$ ,  $P=0.054$ ). Für den Faktor Zeit ( $df=2.835$ ,  $F=1.267$ ,  $P=0.331$ ) und den Faktor Behandlung X Zeit ( $df=2.370$ ,  $F=2.046$ ,  $P=0.180$ ) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis. Auch für die nähere Untersuchung der ersten sechs Messzeitpunkte zeigte sich für den Faktor Behandlung ein Trend ( $df=1$ ,  $F=7.398$ ,  $P=0.53$ ). Für den Faktor Zeit ( $df=1.939$ ,  $F=1.241$ ,  $P=0.339$ ) und den Faktor Behandlung X Zeit ( $df=1.865$ ,  $F=0.812$ ,  $P=0.471$ ) zeigte sich hier ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Im explorativen unpaarigen t-Test zeigt sich zum Zeitpunkt t20 ein signifikanter Unterschied ( $df=8$ ,  $F=1.712$ ,  $P=0.032$ ).



**Abbildung 3.8** Vergleich der ersten und zweiten Messung der depressiven Patienten ohne Prämedikation mit Lorazepam vor der ersten Messung (n=5) mit SEM. Die mit \* gekennzeichneten Werte waren signifikant.

Beim Vergleich der ersten und der zweiten Messung der initial lorazepam-freien depressiven Patienten zeigte sich ein statistischer Trend mit einem Anstieg der tDCS-induzierten Exzitabilitätsveränderung zum 2. Messzeitpunkt.

### 3.4.4 Erstmanifestation

Bei fünf der Patienten des Kollektivs handelte es sich bei der aktuellen Episode um die Erstmanifestation der Erkrankung. Bei den restlichen neun Patienten handelte es sich um eine erneute Episode bei einem phasenhaften Verlauf (s. Tabelle 3.3). Die statistische Auswertung der MEP Amplituden bezüglich dieser Merkmale mittels RM-ANOVA zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $df=1$ ,  $F=0.24$ ,  $P=0.633$ ). Auch bei der Auswertung der Messzeitpunkte t5 bis t30 ( $df=1$ ,  $F=0.361$ ,  $P=0.559$ ) sowie beim durchgeführten explorativen t-Test bei unabhängigen Stichproben für die einzelnen Messzeitpunkte konnte kein signifikantes Ergebnis gefunden werden.

### 3.4.5 Einfluss von Nikotin

Das Kollektiv depressiver Patienten teilte sich auf in sechs Raucher und acht Nichtraucher (s. Tabelle 3.1). Beim statistischen Vergleich der Messwerte der

ersten Messung zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeigte sich in der RM-ANOVA kein signifikanter Unterschied ( $df=1$ ,  $F=0.929$ ,  $P=0.354$ ). Auch bei der näheren Betrachtung der ersten halben Stunde nach Stimulation nach erneuter RM-ANOVA ( $df=1$ ,  $F=0.071$ ,  $P=0.794$ ) oder im explorativen unabhängigen t-Test konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

### 3.4.6 Händigkeit

Da bei unterschiedlicher Händigkeit unterschiedliche Hirnhemisphären dominant sein können, führten wir einen Vergleich der Messwerte der ersten Messung nach Händigkeit getrennt durch. Die Prüfung durch den Edinburgh-Handedness-Test ergab eine Stichprobe mit dreizehn Rechtshändern und einem Linkshänder (s. Tabelle 3.1). Die statistische Berechnung zeigte keinen signifikanten Unterschied der Exzitabilitätsänderung beim Vergleich der MEP Amplituden von Rechts- und Linkshändern (ANOVA:  $df=1$ ,  $F=1.169$ ,  $P=0.301$ ). Auch die rechnerische Überprüfung des Vergleichs der Messwerte zu den Zeitpunkten t5 bis t30 ( $df=1$ ,  $F=0.309$ ,  $P=0.589$ ) sowie der explorative t-Test zeigten kein signifikantes Ergebnis.

## 3.5 Korrelationsanalysen

### 3.5.1 Alter

Die in die Studie eingeschlossenen, depressiven Patienten waren im Schnitt  $39\pm 14$  Jahre alt (s. Tabelle 3.1). Nach Testung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Rechnerisch ergab sich mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten keine Korrelation zwischen Alter und den Mittelwerten der Messungen t5 bis t30 der ersten Messung (Korrelationskoeffizient= $0.115$ ,  $P=0.695$ ).

### 3.5.2 Alter bei Erstmanifestation

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs bei Erstmanifestation lag bei  $33\pm 13$  und zwischen 16 und 55 Jahren (s. Tabelle 3.1). Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden. Die

Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen Alter bei Erstmanifestation und den Mittelwerten der MEP-Amplituden der Messungen t5 bis t30 ergab kein signifikantes Ergebnis (Korrelationskoeffizient=-0.012, P=0.968).

### 3.5.3 Dauer der aktuellen Episode

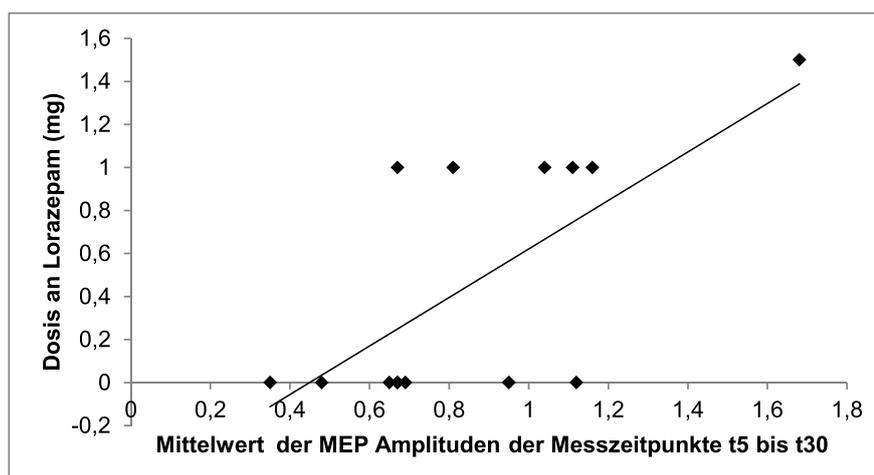
Durchschnittlich dauerte die aktuelle Episode bei den depressiven Patienten bereits seit  $4,4 \pm 4$  Monaten und zwischen einem und 12 Monaten an (s. Tabelle 3.3). Nach Testung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Es konnte mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten keine signifikante Korrelation zwischen Dauer der aktuellen Episode und den Mittelwerten der MEP-Amplituden der Messungen t5 bis t30 festgestellt werden (Korrelationskoeffizient=-0.279, P=0.335).

### 3.5.4 Hospitalisierungsdauer

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten lag bei  $45,2 \pm 33$  und zwischen 13 und 127 Tagen (s. Tabelle 3.3). Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden. Die Korrelation nach Pearson zwischen Hospitalisierungsdauer und den Mittelwerten der MEP-Amplituden der Messungen t5 bis t30 zeigte kein signifikantes Ergebnis (Korrelationskoeffizient=0.115, P=0.695).

### 3.5.5 Verabreichte Dosis an Lorazepam am Tag der Messung

Die Patienten erhielten durchschnittlich  $0,46 \pm 0,57$  mg (bis max. 1,5 mg) Lorazepam am Tag der ersten Messung bis zum Zeitpunkt der Messung (s. Tabelle 3.5). Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte nicht von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden. Die Korrelationsanalyse mit Hilfe des Spearman-Koeffizienten zeigte eine signifikante mittlere Korrelation zwischen der erhaltenen Lorazepam-Dosis und den Mittelwerten der Amplituden zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 der ersten Messung (Korrelationskoeffizient=0.618, P=0.018). Je höher die Lorazepam-Dosis war, desto höher waren die Amplituden der MEP in der ersten halben Stunde nach Stimulation.



**Abbildung 3.9** Korrelationsanalyse der Dosis an Lorazepam vor der Messung und der Mittelwerte der Amplituden zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 der ersten Messung

### 3.5.6 Klinische Skalen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der klinischen Skalen beschrieben. Die Patienten, die an der zweiten Messung nicht teilgenommen haben, sind in der Auflistung mit „nicht teilgenommen“ (n. t.) gekennzeichnet

Da die klinischen Tests ordinalskaliert sind, wurde für die Korrelationsanalysen der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Da sie jeweils zu den Messungen erhoben wurden, wurden beide Messungen in die Berechnungen mit einbezogen (n=24).

Die Studienteilnehmer erzielten im CGI zum Zeitpunkt der ersten Messung durchschnittlich  $5,1 \pm 0,8$  Punkte und zur zweiten Messung  $4,1 \pm 0,8$  Punkte (s. Tabelle 3.7). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Punktwert des CGI und den jeweiligen Mittelwerten der Amplituden zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 aufgezeigt werden (Korrelationskoeffizient=-0.187,  $P=0.382$ ).

