

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor der Klinik: Prof. Dr. Peter Falkai

**Der Einfluss von Persönlichkeitsfaktoren  
auf die Stimmungsänderung gesunder  
Probanden nach repetitiver transkranieller  
Magnetstimulation (rTMS)**

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

vorgelegt von  
Ulrike Kumpf  
aus Geislingen  
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Padberg

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Theo Rein  
Prof. Dr. Till Roenneberg

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Maria Holzer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>9</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>12</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>14</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>16</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Zur Funktionsweise der TMS</b>	<b>17</b>
2.1.1 Physikalische Grundlagen	17
2.1.2 Technische Grundlagen	18
2.1.3 Neurophysiologische Grundlagen der TMS	20
2.1.4 Stimulationsfrequenz, Stimulusintensität und Stimulationsort	22
2.1.4.1 Herkömmliche Protokolle (hochfrequente und niederfrequente rTMS)	22
2.1.4.2 Theta Burst Stimulation	24
2.1.5 Molekularbiologische Veränderungen durch rTMS - Rezeptormodulation und Veränderungen der Genexpression -	26
2.1.5.1 LTP und LTD - Effekte an Glutamat-Rezeptoren und auf postsynaptische Ionenkonzentrationen	26
2.1.5.2 Wirkung an GABA-Rezeptoren	27
2.1.5.3 Auswirkungen der rTMS auf die Genexpression	27
2.1.6 TMS am Motorkortex und Beeinflussung funktioneller Netzwerke - Befunde aus Bildgebungsstudien	28
<b>2.2 Stimmung</b>	<b>30</b>
2.2.1 Neuroanatomische Korrelate von Stimmungen	30
2.2.2 Instrumente zur Stimmungsmessung – die Eigenschaftswörterliste EWL	36
2.2.3 TMS und Stimmungsmodulation	38
2.2.3.1 Neurophysiologische Wirkprinzipien	38
2.2.3.2 Wirkung auf Neurotransmittersysteme	41
2.2.3.3 Studien mit depressiven Patienten	42
2.2.3.4 Studien mit gesunden Probanden	46
<b>2.3. Persönlichkeit</b>	<b>56</b>
2.3.1 Neuropsychologische Konstrukte und Studien zum Zusammenhang zwischen Stimmungsänderung durch einen Stimulus und Persönlichkeit	56
2.3.2 Persönlichkeitstests	58
2.3.2.1 NEO-FFI	58
2.3.2.2 Sensation Seeking Scale	59

<b>2.4 Variabilität der interindividuellen Response auf TMS</b>	<b>60</b>
2.4.1 Ausgangszustand des Gehirns - Metaplastizität	61
2.4.2 Funktionelle Konnektivität und TMS-Response	63
2.4.3 Genetischer Polymorphismus und neuronale Plastizität	63
2.4.4 Weitere Faktoren und Prädiktoren	65
2.4.5 TMS-Response und Persönlichkeit	66
2.4.5.1 Persönlichkeit und BDNF	66
2.4.5.2 Persönlichkeit und interhemisphärische Konnektivität	67
2.4.5.3 Persönlichkeit und Motorkortexexzitabilität	67
<b>3 Entwicklung der Forschungsfrage und Hypothesenbildung</b>	<b>68</b>
<b>4 Material und Methoden</b>	<b>70</b>
<b>4.1 Probanden</b>	<b>70</b>
4.1.1 Probanden der 1 Hz Studie (A)	70
4.1.2 Probanden der Theta-Burst Studie (B)	71
<b>4.2 Studiendesign</b>	<b>72</b>
4.2.1 Studiendesign der 1 Hz Studie (A)	72
4.2.2 Studiendesign der Theta-Burst Studie (B)	73
<b>4.3 Vortestung und Bestimmung der Ruhemotorschwelle</b>	<b>74</b>
4.3.1 1 Hz Studie (A)	74
4.3.2 Theta-Burst Studie (B)	75
<b>4.4 Durchführung der TMS</b>	<b>75</b>
4.4.1. Durchführung der TMS in der 1 Hz Studie (A)	75
4.4.2 Durchführung der TMS in der Theta-Burst Studie (B)	76
<b>4.5 Stimmungsmessung. Durchführung und Auswertung</b>	<b>78</b>
<b>4.6 Statistische Analyse</b>	<b>79</b>
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>84</b>
<b>5.1 Untersuchung der Hypothese I</b>	<b>84</b>
5.1.1 Auswertung der 1 Hz Studie (A), Hypothese I	85
5.1.1.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe	85
5.1.1.2 Einfluss des Stimulationsortes auf die Stimmung	86
5.1.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese I	90
5.1.2.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe	90
5.1.2.2 Einfluss des Stimulationsortes auf die Stimmung	93
5.1.2.3 Einfluss des Stimulationsmodus (iTBS, cTBS, imTBS) auf die Stimmung	96
<b>5.2 Untersuchung der Hypothese II</b>	<b>100</b>
5.2.1 Auswertung der 1 Hz-Studie (A), Hypothese II	100

5.2.1.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe	100
5.2.1.2 Einfluss des Messzeitpunktes auf das Ergebnis der Stimmungsmessung	102
5.2.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese II	105
5.2.2.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe	105
5.2.2.2 Einfluss des Messzeitpunktes auf das Ergebnis der Stimmungsmessung	106
<b>5.3 Untersuchung der Hypothese IIIa</b>	<b>108</b>
5.3.1 Auswertung der 1 Hz-Studie (A), Hypothese IIIa	109
5.3.1.1 NEO-FFI	109
5.3.1.2 Sensation Seeking Scale	109
5.3.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese IIIa	113
5.3.2.1 NEO-FFI	113
5.3.2.2 Sensation Seeking Scale	114
<b>5.4 Untersuchung der Hypothese IIIb</b>	<b>119</b>
5.4.1 Auswertung der 1 Hz-Studie (A), Hypothese IIIb	120
5.4.1.1 NEO-FFI	120
5.4.1.2 Sensation Seeking Scale	120
5.4.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese IIIb	125
5.4.2.1 NEO-FFI	125
5.4.2.2 Sensation Seeking Scale	125
<b>6 Diskussion</b>	<b>126</b>
6.1 Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese I	126
6.2. Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese II	134
6.3 Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese IIIa	136
6.3.1. NEO-FFI	136
6.3.2 Sensation Seeking Scale	138
6.4 Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese IIIb	147
6.4.1 NEO-FFI	147
6.4.2 Sensation Seeking Scale	148
<b>6.5. Die Methoden dieser Arbeit</b>	<b>149</b>
6.5.1 TMS	149
6.5.1.1 Bestimmung der MT und Auffinden des Stimulationsortes	149
6.5.1.2 Plazebo-Bedingung	150
6.5.1.2 Die Wirkmechanismen der verwendeten TMS-Protokolle	151
6.5.2 Auswahl der Stichprobe	152
6.5.3 Unterschiede in der Methodik der beiden Studien	153

6.5.4 Die EWL als Instrument zu Stimmungsmessung	154
6.5.5 Grenzen der Persönlichkeitsanalysen	155
<b>7 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>156</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>158</b>
<b>Lebenslauf</b>	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>178</b>

## **Zusammenfassung**

Die Wirkung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) auf die Stimmung gesunder Probanden wurde bereits vielfach in Studien untersucht. Ziel solcher Untersuchungen ist einerseits, die neurophysiologischen Grundlagen der Emotionsregulation zu erforschen und andererseits einen Beitrag zur Entwicklung von Hirnstimulationsverfahren zu therapeutischen Interventionen bei affektiven Erkrankungen zu leisten. Die Ergebnisse der Studien zum Effekt der rTMS auf die Stimmung gesunder Probanden sind in der Gesamtschau allerdings weitgehend inkonsistent. Grund dafür könnten methodische Unterschiede, eine interindividuelle Variabilität der präfrontalen Konnektivität oder andere Faktoren, die das Paradigma rTMS-induzierter Stimmungsänderung beeinflussen, wie etwa interindividuelle Unterschiede der Persönlichkeit der Probanden, sein. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Untersuchung dieses möglichen Einflussfaktors der Persönlichkeit auf die Art und Ausprägung der Stimmungsänderung nach rTMS.

In zwei Studien wurden insgesamt 41 gesunde Probanden eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf die Annahme, dass die Persönlichkeit einen Einfluss auf die Stimmungsänderung nach rTMS hat, ausgewertet. In der Studie A erhielten 17 Probanden eine 1 Hz rTMS (600 Stimuli, Intensität: 120% der rMT) im Crossover-Design an drei Loci auf der Großhirnrinde (medialer präfrontaler Kortex - mPFC, linker dorsolateraler präfrontaler Kortex - LDLPFC und auditorischer Kortex als Placebo-Bedingung mit der Spule um 45° abgewinkelt). In der Studie B wurden 12 Probanden ausschließlich am mPFC, weitere 12 Probanden nur am LDLPFC stimuliert. Beide Gruppen erhielten jeweils im Crossover-Design drei Stimulationseinheiten (iTBS, cTBS, imTBS als Placebo-Bedingung). Bei jeder Einheit wurden 600 Stimuli mit einer Intensität von 80% der motorischen Schwelle bei den beiden aktiven Stimulationsbedingungen und mit 10% der Geräteleistung bei der Placebobedingung, appliziert. Der Stimulationsort wurde in beiden Studien mit dem internationalen 10/20 EEG-System bestimmt (mPFC: Fz; LDLPFC: F3, auditorischer Kortex: T3). Die Stimulationen wurden jeweils binnen eines Tages und in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Zwischen den Stimulationen war eine Pause von 50 min. Vorher wurden Persönlichkeitstests (NEO-FFI, Sensation Seeking Skale, Version 5 = SSS-V), sowie eine Stimmungsmessung mit der Eigenschaftswörterliste (EWL) von Janke und Debus gemacht, die nach jeder Stimulation wiederholt wurde.

Es wurde zunächst ein möglicher Effekt der rTMS auf die Stimmung, sowie ein zeitlicher Effekt ohne die Berücksichtigung des Faktors der Persönlichkeit untersucht. Dabei ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten rTMS-spezifischen Effekte auf die Stimmung. Wie in der Mehrzahl der Vorstudien, konnten weder für die

unterschiedlichen Modi, noch für die unterschiedlichen Stimulationsorte signifikante Unterschiede hinsichtlich der Stimmungsänderung gezeigt werden. Auch für die Stimmungsänderungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten zeigte sich bis auf einen signifikanten Unterschied, kein durchgängiger Effekt. Als Hauptergebnis zeigte sich, dass der Effekt der rTMS auf die Stimmung maßgeblich von der Persönlichkeit der Probanden abhing. Korrelationsanalysen ergaben in der 1 Hz Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Merkmals „Sensation Seeking“ (SS) und einer Stimmungsverschlechterung nach allen Stimulationen (auch nach der Placebo-Bedingung). Im Extremgruppenvergleich konnte das Ergebnis durch signifikante und hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung nach den Stimulationen bestätigt werden. In der TBS-Studie konnten gleichermaßen Zusammenhänge festgestellt werden. Es ergaben sich Korrelationen zwischen einer Stimmungsverbesserung nach cTBS und iTBS über dem mPFC und höheren Punktwerten in der SSS-V, sowie ein Zusammenhang zwischen einer Stimmungsverschlechterung nach imTBS über dem LDLPFC und höheren Punktwerten in der SSS-V. Korrelative Zusammenhänge zwischen der Ausprägung einzelner Persönlichkeitsfaktoren des NEO-FFI und der Stimmungsänderung konnten nur für die TBS-Studie gezeigt werden. Dabei ergaben sich signifikante Korrelationen für die Faktoren „Neurotizismus“, „Extraversion“, „Verträglichkeit“ und „Gewissenhaftigkeit“ mit der Stimmungsänderung nach rTMS. In der 1 Hz Studie wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Faktor der Stimmungsänderung und SS Score festgestellt.

Die Ergebnisse weisen auf eine besondere Bedeutung der Persönlichkeit als Einflussfaktor für Art und Ausprägung des Effektes einer rTMS-Intervention auf die Stimmung gesunder Probanden hin. Weiterführende Studien sind notwendig, um Persönlichkeitsvariablen als festen Einflussfaktor auf die Wirkung von Stimulationsverfahren auf die Emotionsregulation zu charakterisieren. In Studien könnte durch ein Screening nach Persönlichkeitsvariablen homogenere Gruppen gebildet und so konsistentere Ergebnisse erzielt werden.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACC</b>	anteriorer cingulärer Kortex
<b>ANCOVA</b>	analysis of covariance
<b>ANOVA</b>	analysis of variance
<b>APB</b>	musculus abductor pollicis brevis
<b>BDI</b>	Beck-Depressions-Inventar
<b>BFS</b>	Befindlichkeitsskala
<b>BDNF</b>	Brain-derived neurotrophic factor
<b>BOLD</b>	Blood oxygenation level-dependent
<b>CBF</b>	cerebral blood flow
<b>cMEP</b>	konditioniertes motorisch evoziertes Potential
<b>cTBS</b>	continous Theta Burst Stimulation
<b>DLPFC</b>	dorsolateraler präfrontaler Kortex
<b>DMN</b>	Default Mode Network
<b>DMPFC</b>	dorsomedialer präfrontaler Kortex
<b>DSM IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>DSM-III-R</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Revision der 3. Auflage)
<b>EEG</b>	Elektroenzephalografie
<b>EMG</b>	Elektromyografie
<b>EPSP</b>	exzitatorisches postsynaptisches Potential
<b>EWL-G</b>	Eigenschaftswörterliste-Globalform
<b>fcEEG</b>	EEG mit funktioneller Netzwerkanalyse
<b>FDG-PET</b>	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomografie
<b>FPC</b>	frontopolarer Kortex
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure
<b>HDRS</b>	Hamilton Depression Rating Scale

## Abkürzungsverzeichnis

<b>HF-rTMS</b>	hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation
<b>imTBS</b>	intermediate Theta Burst Stimulation
<b>IPSP</b>	inhibitorisches postsynaptisches Potential
<b>iTBS</b>	intermittent Theta Burst Stimulation
<b>ITI</b>	Intertrain Intervall
<b>LDLPFC</b>	linker dorsolateraler präfrontaler Kortex
<b>LF-rTMS</b>	niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation
<b>LPFC</b>	linker präfrontaler Kortex
<b>LTD</b>	Long-term depression
<b>LTP</b>	Long-term potentiation
<b>M1</b>	primärer Motorkortex
<b>MD</b>	Major Depression
<b>MEP</b>	motorisch evoziertes Potential
<b>mPFC</b>	medialer präfrontaler Kortex
<b>MSAP</b>	Muskelsummenaktionspotential
<b>MT</b>	motor threshold (Motorschwelle)
<b>NIMH mood scale</b>	National Institute of Mental Health Stimmungsskala
<b>Ncl.</b>	Nucleus
<b>NEO-FFI</b>	Neo-Five-Factor Inventory
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>PANAS</b>	positive and negative affect schedule
<b>Pb</b>	Proband
<b>PET</b>	Positronenemissionstomografie
<b>POMS</b>	profile of mood states
<b>rCBF</b>	regional cerebral blood flow
<b>RDLPFC</b>	rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex
<b>rMT</b>	Ruhemotorschwelle
<b>RPFC</b>	rechter präfrontaler Kortex

## Abkürzungsverzeichnis

<b>rTMS</b>	repetitive TMS
<b>SAI</b>	Fragebogen zu Stress and Arousal
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SERTPR</b>	Serotonin Transporter Promoter Region
<b>SPECT</b>	single photon emission computed tomography
<b>SS</b>	Sensation Seeking
<b>SSS</b>	Sensation Seeking Scale
<b>SSS-V</b>	fünfte Version der Sensation Seeking Scale
<b>STAI</b>	State-Trait-Angstinventar
<b>STAS</b>	Spielberger State Trait Anger Scale
<b>TBS</b>	Theta Burst Stimulation
<b>tDCS</b>	Transcranial direct-current stimulation
<b>TES</b>	Transkranielle Elektrostimulation
<b>THC</b>	Tetrahydrocannabinol
<b>TMS</b>	Transkranielle Magnetstimulation
<b>TrkB</b>	Rezeptortyrosinkinase
<b>uMEP</b>	unkonditioniertes motorisch evoziertes Potential
<b>UWIST Mood Adjective Checklist</b>	Eigenschaftswörterliste University of Wales Institute of Science and Technology
<b>VAS</b>	visuelle Analogskala
<b>VLPFC</b>	ventrolateraler präfrontaler Kortex
<b>VMPFC</b>	ventromedialer präfrontaler Kortex
<b>vPMC</b>	ventraler prämotorischer Kortex

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Versuchsablauf der 1 Hz Studie (S. 72)
- Abb. 2:** Versuchsablauf der TBS-Studie (S. 74)
- Abb. 3:** Stimulationsschema 1 Hz TMS (S. 76)
- Abb. 4:** Stimulationsschema Theta-Burst-Stimulation (S. 77-78)
- Abb. 5:** Stimmungsverläufe Hypothese I, 1 Hz Studie, EWL 9 (S. 85)
- Abb. 6:** Stimmungsverläufe Hypothese I, 1 Hz Studie, EWL 14 (S. 86)
- Abb. 7:** Stimmungsänderung nach den Stimulationen, 1 Hz Studie, EWL 9 (S. 88)
- Abb. 8:** Stimmungsänderung nach den Stimulationen, 1 Hz Studie, EWL 14 (S. 89)
- Abb. 9:** Stimmungsverläufe Hypothese I, TBS-Studie, EWL 9, LDLPFC (S. 91)
- Abb. 10:** Stimmungsverläufe Hypothese I, TBS-Studie, EWL 9, mPFC (S. 91)
- Abb. 11:** Stimmungsverläufe Hypothese I, TBS-Studie, EWL 14, LDLPFC (S. 92)
- Abb. 12:** Stimmungsverläufe Hypothese I, TBS-Studie, EWL 14, mPFC (S. 92)
- Abb. 13:** Stimmungsänderung EWL 9, TBS-Studie, Vergleich der Stimulationsorte (S. 94)
- Abb. 14:** Stimmungsänderung EWL 14, TBS-Studie, Vergleich der Stimulationsorte (S. 95)
- Abb. 15:** Stimmungsänderung EWL 9, TBS-Studie, Vergleich der Stimulationsmodi, LDLPFC (S. 97)
- Abb. 16:** Stimmungsänderung EWL 9, TBS-Studie, Vergleich der Stimulationsmodi, mPFC (S. 98)
- Abb. 17:** Stimmungsänderung EWL 14, TBS-Studie, Vergleich der Stimulationsmodi, LDLPFC (S. 99)
- Abb. 18:** Stimmungsänderung EWL 14, TBS-Studie, Vergleich der Stimulationsmodi, mPFC (S. 99)
- Abb. 19:** Stimmungsverläufe Hypothese II, 1 Hz Studie, EWL 9 (S. 101)

<b>Abb. 20</b>	Stimmungsverläufe Hypothese II, 1 Hz Studie, EWL 14 (S. 101)
<b>Abb. 21</b>	Stimmungsänderung EWL 9, 1 Hz Studie, Vergleich der Messzeitpunkte (S. 103)
<b>Abb. 22</b>	Stimmungsänderung EWL 9, 1 Hz Studie, Vergleich der Messzeitpunkte (S. 104)
<b>Abb. 23</b>	Stimmungsverläufe Hypothese II, TBS-Studie, EWL 9 (S. 105)
<b>Abb. 24</b>	Stimmungsverläufe Hypothese II, TBS-Studie, EWL 14 (S. 106)
<b>Abb. 25</b>	Stimmungsänderung EWL 9, TBS-Studie, Vergleich der Messzeitpunkte (S. 107)
<b>Abb. 26</b>	Stimmungsänderung EWL 14, TBS-Studie, Vergleich der Messzeitpunkte (S. 108)
<b>Abb. 27</b>	Korrelationsdiagramm für SSS-V und Stimmungsänderung EWL 9, 1 Hz Studie (S. 111)
<b>Abb. 28</b>	Stimmungsänderung EWL 9 nach TMS, 1 Hz Studie, Extremgruppenvergleich (S. 112)
<b>Abb. 29</b>	Korrelationsdiagramm (signifikante Korrelationen) für SSS-V und Stimmungsänderung EWL 9, TBS-Studie (S. 116)
<b>Abb. 30</b>	Korrelationsdiagramm (signifikante Korrelationen) für SSS-V und Stimmungsänderung EWL 9, TBS-Studie (S. 116)
<b>Abb. 31</b>	Stimmungsänderung EWL 9 nach TBS, TBS-Studie, Extremgruppenvergleich, LDLPFC (S. 118)
<b>Abb. 32</b>	Stimmungsänderung EWL 14 nach TBS, TBS-Studie, Extremgruppenvergleich, mPFC (S. 119)
<b>Abb. 33</b>	Korrelationsdiagramm (signifikante Korrelationen) für SSS-V und Stimmungsänderung EWL 9 zu den Messzeitpunkten, 1 Hz Studie (S. 122)
<b>Abb. 34</b>	Stimmungsänderung EWL 9 zu den Messzeitpunkten, 1 Hz Studie, Extremgruppenvergleich (S. 124)

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Übersicht: Studien zur Stimmungsänderung nach rTMS bei gesunden Probanden (S. 54-55)
<b>Tab. 2:</b>	Zusammenfassung der Stimulationsbedingungen der Studien (S. 79)
<b>Tab. 3:</b>	Ergebnisse der ANOVA, Hypothese I, 1 Hz Studie, EWL 9 (S. 87)
<b>Tab. 4:</b>	Ergebnisse der ANOVA, Hypothese I, 1 Hz Studie, EWL 14 (S. 88)
<b>Tab. 5:</b>	Deskriptive Statistik für die Stimmungsänderung nach TBS (S. 93-94)
<b>Tab. 6:</b>	T-Test für unabhängige Stichproben, TBS-Studie, Vergleich der Stimulationsorte (S. 94)
<b>Tab. 7:</b>	Ergebnisse der ANOVA: Vergleich der Stimmungsänderungen nach den Stimulationsmodi, TBS-Studie, EWL 9 (S. 97)
<b>Tab. 8:</b>	Ergebnisse der ANOVA: Vergleich der Stimmungsänderungen nach den Stimulationsmodi, TBS-Studie, EWL 14 (S. 98)
<b>Tab. 9:</b>	Ergebnisse der ANOVA: Vergleich der Stimmungsänderungen zu den Messzeitpunkten, Hypothese II, 1 Hz Studie, EWL 9 (S. 102)
<b>Tab. 10:</b>	Ergebnisse der ANOVA: Vergleich der Stimmungsänderungen zu den Messzeitpunkten, Hypothese II, 1 Hz Studie, EWL 14 (S. 102)
<b>Tab. 11:</b>	Ergebnisse des t-Tests, Vergleich t1-t3, Hypothese II, 1 Hz Studie, EWL 9 (S. 103)
<b>Tab. 12:</b>	Ergebnisse der ANOVA: Vergleich der Stimmungsänderungen zu den Messzeitpunkten, Hypothese II, TBS-Studie, EWL 9 (S. 106)
<b>Tab. 13:</b>	Ergebnisse der ANOVA: Vergleich der Stimmungsänderungen zu den Messzeitpunkten, Hypothese II, TBS-Studie, EWL 14 (S. 107)
<b>Tab. 14:</b>	Korrelation (Pearson) zwischen Stimmungsänderung und SSS-V, 1 Hz Studie (S. 109)
<b>Tab. 15:</b>	Korrelation (Spearman) zwischen Stimmungsänderung und SSS-V, 1 Hz Studie (S. 110)
<b>Tab. 16:</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung nach TMS, 1 Hz Studie, EWL 9 (S. 112)
<b>Tab. 17:</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung nach TMS, 1 Hz Studie, EWL 14 (S. 112)
<b>Tab. 18:</b>	Korrelation (Pearson) zwischen Stimmungsänderung und NEO-FFI, TBS-Studie (S. 113-114)
<b>Tab. 19:</b>	Korrelation (Pearson) zwischen Stimmungsänderung und SSS-V, TBS-Studie (S. 115)

<b>Tab. 20</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung nach TBS, TBS-Studie, EWL 9, LDLPFC (S. 117)
<b>Tab. 21</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung nach TBS, TBS-Studie, EWL 14. mPFC (S. 118)
<b>Tab. 22</b>	Korrelation (Pearson) zwischen Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten und SSS-V, 1 Hz Studie (S. 121)
<b>Tab. 23</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten, 1Hz Studie, EWL 9 (S. 123)
<b>Tab. 24</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten, 1 Hz Studie, EWL 14 (S. 123)
<b>Tab. 25</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten, TBS-Studie, EWL 9 (S. 126)
<b>Tab. 26</b>	Ergebnisse des Extremgruppenvergleichs (t-Test) „hohes SS“ vs. „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten, TBS-Studie, EWL 14 (S. 126)
<b>Tab. 27</b>	zeitlicher Ablauf der Experimente (S. 131)

## 1 Einleitung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht-invasives Verfahren, durch das kortikale Neurone und konnektierte Areale stimuliert werden können. Die TMS ist eine auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion beruhende Methode, die eine schmerzlose Hirnstimulation erlaubt.

Die TMS in ihrer heutigen modernen Form wurde 1985 von Barker eingeführt (Barker et al. 1985). Mit diesem Verfahren war erstmals nach vielfältigen Versuchen, die bereits im 19. Jahrhundert durchgeführt worden waren, das menschliche Gehirn direkt elektrisch zu reizen, eine nicht-invasive und schmerzlose Hirnstimulation möglich. Durch die Beobachtung von Bewegungsimpulsen an peripheren Muskeln oder durch Ableitung von motorisch evozierten Potentialen im Elektromyogramm konnte die Wirkung der TMS, zumindest am Motorkortex, objektiviert und ihre Effektivität demonstriert werden. Aus diesem Grund war in den folgenden Studien zumeist der Motorkortex das Target der Stimulation mit dem Ziel die Funktionsweise der TMS und die Weiterleitung der am Motorkortex applizierten Impulse, sowie die Struktur und den systematischen Aufbau des Gehirns zu untersuchen. Versuche den präfrontalen Kortex bei gesunden Probanden zu stimulieren, um Effekte auf die Stimmung zu erzeugen und so die neurophysiologischen Grundlagen affektiver Erkrankungen näher zu betrachten wurden erstmals 1996 unternommen (George et al. 1996, Pascual-Leone et al. 1996a). Schon vor den Untersuchungen des Einflusses einer TMS-Intervention auf die Stimmung gesunder Probanden wurden bereits ab 1993 erste Therapieversuche bei depressiven Patienten mit Stimulation über dem Vertex und später über dem linken präfrontalen Kortex (LPFC) unternommen (George et al. 1995).

Aufgrund ihrer neuromodulatorischen Wirkung konnte sich die TMS als therapeutisches Instrument zur Behandlung unterschiedlicher, schwerpunktmäßig psychiatrischer Erkrankungen etablieren. So konnte beispielsweise die antidepressive Wirkung der TMS anhand positiver Ergebnisse in zahlreichen Studien und Metaanalysen bestätigt werden (z.B. Padberg & George 2009, George et al. 2013, Berlim et al. 2014). Dennoch ist der genaue Wirkmechanismus der TMS in der Behandlung affektiver Erkrankungen nicht in vollem Umfang geklärt. Um die Funktionsweise der TMS und die grundlegenden Mechanismen der Pathologien im Bereich der Dysregulation affektiver Funktionen genauer zu verstehen, müssen zunächst die neurophysiologischen Grundlagen menschlicher Emotionsregulation, sowie die Funktionsmechanismen der Generation und Aufrechterhaltung von Stimmungen und deren neuronale Kontrollprozesse entschlüsselt werden.

Zum Verständnis der Entstehung von Pathologien ganz allgemein und zur Entwicklung therapeutischer Ansatzpunkte ist es entscheidend die Physiologie und Wirkung der Therapie zunächst im Gesunden zu studieren. Diese Arbeit befasst sich mit zwei Problemen des Forschungsgebietes der Affektmodulation durch TMS: Die hier vorgestellten Studien sollen einerseits einen Beitrag leisten zum Verständnis der Funktionsweise der TMS in ihrer Anwendung zur Stimmungsmodulation bei gesunden Probanden, was in der Folge zu einem besseren Verständnis der Behandlungsmethode der TMS bei Depressionen führen soll, andererseits soll der in dieser Arbeit postulierte Zusammenhang zwischen dem interindividuellen Faktor der Persönlichkeit und dem Effekt der TMS auf die Stimmung untersucht werden. Damit könnte ein Versuch gemacht werden, einen neuen Kandidaten als Prädiktor für die Response auf TMS vorzustellen, was bei der uneinheitlichen Studienlage zur Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS von Nöten ist.

Um die angestrebten Ziele dieser Arbeit zu erreichen, wird folgendermaßen vorgegangen: Zunächst sollen die Rahmenbedingungen geklärt werden. Das Kapitel 2 gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung. Es schafft ein theoretisches Fundament, das für die Bearbeitung der Probleme, das Verständnis des Vorgehens und die Diskussion der Ergebnisse notwendig ist. In diesem Kapitel werden die einzelnen Faktoren, die Teile der Untersuchung sind, also die Stimmung, Persönlichkeit und die Wirkungsweise der TMS, genauer betrachtet. Daraus ergeben sich dann in Kapitel 3 die Forschungsfragen und Hypothesen, die untersucht werden sollen. In Kapitel 4 werden die Methoden dieser Arbeit erläutert und Kapitel 5 beinhaltet die Ergebnisse der Untersuchungen. Die Diskussion dieser Ergebnisse erfolgt in Kapitel 6.

## **2 Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung**

### **2.1 Zur Funktionsweise der TMS**

#### **2.1.1 Physikalische Grundlagen**

Die TMS basiert auf dem von Michael Faraday im Jahre 1831 entdeckten und beschriebenen Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Bekannt war bis zu diesem Zeitpunkt nur, dass ein elektrisches Feld in seiner Umgebung ein magnetisches Feld erzeugt. Faraday konnte anhand verschiedener Experimente über Elektromagnetismus zeigen, dass in einer Spule, die sich in einem sich zeitlich verändernden Magnetfeld befindet, Stromfluss bzw. eine elektrische Spannung gemessen werden kann. Diese Spannung entsteht als Ringspannung am Rand eines sich im Fluss verändernden

magnetischen Feldes. Das hervorgerufene elektrische Feld verändert sich ebenso wie das magnetische Feld zeitlich. Zur Erzeugung eines solchen, sich zeitlich verändernden Magnetfeldes wird eine Spule verwendet, die an einen zeitveränderlichen Stromfluss angeschlossen ist. Die Stärke des erzeugten magnetischen Feldes ist zum einen abhängig von der Windungszahl der Spule, da nach dem linearen Superpositionsprinzip bei sich überlagernden Feldern Vektoranteile einfach addiert werden und zum anderen vom Spulenstrom, da dieser proportional zum magnetischen Feld ist. In der Formel zur Berechnung der magnetischen Feldstärke  $H$  zeigen sich beide Parameter als entscheidende Einflussgrößen für die Stärke des magnetischen Feldes: Es gilt für lange, zylinderförmige Spulen:  $H = (I \cdot n) / l$  wobei  $I$  der Spulenstrom in Ampere,  $n$  die Windungszahl der Spule und  $l$  die Länge der Spule ist.

Mit zunehmender Entfernung von der Spule nimmt das magnetische Feld ab. Vereinfacht lässt sich dies an der Formel zur Berechnung der magnetischen Feldstärke um einen geraden Leiter zeigen:  $H = I / (2\pi \cdot r)$  wobei  $r$  der Abstand vom elektrischen Leiter (im Falle der TMS ist der Leiter die Spule) ist. Somit reduziert sich mit zunehmendem Abstand von der Spule auch die Stärke des induzierten elektrischen Feldes. Entsprechend ist die Tiefenreichweite der TMS ins Hirngewebe mit den in diesen Studien verwendeten Spulentypen auf wenige Zentimeter begrenzt.

### 2.1.2 Technische Grundlagen

Nach dem oben beschriebenen Prinzip muss ein Gerät zur Magnetstimulation also in der Lage sein ein magnetisches Feld schnell auf- und wieder abzubauen. Die für eine ausreichende Reizstärke erforderliche Leistung, die aufgebracht und kontrolliert werden muss, beträgt bis zu 4 000 kW. Es muss demnach also auch eine hohe elektrische Energie bereitgestellt werden, d.h. der Stromfluss in der Spule und die angelegte Spannung müssen zumindest temporär groß sein (Spulenstrom ca. 1000-5000 Ampere, Spannungen ca. 1000-3000 Volt). Um solche Leistungen schnell auf- und abzubauen, wird das Prinzip eines elektrischen Schwingkreises genutzt. Ein Magnetstimulator besteht aus einem Pulskondensator mit der Kapazität  $C$ , der auf eine gewünschte Spannung aufgeladen wird, und einem Hochleistungsthyristor. Das ist ein Halbleiterbauelement, das im Ausgangszustand nicht leitet und durch einen kleinen Gatestrom eingeschaltet werden kann. Der Thyristor wird durch die Umkehrung des Stromflusses wieder ausgeschaltet und kehrt so in seinen Ausgangszustand zum nicht leitenden Element zurück. Dieses Bauelement ist die Verbindung zwischen Kondensator und Spule im Magnetstimulator. Es sorgt dafür, dass bei der

Pulsauslösung eine elektrische Verbindung zwischen Kondensator und Spule aufgebaut wird. Die darauf folgende Entstehung eines Schwingkreises lässt sich in einigen Schritten erklären: Der Kondensator wird mit Spannung beladen. Daraus resultiert ein Stromfluss, der jedoch zunächst gering ist und langsam ansteigt. Gleichzeitig fällt demnach die Spannung im Kondensator ab, so lange bis der Kondensator vollständig entladen ist und gleichzeitig der Stromfluss sein Maximum erreicht hat. Durch den Stromfluss bildet sich nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion um die Spule ein magnetisches Feld, dessen Feldstärke gleichzeitig mit dem Maximum des Stromflusses seinen Höhepunkt erreicht. Durch den Stromfluss lädt sich nun der Kondensator in Gegenrichtung wieder auf. Die entstehende Spannung hat ein negatives Vorzeichen und stellt sich dem immer noch vorhandenen Stromfluss entgegen. Der Stromfluss und somit die magnetische Feldstärke der Spule nimmt nun mit wachsender Spannung im Kondensator wieder ab. Sobald der Stromfluss bei Null sein Minimum erreicht hat, ist der Kondensator wieder vollständig geladen, nur mit negativem Vorzeichen. Nun beginnt der Schwingkreis erneut. Die Energie schwingt also zwischen dem Kondensator (in Form von elektrischer Feldenergie) und der Spule (in Form von magnetischer Feldenergie) hin und her. Diese Schwingung hat dabei einen sinusförmigen Verlauf, wobei Spannungs- und Stromflusskurven jeweils um eine Viertelwelle zeitlich versetzt auftreten. Eine exakte Sinuswelle dieser Schwingung ergibt sich jedoch nur in der Modellvorstellung. In Wirklichkeit verändert sich das Schwingungsbild weg von der Sinusschwingung durch die elektrischen Verluste innerhalb des Schwingkreises. Die Schwingungsfrequenz ist nach der Thomsonschen Schwingungsgleichung ( $f = 1 / (2\pi\sqrt{LC})$ ) abhängig von der Induktivität  $L$  der Spule und der Kapazität  $C$  des Kondensators.

Es können unterschiedliche Spulenformen verwendet werden. In den hier betrachteten Studien wurde die Achterspule verwendet, die eine gute Fokalität erreicht und ihren maximalen Stromfluss im Bereich der Überschneidung der beiden runden Komponenten erreicht (Hallett 2000). Für die Stimulation am medialen präfrontalen Kortex (mPFC) im Experiment 2 der TBS-Studie wurde eine double-cone Spule verwendet. Diese passt sich aufgrund ihrer Wölbungen besser an die Schädeloberfläche im Bereich des mPFC an. So kann die Reizwirkung und die Fokalität gesteigert werden (Hayward et al. 2007). Die Eindringtiefe des elektrischen Flusses, der durch das sich ändernde magnetische Feld, das an der Spule generiert wird, induziert wird, beträgt mit den hier verwendeten, herkömmlichen Spulentypen bis zu 2 cm (Rosa & Lisanby 2012), die direkt stimulierte Kortexoberfläche beträgt bei Stimulation mit der Achterspule ca.  $1 \text{ cm}^2$  (Wagner et al. 2004).

Die Reizstärke wird auf einer Prozentskala von 0-100% angegeben. Bei der jeweiligen Prozentangabe handelt es sich um die eingestellte Entladespannung des Pulskondensators relativ zur maximalen Entladespannung des jeweiligen Gerätes. Bei der TMS orientiert sich die Reizstärke an der individuellen motorischen Schwelle (motor threshold, MT). Diese wird unter elektromyografischer (EMG) Kontrolle ermittelt (Rossini et al. 1994) und ist definiert als die minimale Intensität eines Stimulus, die ausreicht, um in 50% der Fälle ein motorisch evoziertes Potential (MEP) von mindestens 50  $\mu$ V über dem rechten musculus abductor pollicis zu erzeugen. Das transkraniell ausgelöste MEP wird dabei in der klinischen Anwendung der TMS in der Regel über Oberflächen Elektroden am Zielmuskel als Muskelsummenaktionspotential (MSAP) aufgezeichnet. Im Unterschied zum MSAP, das durch die direkte Nervenstimulation am Muskel ausgelöst wird, ist das durch überschwellige TMS ausgelöste MSAP eine Summation aus den von kortikal absteigenden Erregungssalven und deutlich komplexer als ersteres MEP. Im Folgenden soll jedoch, wie auch in der Literatur, vereinfacht von MEP die Rede sein, wenn es um die Bestimmung der MT geht.

Da es bei der Stimulation des präfrontalen Kortex keine vergleichbaren objektivierbaren Parameter zur Bestimmung der individuell passenden Reizintensität gibt, die eine einheitliche und vergleichbare Stimulation erlauben, orientiert man sich auch hier an der MT.

### 2.1.3 Neurophysiologische Grundlagen der TMS

Ziel der TMS ist es, genau wie bei der konventionellen Elektrostimulation, Neuronen zur Depolarisation und so zur Bildung eines AktionsPotentials anzuregen. Im Vergleich zur Elektrostimulation ist die TMS ein induktives Verfahren, d.h. das elektrische Feld, das die Nervenzellen reizt, wird nicht direkt aufgebaut, sondern entsteht über den Umweg des magnetischen Feldes. Um ein magnetisches Feld aufzubauen, bedarf es wiederum eines sich zeitlich ändernden elektrischen Feldes, so dass es sich bei der TMS also um eine elektromagnetoelektrische Nervenstimulation handelt. Das elektrische Feld ist aber auch bei der TMS letztendlich ausschlaggebend für eine neuronale Erregung. Es verläuft parallel zur Spulenebene und hat eine der Flussrichtung in der Spule entgegengesetzte Stromrichtung. Obwohl nun TMS und Transkranielle Elektrostimulation (TES) beide auf einer elektrischen Nervenstimulation beruhen, besteht ein Unterschied in der Ausrichtung ihres elektrischen Feldes. Während das elektrische Feld bei der TMS ausschließlich parallel zum Spulenstrom verläuft, was bei einer tangentialen Haltung der Spule ein zur Hirnoberfläche parallel

verlaufendes elektrisches Feld zur Folge hat, hat das elektrische Feld bei der TES verschiedene Komponenten; einige Feldanteile nehmen einen zur Kortexoberfläche parallelen Verlauf, andere dringen aber auch senkrecht in Richtung der tieferen Hirnareale vor (Basser & Roth 2000).

Im Allgemeinen geschieht nun die Erregung eines Neurons durch ein (induziertes) elektrisches Feld folgendermaßen: Eine Membranpotentialänderung mit der Folge einer Membrandepolarisation wird durch den räumlichen Gradienten des induzierten elektrischen Feldes im Verhältnis zum Verlauf eines Axons ausgelöst. Überschreitet die ausgelöste Membrandepolarisation einen bestimmten Schwellenwert ( $> -50 \mu\text{V}$ ), kommt es zu einer Permeabilitätsänderung in der Membran. Spannungsabhängige Natriumkanäle öffnen sich und Natriumionen strömen von extrazellulär nach intrazellulär. Ein Aktionspotential entsteht. Speziell bei der in der TMS beabsichtigten Erregung kortikaler Neuronen ist das Axon nicht der einzige Angriffspunkt, wie bei der Stimulation peripherer Nerven, sondern es können je nach Lokalisation und Verlauf auch der Dendritenbaum oder das Soma des Neurons direkt stimuliert werden. Die höchste Wahrscheinlichkeit ein Aktionspotential auszulösen ergibt sich, wenn das induzierte elektrische Feld von den Dendriten entlang des Axons parallel und in Richtung des Somas verläuft und dort oder am proximalen Axon, also am Axonhügel, eine Membrandepolarisation erzeugt (Roth 1994). Roth stellt in seiner Studie außerdem mögliche begünstigende Faktoren für eine erfolgreiche kortikale Stimulation durch elektrische Reizung zu Diskussion: Die Biegung des Axons beim Eintritt in die weiße Substanz führt bei gleichmäßig ausgerichtetem elektrischen Feld an der Stelle der Biegung zu einem Ionenstrom. Die unterschiedlichen Leitungswiderstände an Dendritenbaum und Axon fördern den Eintritt des Stroms im Bereich des Somas, da der Widerstand vom Dendritenbaum zum Soma hin entlang des Axons abnimmt. Eine Depolarisation in diesem Bereich führt mit höchster Wahrscheinlichkeit zu einem Aktionspotential. Ein solches Aktionspotential kann sich dann auch transsynaptisch in Form von exzitatorischen oder inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (EPSP, IPSP) weiter ausbreiten. Die Menge der EPSPs und IPSPs, die transsynaptisch bei der Weiterleitung eines Aktionspotentials entstehen, können das Ausmaß der neuronalen Erregung in den stimulierten Arealen modulieren und scheinen auch für die der TMS zugeschriebenen Wirkungen auf neuronale Netzwerke mitverantwortlich zu sein (Hallett 2000). Zudem kann die TMS über diese sekundär ausgelösten transsynaptischen Aktionspotentiale (Basser & Roth 2000) indirekt auch tiefere Kortexareale stimulieren, die synaptisch mit den direkt erregten, eher oberflächlich gelegenen Neuronen im Sinne eines Netzwerkes verbunden sind. Diese indirekte transsynaptische Erregung durch TMS wird angenommen, da bei Stimulation am

Motorkortex die Antwort am Zielmuskel im Sinne einer Kontraktion länger ist als bei der TES (Day et al. 1987). Weitere zufällige und momentan nicht beeinflussbare Effekte ergeben sich durch lokal unterschiedliche Lage und Verlauf der Neuronen. So verlaufen die Axone beispielsweise im Grund der Sulci völlig anders als im normalen Kortex, was die Stimulation beeinflusst, da die Ausrichtung des elektrischen Feldes im Verhältnis zur Ausrichtung des Axons der entscheidende Parameter für eine erfolgreiche Stimulation darstellt. Neben der Ausrichtung des Neurons bzw. dem Verlauf seines Axons spielen auch die Größe und die Leitfähigkeit der Membranen des Neurons (Amassian et al. 1987), sowie der Nervenzelltyp, die Axonlänge und die Beschaffenheit des Dendritenbaums eine Rolle bei der TMS. So scheinen Interneurone mit ihren kurzen Axonen und weit verästelten Dendritenbäumen schlechter erregbar zu sein als Neurone mit langen Axonen und kleineren Dendritenbäumen.

In Anbetracht der oben genannten Faktoren, die die Nervenzellerregung beeinflussen, stellt sich nun die Frage welche Nervenzellen nun also vorzugsweise erregt werden. Bei einem zur Hirnoberfläche bzw. zur Spulenebene parallel verlaufenden elektrischen Feld (ungeachtet der Gyri und Sulci) würden am ehesten die Neuronen erregt, deren Axone horizontal, also ebenfalls parallel zur Hirnoberfläche verlaufen. Da das Hirngewebe aber nicht, wie vereinfachend angenommen, homogen ist und in allen Bereichen die gleichen elektrischen Eigenschaften hat, wäre als zweite mögliche Hypothese anzunehmen, dass das elektrische Feld sich aufgrund eines eventuell höheren Leitungswiderstandes im Bereich der Pia Mater und des Liquors streng an den Verlauf der besser leitenden äußeren Hirnrinde hält und so auch den Windungen der Sulci und Gyri folgt. In diesem zweiten angenommenen Fall würden auch Neuronen erregt werden, deren Axone im Bereich der Sulci beispielsweise senkrecht zur Kortexoberfläche verlaufen.

### **2.1.4 Stimulationsfrequenz, Stimulusintensität und Stimulationsort**

Die Wirkung einer TMS auf die kortikale Aktivität hängt von vielen Faktoren ab, zu denen vor allem die magnetische Feldstärke, die Spulenform, Form und Dauer des magnetischen Pulses, Entfernung und Winkel der Spule zur Kortexoberfläche, die Richtung des induzierten elektrischen Flusses, die genaue Stimulationssequenz und die vorbestehende kortikale Erregung und Kortexarchitektur gehören (Shafi et al. 2012).

#### **2.1.4.1 Herkömmliche Protokolle (hochfrequente und niederfrequente rTMS)**

Bei der repetitiven TMS (rTMS) lassen sich eine niederfrequente rTMS ( $\leq 1$  Hz) und die hochfrequente rTMS ( $> 1$  Hz) unterscheiden (Wassermann 1998, Padberg & George

2009). Durch TMS kann die kortikale Exzitabilität und Funktion moduliert werden (Rossi et al. 2009).

Ganz allgemein wird aufgrund von Studienergebnissen zur rTMS am Motorkortex angenommen, dass eine hochfrequente rTMS eher exzitatorisch auf Neuronengruppen wirkt (Pascual-Leone et al. 1994, Jennum et al. 1995, Maeda et al. 2000), während niederfrequente Stimulationsfrequenzen inhibitorische Effekte aufweisen (Chen et al. 1997, Gerschlager et al. 2001, Post & Keck 2001). Dies drückt sich durch eine Abnahme (Inhibition) bzw. Zunahme (Exzitation) der MEP-Amplitude, sowie eine Abnahme (Exzitation) bzw. Zunahme (Inhibition) der MT bei Stimulation des Motorkortex aus. Bei der Studie von Chen und Kollegen wurde gezeigt, dass sich bei einer Frequenz von 0,9 Hz bei Stimulation des Motorkortex eine lang anhaltende Inhibition (Long Term Depression LTD) einstellt, die sich durch eine Verminderung der Amplituden der MEPs ausdrückt und noch 15 Minuten lang nach der rTMS anhält (Chen et al. 1997). Es konnten also durch rTMS Veränderungen der neuronalen Plastizität bewirkt werden. Pascual-Leone und Kollegen testeten 1994 die Wirkung verschiedener Stimulationsfrequenzen über dem linken Motorkortex und zwar über dem motorischen Areal des musculus abductor pollicis brevis dexter (APB). Um inhibitorische und exzitatorische Effekte zu messen, wurden über dem APB MEPs abgeleitet, die je nach Stimulationsfrequenz eine vergrößerte oder verkleinerte Amplitude aufwiesen. Zudem sollte eine Erregungsausbreitung gemessen werden, indem auch an den benachbarten Hand- und Armmuskeln MEPs abgeleitet wurden (musculus extensor carpi radialis, musculus biceps brachii and musculus deltoideus). Es konnten folgende Beobachtungen gemacht werden: die Amplitude des MEPs war abhängig von der Stimulationsfrequenz und -intensität, aber auch das Ausmaß der Erregungsausbreitung korrelierte mit der Stimulationsfrequenz. Bei einer Frequenz von 1 Hz wurden konsistente MEPs an der peripheren Zielmuskulatur produziert ohne jegliche Ausbreitung der Potentiale oder gegenseitige Verstärkung der Stimuli. Bei einer Frequenz von 3-5 Hz zeigten sich erste Effekte im Sinne einer progressiven Vergrößerung der Amplitude des MEPs, sowie einer damit vergesellschafteten Verkürzung der Latenzzeiten der MEPs. Das Ausmaß der Erregungsausbreitung (d.h. die Amplitude der abgeleiteten MEPs der o.g. benachbarten Muskeln) korrelierte mit der MEP-Amplitude des Zielmuskels APB, war also auch abhängig von der Stimulationsfrequenz (Pascual-Leone et al. 1994). Eine Bahnung der nachfolgenden Stimuli bei hochfrequenter rTMS (5-20 Hz), die eine Erhöhung der MEPs zufolge hat, konnte auch in anderen Studien beobachtet werden (z.B. Jennum et al. 1995). Die beschriebenen Studien haben die frequenzabhängige Inhibition und Exzitation am Motorkortex durch die Ableitung von MEPs am Zielmuskel untersucht. Die Größe des

MEPs ist abhängig von der Stimulusintensität (van der Kamp et al. 1996). In einem Review von Thut und Pascual-Leone über kombinierte TMS-EEG-Studien von 2010 konnte zusammenfassend für die Effekte der rTMS am Motorkortex herausgestellt werden, dass nieder- und hochfrequente ( $> 5\text{Hz}$ ) rTMS eine gegensätzliche Änderung der durch TMS evozierten Potentiale im EEG-TMS um ca. 30% auslöst, wobei niederfrequente rTMS eine Unterdrückung und hochfrequente TMS eine Bahnung bewirken (Thut & Pascual-Leone 2010).

Insgesamt lässt sich aber die Hypothese der strikt frequenzabhängigen Effekte der rTMS auf die Exzitabilität nicht gänzlich halten. So beobachteten Rounis und Kollegen in einer PET-rTMS-Studie gleiche Effekte lokal und in entfernten, von der geforderten Task abhängigen, Hirnarealen im Sinne eines gleichen Musters des Anstiegs oder Abfalls des rCBF in diesen Arealen bei niederfrequenter 1 Hz und hochfrequenter 5Hz-Stimulation über M1 (Rounis et al. 2005).

#### **2.1.4.2 Theta Burst Stimulation**

Aufgrund der nur kurz anhaltenden Effekte herkömmlicher rTMS-Protokolle und der Hoffnung länger anhaltende Effekte trotz kürzerer Stimulationszeit und niedrigerer Reizintensität zu erzeugen, wurden in den letzten Jahren neue Stimulationsprotokolle ausprobiert und etabliert. Anhand von Versuchen mit Doppelpulsstimulationen konnte gezeigt werden, dass eine kurze Abfolge sehr hochfrequenter Pulse länger anhaltende Effekte der Inhibition bzw. Faszilation bewirken konnten. 2005 stellten Huang und Kollegen das Stimulationsprotokoll der Theta Burst Stimulation (TBS) vor (zur Beschreibung des Ablaufs: siehe Kapitel 4.4.2 und Abbildungen zur Erklärung der TBS). TBS kann eine LTP und LTD induzieren und die synaptische Konnektivität und neuronale Plastizität beeinflussen. Es können somit länger anhaltende Effekte kortikaler Aktivierung mit kürzeren Stimulationszeiten und niedrigeren Reizintensitäten erzielt werden (Cardenas-Morales et al. 2010).

Basierend auf Versuchen am Tiermodell (Nagetiere), bei dem gezeigt worden war, dass eine kurze Stimulation über 90-120 Sekunden, bestehend aus sehr hochfrequenten, kurzen Dreiersalven (= Bursts, 50-100 Hz), die in einem 5 Hz (Theta-Rhythmus) wiederholt werden und so über dem Motorkortex oder dem Hippocampus appliziert wird, die kortikale Aktivität dahingehend beeinflussen kann, dass sie eine LTP auslöst, die 20-30 Minuten anhält (Larson et al. 1986, Hess et al. 1996), wurde die TBS auch am Menschen etabliert. Im Theta-Rhythmus wird stimuliert, da sowohl bei Nagetieren, als auch beim Menschen Theta-Schwingungen während gezielter Bewegungen in kortikalen Arealen auftreten (Kahana 2006). Es wird angenommen,

dass die Interaktion zwischen den gefundenen Theta-Schwingungen und hochfrequenten Gamma-Oszillationen eine Rolle spielt bei der effektiven und erfolgreichen neuronalen Prozessverarbeitung (Canolty et al. 2006). Diese Vermutung veranlasste Huang und Kollegen dazu, mit einem neuen Protokoll diese Paarung von Theta- und Gamma-Rhythmus zu imitieren.

Es wurden zwei Modalitäten vorgeschlagen, die am Motorkortex einander gegensätzliche Wirkungen entfalteten. Die kontinuierliche TBS (cTBS) besteht aus Dreiersalven zu 50 Hz, die alle 200 ms (im 5 Hz Theta-Rhythmus) für eine Gesamtzeit von 20-40 s kontinuierlich wiederholt werden. Sie hat am Motorkortex appliziert eine inhibitorische Wirkung im Sinne einer Abnahme der MEP-Amplitude. Die Dauer der inhibitorischen Effekte am Motorkortex durch cTBS ist abhängig von der Stimulusanzahl (Huang et al. 2005). Während die zweite Modalität, die intermittierende TBS (iTBS), die im Unterschied zur cTBS nicht kontinuierlich appliziert wird, sondern alle 10 Bursts eine Pause (Intertrain Intervall = ITI) von 8 s einschiebt, eine aktivierende und bahnende Wirkung am Motorkortex im Sinne einer Erhöhung der MEP-Amplitude hat (Huang et al. 2005, Di Lazzaro et al. 2008). Auf der nicht stimulierten Seite treten gegensätzliche Effekte an der MEP-Amplitude auf, was auf die Aktivierung transcallosaler Verbindungen schließen lässt (Suppa et al. 2008) und bei der Stimulation anderer Hirnareale bedacht werden sollte.

Das Paradigma der modusspezifischen Erregung oder Inhibition der TBS lässt sich, ebenso wie bei der hoch- bzw. niederfrequenten rTMS nicht ausnahmslos halten. So zeigten Martin und Kollegen, dass eine cTBS am Motorkortex nicht in allen Arealen eine Inhibition verursacht. Der Effekt der cTBS war schon innerhalb des Motorkortex unterschiedlich. Die Kortexareale unterschiedlicher Muskelgruppen (distale und proximale Armmuskulatur) reagierten uneinheitlich bezüglich Inhibition auf die cTBS (Martin et al. 2006).

Grundsätzlich ist auch unklar, ob die beiden TBS-Modalitäten, sofern sie in anderen Regionen als am Motorkortex appliziert werden, gleiche Effekte aufweisen (Cardenas-Morales et al. 2010). Versuche zur Stimulation des visuellen Kortex konnten zwar einen inhibitorischen Effekt (Anstieg der Phosphenschwelle) der cTBS, aber keinen signifikanten Effekt der iTBS ausmachen (Franca et al. 2006). Auch bei Huang und Kollegen war der exzitatorische Effekt der iTBS am Motorkortex eher gering verglichen mit dem inhibitorischen Effekt der cTBS (Huang et al. 2005). Zudem zeigen neuere Studien, dass eine cTBS-Applikation am rechten primären motorischen Kortex eine Steigerung der Erregbarkeit am kontralateralen, linken Motorkortex bewirkt. Es erfolgte also bezüglich der transcallosalen Faserverbindungen keine cTBS-typische Inhibition, sondern vielmehr eine Disinhibition oder sogar eine indirekte Erregung (Neva et al.

2014). Es ist also anzunehmen, dass die TBS in anderen Hirnarealen, so auch am präfrontalen Kortex, nicht exakt die gleichen Wirkungsprinzipien im Hinblick auf Exzitation und Inhibition bezüglich des Stimulationsmodus hat wie am Motorkortex. Genauere Aussagen hierzu liefern Studien, die funktionelle Bildgebungsmethoden mit TMS kombinieren (siehe Kapitel 2.1.6).

Insgesamt halten die Effekte der TBS länger an als diejenigen jedes herkömmlichen rTMS-Protokolls, so konnte gezeigt werden, dass die Effekte der TBS auf evozierte Potentiale im EEG im Gegensatz zum eher kurz dauernden Effekt konventioneller rTMS-Protokolle für bis zu 90 min. persistieren (Thut & Pascual-Leone 2010).

### **2.1.5 Molekularbiologische Veränderungen durch rTMS - Rezeptormodulation und Veränderungen der Genexpression -**

Für die Wirkungsweise der rTMS wird angenommen, dass die elektromagnetische Stimulation der Neuronen auch zu einer Veränderung auf biochemischer Ebene führt. Vor allem die Effekte auf NMDA-Glutamat-Rezeptoren (Huang et al. 2005, Di Lazzaro et al. 2008) und Gaba-Rezeptoren (Thickbroom 2007), sowie auf selektive Genexpression (Aydin-Abidin et al. 2008) werden diskutiert.

#### **2.1.5.1 LTP und LTD - Effekte an Glutamat-Rezeptoren und auf postsynaptische Ionenkonzentrationen**

ES wird angenommen, dass die länger anhaltenden Effekte der TBS durch die Modulation der Glutamatrezeptor-Aktivität (Glutamat-Rezeptoren, NMDA-Rezeptoren und AMPA-Rezeptoren) im Sinne der Befunde zur LTP und LTD am Motorkortex (Huang et al. 2007) in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus erreicht werden. Demnach würden also die iTBS LTP- und die cTBS LTD-Effekte induzieren. Die Befunde, dass die längerfristigen Effekte der TBS auf einer Modulation vor allem der NMDA-Rezeptoraktivität und dadurch auf einer LTP oder LTD beruhen, werden durch Medikamenten-Studien bestätigt, nach denen durch Gabe des NMDA-Antagonisten Memantin die Nachwirkung der cTBS und iTBS unterdrückt werden konnte (Huang et al. 2007). Versuche am Tiermodell zeigen eine Suppression der Induktion von LTP und LTD und der durch Training induzierten kortikalen Plastizität am Motorkortex durch NMDA-Antagonisten (z.B. Schwenkreis et al. 2005).

Zudem gehen Huang und Kollegen von einem Anstieg der postsynaptischen Calciumionen-Konzentration aus, die durch iTBS induziert wird, was ein wichtiger Faktor für die verstärkte synaptische Plastizität ist. CTBS dagegen bewirkt, dass die

postsynaptischen Calciumionen-Konzentrationen sinken und sich ein kumulativer Effekt zeigt (Huang et al. 2011).

#### **2.1.5.2 Wirkung an GABA-Rezeptoren**

Bei der Entwicklung einer LTP spielen nicht nur erregende Faktoren, wie der Glutamat-Stoffwechsel, eine Rolle, sondern ebenso Prozesse der Disinhibition, die eine LTP erst zulassen. Die LTP ist schwellenabhängig und kann im Falle der Ausschaltung der durch GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelten intrakortikalen Inhibition auch durch eine niederfrequente Stimulation ausgelöst werden. Dies konnte anhand eines Versuches gezeigt werden, in dem durch einseitige Kompression einer Extremität mit konsekutiver Ischämie und Lähmung bzw. Gefühlsverlust, die GABAerge Inhibition der Gegenseite ausgeschaltet werden konnte. Kompensatorisch wird die andere Extremität empfindlicher und die Schwelle für die Auslösung einer LTP sinkt ab. Durch den Abfall von GABA wird die Erregbarkeit im kontralateralen sensomotorischen Kortex gesteigert. So konnte auch durch niederfrequente rTMS anschließend eine LTP ausgelöst werden (Ziemann et al. 1998). Die so gesteigerte Erregbarkeit der Gegenseite konnte durch GABA-Rezeptor-Agonisten, wie Lorazepam, geblockt werden, was die Vermutung über den Zusammenhang des GABA-Transmittersystems mit der kortikalen Inhibition bestätigt (Werhahn et al. 2002).

#### **2.1.5.3 Auswirkungen der rTMS auf die Genexpression**

Als Kandidaten für die Veränderung der neuronalen Plastizität durch rTMS wurde die TMS-induzierte längerfristige gesteigerte Expression des Proteins Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) diskutiert (Hausmann et al. 2000). BDNF ist in Prozesse der Neuroplastizität involviert und spielt auch bei der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen eine Rolle (Klintsova et al. 2004, Laske & Eschweiler 2006).

In einigen Studien konnte ein Einfluss der rTMS (hoch- und niederfrequent) auf die längerfristige Expression von BDNF ausgemacht werden (Muller et al. 2000, Angelucci et al. 2004). Direkt nach einer 20 Hz Stimulation konnten dahingegen keine Änderungen der BDNF-Serumkonzentrationen gefunden werden, was darauf hinweist, dass rTMS nicht zu einer direkten Freisetzung des Proteins, sondern vielmehr zu einer veränderten Genexpression führt (Lang et al. 2008).

Zudem zeigten Studien am Tiermodell (Rattengehirn) veränderte Expressionen weiterer Proteine, die mit der LTP in Zusammenhang gebracht werden. Die Veränderungen waren in Abhängigkeit des Stimulationsmodus (1 Hz, 10 Hz rTMS oder iTBS) unterschiedlich ausgerichtet, wobei die Expression eines Kandidatenproteins (c-

fos Protein), das mit der Frühphase der LTP in Verbindung gebracht wird, lediglich nach 1 Hz und 10 Hz rTMS anstieg, während nach iTBS keine Veränderungen gezeigt werden konnten (Aydin-Abidin et al. 2008). Die Untersuchung anderer Kandidatenproteine, die mit der LTP in Verbindung gebracht werden, ergaben nach den jeweiligen Stimulationsprotokollen unterschiedliche Ergebnisse. Für den Einfluss der cTBS auf die frühe Genexpression gibt es noch keine Studien. Festzuhalten ist, dass sowohl herkömmliche rTMS-Protokolle, als auch TBS einen Einfluss auf die kurzfristige Genexpression haben. Die Beeinflussung der Genexpression kann dann wiederum Phänomene wie die LTP erklären.

#### **2.1.6 TMS am Motorkortex und Beeinflussung funktioneller Netzwerke - Befunde aus Bildgebungsstudien**

Die funktionelle Bildgebung ist eine weitere Methode, mit der die Gehirnaktivität gemessen werden kann, wodurch Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der TMS gezogen werden können. Für die funktionelle Darstellung des Gehirns während einer rTMS stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung: EEG-TMS, fMRT-TMS, PET-TMS, und SPECT-TMS.

Erste Studien zu funktionellen Konnektivität untersuchten die Verbindungen am Motorkortex. Funktionelle Verbindungen konnten vor allem zwischen dem prämotorischen Kortex und dem primären Motorkortex (M1) ausgemacht werden. Es zeigte sich eine Beeinflussung der MEP-Antwort auf einen TMS-Stimulus am linken M1-Kortex nach einer Vorkonditionierung durch einen TMS-Stimulus über dem rechten prämotorischen Kortex (Mochizuki et al. 2004). So konnten nur auf der Basis eines TMS-Stimulus und der Ableitung von MEPs ganz ohne funktionelle Bildgebung Hinweise auf das Vorhandensein und die Beschaffenheit funktioneller Netzwerke gefunden werden.

Anhand von fMRT-TMS Studien am Motorkortex konnte gezeigt werden, dass rTMS nicht nur lokale Effekte auf die Aktivierung von Neuronengruppen hat, sondern auch weiter entfernt gelegene Areale werden aktiviert, was auf die Beeinflussung der Netzwerke neuronaler Prozesse hinweist (Bestmann et al. 2004). Dabei waren die Aktivierungsmuster einer überschwelligeren rTMS grundsätzlich verschieden zu denen der unterschwelligen rTMS, wobei eben auch bei einer unterschwelligen TMS Effekte auf Netzwerke ausgemacht werden konnten (Bestmann et al. 2004). Bohning und Kollegen zeigten in einer kleineren Studie mit 7 Probanden eine intensitätsabhängige Aktivierung lokaler und entfernter Areale durch 1 Hz rTMS am Motorkortex. Eine überschwellige (110% MT) 1 Hz rTMS machte signifikant mehr Aktivierung im fMRT

(gemessen am BOLD-Signal) lokal und in entfernteren Arealen als unterschwellige (80% MT) (Bohning et al. 1999).

Demgegenüber steht eine, neben der erwarteten Inhibition, beobachtete Aktivitätszunahme fokaler und entfernter Regionen im PET nach 1 Hz rTMS über dem Motorkortex (Fox et al. 1997). Auch in einer neueren Studie wurde ein Anstieg des CBF nach 1 Hz Stimulation am Motorkortex festgestellt. Es wird somit angenommen, dass eine Aktivierung im durch 1 Hz rTMS stimulierten Areal stattgefunden hat (Mesquita et al. 2013). Es ist also davon auszugehen, dass eine niederfrequente rTMS ebenso auch erregende Anteile im Einfluss auf Netzwerke besitzt, wie eine hochfrequente, nur ist dieser Einfluss evtl. anders geartet.

Für die iTBS am Motorkortex konnte ein dosisabhängiger Effekt sowohl auf die fokale Aktivierung, als auch auf die funktionellen Netzwerke und damit auf die Verbindungen der integrierten Areale nachgewiesen werden. Eine steigende Anzahl an iTBS Einheiten führte zu dosisabhängigen Effekten auf lokaler Ebene im Sinne der Steigerung kortikaler Erregung und auch auf Systemebene durch funktionelle Verbindungen mit einer dosisabhängigen Steigerung der Konnektivität zwischen dem dorsalen prämotorischen Kortex und dem primären Motorkortex (M1) (Nettekoven et al. 2014).

Das Muster der Änderung des Blutflusses durch TMS im fMRT variiert je nach stimuliertem Kortexareal. Darauf deuten Befunde aus fMRT-TMS Studien am primären Motorkortex und prämotorischen Kortex hin (Chouinard et al. 2003). Anzunehmen ist also auch, dass die Aktivierungsmuster bei Stimulation des präfrontalen Kortex anders geartet sind, als diejenigen, die z.B. bei Stimulation am Motorkortex gefunden wurden. Es ist also fraglich, ob sich die Erkenntnisse zur frequenz- und modusabhängigen Inhibition und Exzitation der Untersuchungen am Motorkortex exakt auch so auf die Stimulation des präfrontalen Kortex übertragen lassen. Schließlich konnte, wie oben schon erwähnt, durch die TBS anderer Kortexareale (visueller Kortex) das Paradigma der Erregung und Hemmung durch iTBS und cTBS nicht oder nur teilweise gestützt werden (Franca et al. 2006).

Insgesamt konnte auch in PET-TMS-Studien (z.B. Paus et al. 1997) und EEG-TMS Studien (z.B. Komssi et al. 2002) die Wirkung der TMS auf der Ebene funktioneller Netzwerke bestätigt werden. EEG-Studien mit funktioneller Netzwerkanalyse (fcEEG) konnten auch quantitativ die Netzwerkeffekte der rTMS im Sinne einer Beeinflussung der Stärke der Konnektionen zwischen den Kortexarealen beweisen (Jing & Takigawa 2000, Plewnia et al. 2008).

## **2.2 Stimmung**

Stimmungen sind in der Regel länger anhaltende Zustände, die Auswirkungen auf Motivation, Lernen und andere kognitive Funktionen haben. Sie können sich jedoch im Rahmen situativer Umstände ändern. Emotionen hingegen sind kurzfristige Ereignisse des Gefühls und des dadurch ausgelösten Verhaltens. Eine Emotion wird durch Wahrnehmung (bewusst oder unbewusst) eines Ereignisses ausgelöst und hat, ebenso wie eine Stimmung, Auswirkungen auf Verhalten, subjektives Gefühlserleben und Kognition (Mayberg et al. 1999). Der Mechanismus kann aber auch umgekehrt gedacht werden; so gibt es hinreichend Beweise dafür, dass auch Emotion durch Kognition kontrolliert, reguliert und modifiziert wird (Ochsner & Gross 2005).

Mit „Affekt“ sind diejenigen Aspekte der Emotion oder Stimmung gemeint, die nach außen hin gezeigt werden (z.B. lächeln bei freudvoller Stimmung) (Großheinrich et al. 2007). Zu beachten ist jedoch, dass es sich bei allen Begriffen um Begriffssphären handelt, deren Extension je nach Wissensgebiet, in dem der Begriff gebraucht wird, weit variiert und deren begriffliche Grenzen, auch untereinander, oft nicht klar auszumachen sind.

Die Palette möglicher Stimmungen ist breit (z.B. freudvolle Stimmung, Niedergestimmtheit, bedrohliche Stimmung) und es wird davon ausgegangen, dass eine gewisse Grundstimmung mit der jeweiligen Persönlichkeitsstruktur des Menschen zusammenhängt. Insgesamt lassen sich Stimmungen (mit Selbstbeurteilungsskalen), emotionsabhängiges Verhalten und emotional beeinflusste Kognition (durch emotional-kognitive Paradigmen), sowie Affekte z.B. im Rahmen der Analyse von Gesichtsausdrücken (neurophysiologische Verfahren), messen. Diese Parameter sind auch Gegenstand der Forschung zum Thema „Einfluss der rTMS auf Stimmung und Emotion“. Der in dieser Studie gemessene Parameter ist die subjektive Stimmung bei gesunden Probanden, da die Stimmung auch bei der Depression im Sinne einer Niedergestimmtheit verändert ist und so wird in Studien zum antidepressiven Effekt der TMS auch meist die Stimmung als ein Parameter für die TMS-induzierte Veränderung der depressiven Symptomatik gemessen.

### **2.2.1 Neuroanatomische Korrelate von Stimmungen**

Die Regulation von Emotionen und die Modulation von Stimmungen wird durch Verbindungen und Regelkreise zwischen dem präfrontalen Kortex und dem limbischen System, sowie anderen kortikalen und subkortikalen Strukturen, vermittelt (Ressler & Mayberg 2007). Die emotionale Prozessverarbeitung und Entstehung von Stimmungen sind stark mit anderen neuronalen Funktionen, wie Aufmerksamkeit, Lernen und

Motivation verknüpft. Dies macht eine Einzelbetrachtung der Strukturen komplizierter, vor allem im Rahmen der funktionellen Bildgebung, welche sämtliche Aktivierungsmuster darstellt (gleich welchen Ursprunges und welcher Zugehörigkeit), die fraglich neuronale Korrelate von Stimmungen sein sollen (Mayberg et al. 1999).

Die Valenztheorie der Emotionen, die ein einfaches Konstrukt zur neuroanatomischen Verortung negativer und positiver Emotionen vorschlägt, ist sicherlich, wie mehrfach durch obige Ausführungen zu komplexen Netzwerken und dem Zusammenhang von emotionaler Prozessierung mit kognitiven Funktionen etc. gezeigt, eine bei weitem zu simplifizierte Darstellung, die der Komplexität neuronaler Stimmungsgeneration und -regulation nicht gerecht wird (Wager et al. 2003). Aufgrund vielfacher Bezugnahme in Studien zu Emotionen und der Untermauerung der Wahrheit der Hypothese durch den Erfolg der Stimulationsparadigmen bei Depressionen, wird die Valenztheorie dennoch hier vorgestellt. Die Hypothese besagt, dass negative Emotionen rechts- und positive Emotionen linkshemisphärisch (Tucker 1981, Natale et al. 1983, Craca et al. 1990) verarbeitet werden (Sackeim et al. 1982). Diese Vermutung wird durch Aktivierungsmuster im EEG, die mit der jeweiligen Qualität der Emotion zusammenhängen (Ahern & Schwartz 1985) und durch Läsionsstudien gestützt. So sind Läsionen am linken präfrontalen Kortex mit Depression (Soares & Mann 1997a) und Läsionen am rechten präfrontalen Kortex mit Manie assoziiert (Starkstein et al. 1987, 1988). Auch die seitenspezifische Hypo- bzw. Hyperaktivität (z.B. Bench et al. 1992), die bei depressiven Patienten gefunden wurde, bestärkt diese These. Zudem wurde auch aufgrund von Läsionsstudien angenommen, dass eine rechtshemisphärische Dominanz für emotionale Verarbeitungsprozesse vorherrscht (Blonder et al. 1991, Borod et al. 1992).

Studien mit gesunden Probanden, die versuchten mit Paradigmen für induzierte Stimmungen kombiniert mit funktionellen Bildgebungsmethoden (Anmerkung: frühere Studien verwendeten hauptsächlich PET, bei der als Korrelat für die Aktivierung die Zunahme des CBF gemessen wird, andere Studien arbeiteten mit fMRT, bei der das Korrelat für eine Aktivierung eine Zunahme des BOLD-Signals ist) die neuronale Funktion „Stimmung“ strukturell einem oder mehreren Arealen im Gehirn zuzuordnen, zeigten folgende Befunde: Bei Pardo und Kollegen in der PET-Untersuchung von sieben gesunden Probanden zeigte sich bei der aktiven Bedingung (Augen geschlossen, Aufforderung, sich ein trauriges Erlebnis vorzustellen) im Vergleich zur Kontrollbedingung (Augen geschlossen, keine selbst-induzierten Gefühle) eine Aktivitätszunahme (CBF-Anstieg) in der orbitofrontalen Region, die bei den Frauen beidseits, bei den Männern nur links frontal zu beobachten war (Pardo et al. 1993). In einer Studie von George und Kollegen mit ähnlichem Versuchsaufbau, die allerdings

nur gesunde Frauen einschloss, konnten ähnliche Befunde erhoben werden: In der Studie wurde bei 11 Frauen die Hirnaktivität im PET gemessen. Durch Erinnerung an ein entsprechendes Lebensereignis und Betrachtung von Bildern mit jeweils glücklichen, traurigen oder neutralen menschlichen Gesichtern wurde die jeweilige Stimmung induziert. Es ergab sich im Vergleich zur Kontrollbedingung („neutrale Stimmung“) unter „trauriger Stimmung“ eine signifikante Aktivitätszunahme bilateral im Cingulum, im medialen präfrontalen Kortex, in Teilen des temporalen Kortex, sowie im Hirnstamm, Thalamus und Ncl. Caudatus. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei der Bedingung „fröhliche Stimmung“ keine Aktivierungsmuster, sondern vielmehr eine Abnahme des rCBF im rechten präfrontalen Kortex und bilateral in temporal-parietalen Regionen (George et al. 1995). Bei Schneider und Kollegen wurden 16 weitere gesunde Probanden untersucht, welche ein Paradigma mit Emotionsinduktion durch Bilder samt einer PET-Untersuchung absolvierten. Es ergaben sich folgende Befunde: Signifikanter Anstieg des CBF in der Bedingung „traurige Stimmung“ im Ncl. Caudatus mit gleichzeitigem Abfall des CBF in der Bedingung „fröhliche Stimmung“, ein umgekehrter und ebenso signifikanter Effekt ergab sich für die Corpora Mamillaria. Eine Hemisphärenspezifität der Emotionsqualitäten für den Aktivierungszustand der limbischen Strukturen konnte ebenfalls herausgestellt werden, so zeigte sich eine Zunahme des CBF in der Amygdala für die Bedingung „Traurigkeit“ links, die mit einer Reduktion des CBF rechts vergesellschaftet war. Für die Bedingung „fröhliche Stimmung“ ergab sich eine signifikante Abnahme des CBF rechts im Bereich des Globus Pallidus und des Thalamus, die mit einer im Vergleich dazu relativen Zunahme des CBF links bei der gleichen Bedingung einherging. Keine signifikanten Effekte konnten für die frontotemporale Region oder die Kontrollregion gezeigt werden (Schneider et al. 1995).

Gemar und Kollegen untersuchten 11 ausschließlich männliche Probanden. Bei der Bedingung „traurige Stimmung“ wurden ausschließlich linksseitige Aktivitätsabnahmen gefunden (Abnahme des CBF bei Traurigkeit im linken DLPFC, im mPFC und im linken temporalen Kortex) (Gemar et al. 1996). Diese Befunde widersprechen den Vorbefunden (Pardo et al., gemischtes Kollektiv; George et al., nur Frauen), die für die Bedingung „traurige Stimmung“ linksseitig ausschließlich Aktivitätszunahmen zeigen konnten. Der Befund deckt sich jedoch mit den Ergebnissen aus Studien mit depressiven Patienten (z.B. Bench et al. 1992), welche im Folgenden besprochen werden.

Studien mit depressiven Patienten zeigten andere Aktivierungsmuster. Ausgehend von Studien mit gesunden Patienten, in denen sich in der überwiegenden Zahl durch Traurigkeit eine linksseitige Aktivitätszunahme vor allem im (prä)frontalen (Pardo et al.

1993, George et al. 1995) Bereich zeigte, würde man erwarten, dass ähnliche Aktivierungsmuster auftreten.

Mayberg und Kollegen untersuchten die Gehirnaktivität im PET (Metabolismus bzw. CBF) bei sowohl depressiven Patienten (8 ausschließlich männliche Probanden, PET Scan vor der Behandlung und 6 Wochen danach), die nach Ansprechen auf Fluoxetin in eine Besserung der Symptomatik erfahren haben, als auch bei gesunden Probanden (8 ausschließl. weibliche Probandinnen) mit induzierter Traurigkeit. Bei den gesunden Probanden ergaben sich folgende Veränderungen des CBF während induzierter Traurigkeit: Anstieg des CBF im subgenualen Cingulum und der Insel, Abfall des CBF im rechten dorsalen präfrontalen Kortex, dem dorsalen und posterioren Anteil des Cingulums, in inferior parietalen Arealen, dem rechten temporalen Kortex und bilateral im inferior frontalen Kortex. Bei der Untersuchung der Hirnaktivität der depressiven Patienten nach Ansprechen auf Fluoxetin (Besserung der Stimmung) ergaben sich umgekehrte Aktivierungsmuster: Die Remission der Depression ging einher mit einer Zunahme des Metabolismus in dorsal kortikalen Regionen (rechter DLPFC, inferior parietaler Kortex, dorsale Anteile des anterioren Cingulums und posteriores Cingulum) mit gleichzeitiger Abnahme des Metabolismus in ventralen Teilen des limbischen Systems und paralimbischer Gebiete (subgenuales Cingulum und Inselregion) (Mayberg et al. 1999). Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sowohl bei vorübergehender Traurigkeit, als auch bei chronischer Verschiebung der Stimmungslage, die gleichen Areale betroffen sind.

Es kann diskutiert werden, wie verlässlich diese Ergebnisse sind, da zwei unterschiedliche Probandenkollektive, die sich auch im Geschlecht unterscheiden mit zwei unterschiedlichen funktionellen Bildgebungsmethoden (depressive Patienten: FDG-PET; gesunde Probanden: [ $^{15}\text{O}$ ]  $\text{H}_2\text{O}$ -PET) gemessen wurden.

Bei einer größeren Studie (33 Patienten, 23 Kontrollen) zeigte sich bei den depressiven Patienten eine im Vergleich zu den Kontrollen signifikante Verminderung des CBF im linken DLPFC und im linken ACC (Bench et al. 1992). In einer Studie mit 25 älteren depressiven Patienten (> 55J) stellten sich weitere Befunde heraus: Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigte sich im Zustand der Depression ein verminderter CBF im anterior ventralen und dorsal medialen PFC einschließlich des ACC, sowie bilateral im ventrolateralen PFC. Nach erfolgreicher Pharmakotherapie zeigte sich ein signifikanter Anstieg im linken DLPFC sowie rechts in parieto-occipitalen Regionen. Die verminderten Werte im CBF im Bereich des anterioren ventralen und dorsalen PFC, des ventrolateralen PFC, der Bereiche der Temporal- und Parietallappen, zeigten keine signifikante Verbesserung im Sinne einer Aktivitätszunahme nach antidepressiver medikamentöser Therapie (Ishizaki et al. 2008). Diese Befunde einer

Aktivitätszunahme im linken DLPFC bei Symptombesserung und einer verminderten Aktivität präfrontaler Regionen decken sich mit dem Vorbefund von Bench und Kollegen.

Bei den vorgestellten Studien bei depressiven Patienten zeigt sich also insgesamt eine eher linksseitige Verminderung der Aktivität im PFC, wobei die genauen Regionen innerhalb des PFC, sowie die Aktivitätszustände der Anteile subkortikaler Regionen über die Studien hinweg differieren. Als Grund dafür sehen Milak und Kollegen die Inhomogenität der untersuchten psychopathologischen Besonderheiten der Depression und der Schwere der depressiven Symptomatik über die Episoden hinweg, die sogar intraindividuell schwanken (Oquendo et al. 2004). Es wird empfohlen, die Gehirnaktivität der Patientenkollektive nicht nur im Hinblick auf die generelle Diagnose „Depression“, sondern auch auf die einzelnen psychopathologischen Komponenten hin zu untersuchen. So wird davon ausgegangen, dass Patienten, die aufgrund einer im Vordergrund der depressiven Symptomatik stehenden Schlafstörung andere Aktivierungsmuster aufweisen als Patienten, bei denen die Niedergestimmtheit im Vordergrund steht (Milak et al. 2005). In dieser großen Studie (298 medikamentenfreie Patienten, die die DSM-III-R-Kriterien für eine MD erfüllten) ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem HDRS-Score und der Aktivität ventrale kortikaler und subkortikaler Regionen (bilateral) einschließlich Strukturen des limbischen Systems, des Thalamus und der Basalganglien. Der untersuchte Faktor „psychische Depression“, der die Skala „Niedergestimmtheit“ beinhaltete, korrelierte positiv mit einer vermehrten Aktivität limbischer Strukturen und der Basalganglien (Milak et al. 2005).

Insgesamt verorten Studien zur Zuordnung neuronaler Funktionen zu Hirnstrukturen die Funktion „Stimmung“ also in limbischen und paralimbischen Regionen (vor allem ventrale Anteile des cingulären Kortex = ACC, Amygdala), sowie dem präfrontalen Kortex mit seinen vor allem orbitofrontalen und lateralen Anteilen und dem ventralen Striatum mit seinem Ncl. Accumbens (positive Stimmung) oder auch dem Ncl. Caudatus (Mayberg et al. 1999, Ochsner & Gross 2005). Welche genauen Funktionen die gefundenen Loci im emotionalen Verarbeitungsprozess haben, ist nicht gänzlich geklärt. Dies liegt unter anderem daran, dass mit den zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren keine direkte Aussage über die funktionelle Relevanz der einzelnen Strukturen innerhalb des Prozesses emotionaler Verarbeitung gemacht werden kann, sondern nur über entsprechende Korrelate Vermutungen aufgestellt werden können. Trotzdem gibt es einige Studien, die Aussagen über die Funktion bestimmter Strukturen generieren: So wird die Amygdala z.B. mit angst-assoziierten Prozessen in Verbindung gebracht (Morris et al. 1996, LeDoux 2000). Die Amygdala

zeigt auch eine Überaktivierung bei depressiven Erkrankungen und eine Abnahme der Aktivität in diesem Bereich bei einer Besserung der stimmungsbezogenen Symptome (Drevets 2000b).

Weiterhin konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass der mPFC bei 50% er ausgewerteten Studien eine im Zusammenhang mit Emotionen gefundene Aktivierung aufweist, wobei die Qualität der Emotion im Gesamtüberblick für die Aktivierung keine Rolle spielt (Phan et al. 2004). Demnach wird vermutet, dass dieser Bereich eine allgemeine Rolle in der emotionalen Prozessverarbeitung spielt, z.B. für Bewertung, Einschätzung, Erfahrung, Antwortplanung (Lane et al. 1997, Reiman et al. 1997). Der mPFC scheint auch für die kognitiven Aspekte der emotionalen Prozessierung, also z.B. die Zur-Kenntnisnahme und Bewusstwerdung der Stimmung oder Emotion, verantwortlich zu sein, da kognitive und emotionale Prozesse eng miteinander verbunden sind. Zudem ist anzunehmen, dass der mPFC eine Rolle spielt bei selbstbezogener emotionaler Verarbeitung ganz eigener emotionaler Erfahrungen und Introspektion (Gusnard et al. 2001, Johnson et al. 2002, Kelley et al. 2002). Außerdem scheint der mPFC auch regulatorische Funktionen bezüglich Emotion und Stimmung zu haben, die er über die umfangreichen Verbindungen zum limbischen System einschließlich der Amygdala ausführt. Er könnte bezüglich der in der Amygdala entstandenen Angst-Emotionen einen Top-Down-Regulationsmechanismus innehaben (Phan et al. 2004). Diese Annahme wird auch im Tierversuch bestätigt, bei dem durch Ablation des mPFC bei Ratten eine deutliche ungebremste Angstreaktion beobachtet werden kann (Morgan & LeDoux 1999). Ebenso ist auch der ACC eng mit dem mPFC vernetzt und spielt eine entscheidende Rolle bei emotionalen Prozessen. Es wird davon ausgegangen, dass der ACC über eine Form der Aufmerksamkeit sowohl emotionale, also auch damit verbundene kognitive Funktionen reguliert (Bush et al. 2000). Zudem zeigt sich eine Assoziation zwischen der vorübergehenden, induzierten, traurigen Stimmung bei gesunden Probanden und der depressiven Verstimmtheit bei Patienten mit der Aktivierung des subgenualen Anteil des ACC (Phan et al. 2004).

Zusammenfassend konstituiert eine Metaanalyse zur funktionellen Neuroanatomie der Emotionen folgende Befunde: Der mPFC spielt eine zentrale Rolle in der emotionalen Prozessverarbeitung; die Prozesse um Angst und Furcht sind in der Amygdala angesiedelt, Traurigkeit ist assoziiert mit einer Aktivitätszunahme im Bereich des subcallosalen Cingulums; Emotionsinduktion durch Erinnerung erlebter Ereignisse, ebenso wie Paradigmen mit emotionsabhängigen kognitiven Tasks, rufen eine Aktivierung im anterioren Cingulum und der Inselregion hervor (Phan et al. 2002).

Diese nun beschriebenen Loci sind eingebunden in Netzwerke, die durch präfrontale Stimulation beeinflusst werden. Um die Stimmungslage gesunder Probanden zu

verschieben, wurde meist eine Offline-rTMS durchgeführt, d.h. es wurde - wie auch in den in dieser Arbeit vorgestellten Experimenten – versucht, die Stimmungslage der Probanden durch rTMS noch über die Intervention hinaus zu verschieben und diese Verschiebung dann zu messen. Aufgrund der geringen Eindringtiefe der rTMS wurde von den gefundenen Strukturen, die wahrscheinlich laut Studienlage (s.o.) an der Generation und Regulation von Stimmungen beteiligt sind, diejenige Struktur als Target für die Stimulation verwendet, die am ehesten oberflächlich stimulierbar ist. Somit wurde das Augenmerk auf kortikale Areale gelegt. Hauptkandidat hierfür ist der DLPFC. Der DLPFC ist vielseitig vernetzt mit diesen Hirnregionen, die mit der Stimmung, Motivation und Erregung in Verbindung gebracht werden, wie die beschriebenen Kandidaten Striatum, Thalamus und ACC (Petrides & Pandya 1999, Barbas 2000).

### **2.2.2 Instrumente zur Stimmungsmessung – die Eigenschaftswörterliste EWL**

Neben dem hier verwendeten Verfahren der subjektiven Beurteilung eigener Stimmungen mit Hilfe unterschiedlicher Instrumente kann die Stimmung, wenn auch auf Umwegen, mit Hilfe objektiver Parameter gemessen werden. Hierfür bedient man sich unterschiedlicher Verfahren, so kann z.B. das emotionsabhängige Verhalten gemessen werden, weiter können Stimmungsänderungen durch emotionsabhängige Veränderungen der Kognition bei emotionalen Tasks bestimmt oder Teile des Affektes betrachtet werden, die nach außen kommen und so messbar werden. Dieser Methode bedienten sich z.B. Padberg et al. mit einer computergestützten Mimikanalyse (Padberg et al. 2001).

Bei der Stimmungsmessung greifen jedoch die meisten Studien, so auch die hier vorgestellten Studien auf Selbstbeurteilungsskalen zurück. Die Stimmungsmessung mittels Selbstbeurteilungsskalen ist eine rein subjektive und oftmals sind die Skalen nicht ausreichend sensitiv. Dennoch wird ein wichtiger Teil der Emotionalität erfasst, der bei der Verwendung der TMS als therapeutisches Instrument bei affektiven Erkrankungen entscheidend für den Benefit der Patienten und auch für die Compliance ist, nämlich die eigens erlebte Stimmung und wie diese sich evtl. nach einer TMS Intervention verändert.

In den meisten Studien zur Stimmungsänderung bei gesunden Probanden werden zur Stimmungsmessung visuelle Analogskalen verwendet. Eine bessere Reliabilität als die VAS weisen gut validierte Fragebögen mit Skalierung, wie z.B. „positive and negative affect schedule“ (PANAS), „profile of mood states“ (POMS) oder die hier verwendete „Eigenschaftswörterliste“ (EWL) auf (Großheinrich et al. 2007).

Da die EWL auch kleinere, flüchtige Stimmungsänderungen besser erfassen kann, wurde sie für die vorliegenden Studien ausgewählt. Zudem konnte in einer Untersuchung von Cohrs und Kollegen ein Stimmungseffekt hochfrequenter rTMS ausgemacht werden, der in der EWL, jedoch nicht in der VAS abgebildet wurde (Cohrs 2000).

Die Eigenschaftswörterliste wurde im Rahmen eines Forschungsvorhabens zur Emotionspsychologie von Prof. Dr. Wilhelm Janke und PD Dr. Günter Debus entwickelt. Die erste Form wurde bereits 1960 erprobt. Die EWL ist ein „mehrdimensionales Verfahren zur quantitativen Beschreibung eines momentanen (aktuellen) Befindens („Befindlichkeit““ (Janke & Debus 1978). Es werden unterschiedliche Formen verwendet. In den hier vorgestellten Studien wurde die EWL-G (Eigenschaftswörterliste-Globalform) zur Stimmungserfassung herangezogen, sie ist eine der etwas kürzeren Versionen mit weniger Items und deshalb besonders gut für die wiederholte Messung geeignet. Außerdem kann die jeweilige Zustimmung oder Ablehnung des angebotenen Adjektivs (bzw. der Gruppe von Adjektiven) auf einer Skala von -10 bis +10 graduell angegeben werden, so dass auch kleine Stimmungsänderungen abgebildet werden, trotzdem wird aber eine Skalierung angeboten, so dass eine bessere Reliabilität zu erwarten ist als etwa bei der unskalierten VAS. Es handelt sich um eine Methode der gebundenen Selbstbeurteilung. Der Proband kann also seine Beurteilungen nicht frei abgeben, sondern darf seine Befindlichkeit zum einen nur hinsichtlich der vorgegebenen Aspekte beurteilen und zum anderen ist er an eine Beurteilung mittels „Zustimmung“ oder „Ablehnung“ in gradueller Abstufung zu bestimmten vorgegebenen Adjektiven gebunden. Diese Form der gebundenen Selbstbeurteilung schafft eine bessere Standardisierung über die Personen und Situationen hinweg (Janke & Debus 1978). „Die EWL ist als Methode, die auf die Erfassung von Zuständen (States) abzielt, vor allem geeignet zur Erfassung von Veränderungen des Befindens in Abhängigkeit von Interventionen. Die wichtigsten Interventionen, deren Wirkungen durch die EWL erfaßt werden können, sind Umweltbedingungen (z.B. Lärm, Temperatur), therapeutische Interventionen (Psychotherapie, Pharmakotherapie) und Interventionen mit motivational-emotionalen Auswirkungen im Bereich der experimentellen Psychologie [...]“ (Janke & Debus 1978). Somit ist die EWL ein bestens geeignetes Instrument, um die Stimmungsänderungen nach den hier angewendeten rTMS-Interventionen zu messen.

Die EWL-G weist innerhalb einer homogenen Gruppe psychisch gesunder Probanden eine gute Retest-Reliabilität und eine gute innere Konsistenz der Subskalen auf.

### **2.2.3 TMS und Stimmungsmodulation**

Für die Wirkung der TMS auf die Stimmung, vor allem bei affektiven Erkrankungen, gibt es zwei gängige Hypothesen, die jedoch nicht ausschließlich gelten (Shafi et al. 2012). (i) die rTMS moduliert direkt die Aktivität (z.B. über Beeinflussung synaptischer Plastizität) im frontocingulären Netzwerk, das mit Depression in Verbindung gebracht wird oder (ii) die rTMS wirkt bahnend auf monoaminerge Transmission mit einem wahrscheinlich verschiedenartigen Einfluss auf das neurochemische Milieu (Paus & Barrett 2004). Diese beiden Hypothesen werden im Folgenden genauer betrachtet und die vorgeschlagenen Wirkprinzipien diskutiert.

#### **2.2.3.1 Neurophysiologische Wirkprinzipien**

Offensichtlich spielen vor allem bei der Generation und Regulation komplexerer neuronaler Prozesse, wie Erinnerung von Gedächtnisinhalten, Sprache und Bewegungskoordination, aber auch emotionale Prozessierung, die Interaktion unterschiedlicher Gehirnareale, die im Sinne eines funktionellen Netzwerkes miteinander konnektiert sind, eine Rolle. Kortikale und subkortikale Areale agieren niemals isoliert (Shafi et al. 2012). Netzwerkstörungen mit der Folge einer Dysfunktion neuronaler Regelkreise scheinen sowohl mit psychiatrischen Krankheiten wie Depression (Mayberg et al. 2005), als auch mit neurologischen Krankheiten wie Epilepsie (Lytton 2008) assoziiert zu sein. Solche Netzwerkstörungen können nicht nur aufgrund einer Läsion oder einer fehlenden Konnektion auftreten, sondern sind eher Folge einer Alternation der Stärke der Verbindungen, was zu einer Hypo- oder Hyperaktivität in bestimmten Subnetzwerken führen kann und als Ursache für Depression oder Schizophrenie diskutiert wird (Shafi et al. 2012).

Um die Wirkprinzipien der rTMS auf die Stimmung zu entschlüsseln und um herauszufinden, inwiefern eine frontale rTMS auch die Aktivität anderer Hirnareale beeinflusst, untersuchten Paus und Kollegen die Auswirkungen der rTMS auf die Aktivität des frontalen Kortex, indem sie rTMS über dem DLPFC mit PET kombinierten. Dabei bewirkte ein initialer Teststimulus mit Doppelpuls TMS eine Abnahme des CBF im stimulierten Gebiet und in anderen damit verbundenen Arealen (z.B. anteriorer cingulärer Kortex). Nach aktivierender, hochfrequenter rTMS bewirkte der gleiche Doppelpuls Teststimulus eine Steigerung des CBF in den gleichen Bereichen (Paus et al. 2001), was zu der Annahme führt, dass rTMS nicht nur über dem Motorkortex, sondern auch im Bereich des präfrontalen Kortex Netzwerke und deren Aktivierung beeinflusst und eben über diese Beeinflussung gerade bei der Stimmungsmodulation ihre Wirkung entfaltet.

Das Ausmaß der Aktivierung, die mittels funktioneller Bildgebung gemessen werden kann, ist frequenzabhängig: So konnten Speer und Kollegen zeigen, dass die Stimulation des linken PFC mit 20 Hz oder 1 Hz (an 10 aufeinander folgenden Tagen jeweils eine Behandlung) zu frequenzabhängigen gegensätzlichen Effekten von hoch- und niederfrequenter rTMS auf die Aktivität lokaler und entfernter Areale im Sinne einer Abnahme oder Zunahme des CBF im PET führte (Speer et al. 2000). 20 Hz rTMS führte zu einer Zunahme des CBF im präfrontalen Kortex (links > rechts), im Cingulum (links > rechts), im limbischen System, Thalamus und Cerebellum, wohingegen die niederfrequente 1 Hz rTMS eine signifikante Abnahme des CBF im rechten präfrontalen Kortex, im linken Temporallappen, den linken Basalganglien und der linken Amygdala bewirkte. Dabei war die klinische Verbesserung der Depression (HDRS) und somit auch der Stimmung abhängig davon, bei welcher Frequenz die Patienten eine Verbesserung der Symptomatik erfuhren. Patienten, deren Stimmung sich durch eine 1 Hz Stimulation verbesserte, gaben tendenziell eine Stimmungsverschlechterung nach 20 Hz Stimulation an. Die Unterschiede im HDRS waren jedoch bezogen auf den Baseline-Wert in keine Richtung signifikant. Gleichzeitig, und das relativiert die klinische Relevanz der funktionellen Bildgebungsstudien, bestand keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der CBF Zu- oder Abnahme durch die TMS-Intervention und dem Ausmaß der Stimmungsänderung (Speer et al. 2000). In einer Folgestudie wurde gezeigt, dass diejenigen Patienten mit Depression, die bei der Baseline-Messung eine globale Hypoperfusion hatten, eine Symptomverbesserung nach 20 Hz rTMS und eine Verschlechterung nach 1 Hz rTMS erfuhren, während diejenigen Patienten, welche bei der Baseline-Messung eher eine Hyperperfusion in bestimmten Gebieten hatten, eine Verbesserung nach 1 Hz rTMS beschrieben. Umgekehrt konnte kein solcher Zusammenhang für die 20 Hz rTMS gefunden werden (Speer et al. 2009).

Der Befund der frequenzabhängigen Aktivierung kortikaler Areale und funktioneller Netzwerke wurde von Loo und Kollegen bestätigt: Bei der links präfrontalen Stimulation depressiver Patienten stellte sich heraus, dass eine hochfrequente (15 Hz) und niederfrequente (1 Hz) rTMS sich gegensätzlich auf eine Aktivierung im SPECT auswirken. So zeigt sich nach einer 15 Hz-Stimulation ein Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) im stimulierten Areal und in damit verbundenen Arealen, während die 1 Hz rTMS eine Abnahme des rCBF im linken DLPFC zur Folge hatte (Loo et al. 2003). Eine Infrarot-Spektroskopie-Studie von Cao und Kollegen konnte die Befunde ebenfalls bestätigen. Es wurden 12 gesunde Probanden am LDLPFC mit unterschiedlichen Frequenzen (1 Hz, 2 Hz, 5 Hz; 110% MT) stimuliert und die Veränderungen der Blutoxygenierung gemessen. Es ergab sich ein Anstieg der

Blutoxygenierung nach 2 Hz und 5 Hz rTMS und ein Abfall nach 1 Hz rTMS. Die Aktivierungsmuster unterschieden sich zwischen den Hemisphären nicht signifikant (Cao et al. 2013). Dennoch kann diese strenge Frequenzabhängigkeit der Aktivierung und Inhibition, ebenso wie im Motorkortex, nicht ausschließlich gelten. Eine Infrarot-Spektroskopie-Studie von Thomson und Kollegen zeigte nach Stimulation des präfrontalen Kortex mit 1 Hz rTMS ein intensitätsabhängiges Aktivierungsmuster. Während am Anfang der Trains kein Unterschied zwischen unter- und überschwelliger rTMS ausgemacht werden konnte, bildeten sich im weiteren Verlauf die Veränderungen durch die unterschwellige rTMS zurück, während die durch überschwellige 1 Hz rTMS verursachte Inhibition im Sinne einer Abnahme der Blutoxygenierung im stimulierten Areal für längere Zeit anhielt (Thomson et al. 2012). Netzwerkanalysen, die rTMS benutzten, zeigten, dass niederfrequente rTMS über dem DLPFC sowohl aktivierende, als auch hemmende Einflüsse auf Systemebene hat. In einer Studie von van der Werf und Kollegen ergab sich im Unterschied zur Placebo-rTMS eine Abnahme der Aktivität im DMN (Default Mode Network) in den lateralen temporalen Anteilen und bilateral am Hippocampus und eine Zunahme der Aktivität im rechten Ncl. Caudatus (van der Werf et al. 2010). Eine andere Studie zeigte eine signifikante Verstärkung der funktionellen Konnektivität zwischen der stimulierten Region (linker inferiorer Parietallappen; integraler Bestandteil des DMN) mit den Hippocampusformationen bilateral nach 1 Hz rTMS. Eine hochfrequente Stimulation konnte keine solche Änderung der Netzwerkaktivität bewirken (Eldaief et al. 2011). Weiterhin zeigte sich mehrfach auch ein starker Einfluss auf die Netzwerkaktivierung durch 1 Hz rTMS in einer fMRT-TMS Studie. Es wurde links präfrontal mit unterschiedlichen Intensitäten stimuliert: Dabei zeigte sich eine intensitätsabhängige Aktivierung präfrontaler ipsi- und kontralateraler Areale. Eine unterschwellige 1 Hz rTMS zeigte nur geringe lokale Effekte (Nahas et al. 2001). Die intensitätsabhängige Aktivierung auf lokaler Ebene und auf Ebene funktioneller Netzwerkaktivierung durch 1 Hz rTMS konnte auch in einer Studie von Speer und Kollegen gezeigt werden (Speer et al. 2003). Eine präfrontale 1 Hz Stimulation hat also auch aktivierende Effekte lokal und auf Netzwerke (Li et al. 2004).