Die Patienten erreichten bei ihrer Selbsteinschätzung im BDI  $21,3 \pm 9,6$  Punkte bei der ersten Messung und  $13,1 \pm 8,9$  Punkte bei der zweiten Messung. Insgesamt lagen die Werte zwischen 2 und 33 (s. Tabelle 3.7). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Punktwert des BDI und den Mittelwerten der Amplituden zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 festgestellt werden (Korrelationskoeffizient=-0.303,  $P=0.15$ ).

Die Werte der HRSD lagen bei der Studienbeginn bei  $23,7 \pm 8$  Punkten und nach vier Wochen unter Therapie bei  $15,8 \pm 8,7$  Punkten (s. Tabelle 3.7). Eine signifikante Korrelation zwischen HRSD-Punktzahl und durchschnittlicher Amplitudengröße zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 konnte nicht gezeigt werden (Korrelationskoeffizient  $-0.063$ ,  $P=0.771$ ).

**Tabelle 3.7 Klinische Skalen. Dargestellt sind die Punktwerte nach CGI, BDI und HRSD zu beiden Untersuchungszeitpunkten**

Patient	CGI		BDI		HRSD	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2
1	5	5	22	21	27	24
2	6	5	33	21	36	20
3	6	4	12	10	34	28
4	5	4	5	2	14	4
5	6	3	15	6	19	11
6	5	n. t.	24	n. t.	23	n. t.
7	5	n. t.	13	n. t.	22	n. t.
8	3	3	5	2	3	2
9	5	5	30	19	31	18
10	4	3	32	4	23	8
11	5	n. t.	16	n. t.	25	n. t.
12	5	n. t.	31	n. t.	25	n. t.
13	5	4	30	23	23	17
14	6	5	26	25	25	26
15	5	4	25	11	25	16

Zwischen den Werten von CGI und BDI zeigte sich – wie zu erwarten, eine mittlere hochsignifikante Korrelation ( $r=0.52$ ,  $P=0.009$ ). Ebenso zwischen den Werten von CGI und HRSD ( $r=0.677$ ,  $P<0.001$ ) und von BDI und HRSD ( $r=0.680$ ,  $P<0.001$ ).

### 3.5.7 Änderung der klinischen Parameter und der MEP Amplituden im Verlauf

Für die nächsten Analysen wurden zum einen die Mittelwerte der Amplituden zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 der zweiten Messung von den Ergebnissen der ersten

Messung subtrahiert. Ebenso wurde mit den Werten der klinischen Tests verfahren. Hierdurch zeigte sich die Änderung von der ersten zur zweiten Messung. Es wurden die Daten der Patienten gewertet, die an beiden Messungen teilgenommen hatten (n=10). Da eine Ordinalverteilung vorlag, erfolgten die Berechnungen mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten.

Der Wert des CGI änderte sich durchschnittlich um  $1 \pm 0,94$  Punkte zwischen den beiden Messungen. Insgesamt lagen die Schwankungen zwischen 0 und 3 Punkten (s. Tabelle 3.8). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Veränderung des Summenscores und Veränderung der Amplitude der MEP von erster zu zweiter Messung (Korrelationskoeffizient=0.02, P=0.957).

Die Werte des BDIs veränderten sich durchschnittlich um  $9 \pm 8,1$  Punkte. Die Schwankungen lagen zwischen einem und 28 Punkten (Tabelle 3.8). Es konnte keine signifikante Korrelation zur Änderung des Mittelwertes der Amplituden gezeigt werden (Korrelationskoeffizient=-0.353, P=0.318).

Die Änderung der HRSD lag durchschnittlich bei  $8,7 \pm 4,9$  Punkten. Die Änderungen erstreckten sich von einem bis zu 16 Punkten (s. Tabelle 3.8). Eine Korrelation zur Änderung der durchschnittlichen Amplitudengröße zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 konnte nicht gefunden werden (Korrelationskoeffizient=0.00, P=1.00).

**Tabelle 3.8 Parameter im Verlauf. Dargestellt sind die Punktwerte nach CGI, BDI und HRSD zu beiden Untersuchungszeitpunkten.**

Patient	CGI Änderung	BDI Änderung	HRSD Änderung
1	0	1	3
2	1	12	16
3	2	2	6
4	1	3	10
5	3	9	8
8	0	3	1
9	0	11	13
10	1	28	15
13	1	7	6
14	1	14	9

Die Korrelation der Änderung der klinischen Tests untereinander zeigte nur zwischen HRSD und BDI eine signifikante starke Korrelation ( $r=0.756$ ,  $P=0.011$ ). Je stärker sich der BDI änderte, desto stärker änderte sich auch das Ergebnis der HRSD.

Der Vergleich der Änderung von CGI und BDI ( $r=0.151$ ,  $P=0.677$ ), sowie der Vergleich der Änderung von CGI und HRSD zeigte keine signifikante Korrelation ( $r=0.184$ ,  $P=0.611$ ).

## 4 Diskussion

Diese Studie ist die erste uns bekannte, die sich mit der Darstellung der tDCS-induzierten Neuroplastizität, gemessen durch motorisch evozierte Potentiale, bei unbehandelten depressiven Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv befasst. Versuche zur Stimulation des Motorcortex und anschließender Ableitung motorischer Potentiale wurden bisher, mit Ausnahme der Studien von Hasan *et al.* (Hasan *et al.*, 2011, 2012), nur an gesunden Studienteilnehmern durchgeführt, um die Wirkungsweise der tDCS allein und in Kombination mit neuroaktiven Medikamenten zu untersuchen (Liebetanz *et al.*, 2002; Nitsche & Paulus, 2001; Nitsche *et al.*, 2003a). Der heutige Wissensstand lässt vermuten, dass beim Krankheitsbild der Depression einerseits Funktionsveränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen vorliegen, andererseits regionalspezifische Veränderungen nicht nur in limbisch- oder paralimbischer Regionen sondern u.a. auch im motorischen System bestehen. Durch Eingreifen in diese Systeme bei gesunden Probanden mittels Psychopharmaka konnte die Arbeitsgruppe um Nitsche Effekte auf die durch tDCS- induzierte Neuroplastizität feststellen (s. 1.2.2 Funktionsweise und neurobiologische Grundlagen). Es stellt sich nun die Frage, ob diese Effekte auch bei depressiven Patienten zu finden sind und ob sich die Veränderungen nach psychopharmakologischer Behandlung normalisieren. Derartige Befunde könnten in Zukunft sowohl für die Diagnostik und deren Differenzierung als auch für die Therapie, insbesondere bei chronisch erkrankten oder therapieresistenten Patienten, eine wesentliche Rolle spielen.

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### *Studiendesign*

Vom epidemiologischen und statistischen Gesichtspunkt handelt es sich bei diesem Patientenkollektiv mit 14 Patienten um ein kleines Kollektiv. Die Ergebnisse können deshalb nur beschränkt auf eine Grundgesamtheit übertragen werden, sollen aber insbesondere eine Grundlage für weitere Studien geben und somit hypothesengenerierend sein.

Das Stimulations- und Messprotokoll dieser Studie ist angelehnt an die Göttinger Studien zur Messung der tDCS induzierten Neuroplastizität (Nitsche *et al.*, 2004b, 2004d) und die Behandlungsstudien bei depressiven Patienten (Boggio *et al.*, 2008a; Fregni *et al.*, 2006b, 2006c). Die Stimulation erfolgte über 20 Minuten bei einer Intensität von 2 mA, anschließend folgten Nachuntersuchungen über 120 Minuten nach der Stimulation (alle fünf Minuten in den ersten 30 Minuten, dann alle 30 Minuten). Bei den bisherigen Studien mit Stimulation über dem Motorcortex und anschließender Ableitung von MEP wurde zumeist eine Intensität von 1 mA verwendet. Aufgrund der Annahme einer verringerten neuronalen Aktivität bei depressiven Patienten wählten wir eine Stimulationsintensität von 2 mA. Diese Wahl wird insbesondere durch eine Arbeit von Boggio *et al.* (2006) gestützt. Bei der Untersuchung der Wirkung der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis bei Parkinson-Patienten konnte ein Effekt nur bei einer Stimulation mit 2 mA, nicht jedoch mit 1 mA gezeigt werden (Boggio *et al.*, 2006). Auch konnte unter Stimulation des DLPFC mit 2 mA in den Behandlungsstudien bei depressiven Patienten eine signifikante Verbesserung der Symptomatik gezeigt werden (Boggio *et al.*, 2008a; Rigonatti *et al.*, 2008). Stimulationsprotokolle für gesunde Studienteilnehmer beinhalten zur Induktion von Langzeiteffekten meist eine Stimulationszeit von 13 Minuten bei anodaler tDCS. Bei Stimulationsprotokollen für Patienten mit Depression oder auch Schlaganfallpatienten wurde in mehreren Studien, wie auch in der unseren, eine Stimulationsdauer von 20 Minuten angewendet (Rigonatti *et al.*, 2008, Boggio *et al.*, 2007b).

In unserer Studie wurden MEP am M. interosseus dorsales I (FDI) der rechten Hand abgeleitet. In anderen Studien wurde hierfür der M. adductor digiti minimi (ADM) gewählt. Es ist jedoch problemlos ein Vergleich der Messungen möglich, da für beide Muskeln eine identische Reaktion auf die anodale tDCS nachgewiesen wurde, wenn diese, wie in unserer Studie, über 35 cm<sup>2</sup> große Schwammelektroden appliziert wurde (Nitsche *et al.*, 2007). Das repräsentative Feld des FDI wird inzwischen in vielen Studien für die MEP-Ableitung verwendet (Furubayashi *et al.*, 2008; Hasan *et al.*, 2011, 2012).

Die Markierung des Stimulationsortes erfolgte, wie bei TMS-Behandlungen üblich, auf den individuell angepassten Hauben (Steele *et al.*, 2000). Um sicherzustellen, dass die Kappen, und somit auch der festgelegte Stimulationsort, nicht verrutschen, wurden mehrere Markierungen auf der Kappe eingezeichnet und der Kopf genau vermessen. Unter anderem wurde der Abstand der Kappengrenze zur Nasenwurzel gemessen, wie es auch in den Anleitungen zur richtigen Positionierung der Kappen beschrieben wird

(MagVenture, 2011). Zudem wurden Markierungen auf dem Kopf der Studienteilnehmer eingezeichnet. Vor den Messungen erfolgte eine Überprüfung der Markierungen und der Messwerte, um ein Verrutschen der Kappe zu erkennen und zu korrigieren. Durch die genaue Dokumentation konnten die Kappen auch problemlos für die zweiten Messungen verwendet werden und es konnte somit sichergestellt werden, dass die Stimulation am gleichen Punkt stattfand.

Für die Generierung der MEP wurde bei zwei Patienten eine andere Spule verwendet. Die Spule MC-B70<sup>6</sup> wurde dann eingesetzt, wenn mit der Standard-Spule MC-B65<sup>7</sup> keine ausreichend hohen MEP Amplituden induziert werden konnten. Die Spule ist flacher, da sie kein integriertes Kühlsystem enthält, sodass der Magnetimpuls näher am Kopf abgegeben wird und bereits bei niedrigerer Intensität des Magnetimpulses eine höhere MEP Amplitude generieren kann. Da es sich jedoch bei beiden Spulen um sogenannte Butterfly Spulen handelt, ist die Stimulationsrichtung die Gleiche und es sollten sich keine Unterschiede im Ergebnis zeigen.

Die Stimulationen fanden jeweils zu unterschiedlichen Tageszeiten statt. Dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass es sich bei den Studienteilnehmern um unbehandelte depressive Patienten handelt und die medikamentöse Behandlung so wenig wie möglich verzögert werden sollte. Für eine weitere größer angelegte Studie sollte in Erwägung gezogen werden, die Messtermine standardisiert für das gesamte Studienkollektiv festzulegen, um einen Einfluss eventuell vorhandener tageszeitabhängiger Schwankungen der Exzitabilität zu verhindern.

Die Patienten erhielten nach durchgeführter erster Messung ihre individuelle medikamentöse Therapie. Es wurden SSRI, tetra- und trizyklische Antidepressiva, atypische Neuroleptika, Antiepileptika, GABA<sub>A</sub>-Agonisten und Cyclopyrrolone verabreicht. Bisherige Studien zum Einfluss von Medikamenten wurden unter anderem für SSRI, z. B. Citalopram (Nitsche *et al*, 2009b), Antiepileptika, wie der Na-Kanalblocker Carbamazepin (Nitsche *et al*, 2003a) und den GABA<sub>A</sub>-Agonisten Lorazepam (Nitsche *et al*, 2004d) durchgeführt. Somit sind nicht alle angewandten Substanzklassen abgedeckt. Um eventuell unterschiedliche Einflüsse zu eliminieren, wäre eine einheitliche Medikation in zukünftigen Studien wünschenswert.

---

<sup>6</sup>Innendurchmesser: 25 mm, Außendurchmesser: 97 mm, Windenhöhe: 6 mm, Anzahl der Winden: 2x10

<sup>7</sup> Innendurchmesser: 35 mm, Außendurchmesser: 75 mm, Windenhöhe: 12 mm, Anzahl der Winden: 2x(2x5)

Unter den Patienten befanden sich insgesamt sechs Raucher. Das Rauchen wurde ihnen auch zwischen den einzelnen Messungen gestattet. Auch wenn sich im Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeigte, ist es zu überlegen bei weiterführenden Studien nur Nichtraucher teilnehmen zu lassen, da Rauchen nachgewiesener Weise einen Einfluss auf die Veränderung der kortikalen Exzitabilität unter tDCS hat. Hasan et al. führten ihre Studien an schizophrenen Patienten mit einem entsprechenden Kontrollkollektiv, nicht nur bezüglich Alter und Geschlecht, sondern auch bezüglich des Raucherstatus durch (Hasan et al, 2011). Dies ist ein weiterer Ansatz, diesem Problem zu begegnen, der in der hier vorliegenden Studie nicht erfolgte.

#### *Klinische Rating-Tests*

Der CGI ist ein kurzes, einfaches Rating, welches jedoch auch kritisiert wird. So zeigten Dahlke et al. (Dahlke et al, 1992) eine geringe Reliabilität, insbesondere bei Item 2 (Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung). Bei Überprüfung der Validität zeigte sich bei Item 1 (Schweregrad der Krankheit) eine höhere erklärte Varianz, da sich die Beurteilung größtenteils an anerkannten diagnostischen Kriterien (DSM III) orientiert. In einer anderen Studie (Beneke & Rasmus, 1992) wurde des Weiteren kritisiert, dass die Beurteilung der Zustandsänderung häufig ein Hauptkriterium für Studien darstellt, jedoch die Güteeigenschaften nicht ausreichend geklärt sind.

Die HRSD ist seit 40 Jahren weltweit etabliert und wird standardmäßig bei der Einschätzung von depressiven Patienten und zur Verlaufskontrolle der antidepressiven Therapie verwendet. Über die Qualität der Ergebnisse wurde bereits viel diskutiert (Baumann, 1976; Gibbons et al, 1993; Maier et al, 1985). Insbesondere die geringe Aussagekraft als Messinstrument des Schweregrades der Depression aufgrund des mehrdimensionalen Ansatzes ist kritisiert worden (Gibbons et al, 1993; Rosenberg, 2000). Schon 1960 äußerte Hamilton, der Fragebogen hätte noch "Raum für Verbesserung" (Hamilton, 1960) (Seite 56). Das Wissen über die Depression und auch die Einteilung hat sich im Laufe der Jahre erweitert, die Skala jedoch nicht, deshalb regen Bagby et al. (Bagby et al, 2004) an, einen neuen Standard zu entwickeln und einzusetzen, da die Skala überholt sei. Um die Zeit bis zur Entwicklung eines neuen Tests zu überbrücken, wurde ein Depression Scale Standardization Team gebildet. Doch auch trotz deren Ergebnisse wird die HRSD weiterhin häufig eingesetzt, da es derzeit keine gut erprobte und im Ergebnis bessere Alternative gibt. Das Patientenbild

der Depression ist sehr heterogen und es ist deshalb schwierig einen allgemein gültigen Ratingbogen zu entwickeln. Auch wenn daran bereits gearbeitet wird, ist noch unklar, wann dieser einsatzfähig sein wird. Bis dahin wird die Hamilton Rating Scale of Depression weiterhin Bestand haben (Bech *et al*, 2005).

Der in dieser Studie verwendete BDI weist gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte auf, welche auch mit der amerikanischen Originalversion vergleichbar sind. Der BDI spielt international eine führende Rolle als Selbstrating bei depressiven Beschwerden (Kühner *et al*, 2007).

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv zeigte sich bei der ersten Messung der depressiven Patienten ein statistischer Trend: Das Patientenkollektiv zeigte eine erniedrigte Erregbarkeit nach tDCS. Dies passt zu unserer Hypothese, dass depressive Patienten eine geringere Aktivitätssteigerung bzw. eine geringere Induktion von Neuroplastizität durch tDCS erfahren als gesunde Probanden. Es ist zu bemerken, dass das gesunde Kontrollkollektiv eine geringere Erregbarkeitsänderung zeigte als in vorherigen Studien bei gesunden Probanden. So ist in der Literatur eine Steigerung der Exzitabilität um ca. 150 Prozent der Baseline für bis zu 90 Minuten nach 13-minütiger anodaler tDCS beschrieben (Nitsche & Paulus, 2001). Das Kontrollkollektiv in unserer Studie zeigte durchschnittlich eine Steigerung der Exzitabilität um 128,6 Prozent mit einem Maximum mit 160 Prozent des Baselinewertes 15 Minuten nach Stimulation. Allerdings zeigte sich die Steigerung der Exzitabilität erst verspätet. Fünf Minuten nach Stimulation ließ sich lediglich ein Anstieg der MEP Amplituden auf 110 Prozent des Ausgangswertes messen. In der Studie von Nitsche *et al*. zeigte sich bereits in der ersten Minute nach Stimulation ein Anstieg um 150 Prozent (Nitsche & Paulus, 2001). Furubayashi *et al*. vermuten, dass durch eine Stimulation mit höherer Intensität insbesondere tiefer gelegene Zellen stimuliert werden und dies zu einer Verringerung der Exzitabilitätssteigerung beiträgt (Furubayashi *et al*, 2008). Da es bisher keine Daten zu gesunden Probanden mit Stimulation über 20 Minuten mit einer Intensität von 2 mA gibt konnte kein direkter Vergleich zu Vorstudien gezogen werden.