Insgesamt zeigen die Studien, dass präfrontale rTMS an Netzwerken ihre Wirkung im Sinne einer Normalisierung abnormaler Netzwerkaktivität entfalten kann (Shafi et al. 2012).

Die rTMS kann also, wie bereits vielfach gezeigt, die kortikale Aktivität lokal und im Rahmen der Beeinflussung funktioneller Netzwerke modulieren. Ausgehend von Studien mit depressiven Patienten konnte in der funktionellen Bildgebung eine relativ verminderte Aktivität des linken präfrontalen Kortex im Sinne eines reduzierten

Glukosemetabolismus (Baxter et al. 1989, Martinot et al. 1990) und einem verminderten CBF (Drevets 2000a) bei Depressionen gezeigt werden. Ein naheliegender Ansatz ist also der Versuch, diese verminderte Aktivierung durch eine aktivierende rTMS aufzuheben (siehe dazu Kapitel 2.2.3.2).

Weiterhin bestehen bei der Depression Netzwerkstörungen, die eine solche Hypo- bzw. Hyperaktivität erst verursachen. Als Target für die Untersuchungen funktioneller Netzwerke und möglicher damit verbundener Pathologien fokussieren sich neuere Studien vor allem auf den DLPFC (z.B. Seminowicz et al. 2004), den subgenualen cingulären Kortex (Mayberg et al. 2005) und das Default Mode Netzwerk (DMN). Dabei ließen sich, wie oben vermutet, Abweichungen in der Festigkeit der Verbindungen innerhalb des Netzwerkes feststellen. So zeigte sich bei depressiven Patienten eine Abnahme der kortiko-limbischen Konnektivität, vor allem mit dem dorsalen anterioren Cingulum, eine gesteigerte Konnektivität innerhalb des DMN, besonders im subgenualen Kortex und eine verminderte Konnektivität zwischen Ncl. Caudatus und DMN (Seminowicz et al. 2004, Greicius et al. 2007, James et al. 2009). Zudem stellte sich heraus, dass die gesteigerte subgenuale Konnektivität mit der Schwere der depressiven Symptomatik assoziiert ist (Greicius et al. 2007).

Die Wirkung der rTMS bei Depressionen konnte nicht nur am Menschen in vielfachen Metaanalysen (siehe Kapitel 2.2.3.3) bestätigt werden, sondern auch Versuche, die die Immobilitätszeit im Porsolt Schwimmtest bei Ratten in Abhängigkeit von einer vorhergehenden rTMS gemessen haben, führten zu Ergebnissen, die in diese Richtung deuten. Es zeigte sich eine klare Überlegenheit der rTMS im Vergleich mit der Plazebostimulation im Sinne einer Reduktion der Immobilitätszeit. Nach Stimulation mit höheren Frequenzen war die Effektstärke größer als nach Stimulation mit 1 Hz, wobei auch hierbei ein Effekt verzeichnet werden konnte (Sachdev et al. 2002).

### **2.2.3.2 Wirkung auf Neurotransmittersysteme**

Die genauen Wirkmechanismen der Stimmungsmodulation durch rTMS am präfrontalen Kortex sind nicht gänzlich geklärt. Zum Verständnis können mehrere Ebenen der Wirkung betrachtet werden. So wird davon ausgegangen, dass TMS sowohl eine lokal aktivierende Wirkung besitzt, aber auch über Netzwerkeffekte neuronale Regelkreise beeinflussen kann. Durch die (transsynaptische) Erregung hat TMS Einfluss auf neuronale Transmittersysteme, die an der Stimmungsmodulation maßgeblich beteiligt sind. Diskutiert wird die Aktivierung dopaminerger, serotonerger und noradrenerger Neurone. In Tierversuchen konnte eine Freisetzung von Dopamin im Ncl. Caudatus und im Striatum nach präfrontaler Stimulation und Stimulation des Motorkortex nachgewiesen werden (Post & Keck 2001). Der gleiche Wirkmechanismus

(Dopaminausschüttung im Striatum nach präfrontaler rTMS) konnte auch bei der Untersuchung gesunder Probanden festgestellt werden (Pogarell et al. 2006, 2007). In PET Studien konnten die Befunde ebenfalls bestätigt werden: So fand sich eine Dopaminausschüttung im ipsilateralen Ncl. Caudatus nach präfrontaler Stimulation (Strafella et al. 2001). Cho und Strafella konnten in einer aktuelleren PET-rTMS Studie zudem eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung im ipsilateralen anterioren cingulären Kortex (ACC) und im orbitofrontalen Kortex durch Stimulation des linken DLPFC zeigen. Bei Stimulation des rechten DLPFC ergaben sich keine signifikanten Änderungen der Dopaminfreisetzung in diesen Arealen (Cho & Strafella 2009). Die Hypothese der Wirkung der rTMS auf die Stimmung durch eine Beeinflussung des Neurotransmittersystems, vor allem Dopamin, kann somit bestätigt und als eine Achse der TMS-Wirkung anerkannt werden. Die Änderung der Dopaminausschüttung trat dennoch sofort ein. Eine Veränderung des Basisdopamin-Levels konnte jedoch auch nach mehrtägiger Stimulation nicht erreicht werden (Cho & Strafella 2009).

Die gezeigte Beeinflussung des Dopaminstoffwechsels durch rTMS lässt aufgrund psychopharmakologischer Befunde auf einen Effekt der rTMS auf die Stimmung schließen. So haben Medikamente, die am Dopaminrezeptor eine Erhöhung der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt bewirken, eine stimmungsmulierende Wirkung. Der Effekt einiger Antidepressiva lässt sich sogar ausschließlich auf eine Erhöhung des Dopamins in bestimmten Hirnarealen zurückführen (Clausius et al. 2009). Damit ist ein Beleg für die potenzielle stimmungsmulierende Wirkung der präfrontalen rTMS gegeben.

Auch andere Transmittersysteme, wie Serotonin, können durch die TMS beeinflusst werden. So konnte eine Assoziation zwischen der antidepressiven Effektstärke der TMS mit einem bestimmten 5-HT(1A) Polymorphismus-Typ gezeigt werden (Malaguti et al. 2011).

### **2.2.3.3 Studien mit depressiven Patienten**

Bereits vor der Untersuchung des Effektes der TMS auf die Stimmung gesunder Probanden, wurden erste Versuche gemacht TMS als therapeutisches Instrument zur Stimmungsmodulation bei affektiven Erkrankungen einzusetzen. Aufgrund der Erkenntnis, dass depressive Patienten eine links präfrontale Hypoaktivität im Sinne eines reduzierten CBF (Soares & Mann 1997b) und eines reduzierten Glukosemetabolismus (Baxter et al. 1989) in diesem Bereich aufweisen, wurde mit hochfrequenter rTMS, die schon damaligen Studien am Motorkortex zufolge aktivierend wirkt (Pascual-Leone et al. 1994), links präfrontal stimuliert. Einige Studien schlugen auch aufgrund des zwar sehr modellhaften Seitenparadigmas frontaler

Aktivierung und Inhibition eine rechtsfrontale niederfrequente Stimulation vor und konnten antidepressive Effekte mit diesem Stimulationsparadigma zeigen (Klein et al. 1999, Fitzgerald et al. 2003). Die überwiegende Zahl der Studien hielt sich aber an das Protokoll der linksfrontalen hochfrequenten Stimulation. Grundsätzlich zeigt sich, dass nach erfolgreicher antidepressiver Therapie (auch mit antidepressiver Medikation oder EKT) und nachdem eine Besserung der Symptomatik erfolgt ist, eine Aktivierungszunahme der präfrontalen Region (Bench et al. 1995, Mayberg et al. 2000), was die Verwendung dieser Region als Target der Magnetstimulation rechtfertigt. Trotzdem besteht weiterhin eine Diskussion bezüglich des optimalen Targets für die antidepressive TMS-Behandlung, da heutigen Erkenntnissen zufolge der LDLPFC nicht die einzige Kandidatenregion zur Stimmungsregulation und Emotionsbildung ist (Downar & Daskalakis 2013). In diesem neueren Review von Downar und Daskalakis werden andere Targets zur Stimulation depressiver Patienten vorgestellt und diskutiert und die theoretische Grundlage für den vorhergesagten Erfolg der Strategie gegeben. Als Kandidaten werden vier Hirnregionen vorgeschlagen, die bildgebenden Studien zufolge an der Stimmungsregulation beteiligt sein könnten oder die aufgrund von Netzwerkeffekten bei der depressiven Erkrankung einen anatomisch besser gelegenen Zugang zu den verbundenen Regionen bieten: dorsomedialer präfrontaler Kortex (DMPFC), frontopolarer Kortex (FPC), ventromedialer präfrontaler Kortex (VMPFC) und ventrolateraler präfrontaler Kortex (VLPFC) (Downar & Daskalakis 2013).

Die TMS als Verfahren zur Neuromodulation wurde früh auf ihre Anwendbarkeit in der Behandlung psychiatrischer Krankheiten untersucht, da die Hoffnung auf eine neue Therapiemethode groß ist, zumal bis jetzt, trotz der breiten therapeutischen Palette bei affektiven Erkrankungen, bis zu 20-30% der an MD erkrankten Patienten signifikant krank bleiben, also keine vollständige Remission erfahren (Berlim et al. 2008). Zudem sind die zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel, vordergründig die Pharmakotherapie, mit starken Nebenwirkungen verbunden (Lam et al. 2009). So scheint die TMS als nicht-invasives, nebenwirkungsarmes Verfahren zur Stimmungsmodulation eine vielversprechende Methode zur Behandlung depressiver Erkrankungen zu sein.

Die grundsätzliche antidepressive Wirksamkeit der TMS wurde in vielen Studien und einigen Metaanalysen bestätigt (z.B. Padberg & Möller 2003, Padberg & George 2009, George et al. 2013). Demnach konnte eine Stimmungsänderung im Sinne einer Stimmungsverbesserung durch hochfrequente Stimulation des LDLPFC bei depressiven Patienten ausgemacht werden (Triggs et al. 1999). Speer und Kollegen beobachteten bei depressiven Patienten einen gegensätzlichen Effekt von nieder- und

hochfrequenter (1 Hz und 20 Hz) rTMS über dem linken präfrontalen Kortex auf die Stimmung (Speer et al. 2009).

Eine Zusammenfassung der aktuellen Studienlage zur rTMS-Behandlung von Patienten mit MD geben Berlim und Kollegen (Berlim et al. 2014). Bei 29 ausgewerteten Studien zeigt sich eine Response-Rate auf eine HF-rTMS-Behandlung am linken präfrontalen Kortex von 29,3% und eine Remissionsrate von 18,6% (wobei hierfür nur 15 Studien ausgewertet werden konnten).

Es konnten keine Unterschiede in der Wirkung hinsichtlich eines Vorteils für die Anwendung der rTMS als Monotherapie oder als Augmentationsstrategie kombiniert mit anderen Therapieformen gezeigt werden.

Im Bereich der HF-rTMS wurden keine Unterschiede in Response oder Remissionsraten festgestellt bezüglich der Anwendung unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen, der Intensität (% der MT), Gesamtzahl der Sessions und der magnetischen Impulse (Berlim et al. 2014).

Insgesamt zeigt sich jedoch eine signifikante Überlegenheit der verum-rTMS gegenüber der sham-TMS in Bezug auf Response und Remissionsraten, die annähernd die Remissionsraten nach einer medikamentösen Augmentation nach dem zweiten erfolglosen Behandlungsversuch mit einer Antidepressivum-Monotherapie (Nierenberg et al. 2006) erreichen. Die neurophysiologischen Grundlagen einer solchen Verbesserung der depressiven Symptomatik, speziell der Stimmung, sind, ebenso wie die Mechanismen der zugrunde liegenden Depression nicht gänzlich verstanden. Durch die aktivierenden Einflüsse der TMS auf Neuronengruppen und mit ihnen verbundene andere Gehirnregionen (bei Stimulation des linken DLPFC wird z.B. der anteriore Gyrus cinguli mitaktiviert) müssen auch Netzwerkeffekte beachtet werden. Die Stimmungsregulation muss im Gesamtzusammenhang eines Schaltkreises, der mehrfach mit unterschiedlichen Regionen verbunden und der durch viele äußere Faktoren beeinflusst ist, gesehen werden; zusätzlich muss der Anfangszustand des Gehirns vor Stimulation mitbedacht werden.

Insgesamt konnte in vielen Studien und auch in Metaanalysen gezeigt werden, dass HF-rTMS über dem LDLPFC bei depressiven Patienten zu einer Stimmungsverbesserung führt (z.B. Padberg & George 2009).

Da die antidepressiven Effekte herkömmlicher rTMS-Protokolle nur kurz anhalten, werden mehr und mehr neue Stimulationsprotokolle, von denen bessere Langzeitwirkungen erwartet werden, zur Stimmungsmodulation depressiver Patienten getestet. Vom neueren Stimulationsprotokoll der TBS werden bessere Langzeiteffekte erwartet, außerdem können die Sitzungen kürzer und die Stimulationsintensitäten niedriger gehalten werden.

Gemäß den Befunden am Motorkortex, die eine aktivierende Wirkung der iTBS und eine aktivitätsmindernde Wirkung der cTBS suggerieren, wurde nach dem Seitenparadigma der Depression meist links präfrontal mit iTBS oder rechts präfrontal mit cTBS stimuliert.

Obwohl nicht klar war, ob die TBS an nicht-motorischen Arealen gleiche Wirkungsmechanismen aufweist wie am Motorkortex, hat die Forschungsgruppe um Christyakow erste Versuche der TBS-Applikation zur Behandlung von depressiven Patienten unternommen. In dieser offenen Studie, die keine Placebo-Gruppe hatte, wurde nach 2 Wochen einer links präfrontalen iTBS (1200 Pulse) und rechts präfrontalen cTBS (1200, 1800 und 3600 Pulse) eine klinische Symptombesserung festgestellt (Chistyakov et al. 2010). Diese Studie brachte also erste Ergebnisse, die auf die Wirksamkeit der TBS als therapeutisches Tool bei Depressionen hinweisen. Zudem wurden dosisabhängige Effekte bemerkt: eine cTBS mit 3600 Pulsen hatte einen signifikant besseren antidepressiven Effekt als eine cTBS mit 1200 Pulsen. Die iTBS-Behandlung hatte von allen Bedingungen den geringsten antidepressiven Effekt. Die Frage der Dosisabhängigkeit des Effektes der TMS-Behandlung wird jedoch kontrovers diskutiert, so konnten Gamboa und Kollegen eine Umkehrung der Nacheffekte der TBS nach längerer Stimulation beobachten und nicht eine Verstärkung der gleichsinnigen Effekte (Gamboa et al. 2010).

Weiterhin konnten in einer offenen Studie auch antidepressive Effekte einer links präfrontalen iTBS gezeigt werden (Holzer & Padberg 2010).

In einer aktuellen, doppelt verblindeten und plazebokontrollierten Folgestudie überprüften Christyakow und Kollegen nochmals den Effekt der cTBS am rechten DLPFC (Intensität: 100% der aktiven MT, 900 Stimuli per Train, 4 Trains, ITI 15 min). Im Vergleich zur Gruppe, die zunächst 2 Wochen eine sham-Stimulation (sham-Spule) und anschließend 2 Wochen lang eine aktive cTBS erhielt, ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Verum-Gruppe, die 4 Wochen lang nur aktiv stimuliert wurde. Beide Gruppen konnten jedoch eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik im HDRS verzeichnen (Chistyakov et al. 2014). Als mögliche Ursache für den fehlenden Effekt der aktiven cTBS wurden Einflüsse der Medikation, die bei einigen der untersuchten Probanden im engeren zeitlichen Zusammenhang mit der Studie umgestellt worden war, genannt. So ergab sich für den Vergleich der Subgruppe „stabile Medikation oder durchgehend keine Medikation, verum Stimulation“ und „stabile Medikation oder durchgehend keine Medikation, Placebo Stimulation“ ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der depressiven Symptomatik nach 4 Wochen zugunsten der Gruppe, die nur mit aktiver

cTBS stimuliert worden war im Vergleich zu der Placebo-Gruppe, die 2 Wochen sham-TBS und anschließend 2 Wochen aktive cTBS erhalten hatte (Chistyakov et al. 2014). Eine ebenfalls neue Studie zur TBS-Intervention bei depressiven Patienten untersuchte die Wirkung von 4 unterschiedlichen TBS-Protokollen (A: cTBS rechts präfrontal, 1800 Pulse; B: iTBS links präfrontal, 1800 Pulse; C: Kombination aus cTBS rechts, 1800 Pulse und iTBS links, 1800 Pulse; D: sham-TBS, 1800 Pulse, Spule im 90° Winkel) nach 2 Wochen (10 Sessions) bei 60 Patienten (15 in jeder Gruppe) mit MD (nach DSM-IV diagnostiziert). Es ergab sich eine signifikante Überlegenheit des antidepressiven Effekts der Gruppen B und C (iTBS links und Kombination iTBS links+cTBS rechts) gegenüber den Gruppen A und D (cTBS rechts und sham-TBS). Auch die Response-Raten waren in den Gruppen B und C signifikant höher als in den Gruppen A und D. Einen nicht signifikanten, aber durchaus bemerkenswerten Vorzug in der antidepressiven Wirksamkeit gegenüber alleiniger iTBS hatte die Kombinationsbehandlung aus cTBS und iTBS (Li et al. 2014).

Auch Plewnia und Kollegen untersuchten die Effekte einer bilateralen präfrontalen TBS mit einer iTBS am linken und einer cTBS am rechten DLPFC bei MD. Dieses innovative Stimulationsprotokoll zeigte in einer Pilotstudie eine deutliche Überlegenheit gegenüber der sham-Stimulation (Plewnia et al. 2014). Es musste jedoch bei 2 Patienten aus Sicherheitsgründen die Verum-Behandlung abgebrochen werden und bei Patienten, die die Verum-Stimulation erhielten, wurden vielfältige Nebenwirkungen erfasst, die jedoch nicht zum Abbruch der Studie führten (Duckgefühl im Kopf, Schwindelgefühl und Tremor) (Plewnia et al. 2014).

Insgesamt ist das sowohl für die herkömmliche rTMS, als auch für die TBS, geltende Seitenparadigma der Depression sicherlich nicht in solch einer strengen Form als Vorgabe haltbar. Eine Studie konnte gute antidepressive Effekte einer niederfrequenten (0,3 Hz) Stimulation über dem LDLPFC bei pharmakotherapieresistenten Patienten mit MD zeigen. Die antidepressiven Effekte der niederfrequenten Stimulation links präfrontal übertrafen diejenigen einer, in der gleichen Studie durchgeführten, hochfrequenten rTMS über dem LDLPFC (Padberg et al. 1999).

### **2.2.3.4 Studien mit gesunden Probanden**

Die Gesamtheit der Studien zur TMS-induzierten Stimmungsänderung zeigt ein weitgehend inkonsistentes Bild. Der Einfluss einer einzigen TMS-Intervention auf die Stimmung kann, wie oben beschrieben, mittels unterschiedlicher Verfahren gemessen werden. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden im Folgenden nur Studien

vorge stellt, die, wenn auch neben einer objektiven Methode, die Stimmung mit subjektiven Selbstbeurteilungsskalen gemessen haben. Erste Studien wurden 1996 und 1997 von den Forschungsgruppen um Pascual-Leone, George und Dearing veröffentlicht. Bei diesen drei Studien zeigte sich ein einheitlicher Befund in Richtung einer Wirkung der rTMS bei depressiven Patienten gegensinnigen Effektes der präfrontalen rTMS bei gesunden Probanden, wobei sich jeweils auch die Stimmung nach einer links präfrontalen rTMS genau in die entgegengesetzte Richtung veränderte wie nach präfrontaler Stimulation der anderen Hemisphäre. Pascual-Leone und Kollegen untersuchten die Stimmungsänderung nach einer 10 Hz rTMS über dem Vertex und dem linken und rechten DLPFC bei 10 gesunden Probanden. Die Stimmungsmessung wurde mittels 5 visueller Analogskalen (VAS) durchgeführt (Traurigkeit, Freude, Müdigkeit, Angst, Unbehagen). Es ergab sich eine hochsignifikante Zunahme der Traurigkeit nach Stimulation am linken PFC, die verglichen mit der Stimulation am rechten PFC mit einer signifikanten Abnahme in der Skala für Freude einherging (Pascual-Leone et al. 1996a). George und Kollegen untersuchten an einer kleinen gemischten Stichprobe (10 Probanden, 6 Männer) die Wirkung einer 5 Hz rTMS an 5 unterschiedlichen Lokalisationen (re. PFC, li. PFC, Vertex, Kleinhirn, visueller Kortex) auf Stimmung, Hormonlevels und Reaktionszeit. Beim Hemisphärenvergleich (re. PFC und li. PFC) ergaben sich bezüglich der Stimmung die gleichen Befunde wie kurz zuvor bei Pascual-Leone und Kollegen: Eine Stimulation links präfrontal führte zu einer Zunahme der Traurigkeit und zu einer Abnahme der Freude, die im Vergleich zur rechtsseitigen Stimulation signifikant war. Bei der rechtsseitigen Stimulation konnten im Hemisphärenvergleich signifikante gegensätzliche Effekte beobachtet werden. Die Unterschiede wurden vor allem deutlich in der Auswertung des National Institute of Mental Health Stimmungsratings. Bei der Auswertung der VAS zeigten sich Tendenzen, die in die gleiche Richtung gingen, aber nicht das Signifikanzniveau erreichten. Die Ergebnisse des PANAS sind nicht beschrieben. Ein genereller Vergleich zwischen allen Stimulationsorten und –zeitpunkten ergab bezogen auf die Stimmung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Stimmungsänderung. Entscheidend hierfür war also der Vergleich zwischen RPFC und LPFC (George et al. 1996). Eine weitere, plazebokontrollierte Studie konnte ähnliche Befunde erheben und die Ergebnisse aus den Vorstudien bestätigen. Dearing und Kollegen testeten die Wirkung einer mit 2 unterschiedlichen Spulen applizierten unterschwelligen (80% MT) 20 Hz TMS über dem RPFC und dem LPFC mit einer Plazebobedingung an 9 gesunden Probanden mittels VAS-Stimmungsmessung. Es ergab sich eine signifikante Abnahme in der Skala „fröhlich“ und eine Zunahme in der Skala „traurig“ nach Stimulation des LPFC im Vergleich zum

RPFC. Nach Stimulation des RPFC konnte eine Steigerung der Skala „Angst“ eruiert werden. Beim Vergleich zwischen Placebogruppe und aktiver Gruppe ergaben sich keine konsistenten Ergebnisse (Dearing et al. 1997).

Die Ergebnisse dieser ersten drei Studien sind zwar dahingehend einheitlich, dass sie eine Stimmungsänderung hin zu einer Zunahme der Traurigkeit nach hochfrequenter (5, 10, 20 Hz) Stimulation des linken PFC zeigen konnten. Diese Ergebnisse widersprechen jedoch den Erwartungen, die aufgrund frequenzabhängiger Befunde am Motorkortex, sowie aufgrund Studien mit depressiven Patienten, gehegt wurden. Es wurde erwartet, dass eine hochfrequente rTMS eine aktivierende Wirkung aufweist (Pascual-Leone et al. 1994) und gleichzeitig eine solche Aktivierung über dem linken DLPFC mit einer Stimmungsverbesserung einhergeht. Obwohl dazu angemerkt werden muss, dass die Wirkung der TMS sich wohl unterscheidet, je nach dem welches Gehirn stimuliert wird. So scheint eine aktivierende, links präfrontale TMS bei depressiven Patienten, die zumeist eine links frontale Hypoaktivität aufweisen, im Allgemeinen stimmungsaufhellend zu wirken (George et al. 2013), während, wie hier gezeigt, die gleiche Intervention bei gesunden Probanden, die im Normalfall keine Hypofrontalität haben, stimmungsverschlechternd (Pascual-Leone et al. 1996a) wirkt. Die Tatsache, dass eine aktivierende rTMS über dem LDLPFC bei depressiven Patienten eine Stimmungsverbesserung und bei gesunden Probanden eine Stimmungsverschlechterung hin zu mehr traurigen Gefühlen, bewirkt, ist ein Paradoxon (George et al. 1996), das durch weitere Forschung aufgehoben werden muss. Erklärbar wären die Befunde, wenn man davon ausgeht, dass eine hochfrequente TMS eine vorübergehende Funktionsstörung erzeugt (funktionelle Läsion), was links demnach zu einer Verschlechterung und rechts zu einer Verbesserung der Stimmung führen würde.

Die folgenden drei Studien konnten die vorher beschriebenen Ergebnisse nicht bestätigen. Eine links präfrontale 20 Hz Stimulation führte im Vergleich zur Placebobedingung (links präfrontal, Spule 90° zur Schädeloberfläche gekippt) zu keiner signifikanten Stimmungsänderung (Mosimann et al. 2000). Auch zwei andere Studien, von denen eine plazebokontrolliert war (Cohrs et al. 1998) erbrachten bezüglich TMS-induzierter Stimmungsänderungen keine signifikanten Befunde (Nedjat et al. 1998).

Eine weitere Studie kombinierte subjektive Stimmungsratings der Probanden nach rTMS mit dem Verfahren der computergestützten Analyse von Gesichtsausdrücken, die das Auftreten aktueller Stimmungen und Emotionen objektivierbar macht. In einer Session wurde der rechte DLPFC und der linke DLPFC mit 10 Hz (110% MT) stimuliert. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse: Für die gemessenen Stimmungen konnte keine seitenbezogene Valenz ausgemacht werden. Es kam zwar zu einer

Stimmungsänderung, die in der VAS abgebildet werden konnte (es wurden VAS verwendet, die im Gegensatz zu den Vorstudien jeweils zwei gegensätzliche Stimmungen an den Polenden anboten z.B. „fröhlich-traurig“), in Richtung Traurigkeit direkt nach Stimulation des LPFC. Diese Zunahme an Traurigkeit war im Vergleich zum Baseline-Wert auch signifikant. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Stimmungsänderungen nach Stimulation am LPFC oder am RPFC. Die Stimmungsänderung nach Stimulation des RPFC ging tendenziell auch hin zu mehr Traurigkeit. Zusätzlich konnte eine Zunahme in der Skala „aktiv-träge“ hin zu „träge“ nach beiden Stimulationen verzeichnet werden.

Mehr positive Ergebnisse zu seitenspezifischen Unterschieden ergaben die objektivierbaren Tests der Mimikanalyse. So zeigte sich nach Stimulation des LDLPFC eine signifikant höhere Lachfrequenz nach einem lustigen Stimulus als nach Stimulation des RDLPFC, sowie eine signifikant verkürzte emotionale Reaktionszeit im Seitenvergleich. Nach Stimulation des RDLPFC wurden demnach gegensätzliche Effekte beobachtet (Padberg et al. 2001).

Drei weitere Studien untersuchten den Effekt einer präfrontalen 1 Hz rTMS auf die Stimmung gesunder Probanden. Grisaru und Kollegen verglichen hierfür die Stimmungsänderung 18 gesunder Probanden gemessen mit der VAS nach Stimulation am LPFC und RPFC und jeweils einer Plazebobedingung. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimmungseffekten nach LPFC, RPFC oder sham-Stimulation (Grisaru et al. 2001). Eine weitere Studie von Jenkins und Kollegen, die Stimmungsänderungen gemessen mit unterschiedlichen Selbststratingverfahren (POMS, PANAS, UWIST Adjective Checklist, Befindlichkeitsskalen) nach 1 Hz TMS am rechten und linken DLPFC verglich, konnte ebenso keine seitenspezifischen Stimmungseffekte ausmachen (Jenkins et al. 2002).

Barrett und Kollegen untersuchten in einer aufwändigen Studie mit mehrstufigem Design den Einfluss der rTMS am LDLPFC und RDLPFC auf Stimmung, Sprache (paralinguistische Aspekte, die objektive Stimmungsparameter sein können) und Gehirnaktivität (im PET). In einem parallelen Studiendesign (Experiment 1: Sprache und Stimmung, 10 Probandinnen, Experiment 2: PET, 8 Probandinnen) wurden die Probandinnen wiederum in Untergruppen aufgeteilt, so dass jeweils die Hälfte eine 1 Hz und die andere Hälfte eine 10 Hz Stimulation erhielt. Im Folgenden soll zunächst kurz das Experiment 1 beschrieben werden. Neben der objektiven Stimmungsmessung über die Sprachanalyse mussten die Probanden auch vor und 5 min. nach TMS Stimmungsratings mit Hilfe eines Affekt-Fragebogens (Zustimmung oder Ablehnung zu einer Seite gegensätzlicher Pole, z.B. ich fühle mich sehr glücklich – ich fühle mich sehr traurig können auf einer 7-stufigen Likert-Skala angegeben werden), des PANAS

und einer Vitalitäts-Skala abgeben. Für die subjektiven Stimmungsratings ergab sich im Hemisphärenvergleich eine signifikante Verminderung des Affektes im „Affect Questionnaire“ nach links präfrontaler 10 Hz rTMS. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den ersten positiven Befunden aus Studien, die den Einfluss einer rTMS-Intervention auf die Stimmung gesunder Probanden untersucht hatten (Pascual-Leone et al. 1996a; George et al. 1996; Dearing et al. 1997): Im PANAS zeigte sich eine Zunahme des positiven Affektes nach 1 Hz rTMS linksfrontal, die mit einer Zunahme des negativen Affektes einherging. Da diese Befunde in sich widersprüchlich sind, können mit dieser Studie nur teilweise Aussagen gemacht werden über den Effekt einer 1 Hz rTMS am präfrontalen Kortex auf die Stimmung. Im Sprachtest zeigte sich nach 10 Hz Stimulation über dem linken DLPFC eine Verminderung der Tonhöhenvariation im Vergleich zur Stimulation des rechten DLPFC (Barrett et al. 2004). Im zweiten Experiment zeigte sich bei 10 Hz Stimulation eine Zunahme der Konnektivität zwischen dem stimulierten linken DLPFC und anderen Regionen, die an der Stimmungsregulation beteiligt sind. Solche stabilen Effekte konnten durch die 1 Hz Stimulation nicht dargestellt werden.

In einer anderen Studie konnten Effekte auf die Angst im Sinne einer Reduktion der Angst im Vergleich zur Placebo-Stimulation durch 1 Hz Stimulation des RLPFC beobachtet werden. Dieser Effekt war sowohl direkt nach rTMS, als auch bei einer Folgemessung 35 Minuten nach rTMS signifikant (Schutter et al. 2001).

Baeken und Kollegen wollten die frühen Befunde der TMS-abhängigen Stimmungsmodulation durch eine einzige TMS-Intervention (10 Hz) über dem LDPFC in einer größeren (28 Probandinnen), einfach verblindeten, plazebokontrollierten Studie mit Neuronavigationsverfahren zum Auffinden des PFC, einer größeren Stimuluszahl (1560 pro Session), einer ausreichenden Intensität (110% MT) und genug zeitlichen Abständen zwischen den Stimulationen, replizieren. Es konnten jedoch außer einer im Vergleich zur Placebo-Stimulation signifikanten Zunahme der Vitalität im POMS nach aktiver Stimulation, keine Effekte speziell auf die Stimmung im Sinne einer Stimmungsverbesserung oder -verschlechterung im Zusammenhang mit der aktiven Stimulation gefunden werden (Baeken et al. 2006).

In einer Folgestudie untersuchten Baeken und Kollegen die Wirkung des gleichen TMS-Protokolls auf zwei unterschiedliche, ausschließlich weibliche Probandengruppen, von denen die eine Gruppe nur am LDPFC und die andere nur am RLPFC stimuliert wurde. Beide Gruppen erhielten jeweils eine sham-Stimulation als Kontrolle auf der jeweils gleichen Seite wie die aktive Stimulation im Crossover Design. Es wurden folgende Befunde erhoben: In einigen Subskalen aller Tests (POMS: Niedergestimmtheit, Vitalität; VAS: Müdigkeit; PANAS:

negativer/positiver Affekt) gab es sowohl am LDLPFC als auch am RDLPFC vereinzelt signifikante Unterschiede zwischen den Ratings nach Placebo- und aktiver Stimulation. Zudem zeigten sich vereinzelt Unterschiede zwischen Baseline-Ratings und den Ratings zu den Zeitpunkten t1 und t30. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Stimmungsänderungen über die Zeit gesehen (Baseline, t1, t30) zwischen Placebo- und aktiver Stimulation (Interaktion TimeXStimulation), was zeigt, dass die gefundenen Effekte nicht als signifikante Stimmungsänderungen im Vergleich mit dem Ausgangswert gesehen werden können, die durch TMS induziert sind. Somit kann kein signifikanter Effekt der aktiven TMS (im Vergleich zur Placebo-Stimulation) auf die Stimmung im Sinne einer Stimmungsänderung im Vergleich zum Baseline-Wert ausgemacht werden (Baeken et al. 2008). Auch Leyman und Kollegen, die das gleiche TMS-Protokoll wie Baeken et al. 2006 und 2008 verwendeten, konnten keine Effekte der rTMS am linken und rechten DLPFC auf die subjektive Stimmung feststellen (Leyman et al. 2009). Weiterhin konnten Baeken und Kollegen mit zwei Studien, die die gleichen Parameter benutzten, jedoch in einem Fall (Baeken et al. 2011a) nur links präfrontal stimulierten und neben subjektiver Stimmungsänderung (POMS) die neurophysiologische Prozessverarbeitung durch visuelle Stimuli induzierter Gefühle im fMRT untersuchten, auch keine Effekte der TMS auf die subjektive Stimmung feststellen (Baeken et al. 2010, 2011a). Weitere Studien mit gleichen Parametern, die am LDLPFC bzw. am RDLPFC plazebokontrolliert stimuliert hatten, konnten keine Effekte einer einzelnen HF-rTMS auf die Stimmung ausmachen (Vanderhasselt et al. 2006, 2007).

Schaller und Kollegen untersuchten erstmals den Effekt einer über mehrere Sessions andauernden HF-rTMS links präfrontal (9 Sessions an 9 aufeinander folgenden Tagen) auf die Stimmung gesunder Probanden. Analog zu Studien, die Effekte auf die Stimmung bei depressiven Patienten zeigen konnten, die meist über 2 Wochen oder länger täglich stimulierten (Brakemeier et al. 2008), lag es nahe nun auch eine Studie an gesunden Probanden zu designen, die nicht nur den Effekt einer einzigen HF-rTMS auf die Stimmung untersucht, sondern den einer über einen längeren Zeitraum täglich verabreichten rTMS. Bei dieser Studie wurden insgesamt 44 ausschließlich männliche Probanden in einem parallelen Studiendesign auf ihre längerfristige und kurzfristige Stimmungsänderung nach insgesamt 9maliger täglicher 25Hz rTMS am LDLPFC untersucht (Placebo-Gruppe: 22; Verum-Gruppe: 22). Die Stimmung wurde mittels BDI jeweils Baseline (Tag 1 vor erster rTMS), an Tag 5 der Behandlung nach der TMS und an Tag 10 (1 Tag nach der letzten rTMS) und mittels VAS wurde zum Baseline-Zeitpunkt, an Tag 5 jeweils kurz vor und nach rTMS und an Tag 10 gemessen. Folgende Befunde konnten erhoben werden: Es ergab sich eine signifikante Reduktion

(sowohl an Tag 5, als auch an Tag 10) im Gesamt-BDI in der Gruppe der Probanden, die mit aktiver rTMS stimuliert worden waren im Gegensatz zu der Gruppe, die ausschließlich eine Placebo-Stimulation erhalten hatte. Die Unterskalen des BDI Unzufriedenheit, Schuldgefühl, Reizbarkeit und Müdigkeit nahmen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ebenfalls signifikant ab. Für die VAS ergab sich in der Verum-Gruppe eine Zunahme der Trübsinnigkeit am Tag 5 direkt nach rTMS im Vergleich zur Messung kurz vor rTMS (Schaller et al. 2011). Ursache für die Steigerung der Trübsinnigkeit nach einer rTMS Session könnte auch der Diskomfort sein, der durch stimulationsbedingte oberflächliche Muskelkontraktionen hervorgerufen wird. Insgesamt ergab sich im Vergleich zu den Studien, die Befunde zur Stimmungsänderung nach einer einzigen rTMS-Sitzung erheben konnten, ein gegensätzliches Ergebnis. Die Wirkung einer über mehrere Tage wiederholt applizierten rTMS über dem LDLPFC bei gesunden Probanden entsprach also im Sinne der Stimmungsverbesserung (Reduktion des BDI in der Verum-Gruppe) der bereits beschriebenen Wirkung einer präfrontalen rTMS bei depressiven Patienten. Diese Ergebnisse führen zu der Hypothese, dass nicht der Unterschied im Probanden-Kollektiv (Gesunde-Kranke) zu einem gegensätzlichen Ergebnis in Vorstudien geführt hat, sondern vielmehr die Tatsache, dass die Wirkung einer einzelnen rTMS Session mit der Wirkung einer meist über mindestens 2 Wochen regelmäßig verabreichten rTMS verglichen worden war. Die Steigerung der Trübsinnigkeit nach einer einzelnen Verum rTMS an Tag 5 (vorher-nachher) stützt diese Hypothese.

Insgesamt ist die Studienlage zu Untersuchungen der TMS-induzierten kurzfristigen Stimmungsänderung bei gesunden Probanden eher uneinheitlich mit Hinweisen darauf, dass eine einzelne rTMS-Intervention keinen Einfluss auf die subjektive Stimmung gesunder Probanden hat (z.B. Mosimann et al. 2000, Jenkins et al. 2002). Gleichzeitig gibt es aber auch frühere Studien, die eindeutige Befunde in Richtung einer Stimmungsverschlechterung durch HF-rTMS links präfrontal und einer Stimmungsverbesserung durch Stimulation rechts präfrontal, erheben konnten (z.B. George et al. 1996, Pascual-Leone et al. 1996a). Sicherlich aber konnte durch die Studie von Schaller et al. das Paradoxon der Wirkung einer HF-rTMS auf die Stimmung bei Gesunden im Gegensatz zu depressiven Patienten geklärt werden und zwar dahingehend, dass vermutet werden kann, dass die gegensätzlichen Effekte durch den Vergleich einer einzelnen rTMS-Session bei Gesunden mit einer rTMS-Serie über meist mehr als 2 Wochen bei depressiven Patienten zustande kamen.

Tabelle 1 zeigt alle bisherigen Studien, die die Stimmungsänderung durch rTMS an gesunden Probanden untersuchen. Aufgelistet sind Studien, die in Pubmed in der Datenbank gespeichert sind und bei denen die Stimmungsmessung unabhängig von

Stimmungsinduktionsparadigmen war und bei denen die Stimmung mittels Selbstbeurteilungsskalen gemessen wurde.

	Pascual-Leone et al. (1996)	George et al. (1996)	Dearing et al. (1997)	Nedjat et al. (1998)	Cohrs et al. (1998)	Mosimann et al. (2000)	Schutter et al. (2001)	Padberg et al. (2001)	Grisaru et al. (2001)	Jenkins et al. 2002	Barrett et al. (2004)**
Studienziel: Einfluss der rTMS auf...	Stimmung	Stimmung, Hormonlevels	Stimmung	Stimmung	REM-Schlaf, Stimmung	Stimmung	Stimmung, EEG	Stimmung, Mimik	Stimmung, Schlaf	Stimmung	Stimmung, Sprache, Hirnaktivität
Instrument zur Stimmungs-messung	VAS	NIMH mood scale, VAS, PANAS	VAS	VAS	VAS	VAS	STAS, STAI	VAS, computerge-stützte Mimikanalyse	VAS	PANAS, POMS, UWIST Adjective Checklist, SAI, BFS	PANAS, Affect Questionnaire
Design	crossover	crossover	crossover	Parallelgruppe	crossover	crossover	crossover	crossover	crossover	crossover	Parallelgruppe
N	10	10	9	50	12	25	12	9	18	19	1 Hz: 5, 10Hz: 5
Sex ratio (m:f)	6:4	6:4	5:4	*	12:0	25:0	8:4	5:4	7:11	9:10	0-10
Alter	22-27	35±8,1	33±7	*	26,9±2,3	22,4±1,9	28,4±8,9	29,8±1,3	40,5±11,6	24,6±5,3	20-26
Händigkeit	*	rechts	rechts	*	*	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts
Stimulationsort	RPFC, LPFC, mittfrontal	RPFC, LPFC, mittfrontal, occipital, Cerebellum	RPFC, LPFC	LPFC	RPFC, LPFC, rechts u. links inferior parietal, mitt-occipital,	LPFC	RDL,LPFC	LDL,LPFC, RDL,LPFC	RPFC, LPFC	LDL,LPFC, RDL,LPFC	LDL,LPFC, RDL,LPFC
Plazebo	-	-	RPFC, Spule 45°, 90° gekippt	-	Vertex Spule 90° gekippt	LPFC Spule 90° gekippt	RDL,LPFC Spule 90° gekippt	-	Inaktive u aktive Spule, 90° gekippt	-	-
Spulenform	Achterspule	Achterspule	Achterspule Tropenform	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Rundspule
Stimulierte Orte pro Session	6 (alle 3 Loc 2 mal stimuliert)	1	3	*	1	1	1	2	1	1	1
Intensität (%MT)	110	120	80	80	120	100	130	110	110	100	100
Frequenz (Hz)	10	5	20	10, 20	20	20	1	10	1	1	1; 10
Anzahl der Trains pro Session	10	10	20	20	160	40	1	10	1	17	1 Hz: kontinuierl, 10Hz: 15; 3 Serien/Session je 10min Pause
Dauer der Trains (s)	5	10	2	5; 2	0,25	2	1200	5	500	60	150 (1 Hz); 1 (10Hz)
ITI (s)	25	120	58	60	8	30	kontinuierlich	30	kontinuierlich	15	0; 10
Pulse pro Stimulationsort	500	500	800	1000; 800	800	1600	1200	500	500	1000	450
Stimmungs-messung (min nach TMS, 0 = baseline)	Baseline & je kurz nach rTMS. Gesamt: 7mal	0; 30; 60; 90; 180; nach 6h; nach 24h	*	0; 1; 1440	1	0; 20	0; 1; 35	0; 1; 15	0; 5; 30; 240	0; 1	0; 5
Effekt der Stimulation am linken PFC	Freude!; Traurigkeit!	Freude!; Traurigkeit! (NIMH)	Skala: frohlich!; traurig!	-	-	-	-	traurig!; aktiv! im Vergleich zum RPFC nicht sig.	-	depression! (POMS), negative Stimmung! (PANAS)	affect! (10Hz; Affect Questionnaire), positive Stimmung!; negative Stimmung! (1 Hz; PANAS)
Effekt der Stimulation am rechten PFC	Freude!; Traurigkeit!	Freude!; Traurigkeit! (NIMH)	Angst!	-	-	-	Angst!	general state! aktiv!; Vgl. LPFC: nicht sig.	-	s.o.	gegensätzliche Effekte zu LDL,LPFC-Stimulation
Konklusion (p<0,05)	rTMS LPFC: Freude!; Traurigkeit!	Vgl. RPFC-LPFC: Freude!; Traurigkeit! (NIMH)	rTMS am LPFC: frohlich!	keine Stimmungs-effekte	keine Stimmungs-effekte	keine Stimmungs-effekte	Vgl. sham-Verum: Angst! nach TMS (T1 und T35)	LPFC (Vgl. mit RPFC): Lachfrequenz!; emotionale Reaktionszeit!	keine Stimmungs-effekte	keine Stimmungs-effekte	RDL,LPFC: Affect! (10Hz; Affect Questionnaire), pos. Stimmung!; negative Stimmung! (1 Hz; PANAS)

Studienziel: Einfluss der rTMS auf...	Baeken et al. (2006)	Vanderhasselt et al., 2006 (A), 2007 (B)	Baeken et al. (2008)	Leyman et al. (2009)	Baeken et al. (2010)***	Schaller et al. (2011)	Baeken et al., (2011a)***
Instrument zur Stimmungs- messung	VAS, POMS	POMS (A), VAS (A, B)	VAS, POMS, PANAS	VAS	POMS	BDI, VAS	POMS
Design	crossover	crossover	2 Experimente: jeweils crossover für sham-aktive TMS	2 Experimente: jeweils crossover	Parallelgruppe	Parallelgruppe	crossover
N	28	A:28, B: 20	Gruppe 1: 25 (RDL-PFC), Gruppe 2: 20 (LDLPFC)	Exp. 1: 18 (13 mit VAS), Exp. 2: 22 (20 mit VAS)	20 (10: LDLPFC, 10: RDL-PFC)	44 (aktiv:22, sham:22)	20, 15 mit POMS
Sex ratio (mf)	0:28	0:28	0:45	0:40	0:20	44:0	0:20
Alter	24, 7±5,9	A: 23±4,4, B: 24±2,6	1: 25,2±5,0 2: 25,6±3,9	21,1±1,5 (Exp. 1); 24±2,3 (Exp. 2)	23,3±2,9	24±2,8	21,2±1,4
Händigkeit	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	38 Rechtshänder	rechts
Stimulationsort	LDLPFC	A: LDLPFC, B: RDL-PFC	RDL-PFC (1), LDLPFC (2)	LDLPFC (Exp. 1), RDL-PFC (Exp. 2)	LDLPFC(Gr. 1), RDL-PFC(Gr.2)	LDLPFC	LDLPFC
Plazebo	LDLPFC, Spule 90° abgewinkelt	LDLPFC bzw. RDL-PFC, Spule 90° abgewinkelt	RDL-PFC (Exp. 1), LDLPFC (Exp. 2), Spule 90° abgewinkelt	LDLPFC (Exp. 1), RDL-PFC (Exp. 2), Spule 90° abgewinkelt	-	LDLPFC mit sham-Spule, Intensität: 5% MT	LDLPFC, Spule 90° abgewinkelt
Spulenform	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Achterspule	Rundspule	Achterspule
Stimulierte Orte pro Session	1	1	1	1	1	1	1
Intensität (%MT)	110	110	110	110	110	Tag1: 100, ab Tag 5: 124, am Tag 9: 136,9	110
Frequenz (Hz)	10	10	10	10	10	25	10
Anzahl der Trains	40	40	40	40	40	15Runs pro Tag für 9 Tage	40
Dauer der Trains (s)	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	2	3,9
ITI (s)	26,1	26,1	26,1	26,1	26,1	8	26,1
Pulse pro Stimulationsort	1560	1560	1560	1560	1560	6750/750 pro Tag	1560
Stimmungs- messung (min nach TMS, 0 = baseline)	0: 1; 30	0: 1; nach STROOP	0: 1; 30	0: 1; 40	0: 1; nach fMRI	BDI: 0, Tag 5 direkt nach TMS, Tag 10, VAS: 0, Tag 5 vor und nach TMS, Tag 10	0: 1; nach fMRI
Effekt der Stimulation am linken PFC	Vitalität (POMS) im Vgl. zur sham-Stimulation	-	Vgl. Baseline-130: niedrigestimmtl., vital, (POMS), neg. Affekt, (PANAS) nach sham u. aktiver TMS. Vgl. LDLPFC aktiv-sham: müdet (VAS), neg. Affekt, (PANAS) nach aktiver TMS; pos. Affekt (PANAS) nach sham	-	-	BDI gesamt (Verum, alle Messzeitpunkte) im Vgl. mit sham-TMS, Unzufriedenheit, Schuld, Reizbarkeit, Müdigkeit (BDI), VAS: trübsinnig bei Rating direkt nach aktiver TMS (Tag 5)	-
Effekt der Stimulation am rechten PFC	-	-	Vgl. aktiv-sham müdet (VAS), niedrigestimmtl., vital (POMS), neg. Affekt (PANAS) für aktive TMS	-	-	-	-
Konklusion (p<0,05)	keine Stimmungs- effekte	keine Stimmungs- effekte	keine Effekte für die Stimmungsänderung baseline-nach TMS (t1, 130) im Vgl. sham-aktive TMS	keine Stimmungs- effekte	Keine Stimmungs- effekte	Vgl. verum-sham: BDiges., 1, Unterskalen, in Verum-Gruppe, VAS: Tag 5 Vgl. vor-nach TMS: nach: trübsinnig	Keine Stimmungs- effekte

**Tab. 1. Studien zur Stimmungsänderung nach rTMS bei gesunden Probanden ohne Stimmungsinduktion. Stimmungsmessung mit subjektiven Selbsteurteilungsskalen. \*nicht angegeben, \*\*diese Studie beinhaltet 2 Experimente, aufgelistet ist nur das erste Exp. Das 2. Experiment untersucht Gehirnmotivität, 8 Probanden, gleiches Design mit PET Messung online. Vor und nach TMS: Affect Questionnaire, aber kein PANAS wie in Exp. 1. Erg: Keine signifikante Stimmungsänderung nach TMS. \*\*\*Studien mit Stimmungsinduktionsparadigma mit emotional besetzten Gesichtern von Babys mit fMRI. Die Stimmungsmessung zum Zeitpunkt T1 ist kurz nach rTMS noch vor dem Paradigma, die nächste Stimmungsmessung ist jedoch nach dem Paradigma und aufgrund dessen evtl. durch die vorhergehende Stimmungsinduktion beeinflusst.**

## **2.3. Persönlichkeit**

### **2.3.1 Neuropsychologische Konstrukte und Studien zum Zusammenhang zwischen Stimmungsänderung durch einen Stimulus und Persönlichkeit**

In der Literatur gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Definitionen für Persönlichkeit, bei denen der Blickwinkel und der Kontext, in dem die jeweilige Definition vorkommt, eine entscheidende Rolle spielt für den Sinnschwerpunkt. Gemeinsamer Nenner aller Definitionen aber ist, dass es sich bei Persönlichkeitsmerkmalen um stabile Dimensionen der Persönlichkeit handelt (trait factors). Diese Eigenschaften, wie etwa Offenheit oder Ängstlichkeit, bleiben für eine lange Zeit stabil und sind der jeweiligen Person zugehörig. Die Persönlichkeitsmerkmale haben Einfluss auf die Art, wie eine Person über Dinge denkt, sich verhält, Situationen bewältigt und auf einen externen Stimulus entsprechend reagiert (Montag 2014). Die jeweiligen Denk-, Verhaltens- und Reaktionsmuster sind mit der Persönlichkeitseigenschaft stabil und im größeren zeitlichen Rahmen gesehen unabhängig von bestimmten Ereignissen.