Die zweite Messung der depressiven Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied zum gesunden Kontrollkollektiv, was die Hypothese stützt, dass sich die verringerte

Aktivität und die verringerte durch tDCS-induzierbare Neuroplastizität, die zumindest im Trend erkennbar war, nach Behandlung der Erkrankung zurückbildet.

Entgegen der Hypothese zeigte sich rechnerisch kein signifikanter Unterschied zwischen den depressiven Patienten beim Vergleich der beiden Messungen, auch wenn die Graphik eine Tendenz vermuten ließ (s. Abbildung 3.3). Allerdings ist ein vierwöchiges Zeitintervall relativ kurz bemessen. Die Patienten, die an beiden Messungen teilgenommen haben, waren durchschnittlich 43,6 Tage in stationärer Behandlung. Also im Schnitt zwei Wochen länger als das gewählte Messintervall. Da die Entlassung den Zeitpunkt darstellt, an dem die Patienten soweit genesen sind, dass sie das stationäre Setting nicht mehr benötigen, ist für weitere Studien eine Endpunktmessung bei Entlassung zu erwägen. Auch ist die Stichprobe mit nur zehn Patienten, die an beiden Messungen teilgenommen haben, relativ klein. Obwohl viele Studien dieser Art mit geringen Fallzahlen arbeiten (Liebetanz *et al*, 2002; Nitsche & Paulus, 2001), wäre eine erneute Untersuchung mit größerer Stichprobe wünschenswert, um eine ausreichende statistische Power zu erreichen.

Das in dieser Studie verwendete Patientenkollektiv zeigte sich hinsichtlich einiger Kriterien heterogen. Um bestimmte Einflussfaktoren näher zu untersuchen, wurden weitere Berechnungen durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein Einfluss von Geschlecht, Nikotin, Händigkeit oder Phase der Erkrankung (Erstmanifestation gegen wiederholte Phase). Allerdings ist zu erwähnen, dass die Aussage über die Händigkeit nur beschränkt zu werten ist, da sich im Patientenkollektiv lediglich ein Linkshänder befand. In diesem individuellen Fall konnte kein Unterschied zu den Rechtshändern errechnet werden. Um dieses Ergebnis zu verifizieren, wäre eine weitere Studie zur Erfassung der Wirkung bei unterschiedlicher Händigkeit von Nöten.

Bezüglich der unterschiedlichen Diagnosen zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied im Verlauf. Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt t15 zwischen Patienten mit rezidivierender Depression und bipolarer Störung im explorativen t-Test errechnet werden. Graphisch imponiert der Verlauf der MEP-Amplituden bei den bipolaren Patienten, insbesondere in den ersten 30 Minuten nach der Stimulation, reduziert. Im Gegenzug dazu erscheint der Verlauf bei den Patienten mit rezidivierender Depression um die Baseline zu verlaufen. Insgesamt scheinen sie weniger auf die tDCS zu reagieren, weder durch Exzitabilitätssteigerung noch –reduktion. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass bei längerer Erkrankungsdauer eine verminderte Neuroplastizität vorliegt. Aufgrund der geringen

Fallzahl handelt es sich dabei allerdings nur um Beobachtungen, die in zukünftigen Studien weiterverfolgt werden sollten.

Die Patienten dieser Studie waren alle bezüglich Antidepressiva und Antipsychotika mindestens drei Wochen medikamentenfrei. Zum Teil war jedoch bereits vor der ersten Messung eine Medikation mit Lorazepam erfolgt. Die Patienten, die am Tag der ersten Messung kein Lorazepam erhalten hatten, wurden mit den prämedizierten Patienten verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere Exzitabilität bei den prämedizierten Patienten. In der Literatur ist bereits der Effekt von Lorazepam auf die Wirkweise der tDCS beschrieben (Nitsche *et al*, 2004d). Hier zeigte sich eine anfänglich verminderte Exzitabilitätssteigerung, welche jedoch im Verlauf im Vergleich zur Placebogruppe stärker und länger ausfiel. Der Grund für die verspätete Reaktion ist wahrscheinlich eine intracortikale Inhibition der neuroplastischen Effekte der anodalen tDCS durch Lorazepam. Die Verlängerung der Exzitabilitätssteigerung hat viele mögliche Mechanismen. Nitsche *et al*. diskutieren die Möglichkeit einer Modulation subcortikaler Areale. Hierfür käme z. B. der prämotorische Cortex in Frage, da bereits gezeigt werden konnte, dass die Stimulation des Motorcortex auch die Aktivität der prämotorischen Cortex beeinflusst (Baudewig *et al*, 2001).

In unserer Studie zeigte sich bei prämedizierten Patienten ebenfalls eine fehlende Exzitabilitätssteigerung zum Zeitpunkt t5. Erst zehn Minuten nach Stimulation kam es zu einer Exzitabilitätssteigerung, die zwischen 20 und 30 Minuten nach Stimulation noch einmal zur Baseline zurückging, um nach 60 Minuten erneut anzusteigen. Interessanterweise zeigte sich bei den Patienten ohne Prämedikation vor der ersten Messung nicht, wie bei anodaler tDCS zu erwarten, eine Exzitabilitätssteigerung, sondern eine Reduktion, die sich nach 120 Minuten wieder normalisierte. Hier zeigte sich sehr deutlich die verringerte, durch tDCS-induzierbare Aktivitätssteigerung.

Aufgrund dieser Ergebnisse stellte sich die Frage, ob das gemischte Patientenkollektiv (mit prämedizierten und nicht-prämedizierten Patienten) die Befunde nicht verwässert. Deshalb wurden erneut Vergleiche der beiden Messungen der initial nicht mit Lorazepam behandelten Patienten und dem jeweiligen Kontrollkollektiv durchgeführt.

Der Vergleich der ersten Messung der Patienten ohne Lorazepam mit dem gesunden Kontrollkollektiv zeigte eine hochsignifikante verminderte Exzitabilitätsveränderung der depressiven Patienten. Dieser Unterschied zeigte sich insbesondere in der ersten halben Stunde nach Stimulation. Diese Ergebnisse waren ganz im Sinne unserer ursprünglichen Hypothese. Die anodale tDCS führte bei den Patienten sogar, entgegen

der Erwartungen, zu einer Reduktion der Erregbarkeit, wie man sie eigentlich bei einer kathodalen Stimulation erwarten würde. Es ist denkbar, dass diese Ergebnisse unter anderem auf den Mangel an Dopamin und Serotonin, der bei depressiven Patienten vermutet wird, zurückzuführen ist. Eine Blockade des Dopamin-Rezeptors führte in vorangegangenen Studien zu einem kompletten Verschwinden der Nachwirkungen der tDCS (Nitsche *et al*, 2006). Somit ist es auch denkbar, dass bei Dopaminmangel ein verminderter Effekt zu beobachten ist. Des Weiteren konnte durch eine Erhöhung von Serotonin nach SSRI-Gabe eine verlängerte und erhöhte Exzitabilitätssteigerung bei anodaler tDCS gezeigt werden (Nitsche *et al*, 2009b). Durch die Annahme eines Serotoninmangels bei depressiven Patienten lässt sich der Umkehrschluss ziehen, dass eine verminderte Exzitabilität nach anodaler tDCS möglich ist. Auch wenn diese Ergebnisse bei einer Subgruppe von nur acht Patienten und ihrem dazugehörigen Kontrollkollektiv gefunden wurden und somit die Gefahr besteht, dass die statistische Power zu gering ist, geben sie doch einen vielversprechenden Ansatz für weitere Studien in diesem Bereich.

Der signifikante Effekt war zum Zeitpunkt der zweiten Messung beim Vergleich mit dem Kontrollkollektiv nicht mehr zu erkennen. Vielmehr hatte sich der Kurvenverlauf der MEP Amplituden der Depressiven, bis auf einen Ausreißer zum Zeitpunkt t60, dem des gesunden Kontrollkollektivs angepasst. Dieser Befund könnte für eine Normalisierung nach pharmakologischer Behandlung sprechen. Auch hier ist die Aussage eingeschränkt zu werten, da eine Stichprobe von fünf keine allgemeingültigen Aussagen zulässt. Der Vergleich der ersten und der zweiten Messung der initial lorazepam-freien Patienten ergab rechnerisch immerhin einen Trend ( $P=0.054$ ). Aufgrund der geringen Fallzahl ( $n=5$ ) zeigten sich große Standardfehler. Es ist jedoch auffällig, dass dies insbesondere für die zweite Messung galt. Dies ist eventuell auf die bereits oben genannte, unterschiedliche medikamentöse Therapie der Patienten zurückzuführen. Die fünf Patienten wurden mit Escitalopram, Quetiapin, Lamotrigin, Agomelatin, Lorazepam, Zopiclon sowie Lithium behandelt. Für diese Medikamente, mit Ausnahme von Lorazepam und im übertragenen Sinne Lamotrigin als Na-Kanalblocker (Nitsche *et al*, 2003a, 2004d) sowie Escitalopram als SSRI (Nitsche *et al*, 2009b) (s.1.2.2), gibt es noch keine Studien zur Wirkung auf die tDCS induzierten Effekte. Allerdings ist davon auszugehen, dass diese unterschiedlich sind, da es sich bei den genannten Pharmaka um verschiedene Substanzklassen handelt. Dadurch könnte sich die Schwankung der Messwerte erklären lassen.

Um verschiedene Einflussfaktoren auf die Wirkung der tDCS weiter zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Die untersuchten Parameter wurden mit der durchschnittlichen MEP Amplitude der ersten Messung der Messwerte t5 bis t30 korreliert. Es konnte keine Korrelation zwischen der Wirkung der tDCS und dem Alter der Patienten, dem Alter bei Erstmanifestation, der Dauer der aktuellen Episode und der Hospitalisierungsdauer gefunden werden. Allerdings zeigte sich eine signifikante mittlere positive Korrelation zwischen dem Mittelwert der Messwerte t5 bis t30 der ersten Messung und der vorher verabreichten Dosis an Lorazepam. Das heißt, je höher die Dosis an Lorazepam vor der Messung, desto höher verliefen die MEP Amplituden in der ersten halben Stunde nach Stimulation.

Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen den klinischen Tests, insbesondere der depressionsspezifischen Scores, und dem Mittelwert der Messwerte t5 bis t30 der jeweiligen Messung untersucht. Es zeigte sich keine Korrelation, das bedeutet, man kann anhand des Verlaufs der MEP Amplituden keine Rückschlüsse auf die objektiv und subjektiv bewertete Schwere der Symptomatik ziehen. Jedoch konnte eine hochsignifikante mittlere Korrelation der einzelnen Tests untereinander festgestellt werden. Das heißt, dass die Einschätzung der Schwere der Erkrankung und der Symptomatik objektiv und subjektiv im gleichen Bereich lag. Je höher die Punktzahl im Selbstrating, desto höher auch die Wertung durch den Rater im HRSD und CGI.

Anschließend wurde eine Korrelation der Testwert-Änderung von erster zu zweiter Messung zur Änderung des MEP Amplituden-Verlaufs von erster zu zweiter Messung berechnet. Hier zeigte sich für keine der drei klinischen Skalen eine Korrelation mit der Erregbarkeitsänderung. Daraus lässt sich schließen, dass man auch nicht von der Veränderung der Exzitabilitätssteigerung auf die klinische Besserung bzw. den klinischen Verlauf schließen kann, wobei bezüglich dieser Interpretation ebenfalls die kleine Fallzahl als Erklärung zu nennen ist.

Innerhalb der Tests bestand lediglich zwischen den Änderungen der Werte des HRSD und des BDI eine signifikante starke Korrelation. Dieses Ergebnis zeigt eine parallele Besserung der objektiv und subjektiv wahrgenommenen Symptomatik. Bezüglich der Korrelation zwischen BDI und HRSD gibt es uneinheitliche Ergebnisse in der Literatur. Die dort beschriebenen Korrelationen zeigten starke Schwankungen von 0.6-0.9 und 0.2-0.8 (Bailey & Coppen, 1976; Bech, 1992; Brown *et al*, 1995; Möller, 1991). Zur Änderung des CGI bestand weder bezüglich BDI noch HRSD eine Korrelation. Dies könnte daran liegen, dass der CGI mit seinen maximal 6 Punkten im Gegensatz zu den

anderen Rating-Tests (HRSD mit max. 56 Punkten, BDI mit max. 63 Punkten) eine relativ geringe Auflösung hat und somit erst bei stärkeren Verbesserungen bzw. Verschlechterungen statistisch relevante Änderungen anzeigt.

### 4.3 Ausblick

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Pilotstudie geben Hinweise auf eine reduzierte, durch tDCS induzierbare, Exzitabilitätssteigerung bei unbehandelten, depressiven Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Diese Ergebnisse motivieren zu weiteren Studien mit einem größeren Patientenkollektiv, um die Ergebnisse noch genauer zu untersuchen und zu bestätigen.

Für weitere Studien sollten jedoch bestimmte Dinge beachtet werden. Auch wenn sich in den hier beschriebenen Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede für Patienten mit uni- und bipolaren Depressionen zeigten, so können diese nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Es sollten deshalb nur Patienten mit der gleichen Diagnose in einem Kollektiv untersucht werden. Damit könnte auch untersucht werden, ob sich signifikante Unterschiede bei unterschiedlichen Schweregraden der Krankheit zeigen. Aufgrund des starken Unterschiedes zwischen den prämedizierten und nicht-prämedizierten Patienten, sollten die Patienten insbesondere am Tag der ersten Messung vollkommen unmediziert sein. Außerdem sollte eine standardisierte Tageszeit für die Messung eingeführt und eine Abschlussmessung zum Zeitpunkt der Entlassung eingeplant werden. Im Verlauf sollten den Patienten mit möglichst einheitlicher antidepressiver Medikation weiteruntersucht werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt wäre, nochmals ein gesundes größeres Kontrollkollektiv mit einer 20-minütigen Stimulation mit 2 mA zu untersuchen, um die Effekte der stärkeren tDCS besser zu charakterisieren. Bei den Studien an gesunden Kontrollen waren bisher stets Stimulationen mit geringerer Intensität, oder wenn mit höherer Intensität, dann von kürzerer Dauer durchgeführt worden (Furubayashi *et al*, 2008).

Die Untersuchung der Wirksamkeit von antidepressiver Medikation an der gesunden Kontrolle und deren Wirkung auf die durch tDCS vermittelte Neuroplastizität könnte einen weiteren Schritt zum Verständnis der neuropathologischen Abläufe bei der Depression und der Wirkweise der Behandlung bringen und sollte ebenfalls näher erforscht werden.

## 5 Zusammenfassung

Bisher durchgeführte Untersuchungen (bildgebende Verfahren, *post-mortem*-Studien) haben indirekt nahe gelegt, dass depressive Erkrankungen zu Veränderungen neuronaler Plastizität führen. Hierfür ist bisher allerdings kein direkter Nachweis erbracht worden. Vor diesem Hintergrund war es Ziel der vorliegenden Arbeit, das Ausmaß kortikaler Aktivierung nach transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) zwischen depressiven Patienten und einem gesunden Kontrollkollektiv zu vergleichen.

In der durchgeführten Versuchsreihe erhielten depressive Patienten (Interventionsgruppe  $n=14$ ; 8 ohne medikamentöse Vorbehandlung, 6 nach Vormedikation mit Lorazepam) vor Beginn einer antidepressiven Therapie eine 20-minütige, anodale transkranielle Gleichstromstimulation (2 mA) über dem linken Motorcortex. Im Anschluss an die tDCS wurden über einen Zeitraum von zwei Stunden durch transkranielle Magnetstimulation induzierte, motorisch evozierte Potentiale des Musculus interosseus dorsalis I der rechten Hand elektromyografisch abgeleitet. Dieses Messprotokoll wurde nach vier Wochen unter individueller antidepressiver Therapie wiederholt. In der Kontrollgruppe ( $n=14$ ) wurde dasselbe Messverfahren einmalig an gesunden, in Alter und Geschlecht der Interventionsgruppe entsprechenden Probanden durchgeführt.

Innerhalb der Interventionsgruppe ergaben sich für die Veränderung der neuronalen Exzitabilität durch tDCS keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Faktoren Geschlecht, exakte Diagnose, Händigkeit oder Nikotinkonsum. Der Vergleich der evozierten Potentiale zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigte bei der initialen Messung einen Trend zu einer reduzierten Exzitabilität nach tDCS bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Probanden, der sich in der Folgeuntersuchung nach vierwöchiger antidepressiver Therapie nicht mehr nachweisen ließ. Bei Patienten, die initial keinerlei Medikation, also auch kein Lorazepam erhalten hatten, zeigte sich bei der ersten Messung im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine statistisch hochsignifikante Reduktion der neuronalen Exzitabilität, die nach vierwöchiger antidepressiver Therapie ebenfalls nicht mehr nachzuweisen war. Zusätzlich zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen verabreichter Lorazepamdosis und der neuronalen Exzitabilitätsänderung in den ersten 30 Minuten nach Stimulation.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen somit – sofern sie durch größere Folgestudien bestätigt werden können – die Annahme, dass es im Rahmen der Depression zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der neuronalen Plastizität kommt.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **180**: 305–13.