Daneben gibt es State-Faktoren, das sind kurzfristige Zustände, in denen sich eine Person befindet. Eine Änderung des Zustands einer Person kann durch ein unerwartetes Ereignis ausgelöst werden. Dieser Zustand ist jedoch nicht stabil, sondern kann sich situativ verändern. Logischerweise sind state und trait Faktoren eng miteinander verflochten (Montag 2014).

Zur Beschreibung und Erklärung interindividueller Differenzen der Persönlichkeit und der unterschiedlichen Ausprägung bestimmter Merkmale bestehen unterschiedliche Theorien, die sich in ihrem Ansatz unterscheiden. So versucht z.B. das biosoziale Modell die Entstehung der individuellen Persönlichkeitseigenschaften und die evtl. damit verbundenen Dysfunktionen bei der Pathogenese psychischer Erkrankungen zu beleuchten. Den „biologischen“ Aspekt der Persönlichkeitsausprägung schneidet das Kapitel 2.4.5.1 an.

Zur Erfassung der Ausprägungen bestimmter Persönlichkeitsmerkmale gibt es unterschiedliche Modelle, die sich auf die Etablierung bestimmter, für die Beschreibung der Unterschiede zwischen den Individuen relevante, Persönlichkeitseigenschaften stützen. Die in dieser Arbeit verwendeten Modelle sind das fünf Faktoren Modell und das Modell des Sensation Seekings. Grund für die Auswahl war das Ziel, möglichst die Persönlichkeitsmerkmale zu erfassen, die mit einer Stimmungsänderung im Sinne einer bestimmten Reaktion auf einen Stimulus assoziiert sind.

Es konnte gezeigt werden, dass die Faktoren „Extraversion“ und „Neurotizismus“ mit positiver und negativer Stimmung assoziiert sind (Canli et al. 2004) und dass Probanden je nach Ausprägung der Merkmale unterschiedlich stark auf eine von

außen induzierte positive oder negative Stimmung (Affektinduktion durch gegebene imaginäre Szenarien, die intensiv vorgestellt werden müssen und die den Zustand der Stimmung verändern sollen) reagieren (Larsen & Ketelaar 1991). Neurotizismus ist demnach ein positiver Prädiktor für die starke Reaktion auf eine negative Affektinduktion und Extraversion ein Prädiktor für die positive (Larsen & Ketelaar 1991). Die postulierten Beziehungen zwischen Extraversion und positivem Affekt und Neurotizismus und negativem Affekt konnten vielfach bestätigt werden (z.B. Williams 1981, Meyer & Shack 1989). Der Zusammenhang zwischen den Merkmalen Neurotizismus bzw. Extraversion und der bestimmten Reaktion auf einen emotionalen Stimulus konnte auch im Rahmen funktioneller Bildgebungsstudien objektiviert und bestätigt werden (Canli et al. 2001). Es konnte gleichzeitig auch ein Zusammenhang zwischen den Faktoren des NEO-FFI und der Grundstimmung gezeigt werden (Aitken Harris & Lucia 2003).

Das Persönlichkeitsmerkmal „Sensation Seeking“ wurde ausgewählt, da in einer Forschungsarbeit für eine Dissertation bereits gezeigt werden konnte, dass die Ausprägung der Sensation Seeking Persönlichkeit mit der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung (gemessen mit VAS und EWL) nach niederfrequenter Stimulation am linken anteromedialen Kortex korreliert (Hermelink 2003).

Es kann zusätzlich festgestellt werden, dass die Experimentsituation die Bedingungen einer Sensation für den Probanden erfüllt. Es ist davon auszugehen, dass der Effekt, den diese Sensation auf den jeweiligen Probanden hat, abhängig ist von der Ausprägung seines Bedürfnisses nach Sensation Seeking (Zuckerman 2007). Zum experimentellen Setting, das für den Probanden eine außergewöhnliche Situation darstellt, welche bereits schon ein Stimulus für Probanden mit einer stärkeren Ausprägung der Eigenschaft „Sensation Seekings“ sein könnte, kommen körperliche Sensationen durch die TMS (z.B. bei der Bestimmung der Motorschwelle). Es ist nun zu erwarten, dass die Ausprägung der Eigenschaft „Sensation Seeking“ in einer solchen Situation einen Einfluss auf das Erleben und dann auch den Effekt der Stimulation im Sinne einer Stimmungsänderung hat. Während die Experimentsituation für Probanden, die keine große Ausprägung im Bedürfnis nach Sensation Seeking haben, eher beängstigend wirken und Unwohlsein hervorrufen könnte, so wäre diese Situation für die Probanden, die ein ausgeprägtes Bedürfnis nach Sensationserlebnissen haben, möglicherweise ein befriedigender Stimulus.

### 2.3.2 Persönlichkeitstests

#### 2.3.2.1 NEO-FFI

Das Neo-Five-Factor Inventory ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 60 Items, die in einer jeweils fünfstufigen Likert-Skala, die von „starke Ablehnung“ bis „starke Zustimmung“ reicht, bearbeitet werden. Jedes Item wird einem der fünf Faktoren zugeschrieben, so dass die Auswertung in fünf Skalen zu je 12 Items erfolgt. Die fünf Dimensionen der Persönlichkeit wurden anhand vielfacher psychologischer Faktorenanalysen entwickelt und dienen der Differenzierung verschiedener Persönlichkeitsstrukturen. Das Neo-FFI wurde 1989 von Costa und McCrae entwickelt und 1993 von Borkenau ins Deutsche übertragen (Borkenau & Ostendorf 1993). Das Fünf-Faktoren Modell ist im klinischen Gebrauch gut erprobt und erlaubt eine schnelle Erfassung (Dauer der Testdurchführung: ca. 10min) der wichtigsten Persönlichkeitseigenschaften (McCrae 1991a), wobei es gleichzeitig mit 0,71 bis 0,85 (abhängig vom getesteten Persönlichkeitsmerkmal), akzeptable Reliabilitäten aufweist (Borkenau & Ostendorf 1993).

Die fünf erfassten Merkmalsbereiche sind *Neurotizismus*, *Extraversion*, *Offenheit für Erfahrung*, *Verträglichkeit* und *Gewissenhaftigkeit*. Sie werden im Test-Manual wie folgt beschrieben:

Hohe Werte in der *Neurotizismus*-Skala werden mit Ängstlichkeit, Traurigkeit, Unsicherheit und Verlegenheit in Verbindung gebracht. Probanden mit hohen Neurotizismus-Werten neigen dazu sich Sorgen um ihre Gesundheit zu machen, sie neigen zu unrealistischen Ideen, verfügen über eine mangelnde Kontrolle ihrer Bedürfnisse und reagieren in Stress-Situationen oft unangemessen.

Hohe Werte in *Extraversion* weisen auf Geselligkeit, Aktivität, Gesprächigkeit, Personen-Orientiertheit hin. Die betreffenden Personen sind herzlich, optimistisch und heiter. Sie suchen nach Aufregung und Anregung.

Der Faktor der *Offenheit für Erfahrung* beschreibt die Tendenz neue Erfahrungen sehr zu genießen und für wichtig zu erachten. Abwechslung ist essentiell. Betreffende Probanden zeichnen sich durch Wissbegierde und Kreativität aus. Sie sind unabhängig in ihrem Urteil, haben vielfältige Interessen, vor allem für andere Kulturen und öffentliche Geschehnisse.

Der Faktor der *Verträglichkeit* (*Agreeableness*) wird mit einer altruistischen, mitfühlenden, verständnisvollen und wohlwollenden Art, mit einer Tendenz zu

zwischenmenschlichem Vertrauen, Nachgiebigkeit und Kooperativität, sowie einem starken Harmoniebedürfnis in Verbindung gebracht.

Probanden mit hohen Werten in der Skala der *Gewissenhaftigkeit* sind ordentlich, zuverlässig, hart arbeitend, pünktlich, penibel, ehrgeizig und systematisch.

### **2.3.2.2 Sensation Seeking Scale**

Die Eigenschaft des „Sensation Seeking“ wurde von Marvin Zuckerman anhand vielfacher Untersuchungen und Forschungen als Differenzierungsmerkmal unterschiedlicher Persönlichkeitsstrukturen etabliert. Die Einführung und Benennung eines neuen Persönlichkeitsmerkmals beruht auf der Beobachtung, dass Menschen sich in ihrem Bedürfnis nach Stimulation unterscheiden. So sind manche Menschen in reizarmer Umgebung völlig ausgeglichen und zufrieden, während andere stets neuartige Erfahrungen und Anregungen suchen. Das Bedürfnis nach starken Reizen, lustvollen Angsterfahrungen und gemeinhin „Nervenkitzel“ wird als „Sensation Seeking“ bezeichnet. Den größten Faktor primärer Verstärkung stellen die körperlichen sensuellen Auswirkungen eines solchen externen Stimulus dar. Menschen, bei denen das Merkmal des „Sensation Seekings“ besonders stark ausgeprägt ist, neigen also dazu ungewöhnliche Sensationen zu suchen und sind bereit physische und soziale Gefahren einzugehen mit der Motivation die eigenen Empfindungen möglichst zu maximieren. Zur Erfassung dieser interindividuellen Unterschiede in dem Bedürfnis nach „Sensation Seeking“ entwickelte Marvin Zuckerman die Sensation Seeking Scale. Mittlerweile gibt es sechs Versionen der Sensation Seeking Scale, in dieser Studie wurde die im europäischen Raum gebräuchlichste fünfte Version (SSS-V) verwendet. Die Skala wurde 1982 von Andresen und Boucsein (Andresen 1982) ins Deutsche übersetzt, in dieser Arbeit wurde die deutsche Fassung der Items nach Zuckermann verwendet. Sie besteht aus 40 Items, wobei er Proband jeweils zwei Aussagen A und B zur Auswahl hat und die Aussage ankreuzen muss, die auf ihn am besten zutrifft. Jedes Item kann jeweils einer der vier folgenden Kategorien zugeordnet werden (Gniech et al. 1993).

#### **1.) *Thrill and Adventure Seeking, TAS (Abenteuersuche):***

Suche nach Stimulation durch riskante Aktivitäten, wie Fallschirmspringen, Bungeejumping und Skydiving, die jedoch gesellschaftlich akzeptiert sind.

#### **2.) *Experience Seeking, ES (Suche nach neuen Erfahrungen):***

Suche nach neuen Erfahrungen, auch spirituell. Wunsch nach einem nonkonformistischen Lebensstil.

3.) *Disinhibition, DIS (Enthemmung):*

Tendenz zum Ausleben exzessiver Formen der Sexualität, zum Glücksspielen und zu übermäßigem Alkoholkonsum in sozial akzeptiertem Rahmen.

4.) *Boredom Susceptibility, BS (Vermeidung von Langeweile):*

Sehr gering Toleranz gegenüber Eintönigkeit und Reizarmut. Perioden mit geringer externer Stimulation werden nur unter Leiden durchgehalten.

Neben den Unterkategorien kann auch ein Gesamtwert des Sensation Seekings durch Addition der Punktwerte aus den Subskalen ermittelt werden. Der Rohwert im Gesamttest kann anschließend anhand einer Normwerttabelle getrennt nach Geschlecht in einen T-Wert umgewandelt werden. Die T-Werte haben einen Mittelwert von  $\mu = 50$  und eine Standardabweichung von  $SD = 10$ . Die Gesamtsumme wurde in dieser Arbeit bei der statistischen Auswertung verwendet. Die Aufteilung in die vier Unterkategorien ist zwar faktorenanalytisch weitgehend untersucht und anerkannt (Loas et al. 2001), doch aufgrund der hohen Korrelationen zwischen diesen Subskalen ist der Gesamtwert besonders wertvoll und wird bei der Analyse in dieser Studie ausschließlich verwendet. Der Gesamtpunktwert in der hier verwendeten Version des Sensation Seeking Scale bietet eine ordentliche interne Konsistenz von 0,85 und eine gute Retest-Reliabilität von 0,94 (Zuckerman 2007).

## **2.4 Variabilität der interindividuellen Response auf TMS**

Bei einer Metaanalyse zur Wirkung von HF-rTMS bei MD-Patienten (eingeschlossen waren 29 randomisierte, doppelt verblindete und plazebokontrollierte Studien), konnte gezeigt werden, dass 29,3% der Patienten auf die Verum-Behandlung und 10,4% auf die sham-TMS respondierten (Berlim et al. 2014). Insgesamt zeigt sich also eine breite interindividuelle Variabilität im Responseverhalten auf nichtinvasive Hirnstimulation (einschließlich konventionelle rTMS und TBS) (Lopez-Alonso et al. 2014). Die Ursachen für das unterschiedliche Responseverhalten waren aufgrund der Hoffnung die Methode und Stichprobenauswahl bzw. das Patientenkollektiv für die Behandlung zu verbessern, häufig Gegenstand von Untersuchungen. Für das unterschiedliche Responseverhalten gibt es neben der hier postulierten (interindividuelle Unterschiede in der Persönlichkeitsstruktur) vielfältige Ursachen, die zur Diskussion stehen. Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die wichtigsten Prädiktoren und zeigt weiterhin Zusammenhänge zwischen diesen Prädiktoren und der Persönlichkeit auf,

um letztlich damit ein theoretisches Fundament für die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Effekt der rTMS auf die Stimmung und der Persönlichkeit des jeweiligen Probanden zu schaffen.

#### **2.4.1 Ausgangszustand des Gehirns - Metaplastizität**

Der Ausgangszustand kortikaler Neurone vor einer TMS-Intervention spielt eine entscheidende Rolle auf Art und Umfang der durch TMS induzierten Änderungen der kortikalen Aktivität (z.B. Thut et al. 2011). Siebner und Kollegen konnten zeigen, dass eine Vorkonditionierung des Motorkortex durch anodale (bahnende) tDCS zu einer unerwartet großen Abnahme kortikaler Aktivierung durch eine nachfolgende niederfrequente rTMS führt. Eine TMS-Intervention im Anschluss an eine hemmende kathodale tDCS führte zu einer Zunahme der kortikalen Aktivität (Bahnung). Der Effekt, der durch die TMS am durch tDCS vorbehandelten Gehirn erzeugt wurde, war unabhängig davon, ob es sich um eine nieder- oder hochfrequente rTMS handelte. Entscheidend hierfür war die Vorbehandlung mittels tDCS (Lang et al. 2004, Siebner et al. 2004). Huang und Kollegen konnten zeigen, dass muskuläre Aktivierung einen Einfluss auf die Nacheffekte der TBS hat. Eine 1-minütige Kontraktion des APB Muskels während der TBS unterdrückte den Einfluss der cTBS und iTBS auf die MEP-Amplitude. Wenn die Muskelkontraktion erst kurz nach der Stimulation durchgeführt wurde, so konnte der erregende Einfluss der iTBS verstärkt werden und der inhibitorische Effekt der cTBS wurde in einen bahnenden Effekt umgekehrt (Huang et al. 2008). In einer Studie von Iezzi und Kollegen wurde der Einfluss einer Abfolge von Fingerbewegungen vor einer TBS auf die Nacheffekte der TBS am Motorkortex untersucht. Dabei kehrten sich konsekutiv die inhibitorischen bzw. exzitatorischen Effekte der cTBS bzw. der iTBS um (Iezzi et al. 2008). Aufgrund der Befunde am Motorkortex ist also anzunehmen, dass der Grad der Voraktivierung und damit der Ausgangszustand der Neuronen vor einer rTMS eine entscheidende Rolle spielt für die Art und das Ausmaß des Effektes einer rTMS.

Speer und Kollegen haben demonstriert, dass die Response auf eine rTMS über dem linken präfrontalen Kortex bei depressiven Patienten im Sinne einer Verbesserung der Depression im Hamilton Depression Rating mit der Baseline-Perfusion im PET zusammenhängt. Patienten mit einer deutlichen Hypoperfusion zu Beginn der Behandlung, nicht aber einem Hypometabolismus, sprachen besser auf die Behandlung an und konnten eine deutlichere Verbesserung im Hamilton Depression Rating verzeichnen. Aufgrund der Ergebnisse schlagen Speer und Kollegen den Perfusionsgrad im PET als möglichen Prädiktor für die Response nach TMS vor (Speer et al. 2009). Kimbrell und Kollegen konnten zeigen, dass der Ausgangszustand auch in

Bezug auf Hypo- und Hypermetabolismus prädiktiv ist für das frequenzabhängige Ansprechen im Sinne einer antidepressiven Wirkung durch eine rTMS-Behandlung: Patienten mit einem Hypometabolismus in der Baseline-Messung (PET) respondierten demnach besser auf eine hochfrequente (20 Hz) präfrontale rTMS und Patienten mit einem Baseline-Hypermetabolismus respondierten tendenziell besser auf eine niederfrequente (1 Hz) rTMS (Kimbrell et al. 1999). Die Studie wurde im crossover-Design durchgeführt, was die vergleichenden Aussagen innerhalb der Individuen erlaubt.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Response auf rTMS bei depressiven Patienten zumindest teilweise altersabhängig ist. Bei den über 60-jährigen Patienten zeigt sich eine inverse Korrelation zwischen Alter und Response auf die Behandlung im Sinne einer Verbesserung in der Hamilton Depression Rating Scale (Pallanti et al. 2012). Auch bei gesunden Patienten konnte ein Effekt des Alters auf die Response ausgemacht werden. In einer Studie von Freitas und Kollegen zeigte sich, dass fortschreitendes Alter negativ mit der Effektdauer der cTBS über dem Motorkortex und positiv mit der maximalen Suppression der Amplitude des MEPs am Zielmuskel korreliert. Diese Korrelationen sind unabhängig von der unterschiedlichen Hirnmorphologie oder altersabhängiger Atrophie (Freitas et al. 2011).

Diskutiert wird auch der Einfluss der Stimmungslage, Motivation und Erwartung auf die Erregbarkeit des Gehirns. Diese Idee ist naheliegend, da einige Befunde aus Studien mit gesunden und depressiven Patienten einen gegensinnigen Effekt der präfrontalen rTMS auf die Stimmung zeigen konnten (siehe Kapitel 2.2.3.3 und 2.2.3.4). Zwei Studien zeigten einen Einfluss des emotionalen Zustandes (induziert durch visuelle Stimuli) auf die Erregbarkeit des Motorkortex (gemessen anhand der MEP-Amplitude) nach Doppelpuls TMS (Oliveri et al. 2003, Coelho et al. 2010). Weiterhin ergab sich eine Assoziation zwischen Motivationsstatus und Motorkortexexzitabilität (Schutter et al. 2011). Außerdem konnte eine Abhängigkeit der durch Doppelpuls-TMS hervorgerufenen Erregung des Motorkortex von der Erwartung einer Belohnung des jeweiligen Probanden ausgemacht werden. Eine zunehmende Aussicht auf Belohnung war mit einer Zunahme der inhibitorischen Effekte einer Doppelpuls-TMS assoziiert (Kapogiannis et al. 2008). Die Effekte wurden auf einen unterschiedlichen Ausgangszustand dopaminerger Belohnungssysteme im Gehirn zurückgeführt. Dieses Erklärungsmodell wird durch eine Studie mit Parkinsonpatienten gestützt (Kapogiannis et al. 2011).

### **2.4.2 Funktionelle Konnektivität und TMS-Response**

Das Ausmaß der Effekte durch eine TMS-Intervention ist maßgeblich beeinflusst durch die Stärke der Integrität des stimulierten Areals in ein bestehendes funktionelles Netzwerk (Cardenas-Morales et al. 2014). Es konnte gezeigt werden, dass die Nacheffekte einer iTBS über dem Motorkortex im Sinne einer anhaltenden Steigerung der Erregbarkeit mit einer niedrigen BOLD-Aktivität im fMRT über der stimulierten Seite assoziiert sind. Zusätzlich wirkt sich eine starke Konnektivität zwischen den prämotorischen Gebieten, sowie eine wirksame Ankopplung des ventralen prämotorischen Kortex (vPMC) an den primär motorischen Kortex (M1) positiv auf solche anhaltenden Effekte im Sinne einer Bahnung (LTP) aus (Cardenas-Morales et al. 2014). Es konnten jedoch keine Korrelationen zwischen der resting-state Konnektivität und dem iTBS-Effekt gefunden werden, wobei die resting-state im fMRT in einer anderen Sitzung und somit in zeitlichem Abstand zur iTBS-Intervention unternommen wurde, so dass zum Zeitpunkt der Stimulation bereits wieder Änderungen im resting-state passiert sein könnten, die eben doch die iTBS-Wirkung beeinflusst haben können (Cardenas-Morales et al. 2014). Andererseits kann gemäß Studienbefunden zur Test-Retest-Reliabilität von einer über die Zeit stabilen resting-state Konnektivität ausgegangen werden (Shehzad et al. 2009). Weiterhin stellte sich heraus, dass die Empfindlichkeit gegenüber iTBS von den angesprochenen Interneuron-Netzwerken abhängt. Die Wirkung auf die Interneurone ist wiederum durch Flussrichtung unter der Spule und somit auch durch die Orientierung der Spule bedingt (Hamada et al. 2013).

Eine andere Studie etablierte die subgenuale Baseline-Konnektivität als Prädiktor für klinische Response depressiver Patienten auf eine 5-wöchige 10 Hz rTMS über dem LDLPFC (Liston et al. 2014).

Auch die Stärke der interhemisphärischen Konnektivität könnte einen Einfluss auf das individuelle Response-Verhalten haben. Das suggeriert eine fMRT-rTMS-Studie am auditorischen Kortex, bei der die Konnektion zwischen rechtem und linkem primären auditorischen Kortex prädiktive Qualitäten bezüglich der Response auf eine HF-rTMS (10 Hz) in diesem Bereich hatte. Eine stärkere interhemisphärische Konnektivität ging demnach mit einer stärkeren Bahnung durch rTMS einher (Andoh & Zatorre 2011).

### **2.4.3 Genetischer Polymorphismus und neuronale Plastizität**

Die Rolle genetischer Faktoren bei der Response auf TMS wurde vielfach diskutiert (Cardenas-Morales et al. 2010). Einige Studien konnten einen Zusammenhang zeigen zwischen genetischem Polymorphismus für Gene, die für bestimmte Proteine kodieren,

die schließlich einen Einfluss auf die TMS-Response am Motorkortex haben. Hauptkandidat hierfür ist der BDNF, da er durch die Induktion der LTP und LTD bei Änderungen der neuronalen Plastizität eine Rolle spielt. Kleim und seine Forschergruppe konnten zeigen, dass ein Polymorphismus (Val66Val) für ein Gen, das für BDNF kodiert bei Probanden gefunden werden konnte, die eine bessere Response auf TBS im Sinne einer trainingsabhängigen Erhöhung der MEP-Amplitude und der plastischen Veränderung des Motorkortex durch motorische Tasks hatten, als Probanden, die einen veränderten Polymorphismus (Val66Met oder Met66Met) aufwiesen (Kleim et al. 2006). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass der Polymorphismus der Low-Responder aus der Studie von 2006 mit einer schlechteren Response auf iTBS und cTBS assoziiert ist (Cheeran et al. 2008). Lee und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen der Response auf iTBS in Kombination mit einem motorischen Task im Sinne einer Steigerung der Kortexexzitabilität und einer vergrößerten Repräsentation der trainierten motorischen Bereiche am Motorkortex bei positiver Response und einem Val66Met Polymorphismus. Die besten Ergebnisse in der Veränderung der Plastizität konnten erzielt werden, wenn der Effekt der iTBS und der Trainingseffekt des Motortasks sich summierten. Mit dem additiven Zusammenwirken der beiden und somit mit einer bestmöglichen Response konnte der Val66Met Polymorphismus in Verbindung gebracht werden (Lee et al. 2013).

Die Ergebnisse der genannten Studien konnten jedoch in einer anderen, kleineren Studie nicht reproduziert werden. Es fanden sich keine Assoziationen zwischen Trägern der unterschiedlichen Genpolymorphismen und der Response auf 5 Hz rTMS und iTBS (Li Voti et al. 2011).

Diskutiert wird auch ein hirnmorphologischer Zusammenhang zwischen unterschiedlichen BDNF-Gen-Polymorphismus-Typen und dem Volumen der grauen Substanz in Amygdala, präfrontalem Kortex oder Hippocampus im Sinne einer Assoziation bestimmter Allele (Met-Allele) mit einem Volumendefizit (Hajek et al. 2012), wobei die Studienlage dazu uneinheitlich ist (Chaieb et al. 2014). Ein Zusammenhang zwischen Polymorphismus-Typ und kognitiven Leistungen, wie Lernen, Gedächtnisleistung und auch exekutive Funktionen, konnte in mehreren Studien gezeigt werden (zusammenfassend siehe dazu (Chaieb et al. 2014)).

In Studien mit Nagetieren konnte nach täglicher 5 Hz rTMS-Applikation an 5 aufeinander folgenden Tagen eine Hochregulation der BDNF-Rezeptortyrosinkinase (TrkB) im präfrontalen Kortex festgestellt werden, was mit der Regulation synaptischer Plastizität und Lern- und Gedächtnisprozessen assoziiert ist (Soliman et al. 2010). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sowohl niederfrequente (0,5 Hz) als auch

hochfrequente (5Hz) rTMS nach 6-wöchiger Applikation bei Ratten einen Anstieg der LTP-assoziierten Proteine zur Folge hat (Wang et al. 2010).

In einer neuen Studie wurden die BDNF-Konzentrationen im Serum von 44 gesunden Männern, die sich einer 9maligen täglichen sham-TMS oder HF-rTMS über dem LDLPFC unterzogen, Baseline, an Tag 5 und an Tag 10 gemessen. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigte sich in der Verum-Gruppe ein signifikanter Abfall der BDNF-Konzentration an Tag 10 (Schaller et al. 2014), was den Zusammenhang zwischen rTMS-Intervention mit dem Verhalten dieses Proteins verdeutlicht.

Insgesamt lässt sich für die Response ein Einfluss des Genotyps (speziell des BDNF-Polymorphismus) auf den Effekt der rTMS (hochfrequente, niederfrequente und TBS), vor allem in Bezug auf die Modulation der neuronalen Plastizität, also auf die längerfristigen Effekte ausmachen (Chaieb et al. 2014). Ein aktueller systematischer Review konnte den BDNF als besten biologischen Marker in der Funktion als Prädiktor für die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Response auf nichtinvasive Hirnstimulation zur Behandlung der MD etablieren (Fidalgo et al. 2014).

#### **2.4.4 Weitere Faktoren und Prädiktoren**

Für das Ansprechen auf die antidepressive Wirkung der TMS bei Patienten wurden vielfach Studien zu positiven Prädiktoren durchgeführt. Diskutiert wurden folgende Prädiktoren: Die bisherige Dauer der depressiven Episode, das Ausmaß der Schlafstörung und der Grad der Therapieresistenz (Brakemeier et al. 2007). Die Befunde waren jedoch bis auf die Assoziation eines hohen Maßes an Therapieresistenz mit einem schlechten Therapieerfolg in einer Gesamtübersicht nicht signifikant (Brakemeier et al. 2008). Der Grad der Schwere der Depression und der Therapieresistenz (Chistyakov et al. 2014) korreliert mit dem Ausmaß eines bilateralen präfrontalen Hypometabolismus (Kimbrell et al. 2002a). Dies führt zur Annahme, dass ein Zusammenhang besteht zwischen dem Grad der Therapieresistenz und dem Ausmaß der Hypofrontalität, welche einem Hypometabolismus und einer verminderten Durchblutung im Bereich des Frontalhirns entspricht (Levinson et al. 2010). Sofern es sich beidseits um eine Hypofrontalität handelt, ist die Wirkung der cTBS geringer, da diese nicht aktivierend, sondern eher hemmend wirkt. Es kann also daraus geschlossen werden, dass Patienten mit einem höheren Grad an Therapieresistenz schlechter auf eine präfrontale cTBS respondieren. Diese Annahme wird durch die Befunde von Christyakov und Kollegen gestützt (Chistyakov et al. 2014).

Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen der antidepressiven Wirkstärke der TMS bei Patienten mit MD und dem jeweiligen Polymorphismustyp für die Serotonin

Transporter Promoter Region (SERTPR) und für die 5-HT(1A) Promoter Region festgestellt werden (Zanardi et al. 2007). Der Einfluss des 5-HT(1A) Polymorphismus-Typ, nicht aber der des SERTPR-Polymorphismustyp auf die antidepressive Wirkstärke der TMS konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden (Malaguti et al. 2011).

Als weiterer Einflussfaktor wird die Zyklusphase bei Frauen diskutiert. Es ist also fraglich inwieweit die Ergebnisse einer subjektiven Stimmungsmessung nach rTMS in gemischten Probandengruppen durch den Zyklus der weiblichen Probandinnen beeinflusst werden (Kirschbaum et al. 1999, Baeken et al. 2006, 2008). Es konnte zumindest für Paradigmen, die mit Stimmungsinduktion arbeiten, ein Einfluss des Geschlechtes auf den Effekt der Stimmungsinduktion gezeigt werden (Phan et al. 2002). Dieser Effekt ist sicher auch für Studien relevant, die alleine durch rTMS eine Stimmungsänderung bei Gesunden nachweisen wollen, denn es handelt sich hierbei zwar nicht um ein Stimmungsinduktions-Paradigma, aber dennoch um eine durch rTMS induzierte Stimmungsänderung, die ebenfalls in ihrer Art und ihrem Ausmaß von dem genannten Faktor, dem Geschlecht, beeinflusst werden könnte.

### **2.4.5 TMS-Response und Persönlichkeit**

#### **2.4.5.1 Persönlichkeit und BDNF**

Wie in Kapitel 2.4.3 gezeigt, hat die Expression des neurotrophen Proteins BDNF Einfluss auf die Response auf rTMS. Da in vorliegender Arbeit der Einfluss der Persönlichkeit auf die Wirkung unterschiedlicher Modalitäten der rTMS am präfrontalen Kortex bei gesunden Probanden untersucht werden soll, scheint es wichtig zu sein auch den Zusammenhang zwischen BDNF und der Persönlichkeit zu beleuchten.

In einer aktuellen Studie konnte Montag das BDNF-Gen als ein wichtiges Kandidatengen für Persönlichkeitsfaktoren etablieren (Montag 2014). BDNF scheint einen starken Einfluss auf negative Emotionalität zu haben und bei affektiven Erkrankungen eine Rolle zu spielen (Martinowich et al. 2007). Ein niedriges Serum-BDNF ist mit depressiven Erkrankungen (Trajkovska et al. 2008, Bocchio-Chiavetto et al. 2010) und einer hohen Ausprägung an Neurotizismus assoziiert (Terracciano et al. 2011). Nach der medikamentösen, antidepressiven Behandlung konnten erhöhte BDNF-Spiegel bei Patienten gemessen werden (Shimizu et al. 2003). Niedrige Plasma-BDNF-Werte finden sich jedoch bei Personen, die weniger vulnerabel für Stress sind und niedrige Depressionsratings haben und die dafür eine größere Ausprägung in den Persönlichkeitsmerkmalen „Gewissenhaftigkeit“ und „Extraversion“ (Terracciano et al. 2010) aufweisen. Die Studienlage zum Einfluss des jeweiligen BDNF-Allels (Val-Allel oder Met-Allel) ist uneinheitlich (Kazantseva et al. 2014), dennoch kann ein gewisser

Zusammenhang zwischen dem Allel und den Persönlichkeitsausprägungen des jeweiligen Trägers ausgemacht werden. Ein starker Zusammenhang scheint zwischen Serum- und Plasmaspiegeln des BDNF und dem jeweiligen Allel mit dem Persönlichkeitsfaktor „Schadensvermeidung“ (engl.: Harm Avoidance) zu bestehen.

#### **2.4.5.2 Persönlichkeit und interhemisphärische Konnektivität**

Es wurde bereits ein möglicher Zusammenhang zwischen vorbestehender Konnektivität und dem Responseverhalten auf rTMS gezeigt (Liston et al. 2014). Es stellte sich auch eine Assoziation zwischen der interhemisphärischen Verbindung zwischen zwei Arealen und dem rTMS-Effekt heraus (Andoh & Zatorre 2011).

Zusätzlich können auch Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsmerkmalen des Fünf-Faktoren Modells und der Art und Beschaffenheit interhemisphärischer Konnektionen zwischen rechtem und linken PFC ausgemacht werden. Hoppenbrouwers und Kollegen konnten in einer TMS-EEG-Studie demonstrieren, dass die Ausprägung des Faktors „Verträglichkeit“ bei gesunden Probanden mit der Konnektivität zwischen rechtem und linken PFC korreliert (Hoppenbrouwers et al. 2010).

#### **2.4.5.3 Persönlichkeit und Motorkortexexzitabilität**

Die Erregbarkeit des Motorkortex ist interindividuell unterschiedlich. Wassermann und Kollegen postulierten schon vor mehr als 10 Jahren eine mögliche Assoziation zwischen Motorkortexexzitabilität, die anhand der MEP-Amplitude gemessen wurde, und dem Persönlichkeitsfaktor „Neurotizismus“ des NEO-FFI (Wassermann et al. 2001). Zwei weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Motorkortexexzitabilität und Persönlichkeitsmerkmalen ausmachen (Fecteau et al. 2008, Avenanti et al. 2009). In diesen Studien wurde die MEP-Amplituden-Veränderung bei Stimulation des motorischen Handareals gemessen, nachdem den Probanden Videos gezeigt worden waren, in denen Nadeln in eine menschliche Hand gestochen wurden. Es ergab sich eine positive Korrelation der Reduktion der MEP-Amplituden mit der Eigenschaft „Kältherzigkeit“ (Fecteau et al. 2008) und eine negative Korrelation mit der Ausprägung emotionaler Empathie (Avenanti et al. 2009). Pallanti und Kollegen konnten einen Zusammenhang zwischen der Persönlichkeitseigenschaft „Suche nach dem Reiz des Neuen“ (engl. „novelty seeking“) im TPQ (tri-dimensional personality questionnaire) und Motorkortexexzitabilität bei Angstpatienten zeigen (Pallanti et al. 2010). Einige andere Studien konnten die so geartete Assoziation zwischen Persönlichkeit und Motorkortexexzitabilität nicht zeigen. Vor allem die ersten

Ergebnisse von Wassermann mit klarem Bezug auf die Faktoren des NEO-FFI konnten teilweise nicht dargestellt werden. Aktuellstes Beispiel ist eine Studie von Scheckmann und Kollegen, die die Befunde nicht exakt replizieren konnten. Hinweise auf die Haltbarkeit der Hypothese ergaben sich aber trotzdem, indem einige schwächere Korrelationen zwischen cMEP/uMEP-Ratio (cMEP = konditioniertes motorisch evoziertes Potential; uMEP = unkonditioniertes MEP) und Persönlichkeitsfaktoren (nicht jedoch Neurotizismus) gezeigt werden konnten (Scheckmann et al. 2012).

### **3 Entwicklung der Forschungsfrage und Hypothesenbildung**

In der Zusammenschau der Befunde, vor allem zu den Parametern, die Einflussgrößen für die Response der rTMS darstellen, lässt sich feststellen, dass mindestens drei wichtige und etablierte Faktoren, die für die TMS-Response prädiktiv sind und den Effekt der TMS beeinflussen können (BDNF-Exprimierung, Kortexexzitabilität und interhemisphärische Konnektivität), mit der Persönlichkeit assoziiert sind. Die vorangegangenen Ausführungen haben also auf einem indirekten Wege, nämlich über die Zwischenglieder der Kortexexzitabilität, der BDNF-Exprimierung und der Konnektivität den Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsfaktoren und TMS-Effekt gezeigt.

Zudem kommt, wie in obigen Ausführungen über die Persönlichkeit verdeutlicht, der Faktor der Persönlichkeit selbst, der Denken, Verhalten und Reaktion beeinflusst und dadurch natürlich die Reaktion auf einen externen Stimulus, bzw. ein bestimmtes Ereignis (z.B. TMS-Intervention) im Sinne einer Veränderung der Stimmung mitbestimmt. Weiterhin wurde gezeigt, dass Stimmung und Persönlichkeit selbst auch eng miteinander verknüpft sind. Zudem konnte in einer Dissertationsarbeit von Daniel Hermelink in einer explorativen Untersuchung der direkte Zusammenhang zwischen dem Persönlichkeitsfaktor „Sensation Seeking“ und der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung bei gesunden Probanden nach einer niederfrequenten rTMS links anteromedial herausgestellt werden (Hermelink 2003).

Aufgrund der beschriebenen Verbindungen ist es also nun logische Konsequenz den direkten Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsfaktoren und TMS-Effekt zu untersuchen. Dieser Aufgabe nimmt sich die vorliegende Arbeit an.

Zusätzlich konnte im Einleitungsteil gezeigt werden, dass die Studien zur TMS-induzierten Stimmungsänderung bei gesunden Probanden insgesamt weitgehend inkonsistente Befunde aufweisen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Methodik der Anwendung der TMS selbst sein, die weitgehend uneinheitlich ist. So variiert etwa die Methodik zur Positionierung der Spule über dem präfrontalen Kortex bei den

verschiedenen Studien. Eine breite Varianz findet sich auch bei der Auswahl der TMS-Protokolle (Unterschiede in Frequenz, Dauer, Stimulationsort, Anzahl der Serien, Anzahl der stimulierten Areale pro Sitzung, Ausgestaltung der Plazebo-Bedingung usw.). Weitere Gründe für die uneinheitlichen Studienergebnisse könnten die Verwendung unterschiedlicher Instrumente zur Stimmungsmessung, der Einfluss der Phase des Menstruationszyklus auf die Stimmung bei weiblichen Probanden (Baeken et al. 2006, 2008, Schaller et al. 2011) oder etwa eine interindividuelle Variabilität der präfrontalen Konnektivität sein.

Als weiterer interindividueller Einflussfaktor auf Art und Ausmaß der Stimmungsänderung nach TMS könnte die Persönlichkeitsstruktur der Probanden angenommen werden. Ziel dieser Arbeit ist es also aufgrund der dargelegten, vermuteten Verbindung zwischen TMS-Response und individueller Persönlichkeit, sowie aufgrund der uneinheitlichen Studienergebnisse zu diesem Thema und der Suche nach einer Begründung dafür, den Einfluss des Faktors der individuellen Persönlichkeit der Probanden auf die Stimmungsänderung nach TMS zu untersuchen und aus den verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften diejenigen zu etablieren, die am stärksten mit der Stimmungsänderung nach TMS assoziiert sind. Hierfür wird zunächst geprüft welche weiteren Faktoren die kurzfristige Stimmung der Probanden nach TMS beeinflussen. Es wird angenommen, dass sich die Stimmung gesunder Probanden durch eine TMS-Intervention, wie sie in den hier vorgestellten Studien durchgeführt worden war, im Vergleich zur Ausgangs-Stimmung verändert (George et al. 1996, Pascual-Leone et al. 1996a, Barrett et al. 2004) (Hypothese I). Zum anderen werden gewisse zeitliche Effekte des Experimentablaufs untersucht, die ebenfalls einen Einfluss auf die Stimmungsmessung haben könnten, d.h. es wird angenommen, dass das Ergebnis der Stimmungsmessung durch den Zeitpunkt der Messung ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ), unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation, beeinflusst wird (Hypothese II). Erst im dritten Schritt wird der Einfluss der Persönlichkeit auf die Stimmungsänderung gesunder Probanden durch eine bestimmte TMS-Intervention untersucht (Hypothese IIIa). Zudem wird angenommen, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der Stimmungsänderung, die sich unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigt, und der Persönlichkeit der Probanden (Hypothese IIIb). Die erworbenen Erkenntnisse aus den Hypothesen I und II werden dann im Falle einer Verifikation der Hypothesen I und II als Faktoren in die Analyse miteinbezogen.

In dieser Arbeit werden also die folgenden drei Hypothesen geprüft:

- Hypothese I: Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird durch die TMS selbst induziert und ist in ihrer Art und ihrem Ausmaß abhängig von der Lokalisation (Ia) und vom Modus (Ib) der TMS.
- Hypothese II: Das Ergebnis der Stimmungsmessung nach TMS wird durch den Zeitpunkt der Messung (t1, t2, t3) beeinflusst.
- Hypothese IIIa: Die Stimmungsänderung gesunder Probanden durch TMS wird in ihrer Art und in ihrem Ausmaß entscheidend durch die Persönlichkeit des jeweiligen Probanden beeinflusst.
- Hypothese IIIb: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten und der Persönlichkeit des jeweiligen Probanden.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Probanden**

Zur Überprüfung der genannten Hypothesen wurden Daten aus zwei verschiedenen, voneinander unabhängigen Studien ausgewertet. Bei den Studien handelt es sich um eine 1 Hz TMS Studie (A) und eine Theta-Burst Studie (B). Insgesamt wurden die Daten von 41 gesunden Probanden ausgewertet, davon waren 24 in die Theta-Burst Studie und 17 in die 1 Hz Studie eingeschlossen.

Für beide Studien wurden jeweils gesunde Probanden durch Aushänge in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert. Die Probanden beider Studien waren zum Verfahren der TMS naiv und nahmen gegen eine Aufwandsentschädigung an der jeweiligen Studie teil. Alle Probanden wurden ausführlich über das Prozedere und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Beide Studien wurden mit Genehmigung der lokalen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt und erfolgten in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

#### **4.1.1 Probanden der 1 Hz Studie (A)**

Für die 1 Hz Studie wurden 17 gesunde rechtshändige Probanden (Alter: 20-33 Jahre, im Durchschnitt  $24,65 \pm$  Standardabweichung (SD) 3,74 Jahre, 7 Männer) rekrutiert. Ausgeschlossen wurden den bekannten Sicherheitskriterien (Wassermann 1998, Machii et al. 2006, Rossi et al. 2009) entsprechend Probanden mit bekannter Epilepsie oder mit einem erhöhten Risiko eines epileptischen Anfalls etwa durch strukturelle oder

funktionelle Hirnerkrankungen mit möglicher Erhöhung des intrakraniellen Drucks (vorangegangene Prellung oder Blutung im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas, Gehirnerschütterung mit Bewusstseinsausfällen vor weniger als 10 Jahren, Neurochirurgische Operationen in der Geschichte, Infarktleiden und andere zentral neurologische Erkrankungen). Probanden mit schweren körperlichen Erkrankungen und Träger jeglicher Metallimplantate am Körper (z.B. Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, implantierte Pumpensysteme) oder metallischer Objekte am Kopf (ausgenommen Zahnprothesen), Probanden mit psychiatrischen Vorerkrankungen oder Suchterkrankungen (vor allem häufiger THC-Konsum), sowie Frauen im gebärfähigen Alter mit nicht auszuschließender Schwangerschaft wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden rechtshändige Probanden im Alter von 20-45 Jahren, die in der neuropsychologischen Vortestung eine Leistung im Normbereich aufwiesen.

#### **4.1.2 Probanden der Theta-Burst Studie (B)**

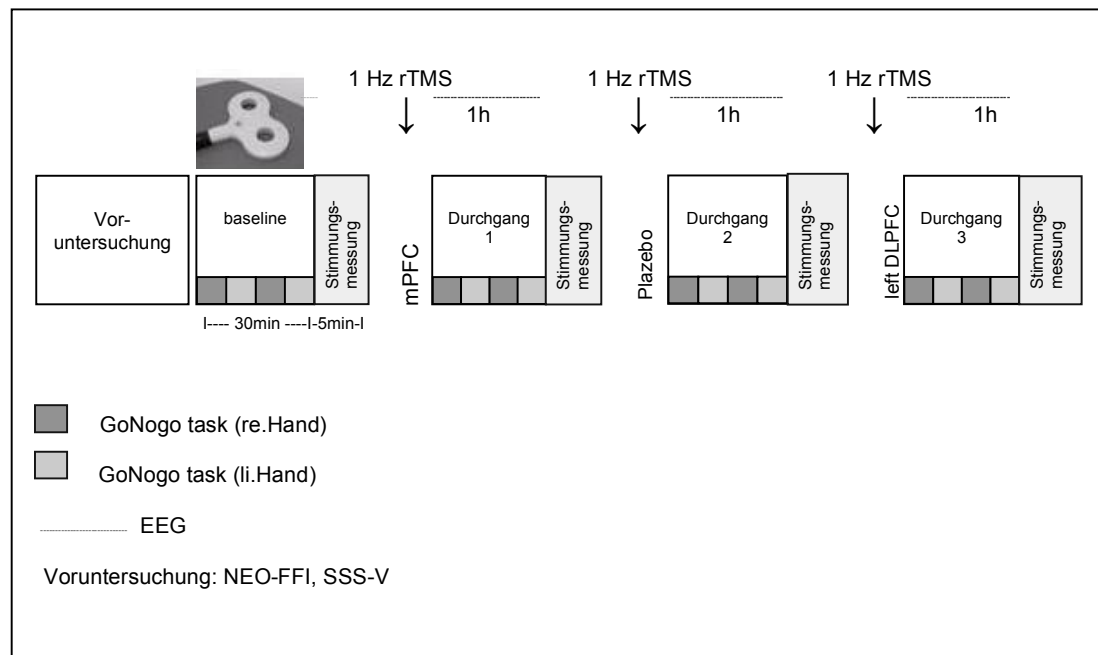
Für die Theta-Burst Studie wurden 28 gesunde Probanden rekrutiert. Vier Probanden mussten nach der ersten Voruntersuchung aus technischen Gründen ausgeschlossen werden, da ihre Ruhemotorschwelle (rMT) bei mehr als 63% der maximal möglichen Intensität des Magnetstimulators lag. Ein Proband musste die Studie aufgrund einer vasovagalen Reaktion abbrechen. Die Versuchsperson wurde durch einen anderen gesunden Probanden ersetzt. Die übrigen 24 Probanden wurden zufällig auf zwei Gruppen verteilt. 12 Probanden (Alter: 20-34 Jahre, 8 Frauen, im Durchschnitt  $24,58 \pm \text{SD } 3,60$ ) erhielten eine TBS-Stimulation über dem LDLPFC (Experiment 1). Eine Versuchsperson aus Experiment 1 war Linkshänder. 12 weitere Probanden (Alter: 22-38 Jahre, 8 Frauen, im Durchschnitt  $25,42 \pm \text{SD } 4,23$ ) wurden über dem mPFC (Experiment 2) stimuliert, eine Versuchsperson von Experiment 2 war Linkshänder. Die Ausschlusskriterien entsprachen mit Ausnahme der Händigkeit denen der 1 Hz Studie, da es zum Zeitpunkt der Studie noch keine etablierten Sicherheitskriterien für den Stimulationsmodus der TBS gab.

Hinzu kam nur das Ausschlusskriterium der  $rMT \geq 63\%$  der Geräteleistung, da der Hersteller die Durchführung der TBS mit dem verwendeten Gerät auf 50% der Geräteleistung beschränkte und mit 80% der rMT stimuliert wurde.

## 4.2 Studiendesign

### 4.2.1 Studiendesign der 1 Hz Studie (A)

Das Experiment wurde binnen eines Tages durchgeführt. Jeder Proband erhielt drei Stimulationseinheiten. Die beiden Verum-Bedingungen waren in der Frequenz, der Intensität, sowie der Dauer und somit auch in Anzahl der Pulse gleich. Variiert wurde der Stimulationsort: Es wurde am mPFC (Fz-Elektrodenpunkt) und am LDLPFC (F3-Elektrodenpunkt) stimuliert, zudem bestand eine dritte Einheit noch aus einer Placebo-Stimulation (auditorischer Kortex, T3-Elektrodenpunkt). In dem dreistufigen Experiment im crossover-Design erhielt jeder Proband alle drei Stimulationseinheiten nacheinander, die Reihenfolge der TMS-Protokolle war randomisiert verteilt. Zwischen den 10-minütigen Stimulationseinheiten gab es eine ca. 50 Minuten andauernde Pause, in der ein GoNogo-Task (Dauer ca. 30 min) durchgeführt und eine Stimmungsmessung (Dauer ca. 5 min) erhoben wurde. Während des GoNogo-Tasks wurde ein EEG abgeleitet. Die Stimmungsmessung zur Objektivierung der Stimmungsänderung nach TMS wurde mit der Eigenschaftswörterliste–Globalform (EWL-G) in 15 Items nach Janke und Debus, sowie der Positive and Negative Affective Schedule (PANAS) erhoben. Beide Messinstrumente sind Selbstratingverfahren. Zu Beginn des Experiments wurde zudem eine Baseline-Stimmungsmessung mit den genannten Tests durchgeführt.



**Abb. 1:** Versuchsablauf der 1 Hz Studie

#### 4.2.2 Studiendesign der Theta-Burst Studie (B)

In der Theta-Burst Studie wurden die Stimmungsänderungen, EEG-Veränderungen, sowie kognitive Veränderungen durch TMS an zwei unterschiedlichen Lokalisationen auf der Großhirnrinde (LDLPFC, Experiment 1 und mPFC, Experiment 2) unter jeweils drei verschiedenen Stimulationsmodi (continuous TBS = cTBS, intermittend TBS = iTBS und intermediate TBS = imTBS = sham TBS) gemessen. Um diese Messungen durchzuführen, wurden die 24 Probanden auf 2 Gruppen verteilt. Es handelt sich also um ein paralleles Studiendesign mit Messwiederholung. 12 Probanden erhielten die Stimulationseinheiten nur am LDLPFC (Experiment 1), die anderen 12 Probanden erhielten die Stimulation am mPFC (Experiment 2). Für die Stimulation am LDLPFC wurde eine Schmetterlingsspule verwendet, für die Stimulation am mPFC eine „double-cone“-Spule. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen (cTBS, iTBS, imTBS) wurde für jeden Probanden randomisiert festgelegt. Alle drei Stimulationsmodi wurden innerhalb eines Tages appliziert. Beginn des Experiments war bei allen Probanden zwischen 8.00 Uhr und 8.30 Uhr, um tageszeitenabhängige interindividuelle Leistungsunterschiede zu minimieren. Zwischen den verschiedenen Stimulationseinheiten war eine Zeitspanne von einer Stunde geplant. In einer Studie von Huang und Kollegen war gezeigt worden, dass keiner der Effekte, die nach einer TBS nach dem in dieser Studie verwendeten Protokoll beobachtet wurden, länger als eine Stunde anhielten (Huang et al. 2005). In der einstündigen Stimulationspause wurden verschiedene Messungen vorgenommen. Es wurde jeweils kurz vor und direkt nach den Stimulationen, also gleich zu Beginn der Stimulationspause und am Ende, ein Ruhe-EEG abgeleitet (Dauer: ca. 7,5 min.), um eventuelle epilepsietypische Potentiale nach TBS zu detektieren und eventuelle verzögerte TBS-Effekte beim zweiten Ruhe-EEG darzustellen. In jeder Stimulationspause wurden außerdem zwischen den EEG-Ableitungen neuropsychologische Testungen (Wortflüssigkeitstest; Test zur geteilten Aufmerksamkeit; GoNogo-Aufgabe; Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - daraus: Buchstaben-Zahlen-Folgen; verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) durchgeführt (Dauer ca. 30 min., probandenabhängig meist länger), sowie Stimmungsmessungen gemacht. Die neuropsychologische Testbatterie wurde hier im Einzelnen aufgelistet, um den Umfang dergleichen zu zeigen. Die Tests im Einzelnen spielen zwar in dieser Arbeit keine Rolle, jedoch der zeitliche Aspekt, da diese Tests noch vor der Stimmungsmessung ablaufen (siehe Diskussion). Die Affektlage der Probanden wurde also in jeder Stimulationspause, sowie zu Beginn des Experiments (Baseline) erfasst. Zur Stimmungsmessung wurden, wie in der 1 Hz Studie, folgende Tests verwendet: 1.) EWL-G in 15 Skalen, 2.) PANAS.

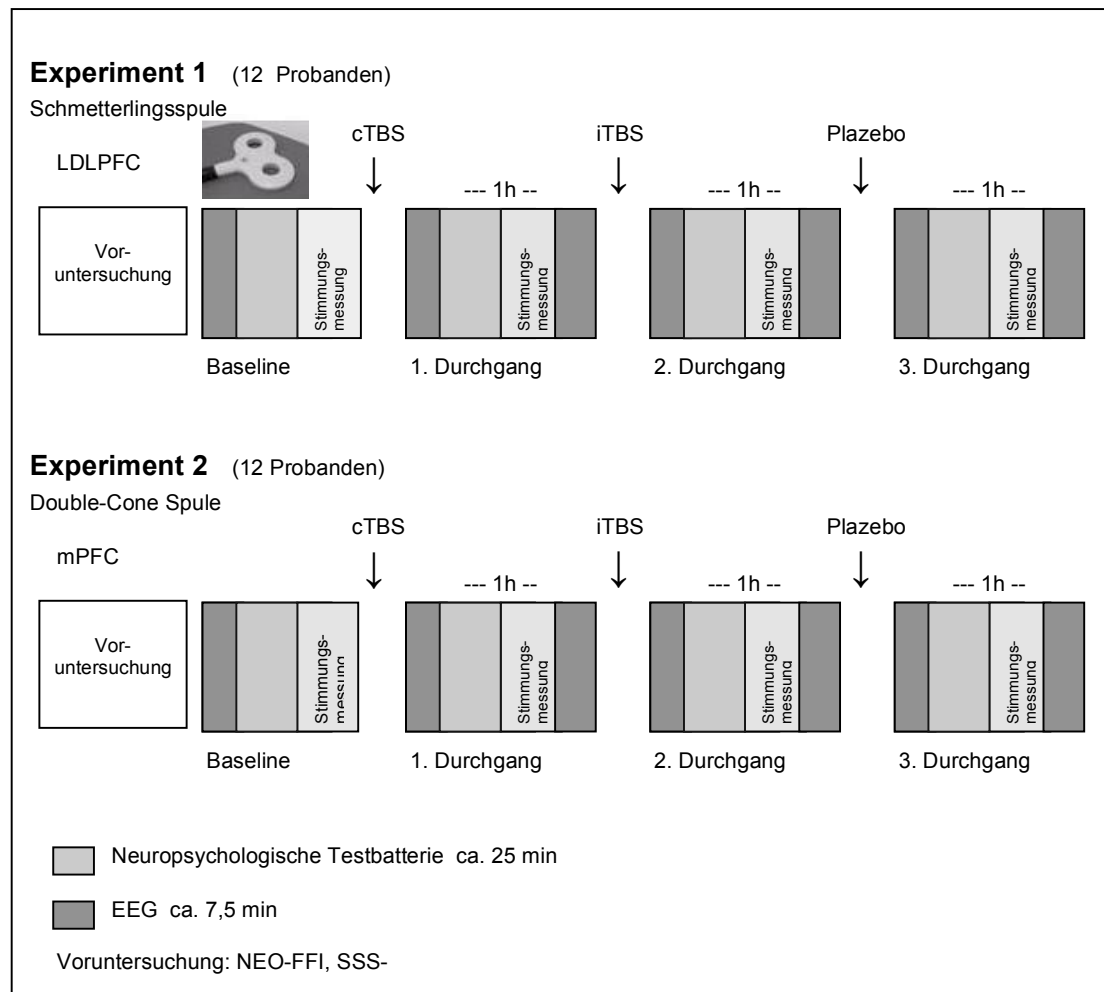


Abb.2: Versuchsablauf der Theta-Burst Studie

### 4.3 Vortestung und Bestimmung der Ruhemotorschwelle

#### 4.3.1 1 Hz Studie (A)

Zunächst wurde ein Telefoninterview als Vorabscreening durchgeführt, in dem vor allem überprüft wurde, ob der jeweilige Proband die Einschlusskriterien erfüllt und kein Ausschlusskriterium auf ihn zutrifft. War dies der Fall, wurde ein Termin zur Vortestung im Labor vereinbart.

Bei diesem ersten Termin, der an einem separaten Tag vor dem eigentlichen Experiment stattfand, wurde eine neuropsychologische Testbatterie durchgeführt, ein EEG abgeleitet und die Probanden füllten zwei Persönlichkeitstests aus, das NEO-Five Factor Inventory (NEO-FFI) von Costa und Mc Crae und die Sensation Seeking Scale V (SSS-V) von Zuckermann.

Die individuelle Ruhemotorschwelle (rMT) wurde ebenfalls bei der Vortestung bestimmt. Während der linke Motorkortex stimuliert wurde, wurden am rechten Musculus abductor pollicis brevis (APB) im EMG (Amplaid EMG Micromed

Medizinelektronik, Deutschland) motorisch evozierte Potentiale (MEPs) abgeleitet. Die rMT wurde dann als die minimale Intensität der TMS-Stimuli bestimmt, die notwendig war, um in mindestens 5 von 10 Versuchen ein Aktionspotential von  $\geq 50 \mu\text{V}$  im EMG zu erzeugen (Pascual-Leone et al. 1996b).

#### **4.3.2 Theta-Burst Studie (B)**

Wie bei der 1 Hz-Studie wurde auch bei der Theta-Burst Studie ein Vorabscreening per Telefon durchgeführt, bei dem die Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt wurden. Falls der Proband den Kriterien entsprach, wurde ein Termin zur Voruntersuchung vereinbart.

Die Voruntersuchung wurde, wie in Studie A beschrieben, durchgeführt. Im Unterschied zur 1 Hz Studie wurde die rMT für Experiment 1 (LDLPFC) über die MEPs des rechten APB mit der Achterspule und für Experiment 2 (mPFC) über die MEPs des rechten Musculus tibialis anterior mit der „double-cone“ Spule bestimmt.

#### **4.4 Durchführung der TMS**

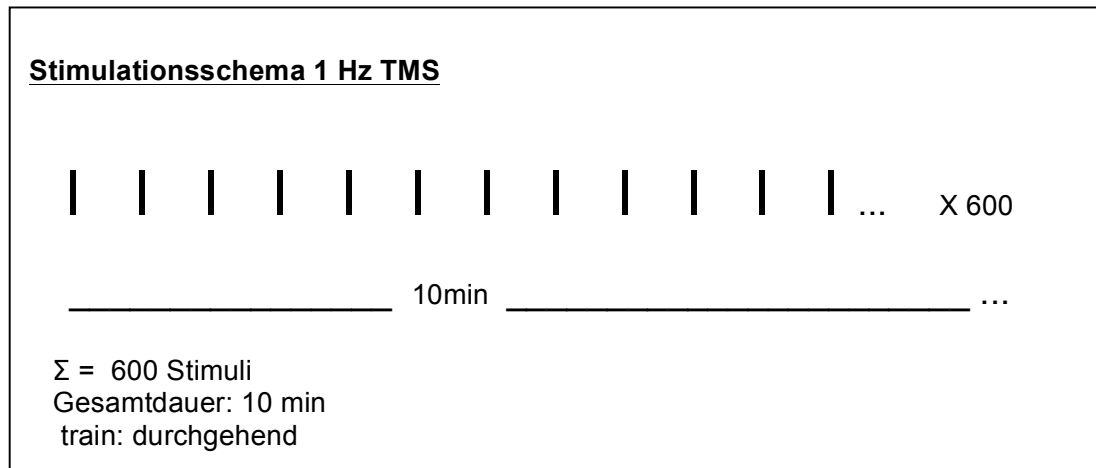
##### **4.4.1. Durchführung der TMS in der 1 Hz Studie (A)**

In Studie A wurde ausschließlich im Modus einer niederfrequenten repetitiven 1 Hz TMS stimuliert. Hierzu wurde ein Magstim Limo Rapid Magnetstimulator der Firma Magstim (Whitland, United Kingdom) mit einer 70 mm Achterspule verwendet (maximal erreichbare Feldstärke: 2 Tesla).

Das Protokoll der beiden Verum-Stimulationen war identisch, variiert wurde nur die Lokalisation. In den Verum-Bedingungen wurde eine niederfrequente 1 Hz Stimulation über zehn Minuten appliziert, was 600 Stimuli pro Einheit entspricht. Es wurde mit 120% der rMT stimuliert. Die genauen Stimulationsorte wurden auf der Basis des Internationalen 10/20 EEG Systems definiert (Herwig et al. 2003). So wurde die Spule für die Stimulation des LDLPFC mit dem Mittelpunkt auf den Elektrodenpunkt F3 angelegt, für die des mPFC auf Fz, jeweils so, dass der Griff der Spule zur rechten Hemisphäre zeigte.

Die dritte Stimulationsbedingung wurde als Plazebo-Bedingung durchgeführt. Hierzu wurde am EEG-Elektrodenpunkt T3 stimuliert, der dem auditorischen Kortex entspricht. Um eine ineffektive Stimulation sicher zu gewährleisten wurde die Spule außerdem im 45° Winkel zum Schädel gehalten. Bei der Plazebo-Stimulation wurde ebenfalls mit 120% der rMT und mit 1 Hz stimuliert, um alle drei Stimulationen zumindest in ihren akustischen Reizen für den Probanden nicht unterscheidbar zu

machen. Das 10/20 System wurde als Referenz zur Positionierung der Spule gewählt, da es eine relativ genaue und standardisierte Platzierung der Spule erlaubt (Herwig et al. 2003). Zudem wird bei diesem Positionierungsverfahren die individuelle Kopfgröße des Probanden berücksichtigt.



**Abb. 3:** *Stimulationsschema 1 Hz TMS*

#### **4.4.2 Durchführung der TMS in der Theta-Burst Studie (B)**

Die Anwendung des Stimulationsmodus der TBS beim Menschen wurde von Huang et al. beschrieben (Huang et al. 2005). Bei dieser Studie zu TBS am Menschen traten keine Nebenwirkungen auf. Da es für den Stimulationsmodus der TBS zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch keine eigenen etablierten Sicherheitsrichtlinien gab, wurden die Stimulationsparameter im Hinblick auf Sicherheit und mögliche Nebenwirkungen auch bei dieser Studie so gewählt, dass sie dem Stimulationsprotokoll von Huang und Kollegen entsprachen. Für die TBS wurde ein Magstim Super Rapid Stimulator der Firma Magstim (Whitland, United Kingdom) verwendet, zusammen mit einer 70 mm achtförmigen Spule in Experiment 1 (LDLPFC) bzw. einer 70 mm double-cone-Spule in Experiment 2 (mPFC).

Bei allen Stimulationen wurde im Theta-Rhythmus stimuliert. d.h. es wurden jeweils drei Stimuli in einer Frequenz von 50 Hz abgefeuert (Burst), die sich fünfmal pro Sekunde wiederholten. Zwischen den Bursts war also eine Pause von 200ms. Bei allen Stimulationen wurden insgesamt jeweils 600 Stimuli appliziert. Die beiden aktiven TBS-Bedingungen wurden im Modus der cTBS und der iTBS durchgeführt. Bei der cTBS erfolgte die Stimulation nach dem oben beschriebenen Schema kontinuierlich über 40 Sekunden, bei der iTBS wurde über 190 Sekunden stimuliert, diese Zeit war wiederum in 20 Einheiten (trains) unterteilt mit jeweils 2 Sekunden andauernden Stimulationen nach oben beschriebenem Schema. Zwischen den Stimulationsphasen war im Sinne

der iTBS ein 8 Sekunden andauerndes intertrain-Intervall (ITI) eingeschoben. Es wurde mit einer Intensität von 80% der rMT stimuliert.

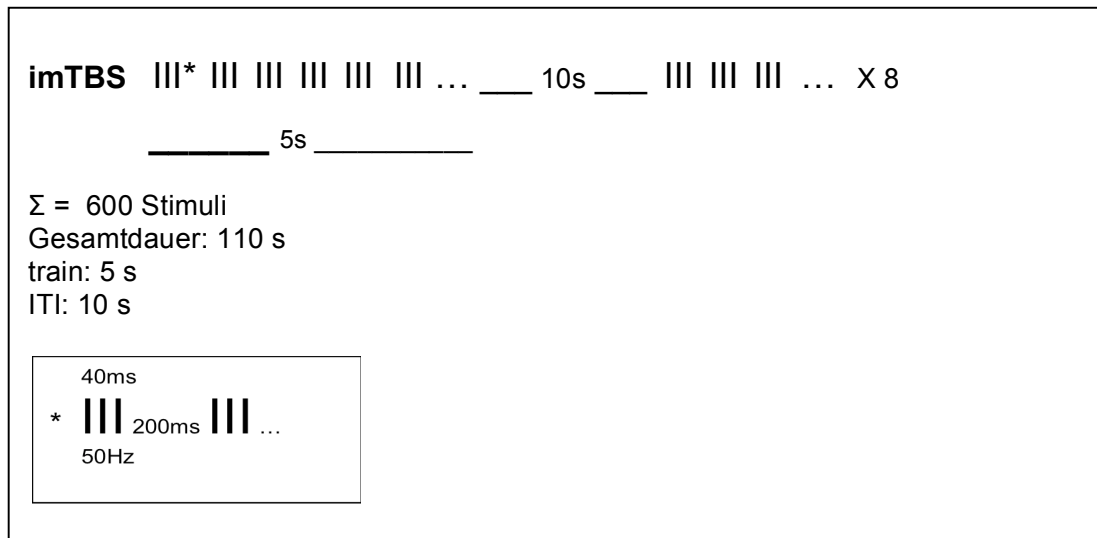
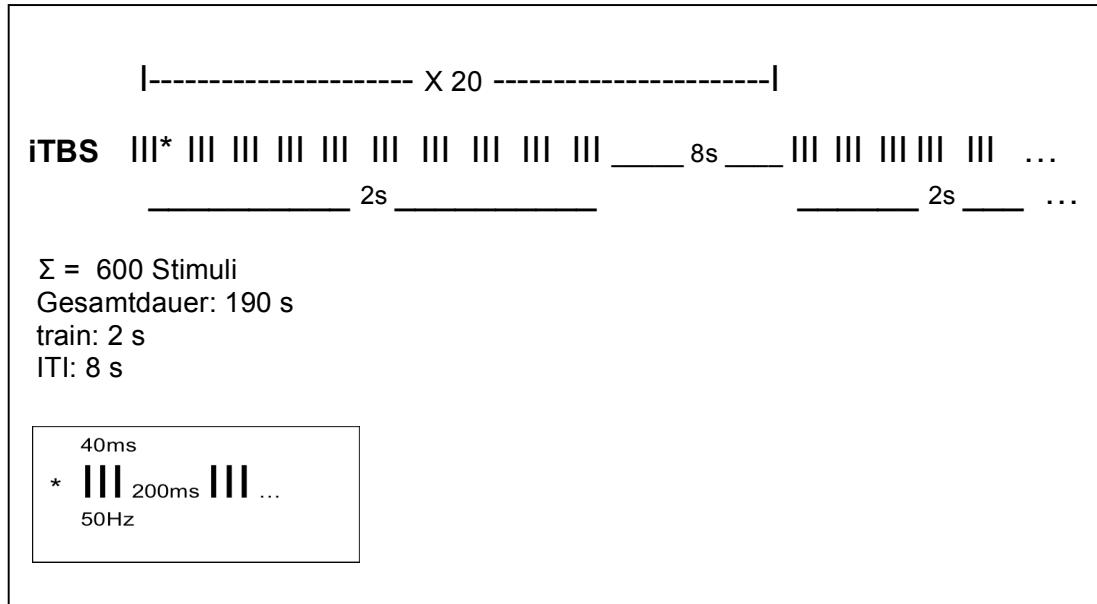
Die dritte Stimulationsbedingung wurde in Form einer intermediate TBS (imTBS) durchgeführt. Es wurde für insgesamt 110s stimuliert, diese Zeit war in 8 trains zu jeweils 5s (jeder train hatte somit 25 Bursts à 3 Stimuli) unterteilt. Das intertrain-Intervall betrug 10s. Bei der Studie von Huang und Kollegen wurden für die imTBS keinerlei Effekte auf den Motorkortex festgestellt, so dass die imTBS hier als Plazebo-Bedingung verwendet wurde. Zudem wurde für die Plazebobedingung eine achtförmige Spule, die aus einer weichmagnetischen Nickel–Eisen–Legierung (Mu–Metall) hergestellt war, benutzt. Eine solche Spule schirmt magnetische Felder ab, leitet also keinerlei magnetischen Fluss zum Gehirn. Die Spule wurde vor Beginn der Plazebo-Stimulation ohne das Wissen der Probanden ausgetauscht. Stimuliert wurde in der Plazebo–Bedingung mit einer Intensität von 10% der Leistung des Stimulators.

Der Stimulationsort wurde wie bei der 1 Hz Studie mit Hilfe des internationalen 10/20 EEG-Systems bestimmt. Für den LDLPFC in Experiment 1 wurde am F3-Elektrodenpunkt stimuliert, wobei eine achtförmige Spule verwendet wurde, die mit ihrem Mittelpunkt auf F3 tangential an den Kopf angelegt wurde, so dass der Stromfluss, der durch die Mitte der Spule in Richtung rechte Seite strömt, in einem 90° Winkel zur sutura frontalis des Schädels verlief. Für den mPFC in Experiment 2 wurde die double–cone Spule mit ihrem Zentrum auf den Fz-Elektrodenpunkt so angelegt, dass der Stromfluss, der durch die Mittellinie der Spule fließt in einer anterior-posterioren Richtung entlang der sutura frontalis verlief.

#### **Stimulationsschema Theta Burst Stimulation**



$\Sigma = 600$  Stimuli  
Gesamtdauer: 40 s  
train: durchgehend



**Abb. 4:** *Stimulationsschema Theta Burst Stimulation*

#### 4.5 Stimmungsmessung. Durchführung und Auswertung

Die Stimmungsmessung wurde mit der Eigenschaftswörterliste nach Janke und Debus und dem PANAS vorgenommen.

Sie wurde gemäß Untersuchungsablauf jeweils am Ende der Pause zwischen den Stimulationen nach der neuropsychologischen Testung und kurz vor Beginn der nächsten Stimulation durchgeführt.

Für die statistischen Untersuchungen wurden nicht alle erhobenen Daten herangezogen, so wurden ausschließlich Skalen der EWL ausgewertet, da diese durch ihre Möglichkeit kleinere, kurzfristige Stimmungsänderungen abzubilden, das den Anforderungen in den hier vorgestellten Untersuchungen am besten gerecht werdende

Instrument ist. Aus den 15 Items der Stimmungsmessung mit der EWL-G wurden nur die Skala 9: „gehobene Stimmung“ („fröhlich, freudig, heiter, gutgelaunt“) und die Skala 14: „Niedergestimmtheit“ („deprimiert, betrübt, trübsinnig, bedrückt“) ausgewertet. Für die statistischen Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Bedingungen bezogen auf die Stimmungsänderung wurde jeweils die Differenz zwischen Baseline-Rating und Rating nach der jeweiligen Stimulation herangezogen.

#### 4.6 Statistische Analyse

Für die statistische Datenanalyse wurde das Programm SPSS Statistics Version 21 der Firma IBM für Windows (Jahreslizenz des LRZ München für Studenten) verwendet. Die Ausfertigung der Diagramme zur grafischen Darstellung der Ergebnisse wurde mit dem Programm Microsoft Office Excel 2003 gemacht.

Die ausgewerteten Daten wurden aus zwei Studien bezogen (Studie A und B), die TBS-Studie lässt sich ihrerseits wieder in zwei Gruppen (Experimente) untergliedern. Eine Übersicht über die Gruppen, die aufgrund der unterschiedlichen Experimente, denen sie zugeordnet waren, bei den meisten Analysen getrennt ausgewertet wurden, gibt Tabelle 2.

	Studie A 1 Hz rTMS	Studie B, TBS, Experiment 1 LDLPFC	Studie B, TBS Experiment 2 mPFC
Probandenzahl (n)	17	12	12
Stimulationsbedingungen	mPFC	LDLPFC - iTBS	mPFC - iTBS
	LDLPFC	LDLPFC - cTBS	mPFC - cTBS
	sham	LDLPFC - imTBS	mPFC - imTBS

**Tab. 2:** Zusammenfassung der Stimulationsbedingungen der Studien

Es wurde hypothesengeleitet vorgegangen. Für die Untersuchungen wurden folgende Hypothesen angenommen:

- I. Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird durch die TMS selbst induziert und ist in ihrer Art und ihrem Ausmaß abhängig von der Lokalisation (Ia) und vom Modus (Ib) der TMS.
- II. Das Ergebnis der Stimmungsmessung nach TMS wird durch den Zeitpunkt der Messung (t1, t2, t3) beeinflusst.

- IIIa: Die Stimmungsänderung gesunder Probanden durch TMS wird in ihrer Art und in ihrem Ausmaß entscheidend durch die Persönlichkeit des jeweiligen Probanden beeinflusst.
- IIIb: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten und der Persönlichkeit des jeweiligen Probanden.

Für alle Hypothesen wurden die beiden Studien jeweils getrennt nacheinander ausgewertet. Die Gültigkeit jeder der drei Hypothesen wurde jeweils zunächst für die 1 Hz Studie und dann für die beiden Experimente der TBS-Studie überprüft. Die Untersuchung der TBS-Studie konnte so mit ihren beiden Experimenten zur Bestätigung oder Widerlegung der in der jeweiligen Untersuchung der 1 Hz Studie gewonnenen Ergebnisse genutzt werden. Der Schwerpunkt der Auswertung lag auf der Untersuchung der dritten Hypothese, da diese sich speziell auf die Fragestellung der gesamten Arbeit bezieht. Die Gültigkeit der ersten beiden Hypothesen musste jedoch vorher untersucht werden, um den Einfluss der anderen beiden Größen, direkter TMS-Effekt und Messzeitpunkt, auf die Stimmungsänderung zu bestimmen, um am Ende ein Gesamtbild zu bekommen, das zeigen soll, welche Faktoren in einem solchen Experiment oder zukünftig in einer TMS-Behandlung entscheidende Auswirkungen auf die kurzfristige Stimmungsänderung der Patienten haben.

Bei der Auswertung der Befindlichkeitsskalen wurden zunächst nur die stimmungsbezogenen Qualitäten (Skala 9: gehobene Stimmung und 14: Niedergestimmtheit) verwendet.

Die Stimmungsänderung nach TMS wurde als Differenz der Punktzahl in der EWL-G nach Stimulation im Vergleich zur Punktzahl in der EWL-G im Baseline-Stimmungsrating definiert. Die Methode des Vergleichs der Differenzen erlaubt im Vergleich zur Verwendung der Absolutwerte eine statistisch sinnvollere Auswertung, da diese Methode der Bias interindividueller Unterschiede, die bereits im Baseline-Rating auftreten, vorbeugt. Es werden so verlässlichere Ergebnisse geschaffen (George et al. 1996). Das Maximum der möglichen Stimmungsänderung im Sinne einer Stimmungsverbesserung oder Stimmungsverschlechterung bei einer Beurteilungsskala von -10 bis +10 lag also bei  $\pm 20$ .

Als statistische Testverfahren für die Vergleiche der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach den Stimulationen wurden bei Gegebenheit der notwendigen Voraussetzungen (Normalverteilung und Varianzhomogenität) vorzugsweise parametrische Verfahren verwendet, da diese eine größere Teststärke (Power) aufweisen als vergleichbare nichtparametrische Testverfahren. Als multivariate

parametrische Analysemethode wurde die Varianzanalyse mittels ANOVA (analysis of variance) mit Messwiederholung verwendet. Paarweise Mittelwertvergleiche wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben gemacht. Falls die notwendigen Voraussetzungen der Varianzgleichheit und Normalverteilung bei den zu testenden Variablen nicht gegeben war, wurde auf nichtparametrische Verfahren ausgewichen. Diese erfordern weder eine Normalverteilung, noch Varianzhomogenität. Hierfür wurde als multivariates Verfahren beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen der Friedman-Test und für paarweise Vergleiche der Wilcoxon-Test angewendet. Ersterer kam aufgrund gegebener Voraussetzungen für die ANOVA nicht zur Anwendung. Im Falle des Vergleichs unabhängiger Stichproben wurde als paarweiser Vergleich der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dies war der Fall bei der Überprüfung der Hypothese I in der TBS-Studie. Der Einfluss des Stimulationsortes auf die Stimmungsänderung nach TBS sollte bestimmt werden. Hierfür wurde die Stimmungsänderung der Probanden aus Experiment 1 (LDLPFC) mit der Stimmungsänderung der Probanden aus Experiment 2 (mPFC) verglichen. Es handelte sich also um zwei unterschiedliche Probandenkollektive und somit unabhängige Stichproben.

Grundsätzlich wurden alle Stichproben vor einer Testung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität überprüft und abhängig vom Ergebnis der passende Test (parametrisch oder nichtparametrisch) ausgewählt. Als Test auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test für jeweils eine Stichprobe durchgeführt. Bei einem nicht-signifikanten Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests ( $p > 0,05$ ) wurde von einer Normalverteilung ausgegangen. Zur Prüfung der Varianzhomogenität wurde der Mauchly-Test für Sphärizität durchgeführt. Dieser beinhaltet die Testung auf Varianzhomogenität und Homogenität der Korrelationen im Verlauf. Bei einem nicht-signifikanten Testergebnis ( $p > 0,05$ ) wurde hinreichende Sphärizität angenommen. Im Falle nicht gegebener Varianzhomogenität (Ergebnis im Mauchly-Test signifikant mit  $p \leq 0,05$ ) wurde Greenhouse-Geiser als Korrektur-Faktor verwendet, um die Freiheitsgrade anzupassen. Beim t-Test für unabhängige Stichproben wurde die Varianzhomogenität mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit überprüft. Bei nicht-signifikantem Ergebnis ( $p > 0,05$ ) wurde von hinreichender Varianzgleichheit ausgegangen.

Allgemein wurde bei der statistischen Auswertung bei einem Niveau von  $p \leq 0,05$  von einer Signifikanz des Ergebnisses ausgegangen. Ergebnisse, die einen p-Wert  $\leq 0,01$  aufwiesen, wurden als hochsignifikant angesehen. Bei den Varianzanalysen (ANOVA) wurde zusätzlich der F-Wert bei der tabellarischen Darstellung der Ergebnisse angegeben. Er zeigt die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der Nullhypothese.

Um die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art zu kalkulieren wurde bei signifikanten Ergebnissen die Bonferroni-Korrektur zur Vermeidung einer Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen angewendet. Diese wurde nach der Formel  $\alpha' = \alpha / m$  ( $m$  = Anzahl der durchgeführten Tests pro Hypothese). Das geforderte Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  muss also je nach Anzahl der durchgeführten Tests korrigiert werden.

Im Einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Zunächst wurde die Hypothese, dass die TMS an sich stimmungsmulierend wirkt, auf ihre Wahrheit hin untersucht. Hierfür wurden folgende Schritte durchgeführt:

- 1.) Als erstes wurde die 1 Hz-Studie (A) ausgewertet: Die Differenzen im Stimmungsrating nach jeder der drei Stimulationen im Vergleich zum Baseline-Wert in Item 9 und 14 der EWL-G wurden für jeden Probanden in einem Säulendiagramm dargestellt und eventuelle visuell erfassbare Trends wurden beschrieben.
- 2.) Die Mittelwerte der Stimmungsänderungen nach mPFC-, LDLPFC- und Plazebo-Stimulation wurden mittels ANOVA verglichen und auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede untersucht. Es wurde ein Zwischenergebnis für die Untersuchung der Studie A im Hinblick auf die Hypothese I formuliert.
- 3.) Es folgte die Analyse der TBS-Studie (B). Wie in 1.) wurde auch hier ein Übersichtsdiagramm erstellt, das die Stimmungsänderungen jedes Probanden zeigte. Trends und Auffälligkeiten wurden beschrieben.
- 4.) Bei der Auswertung der TBS-Studie wurde sowohl der Einfluss des Stimulationsortes, als auch der Einfluss des Stimulationsmodus (cTBS, iTBS, imTBS) auf die Stimmung untersucht (Ia, Ib). Zunächst wurden die Stimmungsänderungen bezogen auf die verschiedenen Lokalisationen (LDLPFC - Experiment 1, mPFC - Experiment 2) nach folgendem Schema unter Anwendung gepaarter t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen:  
Vergleich Stimmungsänderung nach cTBS LDLPFC – nach cTBS mPFC  
nach iTBS LDLPFC – nach iTBS mPFC  
nach imTBS LDLPFC – nach imTBS mPFC

Es wurde also jeweils die Stimmungsänderung der 12 Probanden aus Experiment 1 mit der Stimmungsänderung der 12 Probanden aus Experiment 2 nach eben dem gleichen Stimulationsmodus (z.B. cTBS) verglichen.

- 5.) Für die Untersuchung eines möglichen Einflusses des Stimulationsmodus (cTBS, iTBS, imTBS) wurde für Experiment 1 und Experiment 2 getrennt

zunächst eine ANOVA durchgeführt, die die Stimmungsänderungen nach den jeweiligen Stimulationen vergleichen sollte.

- 6.) Ein zusammenfassendes Ergebnis für die Untersuchung der ersten Hypothese bezüglich der TBS-Studie (B) wurde formuliert.

Für die Untersuchung der Hypothese II wurde folgendermaßen vorgegangen:

- 1.) Analog zur Untersuchung der Hypothese I wurde zunächst die 1 Hz-Studie (A) ausgewertet: Es wurde wieder ein Übersichtsdiagramm erstellt, das die Stimmungsänderungen unabhängig von der vorangegangenen Stimulation zu den einzelnen Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ) abbildete. Eventuelle visuell erfassbare Trends und Besonderheiten wurden beschrieben.
- 2.) Zur Untersuchung auf Mittelwertunterschiede der Stimmungsänderungen zu den Messzeitpunkten unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Aufgrund eines signifikanten Ergebnisses für die zeitlichen Stimmungsunterschiede in Skala 9 wurden paarweise t-Tests gemacht (die Voraussetzungen hierfür waren gegeben), um herauszufinden zwischen welchen Zeitpunkten genau sich signifikante Unterschiede bezüglich der Stimmung ergeben.
- 3.) Analog dazu wurde die TBS-Studie untersucht. Da sich bereits in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede zeigten, konnte auf die Durchführung der t-Tests zur Spezifizierung der Unterschiede verzichtet werden.

Die Korrelationsanalysen zur Untersuchung der Hypothese IIIa wurden wie folgt durchgeführt:

- 1.) Die Faktoren des NEO-FFI wurden im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge zwischen den individuell starken Ausprägungen der einzelnen Faktoren und der Stimmungsänderung nach TMS untersucht. Die Korrelationen wurden nach Pearson berechnet.
- 2.) Für die SSS-V wurden der Gesamtpunktwert in der SSS-V und die Punktwerte für die Stimmungsänderung (Differenz zur Baseline-Stimmung) in Skala 9 und 14 nach den einzelnen Stimulationen auf mögliche Korrelationen getestet. Die Korrelationen wurden alle nach Pearson berechnet. Im Vergleich zum Spearman-Rangkorrelationskoeffizient stellt die nach Pearson berechnete Korrelation den Grad eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen dar. Damit kommen auch die Abstände zwischen den Stimmungsänderungen und Merkmalsausprägungen der Persönlichkeit der einzelnen Probanden zur Darstellung und nicht nur der Rangwert innerhalb der Stichprobe. In einigen

Einzelfällen wurde, um einen Vergleich zu erlauben und um das Gewicht eventueller Ausreißer zu glätten, der Spearman-Korrelationskoeffizient mitangegeben. Die beiden Studien wurden getrennt voneinander ausgewertet. In der TBS-Studie wurden auch die beiden Gruppen getrennt voneinander ausgewertet.

- 3.) Gefundene Korrelationen wurden stets auch auf die Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur untersucht.
- 4.) Zuletzt wurde ein Extremgruppenvergleich für die Werte des SSS-V gemacht. Hierfür wurde die jeweilige Probandengruppe mittels Medianschnitt aufgeteilt. Es bildete sich eine Gruppe aus Probanden mit der Eigenschaft „hohes SS“ (oberhalb des Medians der Punktwerte in der SSS-V bezogen auf die Stichprobe) und eine zweite Gruppe („niedriges SS). Die beiden Gruppen wurden im Hinblick auf die Mittelwerte der Stimmungsänderung nach den jeweiligen Stimulationen (1Hz: mPFC, IDLPFC, sham; TBS: cTBS, iTBS, imTBS) mittels gepaarten t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen und auf signifikante Unterschiede untersucht.

Die Berechnungen zur Untersuchung der Hypothese IIIb erfolgten analog zu denen der Hypothese IIIa mit dem Unterschied, dass für die Hypothese IIIa die Gruppen der beiden Experimente (mPFC und IDLPFC) der TBS-Studie getrennt ausgewertet wurden, während für die Untersuchung des Zusammenhangs des zeitlichen Effektes auf die Stimmung mit der Persönlichkeit (Hypothese IIIb) entsprechend den Untersuchungen der Hypothese II die Gruppen der beiden Experimente zusammen betrachtet wurden, da nicht der Effekt der TMS, die sich zwischen den Gruppen aufgrund unterschiedlicher Lokalisationen unterschied, sondern der zeitliche Faktor untersucht wurde und zwar unegachtet der Art der vorangegangenen Stimulation.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Untersuchung der Hypothese I**

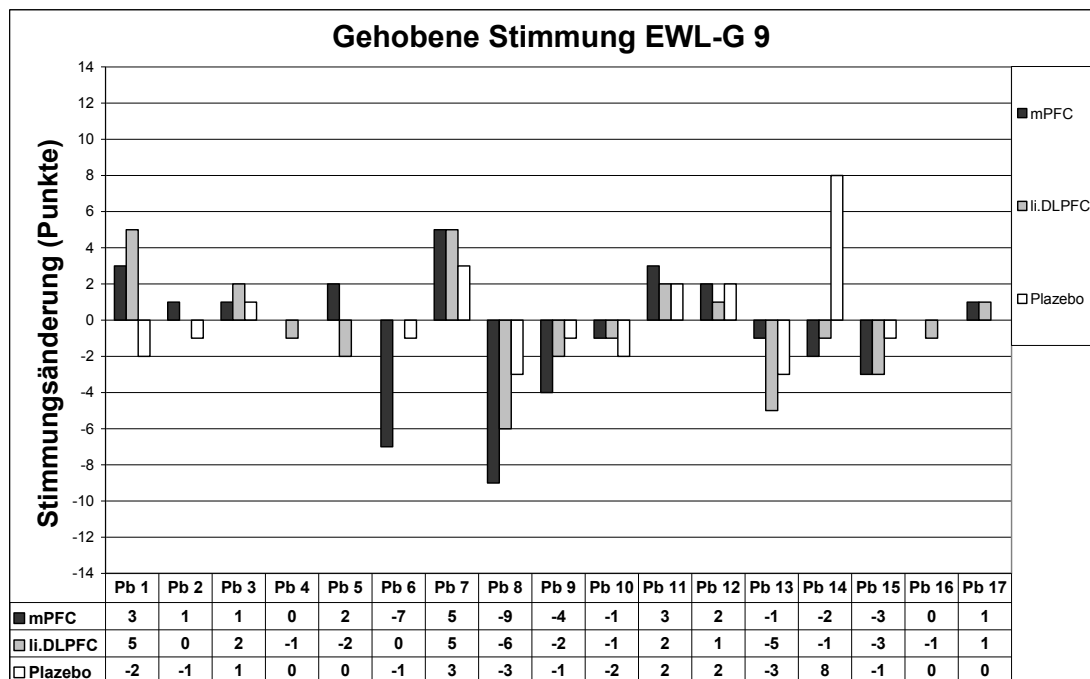
In diesem Abschnitt wird die Hypothese I auf ihre Verifizierbarkeit hin untersucht.

Hypothese I: Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird durch die TMS selbst induziert und ist in ihrer Art und ihrem Ausmaß abhängig von der Lokalisation (Ia) und vom Modus (Ib) der TMS.

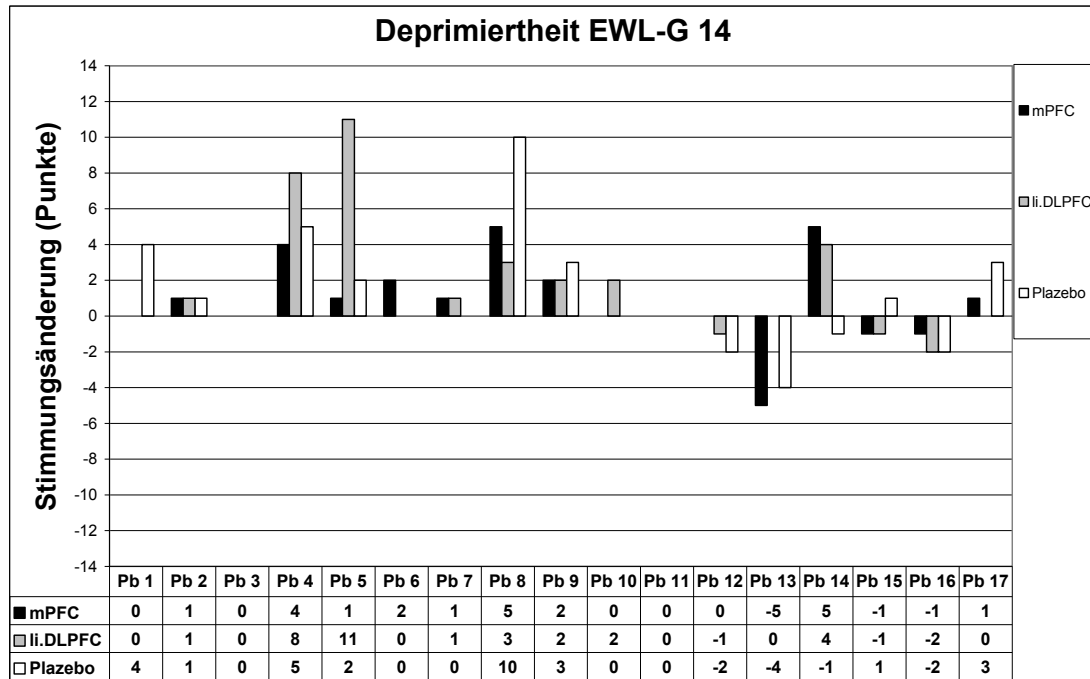
### 5.1.1 Auswertung der 1 Hz Studie (A), Hypothese I

#### 5.1.1.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe

Bei der Betrachtung der individuellen Stimmungsverläufe zeigt sich in beiden Skalen prima facie keine eindeutiger Trend. Bei der Skala „Deprimiertheit“ (EWL 14) scheint es eine leichte Tendenz hin zu einer Stimmungsverschlechterung nach jeder der drei Stimulationen im Vergleich zur Baseline-Stimmung zu geben. Diese Tendenz ist unabhängig von der jeweils vorangegangenen Stimulation und zeigt sich auch nach der Plazebo-Stimulation. Für die Skala „gehobene Stimmung“ (EWL 9) zeigt sich ein weitgehend inkonsistentes Bild. Tendenzen sind nicht auszumachen. Zu bemerken ist, dass Probanden, die eher stärkere Stimmungsänderungen angeben, diese starken Differenzen zum Baseline-Wert nach jeder der Stimulationen verzeichnen. Zudem zeigt sich, dass die Mehrzahl der Probanden die Richtung der Stimmungsänderung (+ oder – verglichen mit dem Baseline-Wert) für alle Messungen beibehält oder keine Änderung (0) angibt. Dies kann in der Skala 9 für 13 Probanden, in der Skala 14 für 15 der 17 Probanden beobachtet werden. Nur selten geben Probanden eine Verstärkung einer Befindlichkeitslage (positiver Punktwert) nach einer Stimulation und eine Reduktion im Punktwert derselben Skala nach einer anderen Stimulation an.



**Abb. 5:** Differenzen der Punktwerte in Skala 9 der EWL-G zwischen Baseline-Wert und dem Punktwert nach jeder der drei Stimulationen (Stimmungsänderung) für jeden Probanden einzeln dargestellt (Pb 1-17). In der Datentabelle sind nochmals die Punktwerte der Stimmungsänderung nach den Stimulationen für jeden Probanden aufgeführt.



**Abb. 6:** Differenzen der Punktwerte in Skala 14 der EWL-G zwischen Baseline-Wert und dem Punktwert nach jeder der drei Stimulationen (Stimmungsänderung) für jeden Probanden einzeln dargestellt (Pb 1-17). In der Datentabelle sind nochmals die Punktwerte der Stimmungsänderung nach den Stimulationen für jeden Probanden aufgeführt.

### 5.1.1.2 Einfluss des Stimulationsortes auf die Stimmung

Um festzustellen, ob der Stimulationsort der TMS einen Einfluss auf die Stimmung hat, wurden die Mittelwerte der Stimmungsänderungen nach den einzelnen Stimulationen (mPFC, LDLPFC, auditorischer Kortex) miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Erwartet wurden Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Stimmungsmessung nach Placebo-Stimulation im Vergleich zu den beiden aktiven Stimulationsbedingungen, da aufgrund der Ergebnisse einiger vorangegangener 1 Hz Studien (Schutter et al. 2001, Barrett et al. 2004) im Sinne der Hypothese I ein Effekt der TMS angenommen wurde. Aber auch zwischen den Stimmungsratings nach den beiden aktiven Stimulationsbedingungen (mPFC, LDLPFC) wurde ein Unterschied erwartet, da aufgrund bisheriger Studienergebnisse eine stärkere Assoziation der Stimulation des linken DLPFC mit Stimmungsänderung nach TMS im Gegensatz zur Stimulation des mPFC angenommen wird. Um solche Unterschiede zu ermitteln, wurde die ANOVA mit Messwiederholung angewendet. Zuvor wurden die zu testenden Stichproben auf Normalverteilung und Sphärizität hin untersucht.

Alle verwendeten Stichproben sind normalverteilt ( $p > 0,05$ ) und weisen im Mauchly-Test hinreichende Sphärizität auf ( $p > 0,05$ ), sodass im Anschluss eine ANOVA durchgeführt werden konnte.

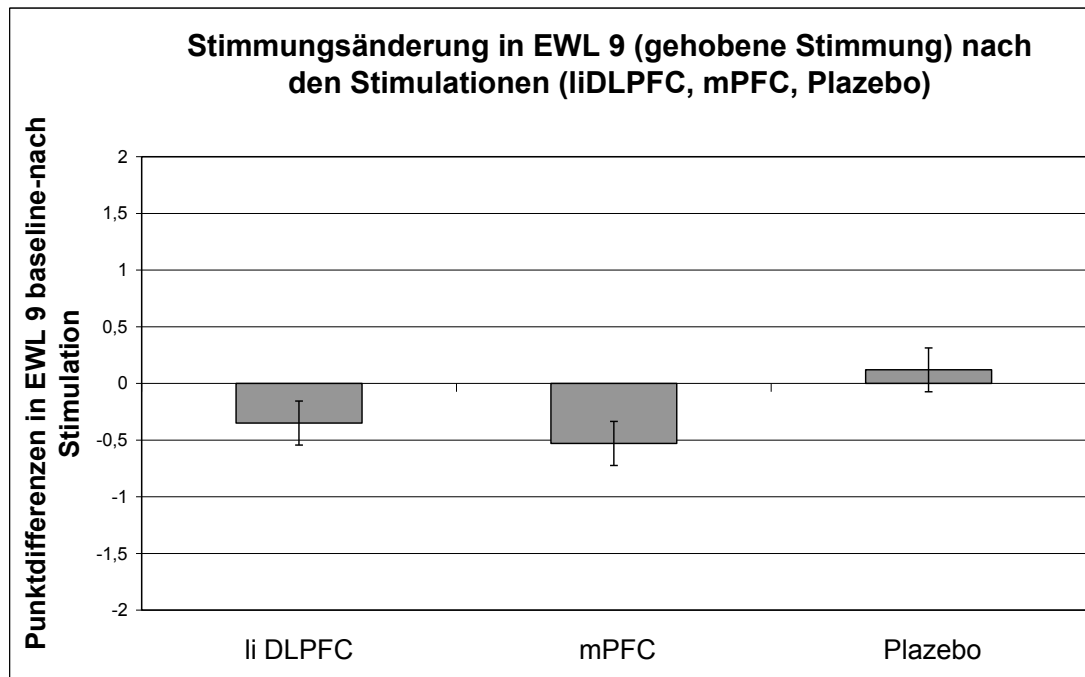
Zunächst wurde die Stimmungsänderung, die in Skala 9 (gehobene Stimmung) abgebildet wird, untersucht. Tabelle 3 zeigt die Vergleiche der Stimmungsänderungen nach den einzelnen Stimulationen am mPFC, LDLPFC und am auditorischen Kortex (Plazebo-Stimulation) jeweils bezogen auf den Baseline-Wert. Die ANOVA mit Messwiederholung für die Stimmungsänderungen nach Stimulation am mPFC, LDLPFC und am auditorischen Kortex (Plazebo) erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung bezogen auf den Ort der vorausgegangenen Stimulation.

Es zeigt sich in den Mittelwerten der Stimmungsänderungen ein Trend dahingehend, dass die Probanden in der Skala 9 („fröhlich, freudig, heiter, gutgelaunt“) der EWL nach Plazebo-Stimulation tendenziell mehr Zustimmung angeben (Stimmungsverbesserung), während nach den beiden aktiven Stimulationsbedingungen eine reduzierte Zustimmung zu den angebotenen Eigenschaften der Skala 9 im Vergleich zum Baseline-Wert besteht (Stimmungsverschlechterung). Die Gruppenunterschiede sind jedoch in der ANOVA nicht signifikant.

Zusätzlich wurde in einer ANCOVA der Einfluss des Zwischensubjektfaktors „Geschlecht“ untersucht. Es ergaben sich für die untersuchte Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Stimmungsänderung nach rTMS keine signifikanten Ergebnisse. Die Wechselwirkung: Stimmungsänderung in Abhängigkeit vom zuvor stimulierten Ort mit dem Geschlecht kann mit  $p = 0,611$  für die EWL 9 und  $p = 0,835$  für die EWL 14 nicht angenommen werden. Eine Wechselwirkung wurde somit in dieser Untersuchung nicht beobachtet und von einer geschlechtsgetrennten Auswertung kann abgesehen werden.

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Stimulationseinheiten (mPFC, LDLPFC, Plazebo) in <b>EWL 9 „gehobene Stimmung“</b>					
Bedingung	Mittelwert	SD	Unterschiede der Stimmungsänderung nach den Stimulationen (ANOVA)		
LDLPFC	-0,35	2,957	F	df	sig.
mPFC	-0,53	3,625	0,375	2	0,690
Plazebo	0,12	2,643			

**Tab.3:** Ergebnisse der ANOVA als Test auf signifikante Unterschiede in der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung in Skala 9 der EWL nach TMS an LDLPFC, mPFC und auditorischem Kortex.