Agnew WF, McCreery DB (1987). Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* **20**: 143–7.

American Psychiatric Association (Amer Psychiatric Pub: 2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition*. .

Andrade L, Eaton WW, Chilcoat H (1994). Lifetime comorbidity of panic attacks and major depression in a population-based study. Symptom profiles. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **165**: 363–9.

Angst J (1996). Comorbidity of mood disorders: a longitudinal prospective study. *The British journal of psychiatry Supplement* 31–7at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864146>>.

Angst J (1997). Fortnightly review. A regular review of the long-term follow up of depression. *BMJ (Clinical research ed)* **315**: 1143–6.

Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W (2011). Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* **31**: 820–8.

Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management* **39**: 890–903.

Arfai E, Theano G, Montagu JD, Robin AA (1970). A controlled study of polarization in depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **116**: 433–4.

Ayuso-Gutierrez J (1985). The dexamethasone suppression test in delusional depression Further findings. *Journal of Affective Disorders* **8**: 147–151.

Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *The American journal of psychiatry* **161**: 2163–77.

- Bailey J, Copen A (1976). A comparison between the Hamilton Rating Scale and the Beck Inventory in the measurement of depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **128**: 486–9.
- Baker AP (1970). Brain stem polarization in the treatment of depression. *South African medical journal* **44**: 473–5.
- Baker JM, Rorden C, Fridriksson J (2010). Using Transcranial Direct-Current Stimulation to Treat Stroke Patients With Aphasia. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **41**: 1229–1236.
- Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J (2001). Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* **45**: 196–201.
- Baumann U (1976). Methodologic studies of the Hamilton rating scale for depression (author's transl). *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* **222**: 359–75.
- Bech P (1992). Symptoms and assesment of depression. *Handbook of affective disorders* 3–14.
- Bech P, Engelhardt N, Evans KR, Gibertini M, Kalali AH, Kobak KA, *et al* (2005). Why the Hamilton Depression Rating Scale endures. *The American journal of psychiatry* **162**: 2396; author reply 2397–8.
- Beck AT, Steer RA (1984). Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *Journal of clinical psychology* **40**: 1365–7.
- Beck AT (1961). A systematic investigation of depression. *Comprehensive psychiatry* **2**: 163–70.
- Belmaker RH, Agam G (2008). Major depressive disorder. *The New England journal of medicine* **358**: 55–68.
- Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ (1995). Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological medicine* **25**: 247–61.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ (1992). The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychological medicine* **22**: 607–15.
- Beneke M, Rasmus W (1992). "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* **25**: 171–6.
- Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, *et al* (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **81**: 1105–11.

- Bindmann LJ, Lippold OC, Redfearn JW (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology* **172**: 369–82.
- Boggio PS, Berman F, Vergara AO, Muniz ALCR, Nahas FH, Leme PB, *et al* (2007a). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of affective disorders* **101**: 91–8.
- Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, *et al* (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* **249**: 31–8.
- Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, Martins OEMS, Macedo EC de, Fregni F (2009a). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **80**: 444–7.
- Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F (2009b). Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neuroscience letters* **463**: 82–6.
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2007b). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative neurology and neuroscience* **25**: 123–9.
- Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, *et al* (2008a). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* **11**: 249–54.
- Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, *et al* (2008b). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug and alcohol dependence* **92**: 55–60.
- Borckardt JJ, Romagnuolo J, Reeves ST, Madan A, Frohman H, Beam W, *et al* (2011). Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointestinal endoscopy* **73**: 1158–64.
- Boyle MP, Brewer JA, Funatsu M, Wozniak DF, Tsien JZ, Izumi Y, *et al* (2005). Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**: 473–8.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry* **157**: 115–8.

- Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ (1995). Assessment depression in primary care practice with the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychological Assessment* **7**: 59–65.
- Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* **30**: 846–56.
- Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, *et al* (2004). Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry research* **132**: 141–7.
- Campbell S, MacQueen G (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Current opinion in psychiatry* **19**: 25–33.
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry* **161**: 598–607.
- Carney MW, Cashman MD, Sheffield BF (1970). Polarization in depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **117**: 474–5.
- Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, *et al* (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* **115**: 90–103
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala a a, Haskett RF, *et al* (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of general psychiatry* **38**: 15–22.
- Castrén E (2005). Is mood chemistry? *Nature reviews Neuroscience* **6**: 241–6.
- Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W (2007). Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* **27**: 833–9.
- Charles G, Wilmotte J, Mendlewicz J (1982). The dexamethasone suppression test in affective disorders. A review. *Acta psychiatrica Belgica* **82**: 349–62.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT (2001). Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological psychiatry* **50**: 260–5.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, *et al* (1993). Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry* **50**: 7–16.
- Coppen A (1967). The biochemistry of affective disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **113**: 1237–64.

- Costain R, Redfearn JW, Lippold OC (1964). A controlled trial of the therapeutic effect of polarization of the brain in depressive illness. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **110**: 786–99.
- Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, Seres P, Hanstock CC, Allen PS (2005). Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biological psychiatry* **57**: 1526–34.
- Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental neurology* **5**: 436–52.
- Crowell TA, Paramadevan J, Abdullah L, Mullan M (2006). Beneficial effect of cholinesterase inhibitor medications on recognition memory performance in mild to moderate Alzheimer's disease: preliminary findings. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* **19**: 13–5.
- Dahlke F, Lohaus A, Gutzmann H (1992). Reliability and clinical concepts underlying global judgments in dementia: implications for clinical research. *Psychopharmacology bulletin* **28**: 425–32.
- Davis KL, Hollister LE, Mathé AA, Davis BM, Rothpearl a B, Faull KF, *et al* (1981). Neuroendocrine and neurochemical measurements in depression. *The American journal of psychiatry* **138**: 1555–62.
- Dell'Osso B, Priori A, Altamura AC (2011). Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in major depression. *Biological psychiatry* **69**: e23–4.
- Drevets WC (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in brain research* **126**: 413–31.
- Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL (2007). Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **118**: 1166–70.
- Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacobuzzi M, *et al* (2009). Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of affective disorders* **118**: 215–9.
- Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, *et al* (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* **71**: 493–8.
- François A, Biver F, Goldman S, Luxen A, Mendlewicz J, Lotstra F (1995). Decrease in the frontal-superobasal metabolic ratio in unipolar depression. *Acta psychiatrica Belgica* **95**: 234–45.
- Frank E, Schecklmann M, Landgrebe M, Burger J, Kreuzer P, Poepl TB, *et al* (2011). Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study. *Journal of neurology* **259**: 327–333.

- Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B (2010). Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation* **3**: 58–9.
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, *et al* (2006a). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* **122**: 197–209.
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJL, Lima MC, *et al* (2005a). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* **16**: 1551–5.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, *et al* (2005b). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale* **166**: 23–30.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A (2006b). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disorders* **8**: 203–4.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A (2006c). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and anxiety* **23**: 482–4.
- Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, *et al* (2006d). Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* **21**: 1693–702.
- Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, *et al* (2006e). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism* **54**: 3988–98.
- Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2008). Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry* **69**: 32–40.
- Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, *et al* (2008). Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* **33**: 423–30.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, *et al* (2004). Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *The Journal of clinical psychiatry* **65**: 492–9.

- Furubayashi T, Terao Y, Arai N, Okabe S, Mochizuki H, Hanajima R, *et al* (2008). Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale* **185**: 279–86.
- Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D (1998). Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **39**: 608–12.
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **117**: 845–50.
- Garin P, Gilain C, Damme J-P Van, Fays K de, Jamart J, Ossemann M, *et al* (2011). Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *Journal of neurology* **258**: 1940–8.
- George MS, Aston-Jones G (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **35**: 301–16.
- George MS, Ketter TA, Post RM (1993). SPECT and PET imaging in mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry* **54 Suppl**: 6–13.
- Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ (1993). Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *Journal of psychiatric research* **27**: 259–73.
- Gold MS, Pottash AL, Extein I (1981). Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **245**: 1919–22.
- Goodwin GM (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *Journal of Psychopharmacology* **11**: 115–122.
- Greden JF, Gardner R, King D, Grunhaus L, Carroll BJ, Kronfol Z (1983). Dexamethasone suppression tests in antidepressant treatment of melancholia. The process of normalization and test-retest reproducibility. *Archives of general psychiatry* **40**: 493–500.
- Griffin PT, Kogut D (1988). Validity of orally administered Beck and Zung Depression Scales in a state hospital setting. *Journal of clinical psychology* **44**: 756–9.
- Guy WBR (1976). CGI: clinical global impressions. *National Institute of Mental Health* .
- Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Höschl C (2008). Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* **33**: 91–9.