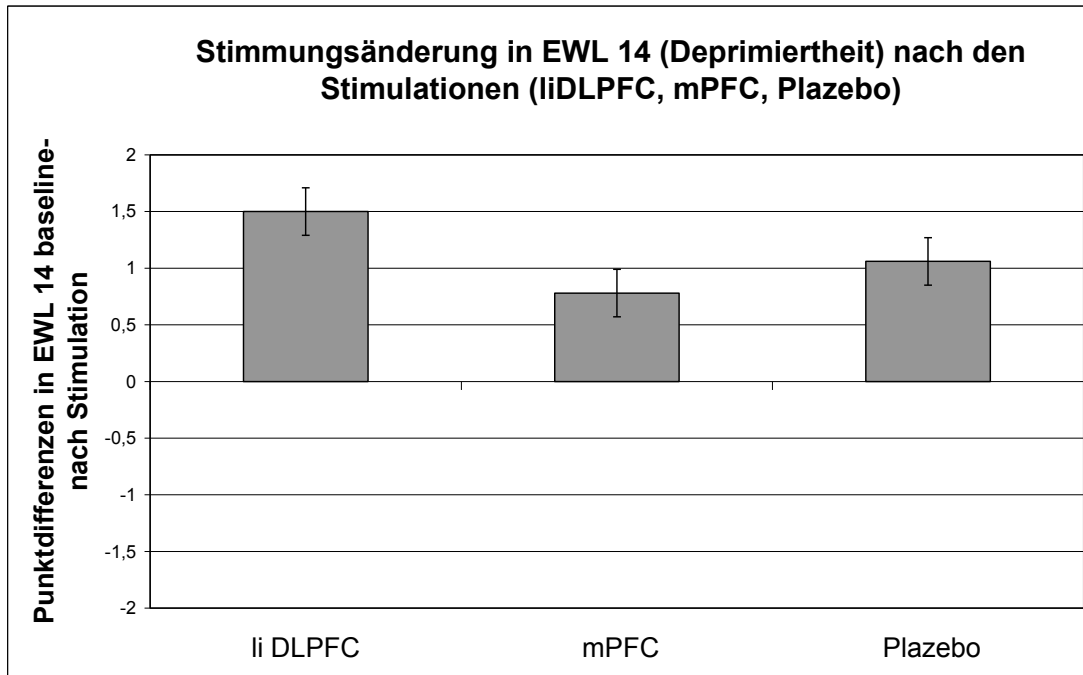


**Abb. 7:** Stimmungsänderung als Differenz des Punktwertes in EWL 9 (gehobene Stimmung) zwischen Baseline-Messung und Stimmungsmessung nach den einzelnen Stimulationen. Das Diagramm zeigt die Stimmungsänderung nach den Stimulationen als Mittelwert der 17 Probanden mit Standardfehler.

Bei der Auswertung der Stimmungsänderung, die in Skala 14 („deprimiert, betrübt, trübsinnig, bedrückt“) der EWL abgebildet wird, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Punktwerten der Stimmungsänderung nach den einzelnen Stimulationen; die Stimmung ändert sich tendenziell nach allen drei Stimulationseinheiten in Richtung einer Verstärkung der Niedergestimmtheit (Punktwerte in Skala 14 tendenziell nach Stimulation zunehmend, Stimmungsverschlechterung).

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Stimulationseinheiten (mPFC, LDLPFC, Plazebo) in <b>EWL 14 „Niedergestimmtheit“</b>					
Bedingung	Mittelwert	SD	Unterschiede der Stimmungsänderung nach den Stimulationen (ANOVA)		
LDLPFC	1,50	3,312	F	df	Sig
mPFC	0,78	2,365	0,532	2	0,592
Plazebo	1,06	3,171			

**Tab.4:** Ergebnisse der ANOVA als Test auf signifikante Unterschiede in Art und Ausmaß der Stimmungsänderung in Skala 14 der EWL-G nach den Stimulationsbedingungen.



**Abb. 8:** Stimmungsänderung als Differenz des Punktwertes in EWL 14 (Deprimiertheit) zwischen Baseline-Messung und Stimmungsmessung nach den einzelnen Stimulationen. Das Diagramm zeigt die Stimmungsänderung nach den Stimulationen als Mittelwert der 17 Probanden mit Standardfehler.

Insgesamt zeigt sich also kein TMS-spezifischer Effekt auf die Stimmung, die durch die Skalen 9 und 14 der EWL-G abgebildet wird, da sich die Stimmungsänderungen nach den jeweiligen Stimulationen in ihrer Art und ihrem Ausmaß nicht signifikant unterscheiden. Die Probanden geben also einen weitgehend gleichen Einfluss der TMS am mPFC, am li DLPFC und am auditorischen Kortex auf ihre Stimmung an. Damit kann also hier kein TMS-spezifischer Effekt ausgemacht werden, da sich die Stimmungsänderung nach Plazebo-Stimulation nicht signifikant von den Stimmungsänderungen nach den aktiven Stimulationsbedingungen unterscheidet. Der erste Teil der Hypothese I (Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird durch die TMS selbst induziert und ist in ihrer Art und ihrem Ausmaß abhängig von der Lokalisation der TMS) kann somit nicht bestätigt werden. Dennoch zeigt sich eine deutliche Tendenz im Sinne einer Stimmungsverschlechterung nach den beiden aktiven Stimulationen, die sowohl in der Skala 9 im Sinne einer Abnahme der Zustimmung zu den Adjektiven „fröhlich, freudig, heiter, gutgelaunt“, als auch in der Skala 14 im Sinne einer Zunahme der Zustimmung zu den Adjektiven „deprimiert, betrübt, trübsinnig, bedrückt“ der EWL abgebildet wird. Die Verifizierbarkeit des zweiten Teils der Hypothese (Einfluss des Modus der TMS auf die Stimmung) wird im Folgenden im Rahmen der Studie B untersucht, zudem soll auch das Ergebnis der 1 Hz Studie (A) zum ersten Teil der Hypothese (Einfluss der Lokalisation der TMS auf die

Stimmung), nochmals im Rahmen der Auswertung der TBS-Studie (B) revidiert werden.

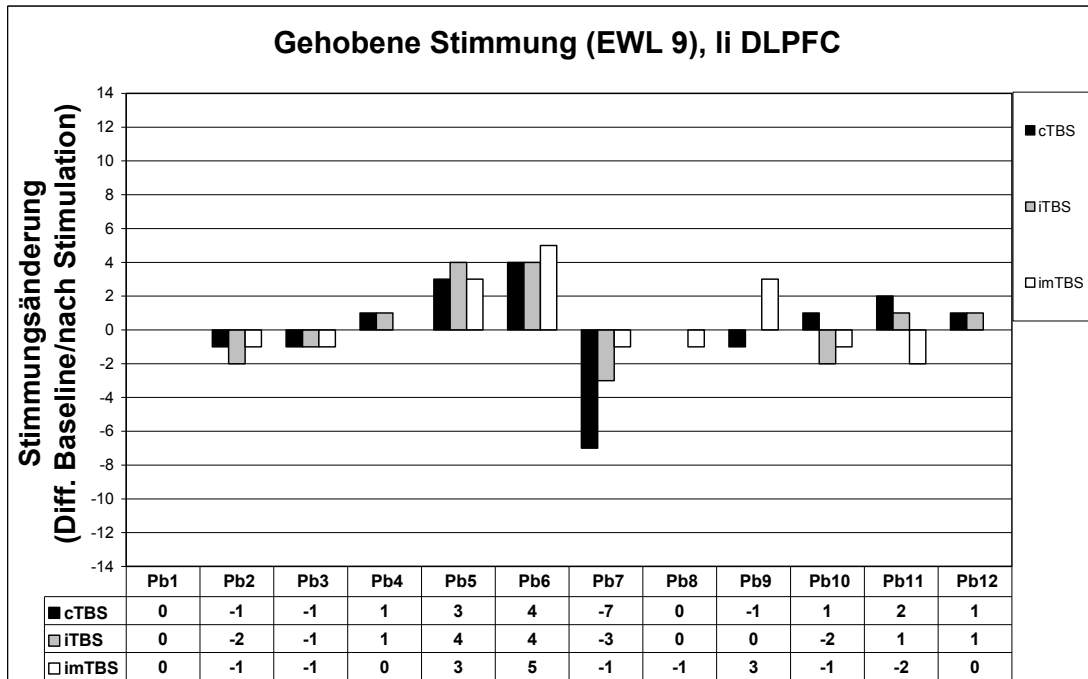
## **5.1.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese I**

### **5.1.2.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe**

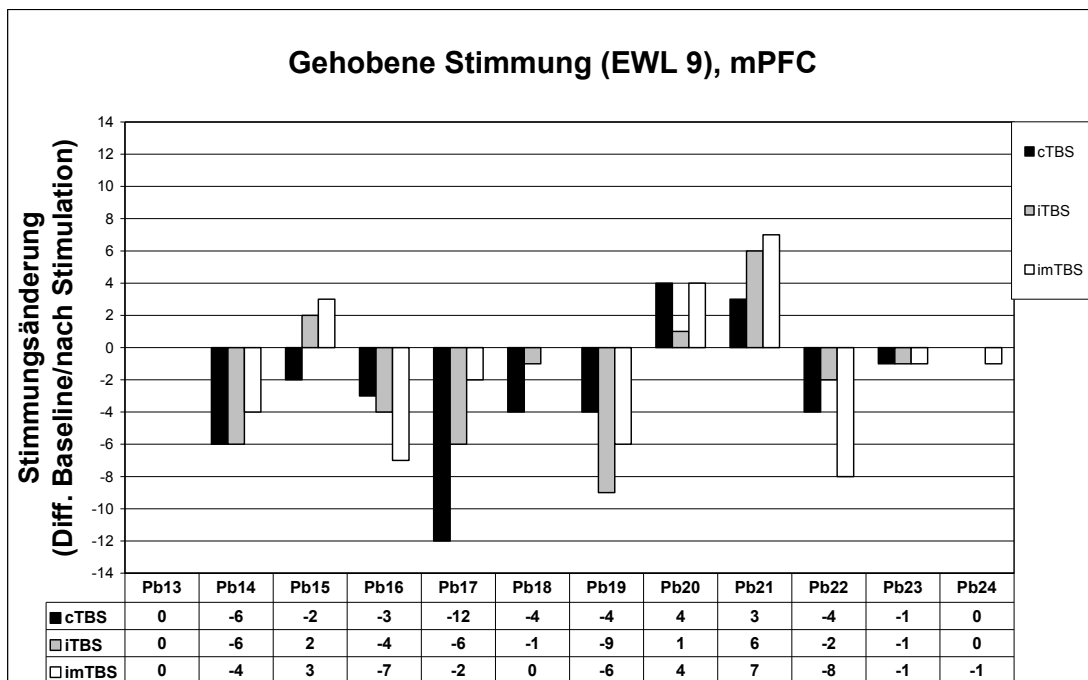
Die Stimmungsverläufe der Probanden der TBS-Studie nach den Stimulationsbedingungen (cTBS, iTBS, imTBS = Plazebo) sind in Abbildung 9-12 dargestellt. Die Stimmungsverläufe der Probanden, die die Stimulation am LDLPFC erhielten (Experiment 1, Pb 1-12) und diejenigen, die am mPFC (Experiment 2, Pb 13-24) stimuliert wurden, sind getrennt voneinander dargestellt.

Bei den Stimmungsverläufen, die in Skala 14 abgebildet werden, zeigen sich keine Tendenzen. Bei den Stimmungsverläufen der Skala 9 fällt ein Unterschied zwischen der Stimmungsänderung nach Stimulation des mPFC und nach Stimulation des LDLPFC auf. Nach Stimulation des mPFC ist bei 9 von 12 Probanden eine deutliche Stimmungverschlechterung nach allen drei Stimulationsmodi zu beobachten. Die Stimmungsänderung nach Stimulation des LDLPFC fällt gemäßiger aus und die Probanden geben mehrheitlich eine leichte Stimmungsverbesserung oder gleich bleibende Stimmung an. Auffällig ist, wie bei der 1 Hz Studie, dass die Probanden die Richtung der Stimmungsänderung nach den Stimulationen tendenziell nach jeder Stimulation unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation, beibehalten. Bei den Probanden 1-12, die dem Experiment 1 (LDLPFC) zugeordnet waren, geben 9 Probanden bei der Skala 9 (gehobene Stimmung), bei der Skala 14 (Deprimiertheit) geben 10 Probanden nach allen drei Stimulationen eine Änderung der Stimmung in die selbe Richtung an oder aber keine Stimmungsänderung (Differenz zum Baseline-Wert = 0). Eine Änderung der Stimmung im Sinne einer vermehrten Zustimmung (Differenz zum Baseline-Wert ist positiv) der dargebotenen Adjektive im Vergleich zum Baseline-Wert nach einer Bedingung (z.B. cTBS) und eine verminderte Zustimmung (Differenz zum Baseline-Wert ist negativ) im Vergleich zum Baseline-Wert nach einer anderen Bedingung (z.B. imTBS = Plazebo) geben nur 3 Probanden für Skala 9 und 2 Probanden für Skala 14 an.

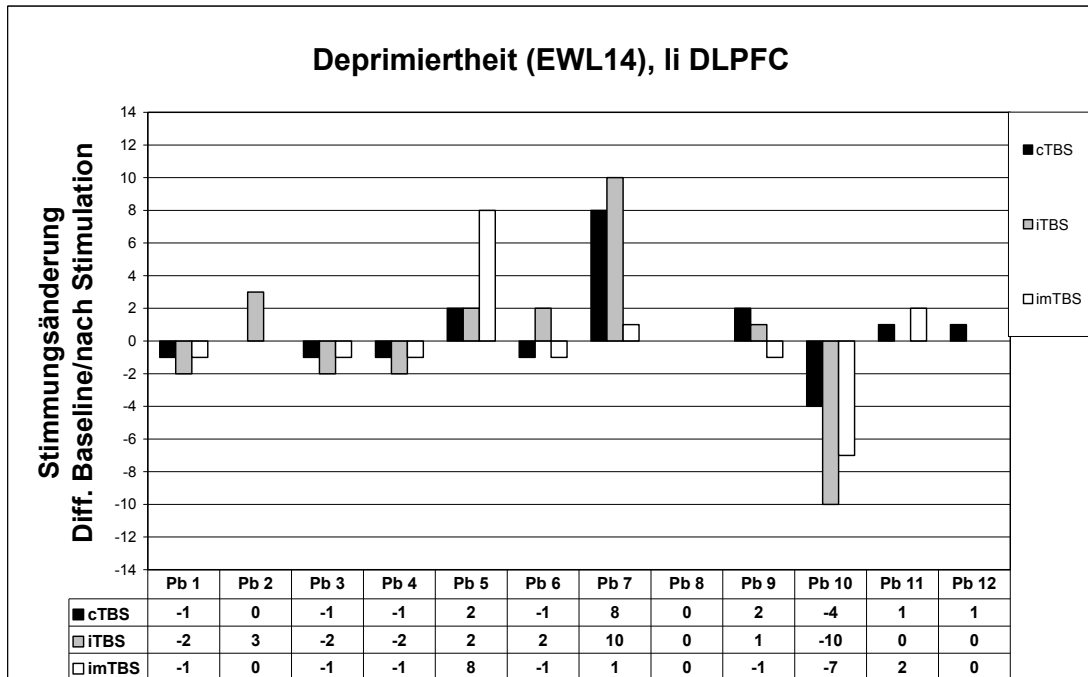
In Experiment 2 (mPFC) ist Gleiches zu beobachten: In Skala 9 geben 11 Probanden, in Skala 14 ebenfalls 11 Probanden eine Stimmungsänderung in dieselbe Richtung oder keine Stimmungsänderung an.



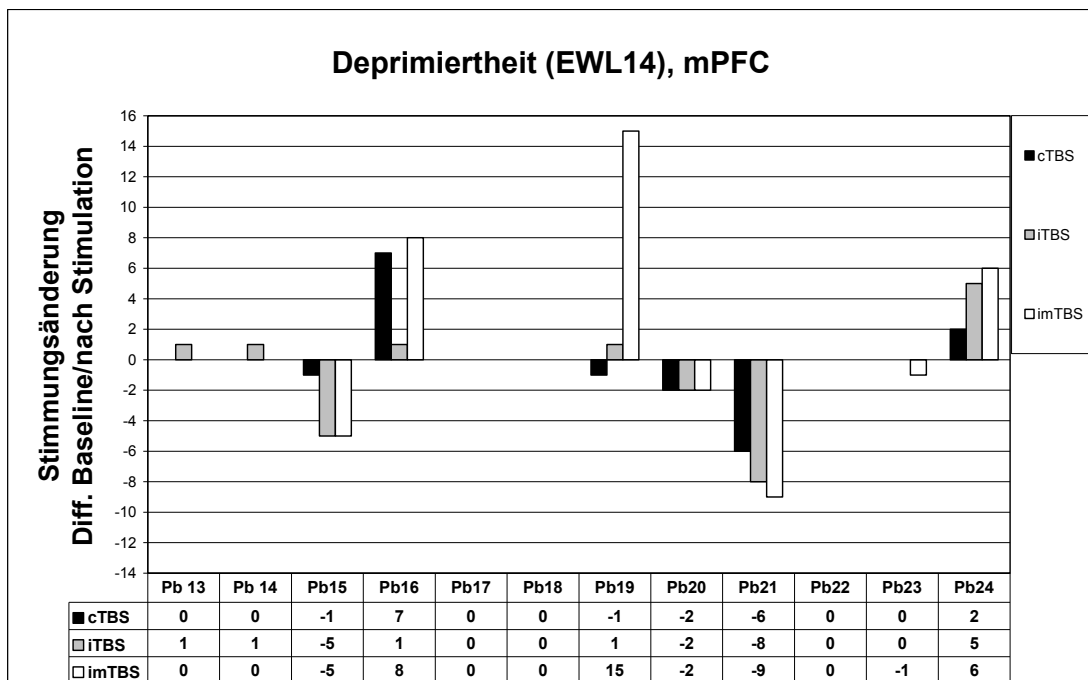
**Abb. 9:** Differenzen der Punktwerte in Skala 9 der EWL-G zwischen Baseline-Wert und dem Punktwert nach jeder der drei Stimulationen (Stimmungsänderung) für jeden Probanden einzeln dargestellt (Pb 1-12, Experiment 1 li DLPFC). In der Datentabelle sind nochmals die Punktwerte der Stimmungsänderung nach den Stimulationen für jeden Probanden aufgeführt.



**Abb. 10:** Differenzen der Punktwerte in Skala 9 der EWL-G zwischen Baseline-Wert und dem Punktwert nach jeder der drei Stimulationen (Stimmungsänderung) für jeden Probanden einzeln dargestellt (Pb 13-24, Experiment 2/mPFC). In der Datentabelle sind nochmals die Punktwerte der Stimmungsänderung nach den Stimulationen für jeden Probanden aufgeführt.



**Abb. 11:** Differenzen der Punktwerte in Skala 14 der EWL-G zwischen Baseline-Wert und dem Punktwert nach jeder der drei Stimulationen (Stimmungsänderung) für jeden Probanden einzeln dargestellt (Pb 1-12, Experiment 1/li DLPFC). In der Datentabelle sind nochmals die Punktwerte der Stimmungsänderung nach den Stimulationen für jeden Probanden aufgeführt. Keine Tendenzen.



**Abb. 12:** Differenzen der Punktwerte in Skala 14 der EWL-G zwischen Baseline-Wert und dem Punktwert nach jeder der drei Stimulationen (Stimmungsänderung) für jeden Probanden einzeln dargestellt (Pb 13-24, Experiment 2/mPFC). In der Datentabelle sind nochmals die Punktwerte der Stimmungsänderung nach den Stimulationen für jeden Probanden aufgeführt. Keine Tendenzen.

### 5.1.2.2 Einfluss des Stimulationsortes auf die Stimmung

Im Folgenden wurde untersucht inwiefern der Stimulationsort die Stimmung der Probanden beeinflusst (Hypothese 1a). Bei der Untersuchung des Effektes des Stimulationsortes auf die Stimmung in der 1 Hz-Studie (A) konnten keine signifikanten Unterschiede der Stimmungsänderungen nach den einzelnen Stimulationen am linken DLPFC, mPFC oder auditorischen Kortex (Plazebo) festgestellt werden. Die Stimmungsänderung nach rTMS zeigte sich nach allen Stimulationen ganz unabhängig vom Stimulationsort weitgehend einheitlich. Dieses Ergebnis wurde nun im Rahmen der Studie B nochmals überprüft.

Formal wurde nochmals die Hypothese I angenommen und auf Wahrheit (würde die Ergebnisse der 1 Hz Studie widerlegen) oder Falschheit (würde die Ergebnisse der 1 Hz Studie stützen) untersucht.

In der Studie B wurden die Probanden zufällig auf zwei Experimente verteilt, d.h. jeder Proband wurde entweder nur am linken DLPFC oder nur am mPFC stimuliert. Der Einfluss des Stimulationsortes konnte also nur im Rahmen der Parallelgruppen untersucht werden und nicht etwa wie bei Studie A im Crossover-Design innerhalb der Probanden. Es handelte sich deshalb um zwei unabhängige Stichproben, die bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderungen verglichen wurden. Die zu testenden Stichproben sind normalverteilt (nicht signifikanter Kolmogorov-Smirnov-Test) und weisen hinreichende Varianzhomogenität (nicht signifikanter Levene-Test) auf.

Verglichen wurden jeweils zwei Gruppen (Stimulation am linken DLPFC oder am mPFC) bezüglich der Stimmungsänderung nach der jeweiligen TBS-Intervention. Die Vergleiche wurden jeweils nur innerhalb eines Stimulationsmodus durchgeführt. Die Stimmungsänderung der 12 Probanden aus Experiment 1 (DLPFC) nach einem bestimmten Stimulationsmodus (z.B. cTBS) wurde also mit der Stimmungsänderung der 12 Probanden aus Experiment 2 (mPFC) nach dem gleichen Stimulationsmodus (cTBS) verglichen. Hierzu wurde als parametrisches Testverfahren der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte für die Stimmungsänderungen nach den einzelnen TBS-Interventionen (cTBS, iTBS, imTBS) über dem DLPFC und dem mPFC, Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der gepaarten t-Tests.

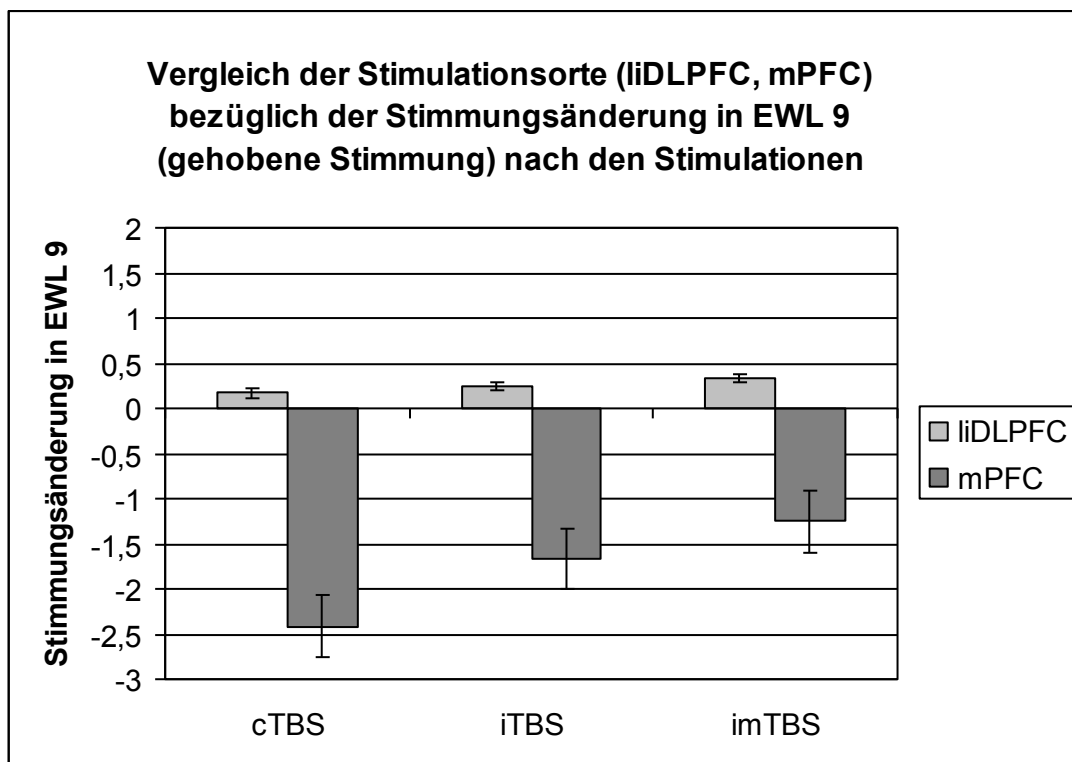
Deskriptive Daten für die Stimmungsänderungen nach TBS				
EWL 9	mPFC		DLPFC	
Stimulationsmodus	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
cTBS	-2,42	4,231	0,17	2,758
iTBS	-1,67	4,075	0,25	2,179

Plazebo	-1,25	4,535	0,33	2,146
<b>EWL 14</b>				
cTBS	-0,08	2,937	0,50	2,876
iTBS	-0,50	3,289	0,17	4,569
Plazebo	1,00	6,208	-0,83	3,343

**Tab. 5:** deskriptive Statistik für die Stimmungsänderung nach den TBS-Interventionen (iTBS, cTBS, imTBS) an LDLPFC und mPFC.

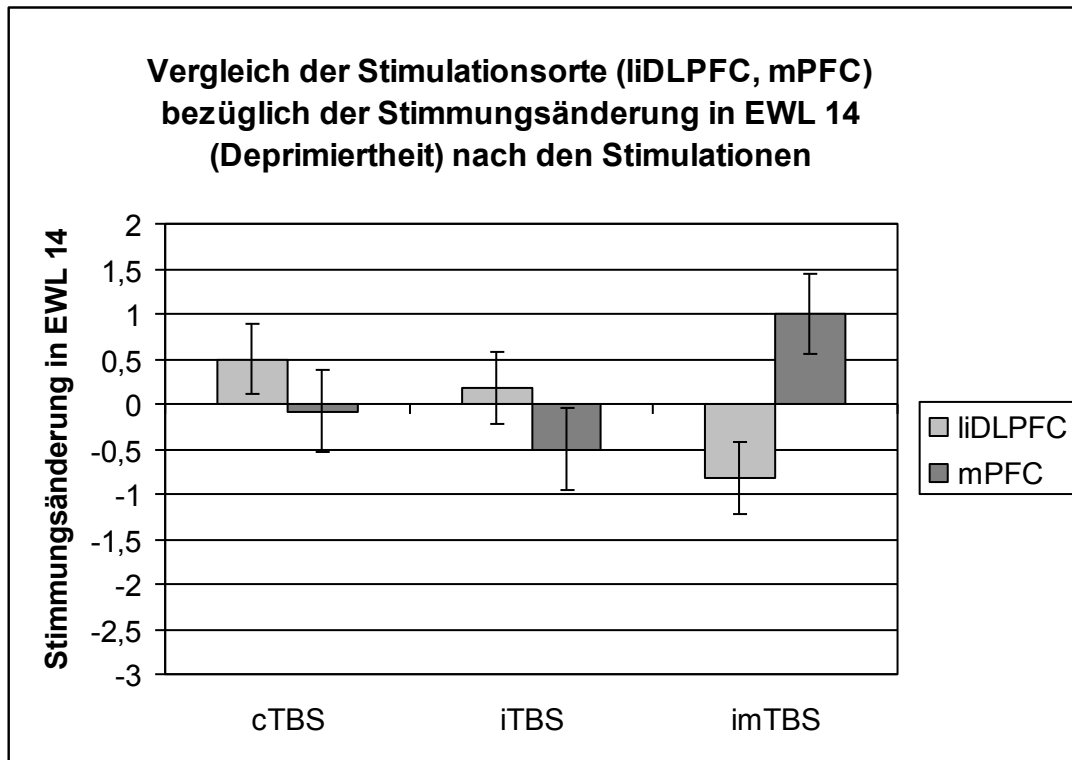
<b>t-Test für unabhängige Stichproben.</b> Mittelwertvergleiche der Stimmungsänderungen in Experiment 1 (LDLPFC) und Experiment 2 (mPFC) nach den Stimulationsbedingungen.						
<b>EWL 9</b> (gehobene Stimmung)	nach cTBS		nach iTBS		nach imTBS	
	df	sig.	df	sig.	df	sig.
	22	0,090	22	0,165	22	0,286
<b>EWL 14</b> (Deprimiertheit)	nach cTBS		nach iTBS		nach imTBS	
	df	sig.	df	sig.	df	sig.
	22	0,628	22	0,686	22	0,600

**Tab. 6:** Vergleich der beiden Stimulationsorte (LDLPFC; mPFC) bezüglich der Stimmungsänderung in EWL 9 (gehobene Stimmung) und EWL 14 (Deprimiertheit) nach den einzelnen TBS-Bedingungen. Keine signifikanten Unterschiede zwischen LDLPFC- und mPFC-Stimulation.



**Abb. 13:** Vergleich der Stimmungsänderung der Probanden nach den Stimulationen (nach Stimulationsort getrennt. LDLPFC: 12 Probanden; mPFC: 12 Probanden) in EWL 9 (gehobene Stimmung). Das Diagramm zeigt die Mittelwerte

der Stimmungsänderung nach Stimulation im Vergleich zum Baseline-Wert mit Standardfehler. Die beiden Stimulationsorte (mPFC, LDLPFC) sind zum Vergleich jeweils nebeneinander dargestellt.



**Abb. 14:** Vergleich der Stimmungsänderung der Probanden nach den Stimulationen (nach Stimulationsort getrennt. LDLPFC: 12 Probanden; mPFC: 12 Probanden) in EWL 14 (Deprimiertheit). Das Diagramm zeigt die Mittelwerte der Stimmungsänderung nach Stimulation im Vergleich zum Baseline-Wert mit Standardfehler. Die beiden Stimulationsorte (mPFC, LDLPFC) sind zum Vergleich jeweils nebeneinander dargestellt.

Wie Tabelle 6 zeigt, bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimmungsänderungen nach den Stimulationen an mPFC und LDLPFC. Der Unterschied zwischen der Stimmung nach cTBS am mPFC und der Stimmung nach cTBS am LDLPFC ist jedoch mit  $p = 0,090$  maginal signifikant ( $p < 0,1$ ). Das Diagramm, das die Stimmungsänderung in Skala 9 der EWL abbildet (Abb. 13), zeigt deutliche Tendenzen: Eine TBS über dem mPFC führt tendenziell zu einer Stimmungsverschlechterung, während eine TBS über dem LDLPFC zu einer Stimmungsverbesserung führt. Diese Tendenz kann bei allen drei Stimulationsbedingungen unabhängig von der Art der Stimulation (cTBS, iTBS, imTBS) gefunden werden. Im zweiten Diagramm, das die Stimmungsänderung darstellt, die in Skala 14 der EWL abgebildet wird, zeigt sich ein ebenfalls nicht signifikanter Trend dahingehend, dass eine aktive Stimulation am LDLPFC zu einer Stimmungsverschlechterung (Zunahme der Punktzahl in der Deprimiertheitskala verglichen mit dem Baseline-Wert) führt, während selbige über dem mPFC appliziert zu einer Stimmungsverbesserung führt. Bei der Plazebo-Bedingung verhält es sich

umgekehrt. Während nun aber die Tendenz in Skala 9 deutlich ist, handelt es sich bei den Befunden in Skala 14 nur um minimale Ausschläge. Zudem ist, wie die Diagramme ebenfalls zeigen, bei den Tendenzen der Skala 14 mit einem deutlich höheren Standardfehler zu rechnen, d.h. die Gruppen entstammen einer Grundgesamtheit und weisen keine Unterschiede auf. Der Befund aus Skala 14 muss, auch wenn er zunächst als Trend imponiert, als rein zufällig beurteilt werden. Er würde zudem dem Trend in Skala 9 (TBS über dem LDLPFC → Stimmungsverbesserung, TBS über dem mPFC → Stimmungsverschlechterung) widersprechen. Auch bei ebendiesen Tendenzen aus Skala 9 handelt es sich in zwei getesteten Gruppen um nicht signifikante Trends (marginal signifikant wurde der Gruppenunterschied nur bei der cTBS), jedoch ist hier der Standardfehler deutlich geringer, sodass die Stimulationsorte sich zumindest visuell im Diagramm deutlich unterscheiden.

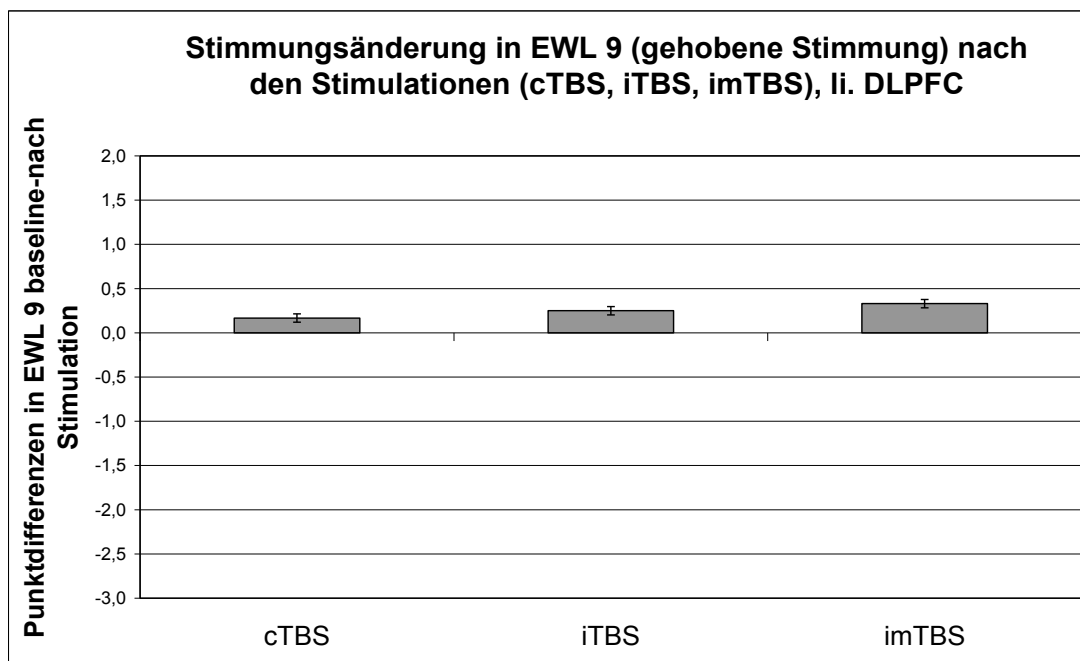
Insgesamt ist aber kein signifikanter Unterschied zwischen dem Effekt einer TBS am LDLPFC und dem einer TBS am mPFC auf die Stimmung festzustellen. Die Hypothese kann also nicht angenommen werden. Der Befund aus der Untersuchung der Stimmungsskalen der 1 Hz Studie (A) wurde somit bestätigt.

### **5.1.2.3 Einfluss des Stimulationsmodus (iTBS, cTBS, imTBS) auf die Stimmung**

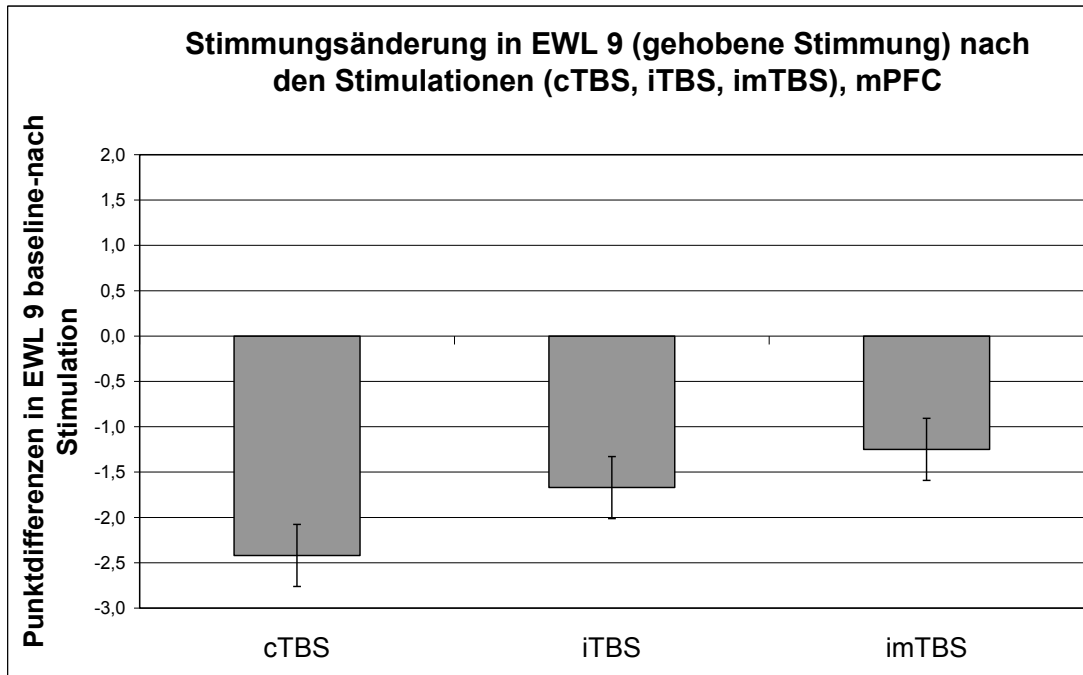
Um den Einfluss des Simulationsmodus auf die Stimmung der Probanden zu untersuchen (Hypothese Ib), wurden die Mittelwerte der Stimmungsänderung nach den einzelnen Stimulationsmodi (cTBS, iTBS, imTBS = Plazebo) mittels ANOVA mit Messwiederholungsdesign verglichen und auf etwaige signifikante Unterschiede untersucht. Die beiden Experimente (LDLPFC, 12 Probanden; mPFC, 12 Probanden) der TBS-Studie wurden getrennt betrachtet. Vor Durchführung der ANOVA wurde getestet, ob die Stichproben die notwendigen Voraussetzungen der ANOVA (Normalverteilung, Varianzhomogenität) erfüllen. Für die Bestimmung der Gruppenunterschiede (Stimmungsänderung nach cTBS, iTBS, imTBS) in Experiment 1 (LDLPFC) musste das Ergebnis der ANOVA durch den Korrektur-Faktor Greenhouse-Geisser angepasst werden, da aufgrund eines signifikanten Ergebnisses im Mauchly-Test ( $p = 0,034$ ) von nicht hinreichender Sphärizität ausgegangen werden musste. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der ANOVA für die Skala 9 (gehobene Stimmung) dargestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stimmungsänderung nach cTBS, iTBS oder Plazebo-Stimulation gefunden werden.

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Stimulationsmodi (iTBS, cTBS, Plazebo) in <b>EWL 9</b>										
	mPFC		LDLPFC		Unterschiede der Stimmungsänderung nach den unterschiedlichen Stimulationsmodi (ANOVA)					
Stimulationsmodus	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD						
cTBS	-2,42	4,231	0,17	2,758	mPFC			LDLPFC		
iTBS	-1,67	4,075	0,25	2,179	df	F	sig.	df	F	sig.
Plazebo	-1,25	4,535	0,33	2,146	2	0,75	0,48	1,34	0,04	0,90

**Tab.7:** Test auf signifikante Unterschiede / Effekte in der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung in Skala 9 der EWL-G nach den einzelnen Stimulationsmodi.



**Abb. 15:** Stimmungsänderung als Differenz des Punktwertes in EWL 9 (gehobene Stimmung) zwischen Baseline-Messung und Stimmungsmessung nach den einzelnen Stimulationen. Das Diagramm zeigt die Stimmungsänderung nach den Stimulationen als Mittelwert der 12 Probanden aus Experiment 1 (linker DLPFC) mit Standardfehler.



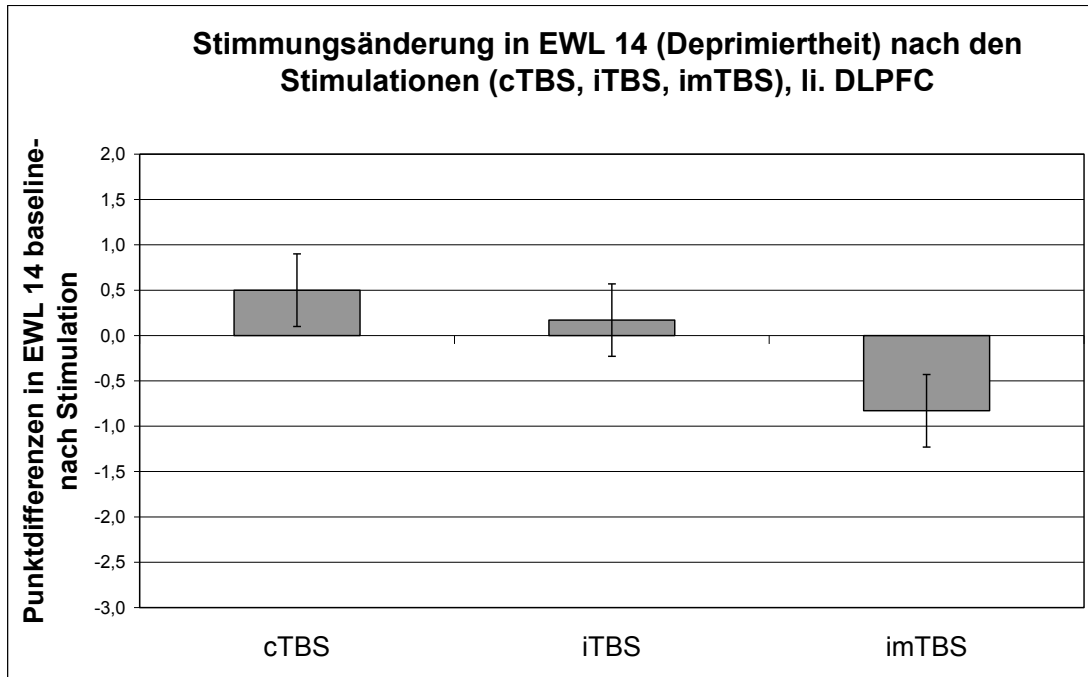
**Abb. 16:** Stimmungsänderung als Differenz des Punktwertes in EWL 9 (gehobene Stimmung) zwischen Baseline-Messung und Stimmungsmessung nach den einzelnen Stimulationen. Das Diagramm zeigt die Stimmungsänderung nach den Stimulationen als Mittelwert der 12 Probanden aus Experiment 2 (mPFC) mit Standardfehler.

Insgesamt ist also davon auszugehen, dass der Stimulationsmodus (cTBS, iTBS, imTBS) keinen direkten Einfluss auf die kurzfristige Stimmungsänderung hat, da es keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwertvergleichen der Stimmungsänderungen zwischen den einzelnen Stimulationsmodi gab.

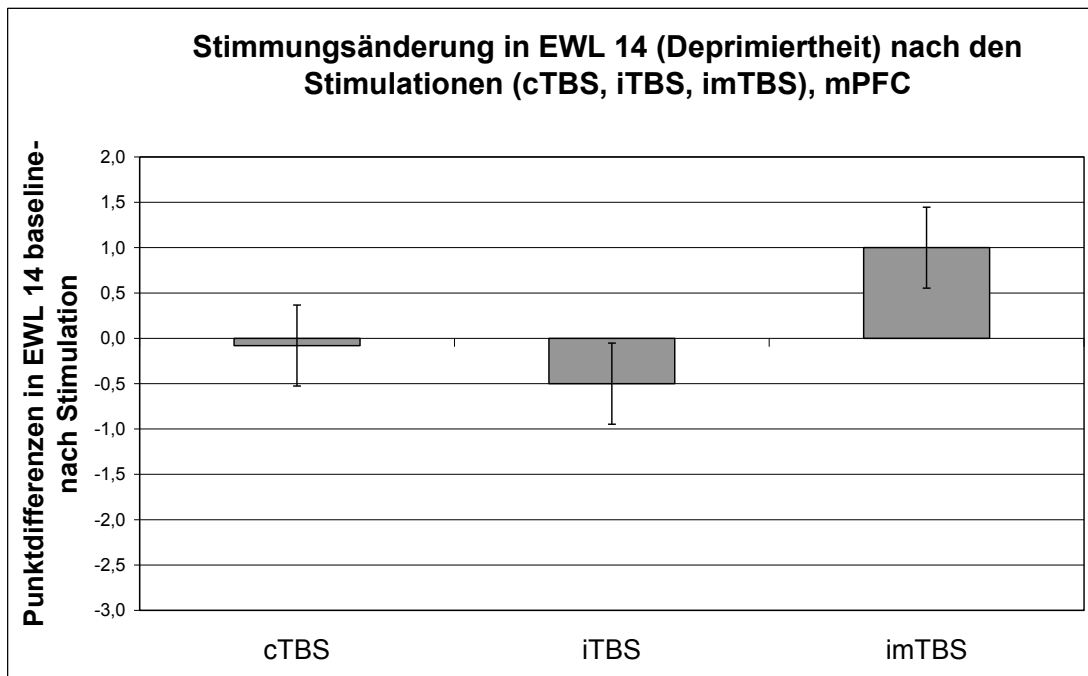
Im nächsten Schritt wurde analog zur ersten Berechnung der mögliche Einfluss des Stimulationsmodus auf die Stimmungsänderung, die durch die Skala 14 der EWL (Deprimiertheit) erfasst wird, untersucht. Hierzu wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Die Voraussetzungen zur Durchführung der ANOVA sind auch bei dieser Stichprobe gegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede nach den Stimulationsmodi festgestellt werden.

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Stimulationsmodi (iTBS, cTBS, Plazebo) in <b>EWL 14</b>										
	mPFC		LDLPFC		Unterschiede der Stimmungsänderung nach den Stimulationsmodi. Ergebnisse der (ANOVA)					
Stimulationsmodus	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD						
cTBS	-0,08	2,937	0,50	2,876	mPFC			LDLPFC		
iTBS	-0,50	3,289	0,17	4,569	df	F	sig.	df	F	sig.
Plazebo	1,00	6,208	-0,83	3,343	2	0,82	0,45	2	0,21	0,81

**Tab. 8:** Test auf signifikante Unterschiede / Effekte in der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung in Skala 14 der EWL-G nach den einzelnen Stimulationsmodi.



**Abb. 17:** Stimmungsänderung als Differenz des Punktwertes in EWL 14 (Deprimiertheit) zwischen Baseline-Messung und Stimmungsmessung nach den einzelnen Stimulationen. Das Diagramm zeigt die Stimmungsänderung nach den Stimulationen als Mittelwert der 12 Probanden aus Experiment 1 (linker DLPFC) mit Standardfehler.



**Abb. 18:** Stimmungsänderung als Differenz des Punktwertes in EWL 14 (Deprimiertheit) zwischen Baseline-Messung und Stimmungsmessung nach den einzelnen Stimulationen. Das Diagramm zeigt die Stimmungsänderung nach den Stimulationen als Mittelwert der 12 Probanden aus Experiment 2 (mPFC) mit Standardfehler.

Insgesamt konnten also weder in der Stimmung, die durch Skala 9 abgebildet wird, noch in Skala 14 Unterschiede der Stimmungsänderung nach den einzelnen Stimulationsmodi festgestellt werden. Ein Einfluss des Stimulationsmodus (cTBS, iTBS, imTBS) auf die Stimmung der Probanden kann in dieser Studie weder bei Stimulation des mPFC, noch bei Stimulation des linken DLPFC gefunden werden. Es findet sich auch kein Unterschied im Effekt auf die Stimmung zwischen Verum- und Plazebostimulation. Die Hypothese I hat sich somit auch in ihrem zweiten Teilpunkt („der Stimulationsmodus beeinflusst die Stimmung gesunder Probanden“) nicht bestätigt.

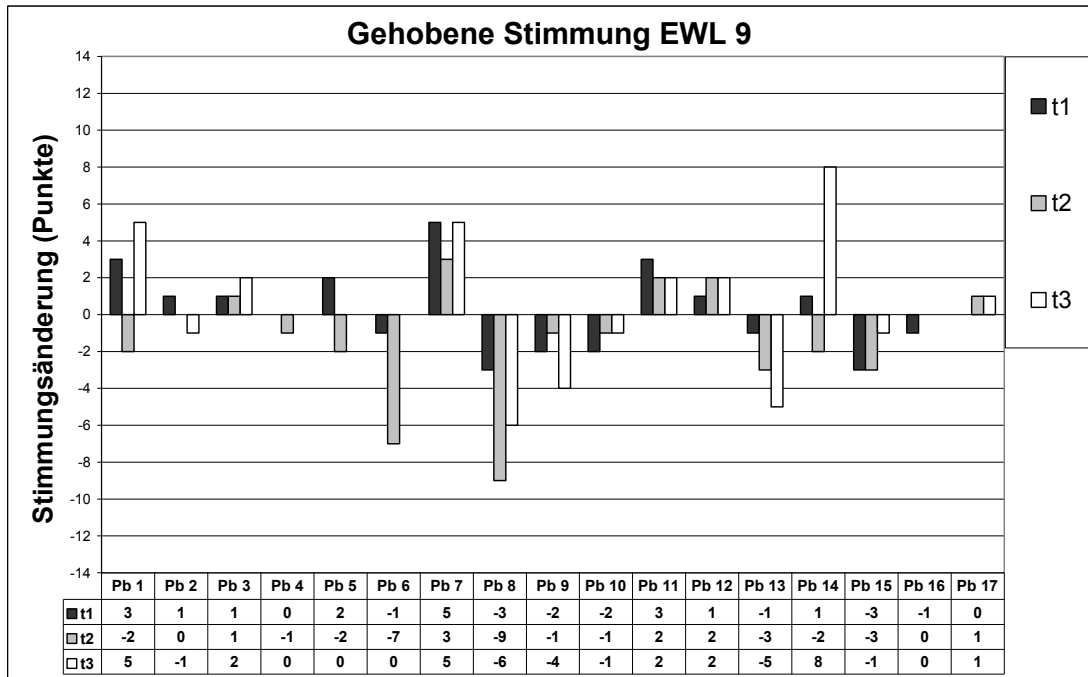
## **5.2 Untersuchung der Hypothese II**

In diesem Abschnitt wird der Einfluss des zeitlichen Faktors im Experiment auf das Ergebnis der Stimmungsmessung untersucht. Es wird angenommen, dass der Zeitpunkt der Stimmungsmessung (t1, t2, t3) das Ergebnis der Messung bestimmt. Die Hypothese II soll analog zur Hypothese I untersucht werden.