- Hamilton M (1960). a Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **23**: 56–62.
- Hamilton M (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British journal of social and clinical psychology* **6**: 278–96.
- Hasan A, Aborowa R, Nitsche MA, Marshall L, Schmitt A, Gruber O, *et al* (2012). Abnormal bihemispheric responses in schizophrenia patients following cathodal transcranial direct stimulation. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* **262**: 415–23.
- Hasan A, Nitsche MA, Rein B, Schneider-Axmann T, Guse B, Gruber O, *et al* (2011). Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation. *Behavioural brain research* **224**: 15–22.
- Hautzinger M, F K, Kühner C (Harcourt Test Services: Frankfurt a. M., 2006). *Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II.* .
- Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C (2011). Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Robot-Assisted Arm Training in Subacute Stroke Patients: An Exploratory, Randomized Multicenter Trial. *Neurorehabilitation and neural repair* **25**: 9–15.
- Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SGB (2007). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restorative neurology and neuroscience* **25**: 9–15.
- Hirschfeld RM (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry* **61 Suppl 6**: 4–6.
- Holsboer F (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **23**: 477–501.
- Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E (1982). Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *Journal of affective disorders* **4**: 93–101.
- Huang Y-Y, Kandel ER (2007). 5-Hydroxytryptamine induces a protein kinase A/mitogen-activated protein kinase-mediated and macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation in the amygdala. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **27**: 3111–9.
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu W-H, Gerloff C, *et al* (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain : a journal of neurology* **128**: 490–9.
- Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, *et al* (1996). Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic

- standardization technique. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **37**: 410–4.
- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* **64**: 872–5.
- Jacobi F, Klose M, Wittchen H-U (2004a). Mental disorders in the community: healthcare utilization and disability days. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **47**: 736–44.
- Jacobi F, Wittchen H-U, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, *et al* (2004b). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological medicine* **34**: 597–611.
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J-M (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry research* **109**: 143–8.
- Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, Harpe R La (2005). Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain research Molecular brain research* **136**: 29–37.
- Kemp A, Manahan-Vaughan D (2005). The 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor exhibits frequency-dependent properties in synaptic plasticity and behavioural metaplasticity in the hippocampal CA1 region in vivo. *Cerebral cortex (New York, NY: 1991)* **15**: 1037–43.
- Kennedy SH, Evans KR, Krüger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, *et al* (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *The American journal of psychiatry* **158**: 899–905.
- Kirkegaard C, Norlem N, Lauridsen UB, Bjorum N, Christiansen C (1975). Protirelin stimulation test and thyroid function during treatment of depression. *Archives of general psychiatry* **32**: 1115–8.
- Klimek V, Schenck JE, Han H, Stockmeier CA, Ordway GA (2002). Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: a postmortem study. *Biological psychiatry* **52**: 740–8.
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar disorders* **10**: 1–37.
- Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M (2007). Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples. *Der Nervenarzt* **78**: 651–6.

- Kwiatk R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, *et al* (2000). Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis and rheumatism* **43**: 2823–33.
- Lees AJ, Smith E (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* **106 (Pt 2)**: 257–70.
- Lépine JP (1994). Comorbidity of anxiety and depression: epidemiologic perspectives. *L'Encéphale* **20 Spec No**: 683–92.
- Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Hops H (1991). Comorbidity of unipolar depression: I. Major depression with dysthymia. *Journal of abnormal psychology* **100**: 205–13.
- Lian J, Bikson M, Sciortino C, Stacey WC, Durand DM (2003). Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *The Journal of physiology* **547**: 427–34.
- Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Pöschka H, *et al* (2006). Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia* **47**: 1216–24.
- Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **120**: 1161–7.
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain : a journal of neurology* **125**: 2238–47.
- Linden M, Maier W, Achberger M, Herr R, Helmchen H, Benkert O (1996). Psychiatric diseases and their treatment in general practice in Germany. Results of a World Health Organization (WHO) study. *Der Nervenarzt* **67**: 205–15.
- Lippold OC, Redfearn JW (1964). Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **110**: 768–72.
- Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **200**: 52–9.
- Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, *et al* (2010). A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* **13**: 61–9.

- MacMaster FP, Russell A, Mirza Y, Keshavan MS, Taormina SP, Bhandari R, *et al* (2006). Pituitary volume in treatment-naïve pediatric major depressive disorder. *Biological psychiatry* **60**: 862–6.
- MagVenture (2011). Magnetic Stimulation Accessories Catalogue. 47–48.
- Maier W, Philipp M, Gerken A (1985). Dimensionen der Hamilton-Depressionsskala (HAMD). *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* **234**: 417–422.
- Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F, *et al* (2011). Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* **12**: 610–7.
- Meneses a (1999). 5-HT system and cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **23**: 1111–25.
- Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, *et al* (2004). Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **24**: 1478–85.
- Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, *et al* (2001). Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport* **12**: 4121–5.
- Möller HJ (1991). Outcome criteria in antidepressant drug trials: self-rating versus observer-rating scales. *Pharmacopsychiatry* **24**: 71–5.
- Möller HJ (2000). Rating depressed patients: observer- vs self-assessment. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* **15**: 160–72.
- Möller H-J, Laux G, Deister A (Thieme: Stuttgart, 2009). *Psychiatrie und Psychotherapie*. .
- Murray CJ, Lopez a D, Jamison DT (1994). The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bulletin of the World Health Organization* **72**: 495–509.
- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, *et al* (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological psychiatry* **57**: 935–7.
- Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A (2009a). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Experimental neurology* **219**: 14–9.

- Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, *et al* (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of neurophysiology* **97**: 3109–17.
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, *et al* (2003a). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology* **553**: 293–301.
- Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004a). Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* **14**: 1240–5.
- Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004b). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **29**: 1573–8.
- Nitsche MA, Kuo M-F, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W (2009b). Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biological psychiatry* **66**: 503–8.
- Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, *et al* (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *The European journal of neuroscience* **23**: 1651–7.
- Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, *et al* (2004c). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **115**: 2419–23.
- Nitsche MA, Paulus W (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology* **527 Pt 3**: 633–9.
- Nitsche MA, Paulus W (2009). Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* **6**: 244–50.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W (2003b). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical neurophysiology* **56**: 255–76.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W (2003c). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **114**: 2220–2; author reply 2222–3.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, *et al* (2004d). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *The European journal of neuroscience* **19**: 2720–6.

- Nitsche MA, Paulus W (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* **57**: 1899–901.
- Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, *et al* (2003). Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biological psychiatry* **53**: 150–6.
- Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**: 97–113.
- Ongür D, Drevets WC, Price JL (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**: 13290–5.
- Ordway GA, Schenk J, Stockmeier CA, May W, Klimek V (2003). Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biological psychiatry* **53**: 315–23.
- Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Nitsche M, Reisinger E, *et al* (2008). Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain stimulation* **1**: 386–7.
- Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Baghai TC, *et al* (2009). Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* **10**: 632–5.
- Perez-Garcia G, Meneses A (2008). Memory formation, amnesia, improved memory and reversed amnesia: 5-HT role. *Behavioural brain research* **195**: 17–29.
- Pop VJ (1998). Are Autoimmune Thyroid Dysfunction and Depression Related? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **83**: 3194–3197.
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin* **72**: 208–14.
- Priori A (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **114**: 589–95.
- Purpura DP, McMurtry JG (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of neurophysiology* **28**: 166–85.
- Redfearn JW, Lippold OC, Costain R (1964). A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **110**: 773–85.
- Rémy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W (2005). Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *NeuroImage* **25**: 253–66.

- Reynolds CF (1987). Sleep and affective disorders. A minireview. *The Psychiatric clinics of North America* **10**: 583–91.
- Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF (1993). The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry* **150**: 1618–29.
- Riberto M, Marcon Alfieri F, Monteiro de Benedetto Pacheco K, Dini Leite V, Nemoto Kaihama H, Fregni F, *et al* (2011). Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *The open rheumatology journal* **5**: 45–50.
- Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquer JT, Ribeiro RB, *et al* (2008). Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* **23**: 74–6.
- Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, Tufik S, *et al* (2007). Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* **7**: 297–306.
- Rosen AC, Ramkumar M, Nguyen T, Hoeft F (2009). Noninvasive transcranial brain stimulation and pain. *Current pain and headache reports* **13**: 12–7.
- Rosenberg R (2000). Outcome measures of antidepressive therapy. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* **402**: 41–4.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **120**: 2008–39.
- Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU, Ustun B, Walters EE, Kessler RC (2000). Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **176**: 229–35.
- Ruhé HG, Mason NS, Schene AH (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular psychiatry* **12**: 331–59.
- Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, Orsulak PJ, Weissenburger JE, Fulton CL, *et al* (1997). Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biological psychiatry* **41**: 915–28.
- Schaefer A, Brown J, Watson CG, Plemel D, DeMotts J, Howard MT, *et al* (1985). Comparison of the validities of the Beck, Zung, and MMPI Depression scales. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **53**: 415–418.