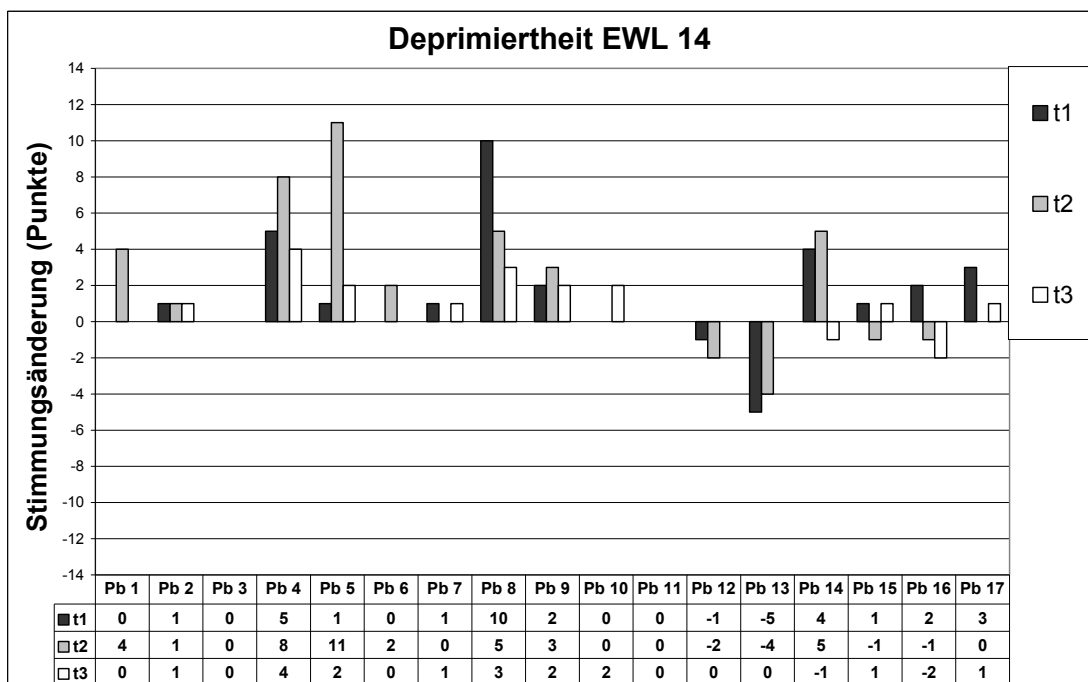
### **5.2.1 Auswertung der 1 Hz-Studie (A), Hypothese II**

#### **5.2.1.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe**

Dargestellt sind die Stimmungsverläufe der Probanden zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3. Die Verläufe zeigen jeweils die Stimmungsänderung nach den Stimulationen in zeitlicher Abfolge als Differenz zum Baseline-Wert. Die Art der vorangegangenen Stimulation wird in diesem Abschnitt nicht berücksichtigt, sondern die zeitliche Abfolge. Die Messzeitpunkte sind also: t1 = Stimmungsänderung bei der Messung nach der ersten Stimulation, t2 = Stimmungsänderung nach der zweiten Stimulation, t3 = Stimmungsänderung nach der dritten Stimulation.



**Abb. 19:** Individuelle Stimmungsverläufe für jeden Probanden getrennt dargestellt nach den Messzeitpunkten (t1, t2, t3). Keine Tendenzen.



**Abb. 20:** Individuelle Stimmungsverläufe für jeden Probanden getrennt dargestellt nach den Messzeitpunkten (t1, t2, t3). Keine Tendenzen.

Die individuellen Stimmungsverläufe, die in Abbildung 19 und 20 dargestellt sind, zeigen prima facie keine Tendenzen. Es gibt keine Trends in der Stimmungsänderung nach den jeweiligen Messzeitpunkten zwischen den Probanden. Die Beobachtung soll

im Folgenden mit der ANOVA objektiviert werden. Es werden keine Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten erwartet.

### 5.2.1.2 Einfluss des Messzeitpunktes auf das Ergebnis der Stimmungsmessung

Es wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Die Voraussetzungen für die Durchführung der ANOVA waren erfüllt. Alle zu testenden Stichproben wiesen im Kolmogorov-Smirnov-Test eine Normalverteilung auf und hinreichende Varianzhomogenität war gegeben.

Die Tabellen 9 und 10 zeigen die Ergebnisse der ANOVA:

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Messzeitpunkten (t1, t2, t3) in EWL 9 „gehobene Stimmung“						
Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Unterschiede der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten (ANOVA)			
t1	0,235	2,223	F	df	sig.	Teststärke
t2	-1,294	3,098	3,738	2	<b>0,035*</b>	0,642
t3	0,412	3,572				

**Tab. 9:** Ergebnisse der ANOVA. Die Gruppen unterscheiden sich mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,035$

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Messzeitpunkten (t1, t2, t3) in EWL 14 „Deprimiertheit“						
Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Unterschiede der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten (ANOVA)			
t1	1,412	3,104	F	df	sig.	Teststärke
t2	1,824	3,795	0,877	2	0,426	0,187
t3	0,824	1,468				

**Tab. 10:** Ergebnisse der ANOVA. Die Mittelwerte der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten unterscheiden sich nicht.

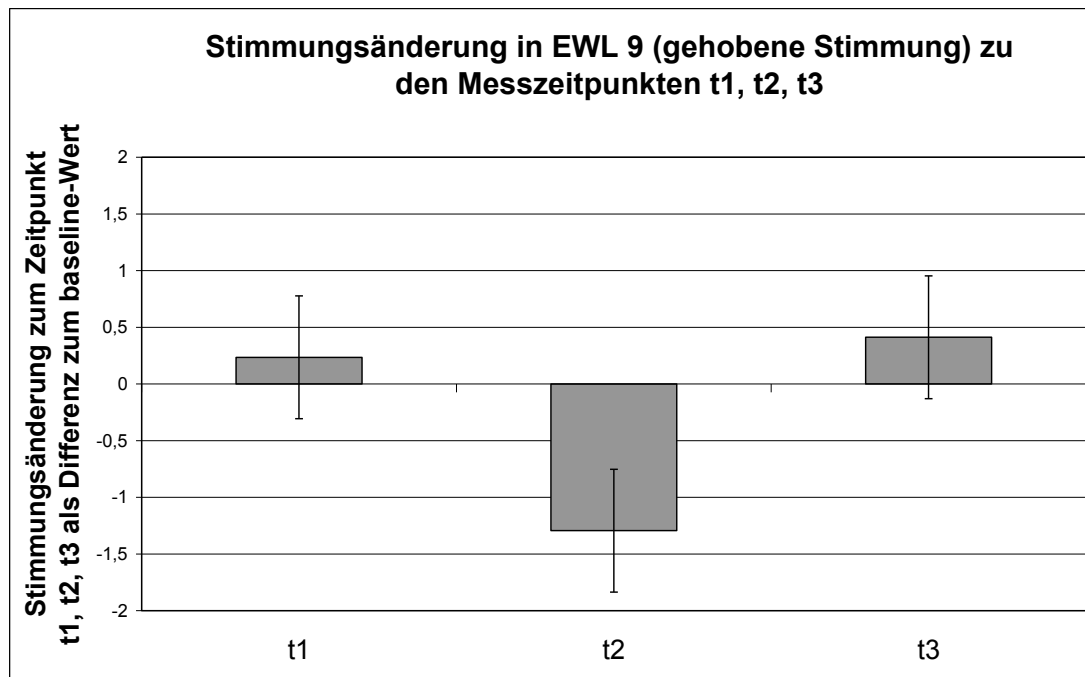
Die Ergebnisse der ANOVA zeigen einen signifikanten Unterschied in der Stimmungsänderung, die in EWL 9 abgebildet wird, zu den einzelnen Messzeitpunkten. In Skala 14 können keine Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten festgestellt werden.

Um herauszufinden zu welchen Messzeitpunkten sich in Art und Ausmaß der Stimmungsänderung tatsächlich unterscheiden, wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 11.

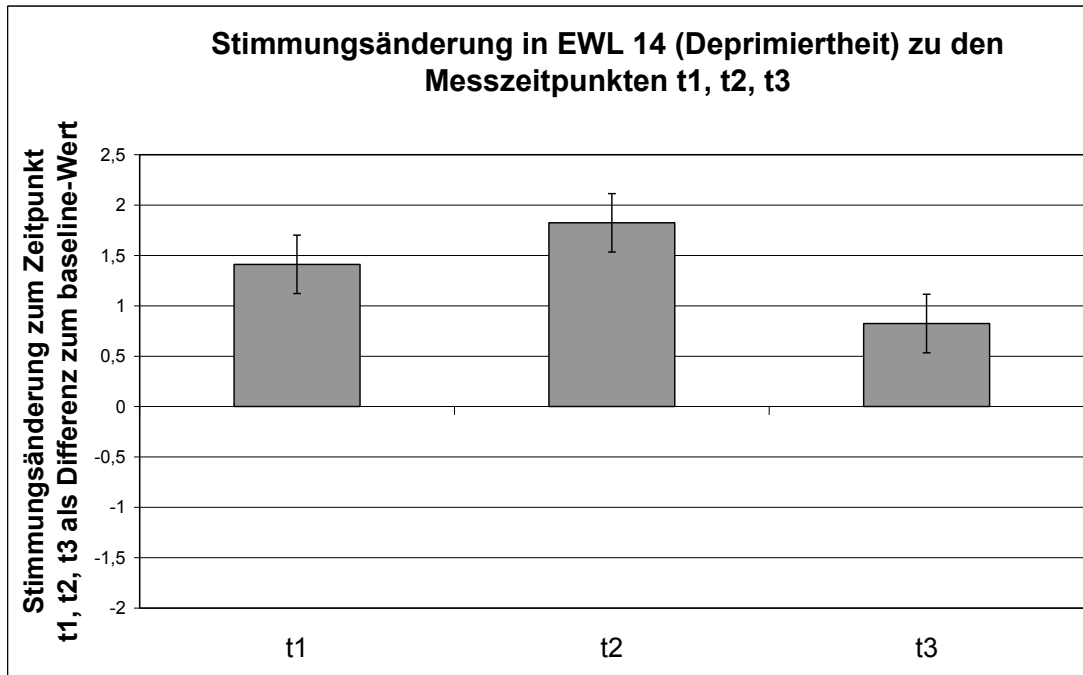
<b>t-Test: paarweise Mittelwertvergleiche der Stimmungsänderungen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten t1-t3</b>						
<b>EWL9</b>	<b>t1 - t2</b>		<b>t1 - t3</b>		<b>t2 - t3</b>	
Stimmungsänderung nach t1-t3	df	sig.	df	sig.	df	sig.
	16	<b>0,022*</b>	16	0,775	16	0,055

**Tab. 11:** Ergebnisse des t-Tests für gepaarte Stichproben.

Der t-Test für gepaarte Stichproben ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen der Stimmungsänderung nach der ersten und der nach der zweiten Stimulation und einen marginal signifikanten Unterschied zwischen der Stimmungsmessung zu den Zeitpunkten t2 und t3. Es wurden drei Tests durchgeführt, das Signifikanzniveau müsste also nach Bonferroni auf  $\alpha' = \alpha/3$  korrigiert werden. Es ergibt sich ein Signifikanzniveau von  $\alpha' = 0,05/3 = 0,0167$ . Nach Bonferroni-Korrektur ist das Ergebnis mit  $p = 0,022$  also nicht mehr signifikant.



**Abb. 21:** Mittelwerte der Stimmungsänderungen in EWL 9 als Differenz zum Baseline-Wert zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 (jeweils nach den Stimulationen) mit Standardfehler.



**Abb. 22:** Mittelwerte der Stimmungsänderungen in EWL 9 als Differenz zum Baseline-Wert zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 (jeweils nach den Stimulationen) mit Standardfehler.

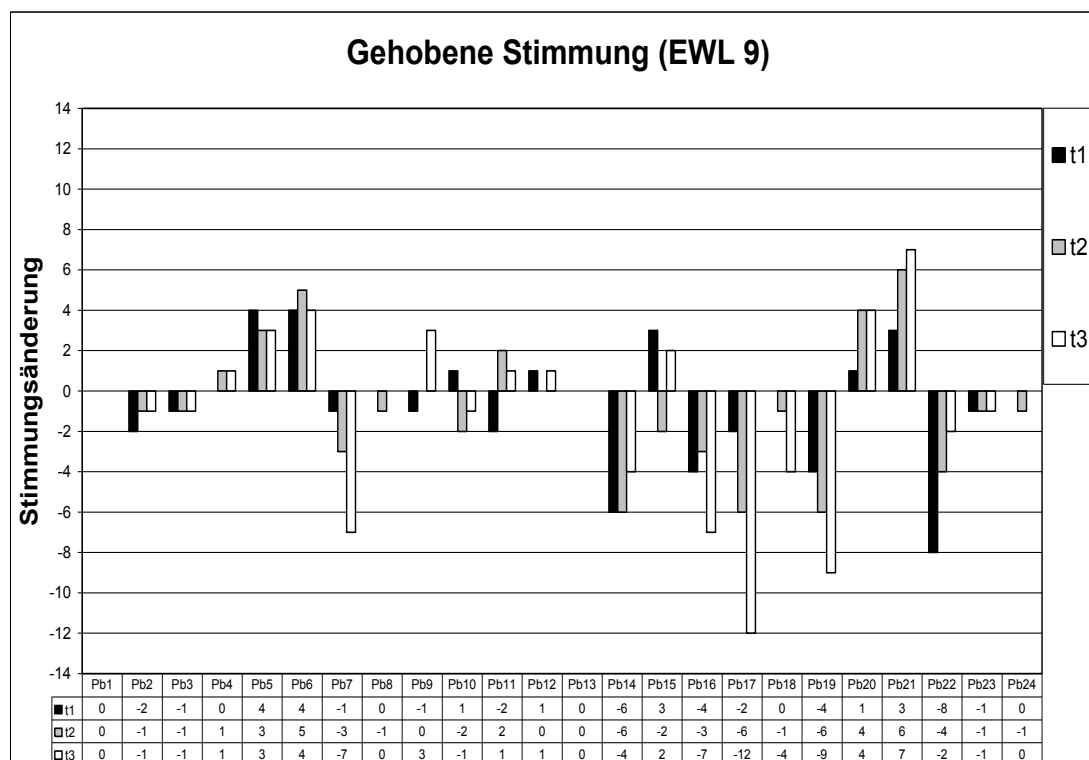
Die Diagramme zeigen vor allem in der Stimmungsänderung, die in EWL 9 abgebildet wird, einen deutlichen Unterschied zwischen der Messung zum Zeitpunkt t1 und zum Zeitpunkt t2. Es zeigt sich, dass die Probanden, ganz unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation, nach der zweiten Stimulation eine Stimmungsverschlechterung im Sinne einer Abnahme der Punktzahl in Skala 9 (gehobene Stimmung). Auch zwischen t2 und t3 kann visuell ein Unterschied ausgemacht werden. Es kommt wieder zu einer Zunahme der Punktzahl und somit zu einer Stimmungsverbesserung. Die Mittelwerte der Stimmungsänderung nach t2 und t3 unterscheiden sich jedoch nur marginal signifikant ( $p = 0,055$ ). In Skala 14 (Deprimiertheit) können zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten ausgemacht werden, trotzdem sind Tendenzen zu beobachten, die der Richtung des Befundes in EWL 9 entsprechen. Nach der zweiten Stimulation (Zeitpunkt t2) kommt es ebenfalls zu einer Stimmungsverschlechterung (Zunahme der Punktzahl in der Deprimiertheitsskala) und nach der dritten Stimulation (t3) wieder zu einer Stimmungsverbesserung. Insgesamt kann mit der Untersuchung der 1 Hz Studie die Hypothese II teilweise verifiziert werden, so scheint es also gewisse zeitliche Effekte zu geben, die das Ergebnis der Stimmungsmessung dahingehend beeinflussen, dass nach der zweiten Stimulation grundsätzlich eine Stimmungsverschlechterung im Vergleich zur Stimmung nach der ersten Stimulation und nach der dritten Stimulation dann wieder eine Stimmungsverbesserung im

Vergleich zur vorangegangenen Stimmungsmessung (t2) eintritt. Trotzdem handelt es sich größtenteils um Tendenzen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen konnte unter 6 getesteten Gruppen (2 Skalen mit je 3 Messzeitpunkten) nur einmal gezeigt werden.

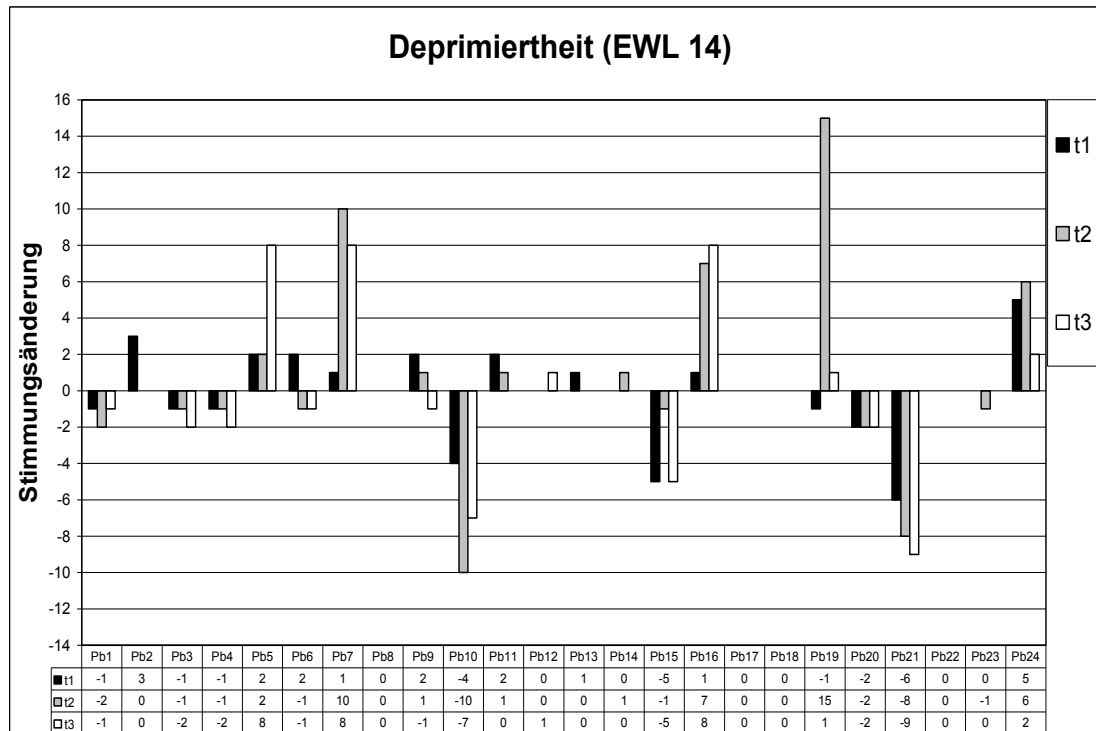
## 5.2.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese II

### 5.2.2.1 Beurteilung der individuellen Stimmungsverläufe

Um mögliche Tendenzen auszumachen, sind auch für die Untersuchung der TBS-Studie zunächst die Stimmungsverläufe der einzelnen Probanden zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 in den Skalen 9 und 14 dargestellt. Da kein TMS-spezifischer Effekt gezeigt werden konnte und auch zwischen den Probandengruppen hinsichtlich des Stimulationsortes keine Unterschiede im Sinne eines Effektes des Stimulationsortes auf die Art und das Ausmaß der Stimmungsänderung herausgestellt worden waren, wurden die beiden Probandengruppen für die Untersuchung des zeitlichen Effektes zusammen beurteilt. Zudem sollte ja auch nur der zeitliche Effekt untersucht werden, der unabhängig von Stimulationsort und Stimulationsmodus beurteilt wurde und so für beide Gruppen zusammen ausgewertet wird.



**Abb. 23:** Stimmungsverläufe der Probanden zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3. Die Abfolge der Probanden wurde entsprechend der Zugehörigkeit zu Experiment 1 (LDLPFC) oder Experiment 2 (mPFC) sortiert. Proband 1-12 wurde am LDLPFC stimuliert, Proband 13-24 am mPFC. Keine Tendenzen erkennbar.



**Abb. 24:** Stimmungsverläufe der Probanden zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3. Die Abfolge der Probanden wurde entsprechend der Zugehörigkeit zu Experiment 1 (LDLPFC) oder Experiment 2 (mPFC) sortiert. Die Probanden 1-12 wurden am LDLPFC stimuliert, die Probanden 13-24 am mPFC. Keine Tendenzen erkennbar.

In der visuellen Beurteilung der Stimmungsverlaufsdigramme fallen keine Tendenzen auf. Eine Testung mittels ANOVA soll die Beurteilung objektivieren.

### 5.2.2.2 Einfluss des Messzeitpunktes auf das Ergebnis der Stimmungsmessung

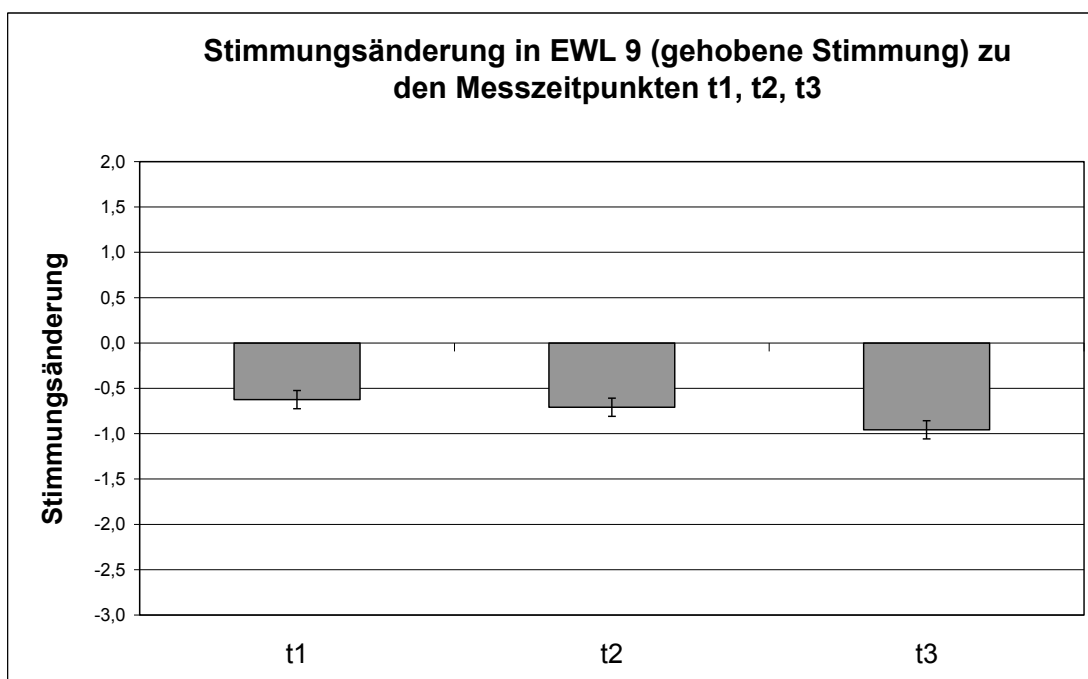
Die Voraussetzung der Normalverteilung war für alle getesteten Stichproben erfüllt, aufgrund eines signifikanten Mauchly-Test musste das Ergebnis der ANOVA für die Mittelwertvergleiche der Stimmungsänderung in Skala 9 mit Greenhouse-Geisser korrigiert werden.

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Messzeitpunkten (t1, t2, t3) in EWL 9 „gehobene Stimmung“						
Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Unterschiede der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten (ANOVA)			
t1	-0,625	2,886	F	df	sig.	Teststärke
t2	-0,708	3,196	0,190	1,455	0,757	0,074
t3	-0,958	4,408				

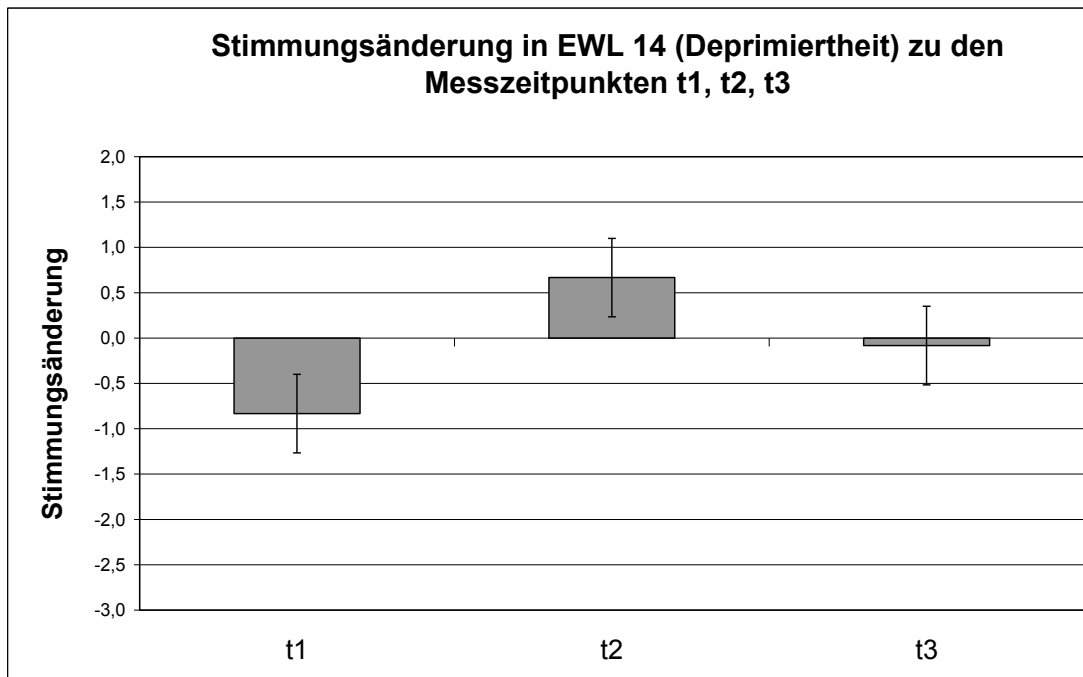
**Tab. 12:** Ergebnisse der ANOVA. Die Mittelwerte der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten unterscheiden sich nicht.

Vergleich der Stimmungsänderung nach den Messzeitpunkten (t1, t2, t3) in EWL 14 „Deprimiertheit“						
Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Unterschiede der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten (ANOVA)			
t1	-0,833	2,448	F	df	sig.	Teststärke
t2	0,667	5,036	0,677	2	0,513	0,157
t3	-0,083	3,999				

**Tab. 13:** Ergebnisse der ANOVA. Die Mittelwerte der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten unterscheiden sich nicht.



**Abb. 25:** Mittelwerte der Stimmungsänderungen aller 24 Probanden als Differenz zum Baseline-Wert zu den einzelnen Messzeitpunkten t1, t2, t3. (t1, 2, 3 = Zeitpunkt der Messung nach der 1., 2., 3. Stimulation) mit Standardfehler.



**Abb. 26:** Mittelwerte der Stimmungsänderungen aller 24 Probanden als Differenz zum Baseline-Wert zu den einzelnen Messzeitpunkten t1, t2, t3. (t1, 2, 3 = Zeitpunkt der Messung nach der 1., 2., 3. Stimulation) mit Standardfehler.

Die Ergebnisse der ANOVA zeigen keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten. Es ergibt sich in beim Mittelwertvergleich der Stimmungsänderung in Skala 14 (Abb. 26) die gleiche Tendenz wie bei der 1 Hz Studie. Es kann also eine Stimmungsverschlechterung nach der zweiten Stimulation im Vergleich zur Messung nach der ersten Stimulation (t1) festgestellt werden. Nach der dritten Stimulation (t3) zeigt sich dann wieder eine Stimmungsverbesserung im Vergleich zur t2-Messung.

### 5.3 Untersuchung der Hypothese IIIa

Zur Untersuchung der Hypothese IIIa („Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird in ihrer Art und in ihrem Ausmaß entscheidend durch die Persönlichkeit des jeweiligen Probanden beeinflusst“) wurden die Persönlichkeitstests der Probanden ausgewertet und mögliche Korrelationen zwischen den Werten in den Persönlichkeitsskalen und der Stimmungsänderung nach TMS berechnet. Als Persönlichkeitstests wurden für beide Studien jeweils das NEO-FFI als generelles Screening-Instrument und die SSS-V als spezielles Instrument zur Untersuchung des Persönlichkeitsmerkmals Sensation Seeking verwendet. Die Korrelationen wurden zunächst alle nach Pearson berechnet. Vereinzelt wurde, um einen Vergleich zu erlauben, der Spearman-Korrelationskoeffizient ebenfalls angegeben.

### 5.3.1 Auswertung der 1 Hz-Studie (A), Hypothese IIIa

#### 5.3.1.1 NEO-FFI

Zur Untersuchung der Hypothese III wurden zunächst mögliche Zusammenhänge zwischen den Ausprägungen der Persönlichkeitsfaktoren, die mit dem NEO-FFI erhoben wurden, und den Stimmungsänderungen nach TMS, getestet.

Die Punktzahlen der fünf Subskalen des NEO-FFI wurden jeweils mit der Stimmungsänderung nach TMS auf mögliche Korrelationen untersucht.

Insgesamt wurden fünf Persönlichkeitsmerkmale auf Korrelationen mit Stimmungsänderungen in zwei Skalen des EWL (9, 14) nach jeweils drei TMS-Bedingungen getestet. Es wurden also 30 Testungen auf mögliche Korrelationen durchgeführt. Dabei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Ausprägungen der Persönlichkeitseigenschaften im NEO-FFI und der Stimmungsänderung nach 1 Hz TMS.

#### 5.3.1.2 Sensation Seeking Scale

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Gesamtwert im SSS-V und der Stimmungsänderung nach den Stimulationen bestimmt. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 14 dargestellt.

<b>Pearson-Korrelation zwischen dem Gesamtwert im SSS-V und der Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) und EWL 14 („Niedergestimmtheit“) nach TMS</b>		
N = 17	SSS-V Gesamtwert	
Stimmungsänderung in EWL 9	Korr.	p
nach LDLPFC TMS	<b>-0,580*</b>	<b>0,015</b>
nach mPFC TMS	<b>-0,683**</b>	<b>0,003°</b>
nach Plazebo TMS	<b>-0,523*</b>	<b>0,031</b>
Stimmungsänderung in EWL 14	Korr.	p
nach LDLPFC TMS	0,078	0,767
nach mPFC TMS	0,044	0,867
nach Plazebo TMS	0,311	0,225

**Tab. 14:** Korrelation zwischen Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) bzw. EWL 14 („Deprimiertheit“) und dem Gesamtwert im SSS-V nach Pearson. \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ . Nach Bonferroni muss das Signifikanzniveau auf  $\alpha' = 0,05/6 = 0,008$  korrigiert werden. °signifikant nach Bonferroni-Korrektur.

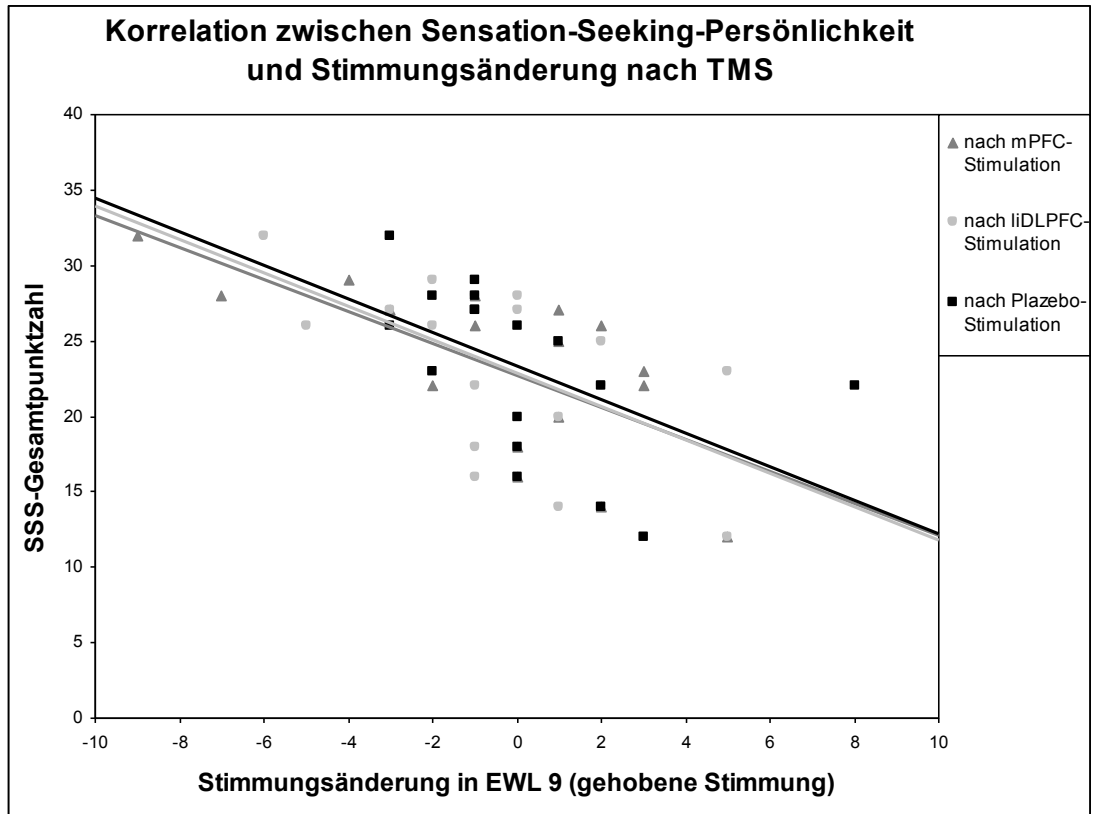
Es ergeben sich signifikante Korrelationen zwischen der Gesamtpunktzahl in der SSS-V und der Stimmungsänderung, die in Skala 9 gemessen wurde, nach allen Stimulationen (LDLPFC, mPFC, auditorischer Kortex = Plazebo-Bedingung). Probanden, bei denen die Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ stärker

ausgeprägt ist (höhere Punktzahl in der SSS-V), erleben eine deutliche Stimmungsverschlechterung (Abnahme der Punktzahl in EWL 9 „gehobene Stimmung“) nach allen Stimulationen. Der Zusammenhang zwischen SSS-V und Stimmungsänderung nach Stimulation des mPFC ist auch nach Bonferroni-Korrektur noch signifikant. Bei der Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman können noch höhere Signifikanzniveaus erreicht werden, es muss also davon ausgegangen werden, dass in der Stichprobe, vor allem bei der Stimmungsänderung nach Plazebo-Stimulation, einige Ausreißer vorhanden sind, die in der Korrelationsanalyse nach Spearman weniger stark ins Gewicht fallen als bei der linearen Pearson-Korrelation. Somit wird ein noch deutlicheres Ergebnis erzielt.

<b>Spearman-Korrelation zwischen dem Gesamtwert im SSS-V und der Stimmungsänderung in EWL-9 („gehobene Stimmung“) und EWL-14 („Niedergestimmtheit“) nach TMS</b>		
N = 17	SSS-V Gesamtwert	
Stimmungsänderung in EWL 9	Korr.	p
nach LDLPFC TMS	<b>-0,565*</b>	<b>0,018</b>
nach mPFC TMS	<b>-0,683**</b>	<b>0,003°</b>
nach Plazebo TMS	<b>-0,731**</b>	<b>0,001°</b>
Stimmungsänderung in EWL 14	Korr.	p
nach LDLPFC TMS	ns	n.s.
nach mPFC TMS	ns	n.s.
nach Plazebo TMS	ns	n.s.

**Tab. 15:** Korrelation zwischen Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) bzw. EWL 14 („Deprimiertheit“) und dem Gesamtwert im SSS-V nach Spearman. \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ . Nach Bonferroni muss das Signifikanzniveau auf  $\alpha' = 0,05/6 = 0,008$  korrigiert werden. °signifikant nach Bonferroni-Korrektur. n.s. = nicht signifikant.

Bei der in Skala 14 abgebildeten Stimmungsänderung und der Sensation Seeking Persönlichkeit konnten mit beiden Berechnungen keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Der Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals des Sensation Seekings und der Stimmungsänderung in EWL 9 nach TMS ist in Abbildung 27 dargestellt.



**Abb. 27:** Korrelationsdiagramm für den Zusammenhang zwischen der Gesamtpunktzahl im SSS-V und der Stimmungsänderung in EWL 9 nach den Stimulationen mit Trendlinie.

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ und der Stimmungsänderung nach TMS. Unabhängig von der Lokalisation der Stimulation zeigt sich der Effekt auch bei der Plazebo-Bedingung.

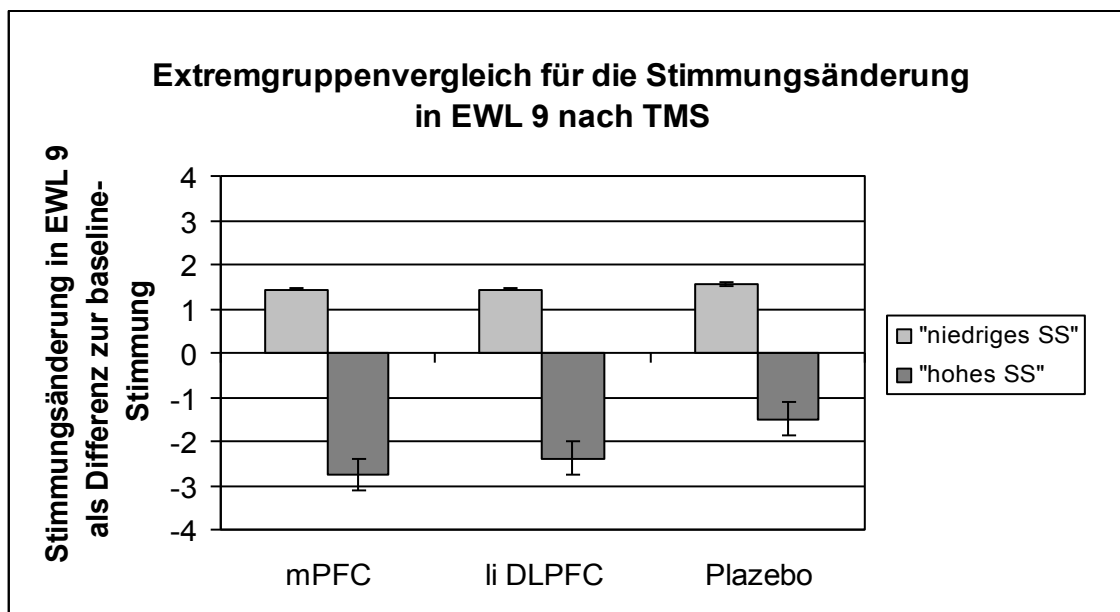
Für den Extremgruppenvergleich wurde die Stichprobe durch Mediansplit aufgeteilt. Der Median der Punktwerte in der SSS-V war in dieser Stichprobe bei 25, so wurden zwei Gruppen gebildet, 9 Probanden befanden sich in der Gruppe „niedriges SS“ mit Werten in der SSS-V von  $\leq 25$ , die restlichen 8 Probanden wurden der Gruppe „hohes SS“ zugeteilt (SSS-V  $> 25$ ). Tabelle 16 (EWL 9) und 17 (EWL 14) zeigen die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche zwischen den beiden Gruppen für die Stimmungsänderung nach 1Hz TMS am LDLPFC, mPFC und nach der Plazebo-Bedingung.

Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach TMS in EWL 9						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
Lokalisation	Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	df	sig.
mPFC	-2,75	3,81	1,44	2,07	15	<b>0,012*</b>
LDLPFC	-2,38	2,20	1,44	2,35	15	<b>0,004**</b>
Plazebo	-1,50	1,07	1,56	2,83	15	<b>0,012*</b>

**Tab. 16:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) nach den TMS-Bedingungen für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ .

Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach TMS in EWL 14						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
Lokalisation	Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	df	sig.
mPFC	0,63	2,86	1,11	2,03	15	0,690
LDLPFC	2,25	3,77	1,11	3,06	15	0,502
Plazebo	1,63	3,96	0,78	2,59	15	0,605

**Tab. 17:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 14 („Deprimiertheit“) nach den TMS-Bedingungen für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



**Abb. 28:** Darstellung der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 nach den TMS-Bedingungen (TMS über dem mPFC und LDLPFC, Plazebo-Bedingung) für die beiden Extremgruppen („hohes SS“ und „niedriges SS“) mit Standardfehler.

Bei den Extremgruppenvergleichen zeigen sich signifikante und hochsignifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Stimmungsänderung in EWL 9 nach allen Stimulationsbedingungen. Während für die Stimmungsänderung in EWL 14 keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, ergab die Auswertung der Skala 9 („gehobene Stimmung“) eine Stimmungsverbesserung (Zunahme der Punkte in EWL 9 im Vergleich zum Baseline-Wert) nach allen Stimulationen in der Gruppe „niedriges SS“ und eine Stimmungsverschlechterung (Abnahme in EWL 9) nach allen Stimulationen in der Gruppe „hohes SS“. Die Unterschiede waren für alle Bedingungen signifikant. Der Unterschied der Stimmungsänderung nach Stimulation über dem LDLPFC zwischen den Gruppen war sogar mit  $p=0,004$  hochsignifikant.

Die Ergebnisse aus dem Extremgruppenvergleich decken sich mit den Ergebnissen der Korrelationsanalysen, nach denen hohe Werte in der SSS-V mit einer Stimmungsverschlechterung in EWL 9 nach allen Stimulationen korrelierten.

Auf die grafische Darstellung des Extremgruppenvergleichs bezüglich der Stimmungsänderung, die in EWL 14 („Deprimiertheit“) abgebildet wird, wurde verzichtet, da kein Unterschied signifikant war.

### 5.3.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese IIIa

#### 5.3.2.1 NEO-FFI

Die Skalen des NEO-FFI wurden bei der TBS-Studie analog zur 1 Hz-Studie ausgewertet.

Korrelationen zwischen NEO-FFI und Stimmungsänderung in EWL 9 (gehobene Stimmung) und EWL 14 (Niedergestimmtheit) nach TMS											
Korrelation		Neurotizismus		Extraversion		Offenheit		Verträglichkeit		Gewissenhaftigkeit	
Stimmungsänderung in EWL 9		Korr.	p	Korr.	p	Korr.	p	Korr.	p	Korr.	p
nach cTBS	LDLPFC										
	mPFC										
nach iTBS	LDLPFC	<b>0,655</b>	<b>0,021</b>	<b>-0,784</b>	<b>0,003</b>						
	mPFC										
nach imTBS	LDLPFC	<b>0,711</b>	<b>0,010</b>	<b>-0,580</b>	<b>0,048</b>						
	mPFC										
Stimmungsänderung in EWL 14											
nach cTBS	LDLPFC										
	mPFC							<b>-0,657</b>	<b>0,020</b>		
nach iTBS	LDLPFC										
	mPFC									<b>0,707</b>	<b>0,010</b>

nach imTBS	LDLPFC			-0,702	0,011			-0,599	0,039		
	mPFC									0,680	0,015

**Tab. 18:** Korrelation zwischen Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) bzw. EWL 14 („Deprimiertheit“) und den einzelnen Skalen des NEO-FFI für die beiden Probandengruppen getrennt. Korrelation nach Pearson. Leere Felder sind nicht signifikant. Keine der Korrelationen erreicht das nach Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau von  $\alpha^* = 0,05/30 = 0,00167$ .

Für jede Stichprobe (mPFC, LDLPFC) wurden 30 Tests auf signifikante Korrelationen durchgeführt. Keine der gefundenen Korrelationen auf dem nach Bonferroni korrigierten Niveau signifikant. Insgesamt zeigt sich ein eher ungeordnetes Muster. Es konnten jedoch Tendenzen ausgemacht werden: Hohe Werte in der Neurotizismus-Skala des NEO-FFI korrelieren mit einer Stimmungsverbesserung (EWL 9) nach iTBS und imTBS über dem LDLPFC. Hohe Werte im Persönlichkeitsmerkmal „Extraversion“ korrelieren mit einer Stimmungsverschlechterung (EWL 9) nach iTBS und imTBS über dem LDLPFC, die Punktzahl der Extraversionsskala korreliert aber auch mit einer Stimmungsverbesserung (EWL 14) nach imTBS über dem LDLPFC. Die Punktzahl in der Skala „Verträglichkeit“ korreliert ebenfalls mit einer Stimmungsverbesserung (EWL 14) nach imTBS über dem LDLPFC.

Bei Stimulation des mPFC konnten folgende Korrelationen gefunden werden: Hohe Werte in der Skala „Gewissenhaftigkeit“ korrelieren mit einer Stimmungsverschlechterung (EWL 14) nach iTBS und imTBS über dem mPFC. Hohe Werte in der Skala „Verträglichkeit“ waren mit einer Stimmungsverbesserung (EWL 14) nach cTBS über dem mPFC assoziiert.

Mit drei signifikanten Korrelationen taucht die Skala „Extraversion“ am häufigsten auf. Es kann jedoch aufgrund widersprüchlicher Korrelationen (hohe Werte in Extraversion korrelieren mit Stimmungsverschlechterung in EWL 9 und Stimmungsverbesserung in EWL 14) kein eindeutiger Trend ausgemacht werden. Insgesamt müssen die Ergebnisse aber aufgrund der multiplen Testung und des inkonsistenten Musters kritisch betrachtet werden.

### 5.3.2.2 Sensation Seeking Scale

Die Analysen der Persönlichkeitsskalen wurden bei der TBS-Studie analog zur 1 Hz-Studie durchgeführt. Zunächst wurden also die Werte des SSS-V und die Stimmungsänderungen nach den einzelnen Stimulationen im Vergleich zum Baseline-Wert auf mögliche Zusammenhänge untersucht. Erwartet wurde nach den positiven Ergebnissen aus den Untersuchungen der 1 Hz-Studie, dass auch in dieser Studie ein Zusammenhang gezeigt werden kann, wobei auch der beobachtete Effekt aus der Untersuchung der Hypothese I (cTBS über dem LDLPFC führt zu einer marginal

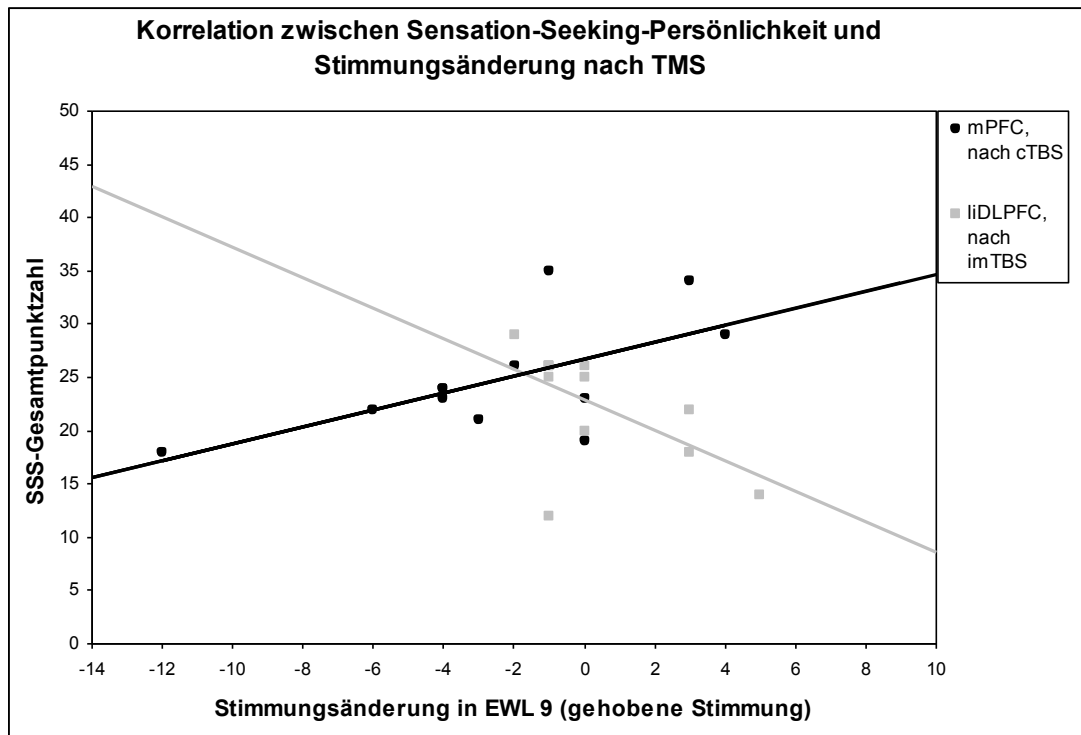
signifikanten Stimmungsverbesserung, cTBS über dem mPFC führt im Vergleich dazu zu einer Stimmungsverschlechterung) bedacht wurde. Aufgrund dieses Befundes wurden die beiden Experimente (Stimulation am LDLPFC und Stimulation am mPFC) für die Persönlichkeitsskalen getrennt ausgewertet. Es wurden bezüglich des Zusammenhangs zwischen SSS-Persönlichkeit und Stimmungsänderung dementsprechend einander entgegengesetzte Korrelationen erwartet.

<b>Pearson-Korrelation zwischen dem Gesamtwert im SSS-V und der Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) und EWL 14 („Niedergestimmtheit“) nach TBS</b>				
Korrelation	SSS-V Gesamtwert			
	mPFC		LDLPFC	
Stimmungsänderung in EWL 9	Korr.	p	Korr.	p
nach cTBS	<b>0,624*</b>	<b>0,030</b>	-0,296	0,351
nach iTBS	0,563	0,057	-0,463	0,129
nach imTBS	0,535	0,073	<b>-0,577*</b>	<b>0,049</b>
Stimmungsänderung in EWL 14	Korr.	p	Korr.	p
nach cTBS	<b>-0,588*</b>	<b>0,044</b>	0,187	0,561
nach iTBS	<b>-0,648*</b>	<b>0,023</b>	0,012	0,971
Nach imTBS	-0,504	0,095	-0,130	0,686

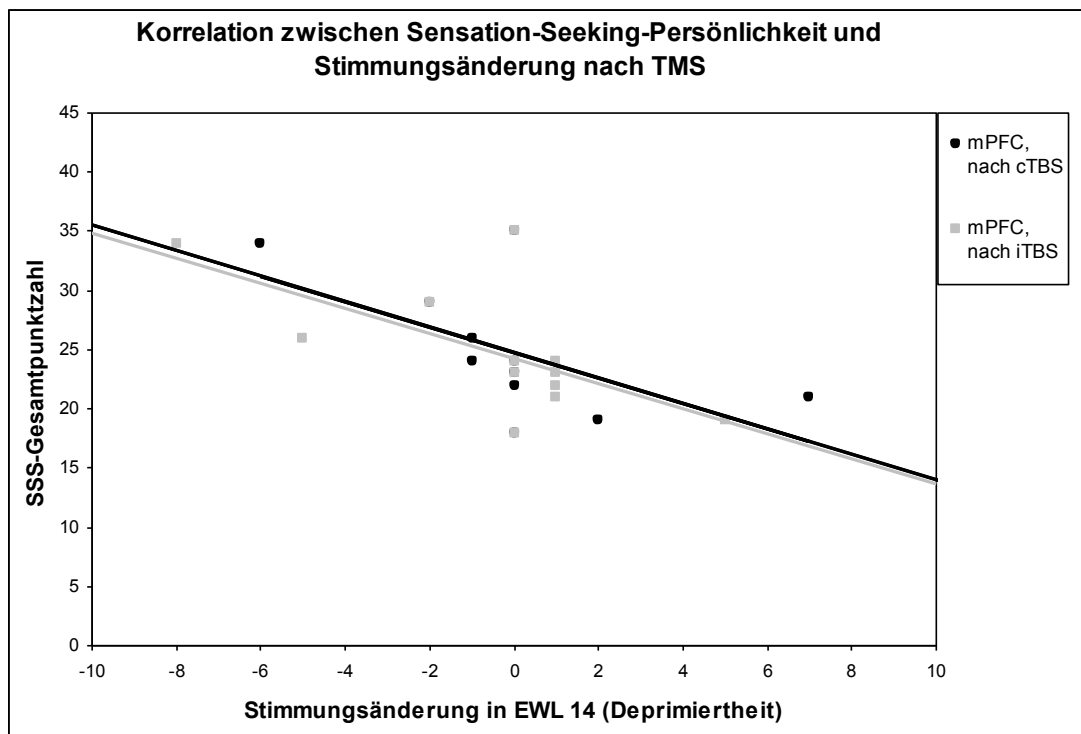
**Tab. 19:** Korrelation zwischen Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) bzw. EWL 14 („Deprimiertheit“) und dem Gesamtwert im SSS-V nach Pearson. \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ . Nach Bonferroni muss das Signifikanzniveau auf  $\alpha' = 0,05/3 = 0,0167$  korrigiert werden. °signifikant nach Bonferroni-Korrektur.

Es zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen dem Gesamtwert in der SSS-V und einer Stimmungsverschlechterung in Skala 9 nach imTBS über dem LDLPFC. Nach mPFC-Stimulation wird ein gegensinniger Effekt beobachtet: Die Gesamtpunktzahl des SSS-V korreliert mit einer Stimmungsverbesserung in EWL 9 nach cTBS und in EWL 14 nach cTBS und iTBS. Für diesen Effekt werden keine signifikanten Korrelationen nach Plazebo-Stimulation gefunden, wobei die Tendenz der Stimmungsänderung nach imTBS über dem mPFC in beiden Skalen in die gleiche Richtung geht. Insgesamt verhalten sich die Zusammenhänge zwischen dem Gesamtwert in der SSS-V und der Stimmungsänderung nach den Stimulationen in Abhängigkeit vom Stimulationsort, wie erwartet, gegenläufig.

Die Abbildungen 29 und 30 zeigen die Verläufe der signifikanten Korrelationen.



**Abb. 29:** Korrelationsdiagramm für die signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gesamtpunktzahl im SSS-V und der Stimmungsänderung in EWL 9 nach den Stimulationen mit Trendlinie. Dargestellt sind die Korrelationen der Punktzahl im SSS-V und der Stimmungsänderung nach cTBS über dem mPFC bzw. nach imTBS über dem LDLPFC.



**Abb. 30:** Korrelationsdiagramm für die signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gesamtpunktzahl im SSS-V und der Stimmungsänderung in EWL 14 nach den Stimulationen mit Trendlinie. Dargestellt sind die Korrelationen der Punktzahl im SSS-V und der Stimmungsänderung nach cTBS bzw. iTBS über dem mPFC.

Für die Extremgruppenvergleiche wurde die Stichprobe hinsichtlich der Ausprägung der Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ mittels Mediansplit geteilt. Für die Auswertung dieser Studie vor dem Hintergrund der Untersuchung der Hypothese IIIa wurden die beiden Experimentgruppen (Experiment 1: nur am LDLPFC stimuliert, 12 Probanden; Experiment 2: nur am mPFC stimuliert, 12 Probanden) getrennt von einander betrachtet. In der Stichprobe aus Experiment 1 (LDLPFC) war der Median der Punktwerte in der SSS-V bei 25. Demnach wurden 7 Probanden aus Experiment 1 der Gruppe „niedriges SS“ mit Punktwerten in der SSS-V  $\leq 25$  und 5 Probanden der Gruppe „hohes SS“ mit Punktwerten  $>25$  zugeteilt. Die Ergebnisse für EWL 9 sind in Tabelle 20 dargestellt. Für den Gruppenvergleich der Stimmungsänderung in EWL 9 nach imTBS ergab sich ein signifikanter Levene-Test, so dass nicht hinreichende Varianzhomogenität angenommen werden musste und die Freiheitsgrade korrigiert wurden. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche bezüglich der Stimmungsänderung in EWL 14 sind nicht dargestellt, da es weder signifikante Unterschiede, noch im Bereich der deskriptiven Statistik Tendenzen gab.

In der Stichprobe des Experiment 2 (Stimulation am mPFC) befand sich der Median bei 23, so dass demnach 6 Probanden mit Punktwerten in der SSS-V  $\leq 23$  der Gruppe „niedriges SS“ und 6 weitere Probanden mit SSS-V  $>23$  der Gruppe „hohes SS“ zugeteilt wurden. Es ergab sich nur für die Stimmungsänderung in EWL 14 ein signifikanter Gruppenunterschied. Auch Tendenzen konnten nur in dieser Skala beobachtet werden, weshalb auf die Darstellung der deskriptiven Statistik der EWL 9 für die Gruppe „mPFC“ verzichtet wurde.

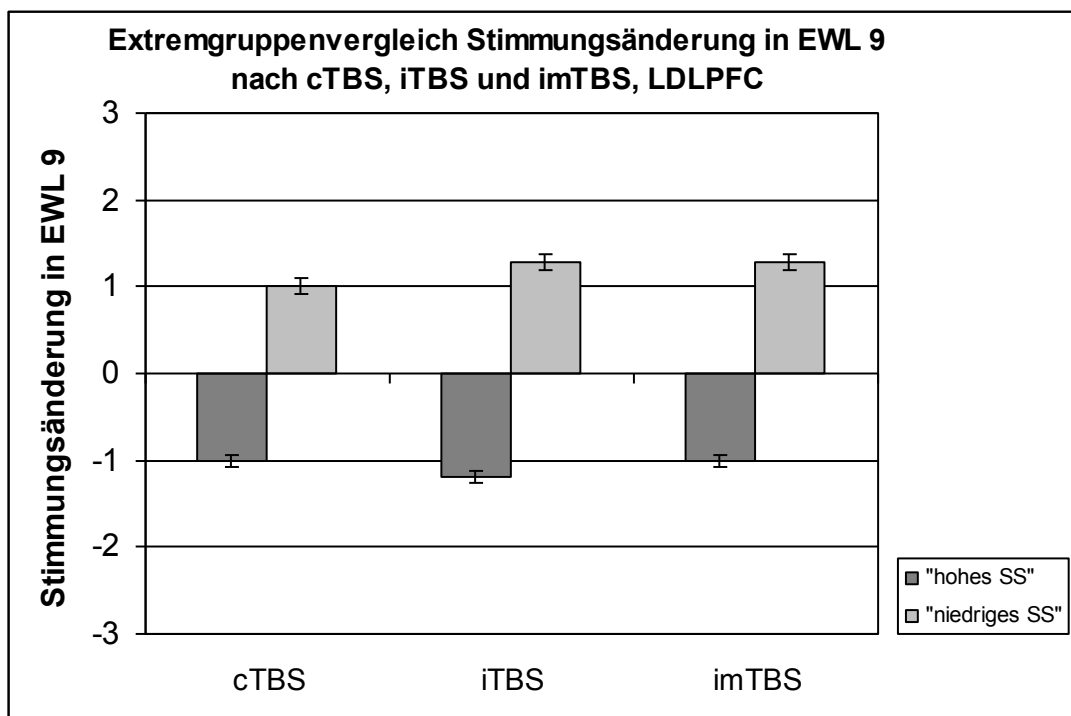
Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach TMS in EWL 9, LDLPFC						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	df	sig.
cTBS	-1,000	3,536	1,000	1,915	10	n.s.
iTBS	-1,200	1,643	1,286	1,976	10	<b>0,045*</b>
imTBS	-1,000	0,707	1,286	2,360	7,427	<b>0,044*</b>

**Tab. 20:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) nach den TBS-Bedingungen für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben.

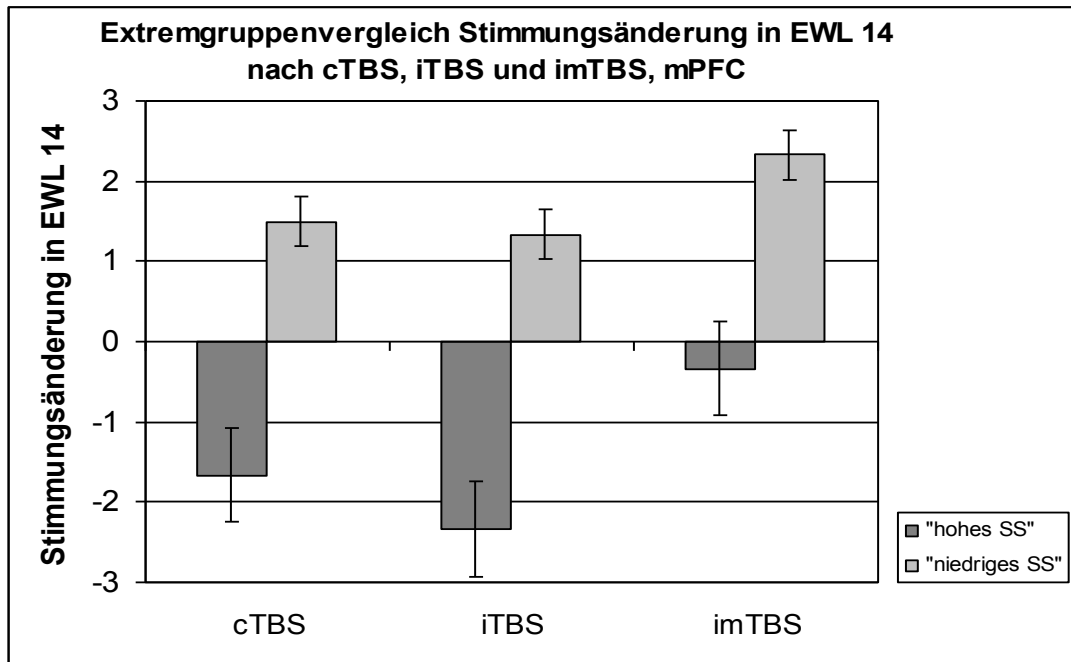
\* $p \leq 0,05$ .

Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach TMS in EWL 14, mPFC						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
	Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	df	sig.
cTBS	-1,667	2,251	1,500	2,811	10	0,057
iTBS	-2,333	3,502	1,333	1,862	10	<b>0,047*</b>
imTBS	-0,333	8,189	2,333	3,670	10	n.s.

**Tab. 21:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 14 („Deprimiertheit“) nach den TMS-Bedingungen für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. \* $p \leq 0,05$ .



**Abb. 31:** Darstellung der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 nach den TMS-Bedingungen (cTBS, iTBS, imTBS) für die beiden Extremgruppen („hohes SS“ und „niedriges SS“) mit Standardfehler. Stimulation am LDLPFC.



**Abb. 32** Darstellung der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 14 nach den TMS-Bedingungen (cTBS, iTBS, imTBS) für die beiden Extremgruppen („hohes SS“ und „niedriges SS“) mit Standardfehler. Stimulation am mPFC.

Bei den Extremgruppenvergleichen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ hinsichtlich der Stimmungsänderung in EWL 9 nach iTBS und imTBS über dem LDLPFC. Dabei ergab sich in beiden Fällen eine Stimmungsverschlechterung in der Gruppe „hohes SS“ nach den Stimulationen, die sich signifikant von der in der Gruppe „niedriges SS“ beobachteten Stimmungsverbesserung unterschied. Für die Stimulation über dem mPFC zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied dahingehend, dass in der Gruppe „hohes SS“ eine Stimmungsverbesserung in EWL 14 nach iTBS angegeben wurde, die sich signifikant von der Stimmungsverschlechterung nach iTBS unterschied, die in der Gruppe „niedriges SS“ zu verzeichnen war. Die Abbildungen 31 und 32 zeigen die Extremgruppenvergleiche, die signifikante Unterschiede hervorgebracht haben.

#### 5.4 Untersuchung der Hypothese IIIb

Im Folgenden soll die Hypothese IIIb („es besteht ein Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten und der Persönlichkeit des jeweiligen Probanden“) auf ihre Wahrheit hin untersucht werden. Hierfür werden analog zur Untersuchung der Hypothese IIIa Korrelationsanalysen durchgeführt, die mögliche Zusammenhänge zwischen der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten und den Ergebnissen der Persönlichkeitstests (NEO-FFI und SSS-V) darstellen sollen. Schließlich folgt ein Extremgruppenvergleich zwischen Probanden

mit hohen Werten in der SSS-V und Probanden mit niedrigen Werten. Die Gruppen werden am Median getrennt. Die beiden Studien werden getrennt voneinander ausgewertet, die Gruppen, die den beiden Experimenten der TBS-Studie zugeordnet waren (mPFC, LDLPFC) werden aufgrund der reinen Fokussierung auf den zeitlichen Faktor bei dieser Untersuchung zusammen betrachtet.

#### **5.4.1 Auswertung der 1 Hz-Studie (A), Hypothese IIIb**

##### **5.4.1.1 NEO-FFI**

Entsprechend der Auswertung der Hypothese IIIa wurden zunächst die Ausprägungen der Faktoren des NEO-FFI auf mögliche Korrelationen mit der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten t1 (nach der ersten Stimulation), t2 (nach der zweiten Stimulation) und t3 (nach der dritten Stimulation) untersucht. Getestet wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den Punktwerten jeder der fünf Faktoren mit der Stimmungsänderung in EWL 9 und 14 zu jeweils drei Messzeitpunkten. Es wurden also insgesamt 30 mögliche Korrelationen auf signifikante Ergebnisse hin untersucht. Nur eine Korrelation war signifikant. Dabei handelte es sich um den Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Faktors „Offenheit für Erfahrungen“ und der Stimmungsänderung in EWL 9 zum Messzeitpunkt t1 mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,486 und  $p=0,048$ . Der Zusammenhang war also eher schwach und nach Bonferroni-Korrektur ( $p(\text{korrigiert})=0,05/30=0,00167$ ) nicht mehr signifikant. Es können keine Zusammenhänge zwischen den Ausprägungen der fünf Faktoren im NEO-FFI und der Stimmungsänderung zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten angenommen werden. Entsprechend der Untersuchung der Hypothese IIIa wird anschließend die Ausprägung der speziellen Persönlichkeitseigenschaft des Sensation Seekings auf mögliche Zusammenhänge hinsichtlich der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten untersucht.

##### **5.4.1.2 Sensation Seeking Scale**

Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 mit der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson gemacht. Dabei wurden die Punktwerte im SSS-V und die Stimmungsänderung in den Skalen 9 und 14 zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 auf mögliche Korrelationen untersucht. Das Ergebnis der Korrelationsanalysen zeigt Tabelle 23.

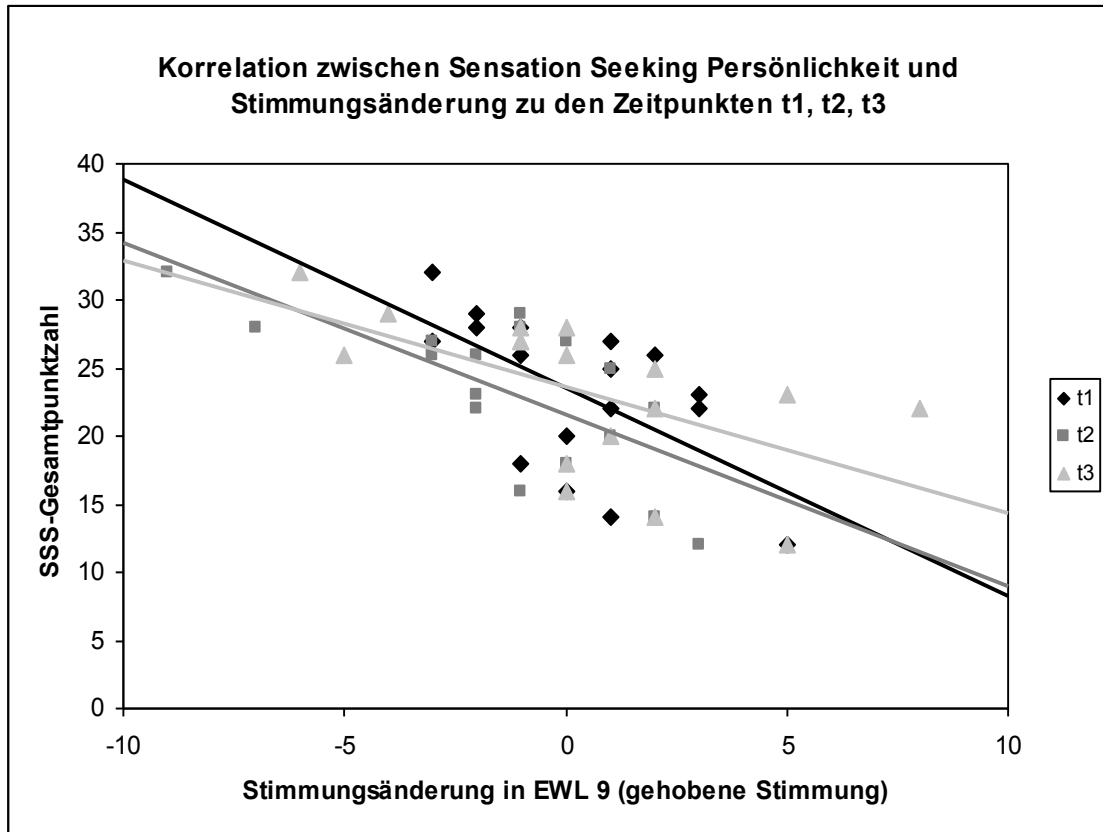
<b>Pearson-Korrelation zwischen dem Gesamtwert im SSS-V und der Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) und EWL 14 („Niedergestimmtheit“) zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3</b>		
N = 17	SSS-V Gesamtwert	
Stimmungsänderung in EWL 9	Korr.	p
t1	<b>-0,604**</b>	<b>0,010°</b>
t2	<b>-0,695**</b>	<b>0,002°</b>
t3	<b>-0,589*</b>	<b>0,013°</b>
Stimmungsänderung in EWL 14	Korr.	p
t1	0,116	0,658
t2	0,142	0,585
t3	0,217	0,403

**Tab. 22:** Korrelation zwischen Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) bzw. EWL 14 („Deprimiertheit“) und dem Gesamtwert im SSS-V nach Pearson. \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ . Nach Bonferroni muss das Signifikanzniveau auf  $\alpha' = 0,05/3 = 0,0167$  korrigiert werden. °signifikant nach Bonferroni-Korrektur.

Die Untersuchungen ergaben signifikante Korrelationen zwischen der Stimmung in Skala 9 der EWL und den Werten in der SSS-V zu allen Messzeitpunkten. Für die Stimmungsänderung, die in Skala 14 („Deprimiertheit“) gemessen wurde, konnten keine signifikanten Korrelationen mit der SSS-V gefunden werden.

Der gefundene Zusammenhang, dass Probanden mit höheren Werten in der SSS-V (größere Ausprägung des Merkmals des Sensation Seekings) entsprechend der Stärke der Ausprägung ihrer Sensation-Seeking-Persönlichkeit eine Stimmungsverschlechterung im Vergleich zur Baseline-Stimmung zu allen Messzeitpunkten angeben, ist in allen Fällen (t1, t2, t3) auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant.

In Abbildung 33 sind die signifikanten Korrelationen dargestellt.



**Abb. 33:** Korrelationsdiagramm für den Zusammenhang zwischen der Gesamtpunktzahl im SSS-V und der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten t1, t2, t3 unabhängig von der vorangegangenen Stimulation mit Trendlinien.

Es zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen der Ausprägung des Merkmals „Sensation Seeking“ (objektiviert durch den Punktwert in der SSS-V) und der Stimmungsänderung zu den einzelnen Zeitpunkten nach jeweils einer Stimulation unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation. Je höher der Punktwert der Probanden in der SSS-V (je größer die Merkmalsausprägung oder der Drang nach Stimulation), desto ausgeprägter war die Stimmungsverschlechterung (Abnahme der Punktsumme in EWL 9 – gehobene Stimmung – im Vergleich zur Baseline-Stimmung). Für niedere Werte in der SSS-V galt entsprechend der Korrelation das Gegenteil.

Im nächsten Schritt wurden nach dem Mediansplit Extremgruppen gebildet. Da die Stichprobe nach den Punktwerten in der SSS-V aufgeteilt wurde, wurden die gleichen Extremgruppen gebildet wie am Ende der Untersuchung der Hypothese IIIa (Mediansplit bei SSS-V Punktwert 25, 9 Probanden der Gruppe „niedriges SS“ mit Werten im SSS-V von  $\leq 25$ , 8 Probanden in der Gruppe „hohes SS“ mit SSS-V  $> 25$ ). Die Gruppen wurden nun bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen und mittels t-Test auf signifikante Unterschiede

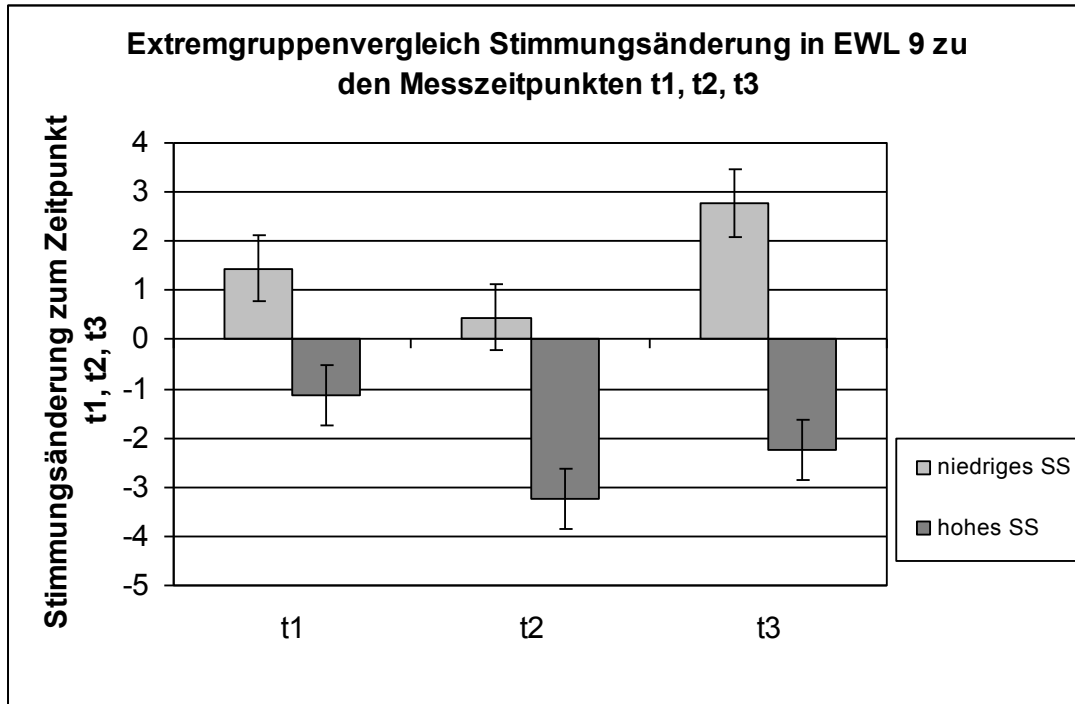
geprüft. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik und der t-Tests zeigen Tabelle 24 und 25.

Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 in <b>EWL 9</b>						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
Messzeitpunkt	Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	df	sig.
t1	-1,125	1,808	1,444	1,878	15	<b>0,012*</b>
t2	-3,250	3,151	0,444	1,810	15	<b>0,009**</b>
t3	-2,250	2,375	2,778	2,682	15	<b>0,001**</b>

**Tab. 23:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ .

Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 in <b>EWL 14</b>						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
Messzeitpunkt	Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	df	sig.
t1	1,250	4,132	1,556	2,068	15	0,847
t2	1,125	4,486	1,556	3,321	15	0,768
t3	1,375	1,061	0,333	1,658	15	0,150

**Tab. 24:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 14 („Deprimiertheit“) zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



**Abb. 34:** Darstellung der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation für die beiden Extremgruppen („hohes SS“ und „niedriges SS“) mit Standardfehler.

Für die Vergleiche der beiden Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ bezüglich der Stimmungsänderung in der EWL 9 (gehobene Stimmung) zu den Zeitpunkten t1, t2, t3 (Stimmungsmessung jeweils nach Stimulation 1, 2 und 3) ergeben sich signifikante und hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Während die Probanden mit höheren Werten in der SSS-V zu allen Zeitpunkten eine Stimmungsverschlechterung angeben, erfahren Probanden mit einer vergleichsweise geringeren Ausprägung des Bedürfnisses nach Stimulation (niedrigere Werte in der SSS-V) eine Stimmungsverbesserung zu allen Zeitpunkten unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation. Wie bei den Ergebnissen der Untersuchung der Hypothese IIIa, zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Stimmungsänderung, die mit der Skala 14 (Niedergestimmtheit) der EWL gemessen wurde.

Die gefundenen Gruppenunterschiede sind auch in der grafischen Darstellung in Abbildung 34 deutlich zu erkennen. Auf die grafische Darstellung der Gruppenvergleiche hinsichtlich der Stimmungsänderung in EWL 14 wurde aufgrund der geringen und nicht signifikanten Unterschiede verzichtet.

### 5.4.2 Auswertung der TBS-Studie (B), Hypothese IIIb

#### 5.4.2.1 NEO-FFI

Es wurden auch bei der Auswertung der TBS-Studie zunächst die Ausprägungen der Faktoren des NEO-FFI auf mögliche Korrelationen der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten t1, t2 und t3 untersucht. Für alle Berechnungen, die zur Untersuchung der Hypothese IIIb angestellt wurden, wurden beide Gruppen der TBS-Studie, also die Gruppe, die am mPFC und die Gruppe, die am LDLPFC stimuliert worden war, zusammen betrachtet, da es in der Fragestellung nur um den zeitlichen Aspekt ging, während die Art oder Lokalisation der Stimulation nicht im Fokus stand. Es wurden wieder 30 mögliche Korrelationen auf signifikante Ergebnisse hin getestet (Korrelationsanalysen für die Punktwerte von jedem der fünf Faktoren und die Punktwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 und 14 zu jeweils drei Messzeitpunkten). Nur eine Korrelation war dabei signifikant. Dabei handelte es sich um den Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Faktors „Gewissenhaftigkeit“ und der Stimmungsänderung in EWL 14 zum Messzeitpunkt t1 mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,437 und  $p=0,033$ . Der Zusammenhang war auch hier eher schwach und nach Bonferroni-Korrektur ( $p(\text{koriigiert})=0,05/30= 0,00167$ ) nicht mehr signifikant.

#### 5.4.2.2 Sensation Seeking Scale

Da entsprechend der Hypothese IIIb ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Bedürfnisses nach Stimulation (Punktwerte in der SSS-V) und der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation angenommen wird, wurden Korrelationsanalysen gemacht, die die Punktwerte in der SSS-V und die Punktwerte der Stimmungsänderung (als Differenz zur Baseline-Stimmung) in den Skalen 9 und 14 der EWL auf mögliche signifikante Zusammenhänge testeten. Dabei wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden.

Für den Extremgruppenvergleich wurde die Stichprobe ( $n=24$ ) mittels Mediansplit beim Punktwert 24 in der SSS-V aufgeteilt. Es entstand die Gruppe „niedriges SS“, der 13 Probanden angehörten, und die Gruppe „hohes SS“ mit 11 Probanden. Auch im Vergleich mittels t-Test für unabhängige Stichproben der beiden Gruppen hinsichtlich der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind in Tabelle 26 und 27 dargestellt.

Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 in <b>EWL 9</b>						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
Messzeitpunkt	Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	df	sig.
t1	0,273	1,737	-1,385	3,577	22	n.s.
t2	0,182	2,750	-1,462	3,455	22	n.s.
t3	0,455	3,475	-2,154	4,879	22	n.s.

**Tab. 25:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 9 („gehobene Stimmung“) zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. n.s.=nicht signifikant. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Extremgruppenvergleich bezüglich der Mittelwerte der Stimmungsänderung nach zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 in <b>EWL 14</b>						
	Gruppe: „Hohes SS“		Gruppe: „niedriges SS“		Gepaarter t-Test zum Mittelwertvergleich	
Messzeitpunkt	Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	df	sig.
t1	-1,091	2,879	0,769	1,691	22	n.s.
t2	-1,182	5,095	2,231	4,604	22	n.s.
t3	-1,364	4,523	1,000	3,291	22	n.s.

**Tab. 26:** Extremgruppenvergleich der Mittelwerte der Stimmungsänderung in EWL 14 („Deprimiertheit“) zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 für die Gruppen „hohes SS“ und „niedriges SS“ mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. n.s.=nicht signifikant. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei der Betrachtung der deskriptiven Statistiken zeigt sich zwar ein Trend dahingehend, dass die Probanden der Gruppe „hohes SS“ eine Stimmungsverbesserung in EWL 9 (Zunahme der Punktwerte für „gehobene Stimmung“ im Vergleich zur Baseline-Messung) und in EWL 14 (Abnahme der Punktwerte in der Skala „Niedergestimmtheit“ im Vergleich zur Baseline-Messung) angeben, während für die Gruppe „niedriges SS“ das Gegenteil der Fall ist. Die Gruppenunterschiede sind jedoch zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

## 6 Diskussion

### 6.1 Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese I

Die Hypothese Ia (Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird durch die TMS selbst induziert und ist in ihrer Art und ihrem Ausmaß abhängig von der Lokalisation) konnte durch die Auswertung der Stimmungsskalen der beiden Studien

nicht verifiziert werden. Zunächst zeigte sich bei der Auswertung der 1 Hz Studie, dass es bezüglich der Stimmungsänderung nach TMS keine signifikanten Unterschiede im Sinne eines unterschiedlichen Effekts auf die Stimmung nach Stimulation des mPFC, LDLPFC oder des auditorischen Kortex gab. Dennoch konnte eine Tendenz festgestellt werden dahingehend, dass die Probanden nach den beiden aktiven Stimulationsbedingungen am LDLPFC und am mPFC konsistent in beiden Skalen der EWL eine Stimmungsverschlechterung angaben. Nach der Stimulation im Bereich des auditorischen Kortex (zusätzlich Spule um 45° zur Schädeloberfläche gekippt) waren keine einheitlichen Tendenzen feststellbar, vielmehr deuteten die Mittelwerte der Stimmungsänderungen in Skala 9 auf eine Stimmungsverbesserung hin (Steigerung der Punktwerte der Skala „fröhlich, freudig, heiter, gutgelaunt“), während in Skala 14 eine Stimmungsverschlechterung (Steigerung der Punktwerte der Skala „deprimiert, betrübt, trübsinnig, bedrückt“) angegeben wurde. Eine klare Tendenz war also nach der Placebo-Stimulation nicht auszumachen. So kann angenommen werden, dass die beiden aktiven Bedingungen einen, wenn auch im Vergleich zur Placebo-Bedingung, nicht signifikanten Effekt auf die Stimmung im Sinne einer durch präfrontale 1 Hz TMS verursachten Stimmungsverschlechterung hatten. Die gezeigte Tendenz bestätigt die Annahme des in der Einleitung bereits beschriebenen Paradigmas der hemisphärenspezifischen Verarbeitung von Emotionen, nach dem positive Emotionen eher links frontal verarbeitet werden (Tucker 1981, Sackeim et al. 1982, Natale et al. 1983). Demnach müsste es, genau wie hier beschrieben, durch eine inhibitorische 1 Hz rTMS (Chen et al., 1997) links präfrontal zu einer Stimmungsverschlechterung kommen, da die Prozessierung positiver Stimmungen durch die 1 Hz rTMS inhibiert wird. Umgekehrt konnte dieser angenommene Wirkmechanismus an Studien mit depressiven Patienten bestätigt werden, bei denen eine hochfrequente (aktivierende) Stimulation links präfrontal (Padberg et al., 2009) und eine niederfrequente rTMS rechts präfrontal (Klein et al. 1999) zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik geführt hatten. Die gefundene Tendenz deckt sich jedoch nicht mit den positiven Befunden der Studien zur TMS-induzierten Stimmungsänderung bei gesunden Probanden. Hier zeigte sich, dass eine hochfrequente rTMS links frontal zu einer Stimmungsverschlechterung (Zunahme der Traurigkeit) führt (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 1996; Dearing et al., 1997), wobei der Befund möglicherweise auch damit zusammenhängen könnte, dass die Stimulation des LPFC als am schmerzhaftesten und unangenehmsten empfunden wird. So zeigte sich bei Padberg et al. (Padberg et al., 2001) ein paralleler Anstieg der traurigen Stimmung mit körperlich unangenehmen Empfindungen in der VAS. Der beschriebene Anstieg in der

Skala „Traurigkeit“ in diesen Studien kann also unter Umständen auch auf die unangenehmen physischen Sensationen zurückzuführen sein.

Eine Studie von Jenkins et al. untersuchte die Wirkung der 1 Hz rTMS am LDLPFC und RDLFPFC. Nach beiden Stimulationen konnten Tendenzen einer Stimmungsänderung in Richtung einer Abnahme der Deprimiertheit (POMS) und einer Abnahme der negativen Stimmung (PANAS) gleichermaßen gefunden werden (Jenkins et al., 2002). Die bei Jenkins et al. beschriebene Tendenz einer Stimmungsverbesserung nach Stimulation des LDLPFC (und des RDLFPFC) steht also im Widerspruch zu der gefundenen Tendenz einer Stimmungsverschlechterung nach Stimulation des LDLPFC (und des mPFC) in vorliegender Studie. Insgesamt können aber auch die hier beschriebenen Tendenzen nicht unbedingt als Effekte der rTMS gesehen werden, da die Ausprägungen nicht das Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  erreichen konnten. Dieser Befund deckt sich mit den negativen Ergebnissen aus der Mehrzahl der Vorstudien, die versucht hatten, sowohl durch HF- als auch LF-rTMS über dem präfrontalen Kortex Stimmungseffekte bei gesunden Probanden zu erzielen (z.B. Cohrs et al., 1998; Mosimann et al., 2000; Grisaru et al., 2001; Baeken et al., 2010). Auch Studien mit depressiven Patienten, darunter große multizentrische Studien, wie z.B. Herwig et al., die 127 Patienten untersucht hatten, konnten, trotz des in Metaanalysen (z.B. Padberg & Möller, 2003) allgemein bestätigten antidepressiven Effekts der rTMS, nicht immer eine stimmungsmodulierende Wirkung im Sinne eines antidepressiven Effektes zeigen (Eranti et al. 2007, Herwig et al. 2007).

Für den ersten Teil der Untersuchung der Hypothese I zeigt sich also ein mit den plazebokontrollierten Vorstudien weitgehend konsistentes Ergebnis dahingehend, dass kein signifikanter Effekt einer einzelnen rTMS-Intervention auf die Stimmung nach den aktiven rTMS-Bedingungen an den beiden Lokalisationen (Fz, F3) beobachtet worden war, der sich von dem Effekt der Plazebo-Stimulation (T3, Spule um 45° gekippt) signifikant abgehoben hat.

Der Befund aus den Untersuchungen der 1 Hz Studie hinsichtlich der Hypothese Ia wurde durch die Ergebnisse der Analyse der Stimmungsskalen der TBS-Studie bestätigt. Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stimmungsänderung nach Stimulation über dem mPFC und dem LDLPFC. Tendenzen zeigten sich aber in Richtung einer marginal signifikanten ( $p = 0,090$ ) Stimmungsverbesserung nach cTBS über dem LDLPFC (Probanden des Experiment 1), während die Probanden, die eine cTBS-Intervention über dem mPFC erhalten hatten (Experiment 2) eine deutliche Stimmungsverschlechterung in der Skala 9 der EWL im Vergleich zur Baseline-Stimmung angaben. Für die anderen Stimulationsmodi (iTBS und imTBS) gab es beim Vergleich LDLPFC und mPFC-Stimulation Tendenzen

in die gleiche Richtung (Stimmungsverbesserung nach iTBS und imTBS über dem LDLPFC und Stimmungsverschlechterung nach iTBS und imTBS über dem mPFC). Diese waren jedoch nicht signifikant. Die gefundene marginal signifikante Tendenz einer Stimmungsverbesserung nach cTBS-Stimulation über dem LDLPFC scheint zunächst dem Konstrukt der hemisphärenspezifischen Verarbeitung von Emotionen zusammen mit der Annahme, dass eine cTBS eher inhibitorisch auf Neuronen wirkt (Huang et al., 2005), zu widersprechen. Demnach müsste eine cTBS am LDLPFC analog zur 1 Hz rTMS am LDLPFC eine Stimmungsverschlechterung bewirken. Grundsätzlich zeigte sich jedoch in Studien, dass nicht ausschließlich von einer inhibitorischen Wirkung der cTBS auszugehen ist. Zum einen ist nicht klar, ob die Befunde aus den Studien am Motorkortex, die von einer inhibitorischen Wirkung der cTBS ausgehen, auch auf andere Hirnareale, wie z.B. den präfrontalen Kortex angewendet werden können (Cardenas-Morales et al., 2010). Zum anderen scheint die cTBS einen Einfluss auf die mit dem stimulierten Areal verbundenen Netzwerke zu haben, der sich nicht nur in einer Inhibition, sondern auch in einer Disinhibition, also einer indirekten Aktivierung äußert (Neva et al., 2014). Martin und Kollegen zeigten in einer TBS-Studie am Motorkortex, dass auch hier die cTBS abhängig von der stimulierten Muskelgruppe, unterschiedliche Wirkungen entfaltete (Martin et al., 2006). In 3 Studien konnte herausgestellt werden, dass eine einzelne aktivierende HF-rTMS-Sitzung mit Stimulation des LDLPFC eine Stimmungsverschlechterung (Zunahme der Traurigkeit) bewirkte (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 1996; Dearing et al., 1997). Geht man also von einer im Vergleich zur wiederholten Stimulation depressiver Patienten entgegengesetzten Wirkung der einer Einzelsitzung einer rTMS bei Gesunden aus, so könnte sich die Wirkung einer inhibitorischen cTBS über dem LDLPFC konsekutiv in einer Stimmungsverbesserung manifestieren. Ausgehend von diesen Überlegungen wäre es wahrscheinlich, dass die gefundene, marginal signifikante Tendenz, der wahren Wirkung einer einzigen cTBS-Intervention über dem LDLPFC bei gesunden Probanden tatsächlich entspricht.

Bisher gibt es keine vergleichbaren Studien, die eine TBS am LDLPFC und mPFC bei gesunden Probanden angewendet haben, um die Stimmung zu modulieren. Befunde aus Studien mit depressiven Patienten deuten auf einen stimmungsverbessernden Effekt einer links präfrontalen iTBS (Holzer & Padberg 2010) und einer rechts präfrontalen cTBS hin (Chistyakov et al., 2010; Li et al., 2014; Plewnia et al., 2014). Es wurde in keinem der Fälle im Modus einer cTBS links präfrontal stimuliert, allerdings konnten Chistyakov et al. keine Überlegenheit einer ausschließlich rechts präfrontalen cTBS bei depressiven Patienten gegenüber einer sham-TBS zeigen (Chistyakov et al., 2014).

Die Ergebnisse sind jedoch nicht vergleichbar, da in den beschriebenen Studien immer mehrere Sessions einer TBS über einen längeren Zeitraum appliziert worden waren, während in vorliegender Studie nur jeweils einmal stimuliert wurde. Insgesamt decken sich die Ergebnisse der Untersuchungen der Stimmungsskalen der TBS-Studie, ebenso wie die der 1 Hz Studie mit den Befunden aus der Mehrzahl der Vorstudien, die keinen signifikanten Effekt einer einzelnen rTMS-Sitzung auf die Stimmung gesunder Probanden ausmachen konnten (z.B. Grisaru et al. 2001, Leyman et al., 2009), während über einen längeren Zeitraum wiederholte rTMS-Applikationen den gleichen Effekt zeigen konnten, wie die rTMS in Studien mit depressiven Patienten (Schaller et al., 2011). Die Verwerfung der Hypothese Ia und die konsequente Annahme der Nullhypothese „Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird nicht durch die TMS selbst induziert und ist in ihrer Art und ihrem Ausmaß nicht abhängig davon, welches Hirnareal stimuliert wird“ folgen aus den obigen Ausführungen.

Für die Untersuchung der Hypothese Ib wurde nur die TBS-Studie ausgewertet, da nur hier mit unterschiedlichen Modi (cTBS, iTBS, imTBS) stimuliert worden war. Die beiden Experimente wurden getrennt voneinander ausgewertet. Verglichen wurden jeweils 12 Probanden, die im Crossover-Design jeweils Stimulationen in allen 3 Modi erhalten hatten, bezüglich des Einflusses des Stimulationsmodus auf die Stimmung. Auch hier konnten keine signifikanten Effekte des Stimulationsmodus auf die Stimmung festgestellt werden. Vor allem zeigte sich kein Unterschied in der Stimmungsänderung zwischen der Plazebostimulation (imTBS mit einer sham-Spule und Stimulation mit nur 10% der Geräteleistung) und den beiden aktiven Bedingungen. Es muss also davon ausgegangen werden, dass ein möglicher Effekt hier nicht herausgestellt werden konnte, da eine einzelne Stimulation möglicherweise nicht ausreicht, um die Stimmung effektiv zu beeinflussen.

Ein eher schwacher Effekt der iTBS im Vergleich zur cTBS konnte schon bei Huang et al. festgestellt werden (Huang et al., 2005) und in einer Studie zur Modulation der Phosphenschwelle am visuellen Kortex konnte überhaupt kein signifikanter Effekt der iTBS ausgemacht werden. Nur durch eine cTBS-Intervention wurde die Phosphenschwelle signifikant beeinflusst (Franca et al., 2006). Diese Befunde stützen die Annahme, dass vor allem bei der iTBS die Effekte einer einzelnen Sitzung zu gering sind, um signifikant zur Darstellung zu kommen.

Zusätzlich könnte es sein, dass die Pausen zwischen den Stimulationen (60 min.) zu kurz waren, um mögliche Carryover-Effekte zu vermeiden, so dass die Effekte der vorhergehenden Stimulationen anhielten und evtl. in die nachfolgende Stimmungsmessung miteingingen und somit mögliche Unterschiede verschleierten, was auch den fehlenden Unterschied zur Plazebostimulation erklären könnte. Zwar

hatten Huang et al. gezeigt, dass die Effekte aller hier angewendeten Stimulationsmodi am Motorkortex (inhibitorisch und exzitatorisch) nicht länger als 60 Minuten anhielten (Huang et al., 2005), dennoch konnte in einer EEG-TBS-Studie gezeigt werden, dass die Effekte der TBS (also TMS-evozierte Potentiale) im EEG noch bis zu 90 min. anhalten (Thut & Pascual-Leone 2010).

Ein weiterer Grund für die nicht signifikanten Befunde der Stimmungsänderung nach den rTMS-Interventionen könnte der Zeitpunkt der Stimmungsmessung sein. Bei beiden Studien wurde die Stimmungsmessung erst etwa 30 Minuten nach der Stimulation durchgeführt. Dabei waren auch die Zeitpunkte der Stimmungsmessung im Vergleich der beiden Studien unterschiedlich. Bei beiden Studien wurde nach der jeweiligen Stimulation eine 30 minütige Testbatterie (GoNoGo Task und neuropsychologische Tests) durchgeführt. Bei der TBS-Studie wurde zusätzlich noch etwa 7,5 min. lang ein EEG abgeleitet, so dass die Stimmungsmessung mindestens 7,5 min. später stattfand als bei der 1 Hz Studie. Zusätzlich war die Testbatterie bei der TBS-Studie deutlich umfangreicher, so dass davon auszugehen ist, dass sich noch größere Differenzen in den Zeitpunkten der Stimmungsmessung ergeben haben. Tabelle 28 zeigt den Ablauf der beiden Experimente mit den genauen Zeiten zur Übersicht.

<b>TBS-Studie</b>		<b>1 Hz-Studie</b>	
Stimulation	40-190 Sekunden	Stimulation	10 Minuten
Ruhe EEG	<b>7,5 Minuten</b>		
neuropsychologische Testung (6 Tests inkl. GoNogo-Task)	30 Minuten <b>oder länger</b>	GoNogo-Task (währenddessen wurde ein EEG abgeleitet)	30 Minuten
Stimmungsmessung	5 Minuten	Stimmungsmessung	5 Minuten
ggf. kurze Pause	bis zu 10 Minuten	Pause	ca. 10 Minuten
Ruhe EEG	7,5 Minuten		
Stimulation	40-190 Sekunden	Stimulation	10 Minuten
Auswaschphase zwischen Stimulationen	60 Minuten	Auswaschphase zwischen Stimulationen	50-60 Minuten

**Tab. 27:** Genauer zeitlicher Ablauf der Experimente

Es zeigt sich zum einen, dass die Studien sich untereinander bezüglich des Zeitpunktes der Stimmungsmessung unterscheiden, was die unterschiedlichen Tendenzen in den Stimmungsskalen erklären könnte.

Zum anderen war insgesamt der Zeitpunkt der Stimmungsmessung evtl. nicht geeignet, um maximale und damit ggf. signifikant werdende Tendenzen einer TMS-induzierten Stimmungsänderung zu erfassen. In diesen Studien war also die Stimmungsmessung 30-40 min. nach den jeweiligen Stimulationen. Die Zeitpunkte der Stimmungsmessungen in den Studien, die einen konsistenten, signifikanten Effekt einer einzigen rTMS-Intervention auf die Stimmung gesunder Probanden zeigen konnten, differierten allesamt vom Zeitpunkt der Stimmungsmessung in den hier vorgestellten Studien. Pascual-Leone et al. konnten signifikante TMS-spezifische Stimmungsänderungen bei der Stimmungsmessung direkt nach den Stimulationen feststellen (Pascual Leone et al., 1996a). Dearing et al. fanden die größten Stimmungsänderungen bei der Stimmungsmessung 20 min nach rTMS (Dearing et al., 1997) und George und Kollegen fanden heraus, dass die Unterschiede zwischen der Stimmungsänderung für die Skala „Freude“ nach einer links präfrontalen rTMS und die nach einer rechts präfrontalen rTMS erst bei der Stimmungsmessung ca. 6 Stunden nach der Stimulation ihre maximale Ausprägung erreicht hatten. Bei den Stimmungsratings, die 60 min. nach Stimulation erhoben worden waren (und dieser Zeitpunkt kam dem Messzeitpunkt in den hier vorgestellten Studien wohl am nächsten), ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Effekten einer LPFC und einer RPFC-rTMS auf die Stimmung. Die Stimmungsänderung zum Baseline-Wert war zu diesem Messzeitpunkt annähernd bei Null. In der Messung der Skala „Traurigkeit“ waren die größten Effekte bei der Messung 180 min. nach Stimulation erkennbar (George et al., 1996). Die Befunde machen neben der Erkenntnis, dass der Zeitpunkt der Stimmungsmessung in den hier vorgestellten Studien ungünstig war, um die maximale Ausprägung einer möglicherweise durch rTMS ausgelöste Stimmung zu zeigen, auch deutlich, dass die