- Schatzberg AF, Rothschild a J, Stahl JB, Bond TC, Rosenbaum AH, Lofgren SB, *et al* (1983). The dexamethasone suppression test: identification of subtypes of depression. *The American journal of psychiatry* **140**: 88–91.
- Sharpe M, Hawton K, House A, Molyneux A, Sandercock P, Bamford J, *et al* (1990). Mood disorders in long-term survivors of stroke: associations with brain lesion location and volume. *Psychological medicine* **20**: 815–28.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *The American journal of psychiatry* **160**: 1516–8.
- Shirayama Y, Chen AC-H, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **22**: 3251–61.
- Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G (1988). Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *The American journal of psychiatry* **145**: 1133–7.
- Spaner D, Bland RC, Newman SC (1994). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* **376**: 7–15.
- Starkstein SE, Bryer JB, Berthier ML, Cohen B, Price TR, Robinson RG (1991). Depression after stroke: the importance of cerebral hemisphere asymmetries. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* **3**: 276–85.
- Steele JD, Glabus MF, Shajahan PM, Ebmeier KP (2000). Increased cortical inhibition in depression: a prolonged silent period with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Psychological medicine* **30**: 565–70.
- Steer RA, Cavalieri TA, Leonard DM, Beck AT (1999). Use of the Beck Depression Inventory for Primary Care to screen for major depression disorders. *General hospital psychiatry* **21**: 106–11.
- Steinhoff BJ, Tumani H, Otto M, Mursch K, Wiltfang J, Herrendorf G, *et al* (1999). Cisternal S100 protein and neuron-specific enolase are elevated and site-specific markers in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research* **36**: 75–82.
- Sternbach HA, Gold MS, Pottash AC, Extein I (1983). Thyroid failure and protirelin (thyrotropin-releasing hormone) test abnormalities in depressed outpatients. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **249**: 1618–20.
- Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, Yacoubi M El, *et al* (2006). Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science (New York, NY)* **311**: 77–80.
- Targum SD, Sullivan AC, Byrnes SM (1982). Neuroendocrine interrelationships in major depressive disorder. *The American journal of psychiatry* **139**: 282–6.

- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain : a journal of neurology* **109 (Pt 5)**: 845–83.
- Thornicroft G, Sartorius N (1993). The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. *Psychological medicine* **23**: 1023–32.
- Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology-A review of current data and future implications. *Neuropsychologia* **48**: 2789-810.
- Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, *et al* (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management* **2**: 353–361.
- Vanneste S, Ridder D De (2011). Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. *The European journal of neuroscience* **34**: 605–14.
- Videbech P (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta psychiatrica Scandinavica* **101**: 11–20.
- Videbech P, Ravnkilde B (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American journal of psychiatry* **161**: 1957–66.
- Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A (2007). Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *NeuroImage* **35**: 1113–24.
- Wassermann EM (1998). 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. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **108**: 1–16.
- Weiss SR, Eidsath A, Li XL, Heynen T, Post RM (1998). Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures. *Experimental neurology* **154**: 185–92.
- WHO (2010). *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. The ICD-10 (Tenth Revision)*.
- Wittchen HU, Holsboer F, Jacobi F (2001). Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. *The Journal of clinical psychiatry* **62 Suppl 26**: 23–8.

- Wittchen H-U, Jacobi F (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2006). *Volkskrankheit Depression? Psychologie Schweizerische Zeitschrift Für Psychologie Und Ihre Anwendungen* 15–37.
- Wittchen H-U, Pittrow D (2002). Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Human psychopharmacology* **17 Suppl 1**: 1–11.
- Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA, Jacques S, McCreery DB (1981). Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application. *Neurosurgery* **9**: 292–9.
- Zaehle T, Beretta M, Jäncke L, Herrmann CS, Sandmann P (2011). Excitability changes induced in the human auditory cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale* **215**: 135–40.
- Zangen A, Hyodo K (2002). Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* **13**: 2401–5.

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Affektive Störung nach ICD 10 .....	2
Abbildung 1.2 Definition einer depressiven Episode nach ICD-10 .....	3
Abbildung 1.3 Affektive Störungen entsprechend des DSM IV .....	4
Abbildung 1.4 Kriterien einer Major Depression nach DSM IV .....	5
Abbildung 1.5 Ätiopathogenese der Depression .....	7
Abbildung 2.2 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus .....	29
Abbildung 2.3 Basiseinstellungen der Signal Software .....	30
Abbildung 2.4 Einstellung der High- und Low-pass-Filter.....	30
Abbildung 2.5 Ansicht eines MEPs im Fenster der Signal Software .....	31
Abbildung 2.6: Schematische Darstellung des Messprotokolls .....	33
Abbildung 3.1 Vergleich der ersten Messung der depressiven Patienten vor Behandlung (n=14) mit dem gesunden Kontrollkollektiv mit SEM. ....	45
Abbildung 3.2 Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten nach vier Wochen Behandlung (n=10) mit dem gesunden Kontrollkollektiv mit SEM .....	46
Abbildung 3.3 Vergleich der Mittelwerte der ersten Messung (vor Behandlung) und der zweiten Messung (nach vier Wochen Behandlung) der depressiven Patienten (n=10) mit SEM.....	48
Abbildung 3.4 Vergleich der MEP Amplituden gruppiert nach Diagnose (rezidivierende Depression: n=6, depressive Episode: n=5, bipolare affektive Störung: n=3) mit SEM. .....	50
Abbildung 3.5 Vergleich der Mittelwerte der ersten Messung getrennt nach „mit Prämedikation“ (n=6) und „ohne Prämedikation“ (n=8) mit Lorazepam mit SEM. ....	51
Abbildung 3.6 Vergleich der ersten Messung der depressiven Patienten ohne Prämedikation mit Lorazepam (n=8) am Tag der Messung mit dem gesunden Kontrollkollektiv mit SEM. ....	52

Abbildung 3.7 Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten ohne Prämedikation mit Lorazepam gegen das gesunde Kontrollkollektiv (n=5) mit SEM... 53

Abbildung 3.8 Vergleich der ersten und zweiten Messung der depressiven Patienten ohne Prämedikation mit Lorazepam vor der ersten Messung (n=5) mit SEM. .... 55

Abbildung 3.9 Korrelationsanalyse der Dosis an Lorazepam vor der Messung und der Mittelwerte der Amplituden zu den Messzeitpunkten t5 bis t30 der ersten Messung... 58

## 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 Übersicht des Patientenkollektivs.....	26
Tabelle 2.2 Übersicht des Kontrollkollektivs.....	28
Tabelle 2.3: Studienablauf.....	33
Tabelle 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	38
Tabelle 3.2 Informationen zur Messung.....	39
Tabelle 3.3 Krankheitsverlauf .....	40
Tabelle 3.4 Symptome.....	41
Tabelle 3.5 Medikamente vor der ersten Messung .....	42
Tabelle 3.6 Medikamente im stationären Verlauf nach der ersten Messung .....	44
Tabelle 3.7 Klinische Skalen. Dargestellt sind die Punktwerte nach CGI, BDI und HRSD zu beiden Untersuchungszeitpunkten.....	59
Tabelle 3.8 Parameter im Verlauf. Dargestellt sind die Punktwerte nach CGI, BDI und HRSD zu beiden Untersuchungszeitpunkten.....	60

## 6.4 Abkürzungsverzeichnis

∅	Durchschnitt
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
bzw.	beziehungsweise
CGI	Clinical Global Impressions
cm	Centimeter
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRQ	Comfort rating Questionnaire
DC-Stimulator	Direct current stimulator (Gleichstromstimulator)
DST	Dexamethason-Suppressionstest
DLPFC	Dorsolateral prefrontal Cortex
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual – Revision 4
EMG	Elektromyogramm
FDI	First dorsal interosseus Muscle
GR	Glucocorticoidrezeptoren
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse
HPT	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse
HRSD	Hamilton Rating Scale of Depression
Hz	Hertz
ICD 10	International classification of diseases – Revision 10
LTD	Langzeitpotenzierung
LTP	Langzeitdepression
mA	Milliampere

---

max.	Maximal
mg	Milligramm
min	Minuten
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	Neuronenspezifische Enolase
n. t.	nicht teilgenommen
n. v.	nicht verfolgt
REM	Rapid Eye Movements
RM- ANOVA	repeated measure ANOVA
sog.	sogenannten
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
tDCS	transcranial direct current stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

## 6.5 Danksagung

Meinem Doktorvater Dr. Frank Padberg und meinem Betreuer Dr. Ulrich Palm möchte ich gerne für die gute Betreuung und die Unterstützung bei dieser Arbeit danken.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meiner Mit-Doktorandin Daphne Lustig für die gute, angenehme und produktive Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank allen Stationsärzten, die uns bei der Rekrutierung und der Beurteilung der Patienten tatkräftig unterstützt haben und natürlich den Patienten und gesunden Probanden, die sich bereit erklärt haben an unserer Studie teilzunehmen.

Sabine Krawczyk, Anne Weber und Christian Galata sei an dieser Stelle auch herzlich für die Korrekturvorschläge gedankt.

# Eidesstattliche Versicherung

Frick, Barbara

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Nachweis von Veränderungen nicht-fokaler Neuroplastizität bei depressiven Patienten mittels transkranieller Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) – eine kontrollierte Pilotstudie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand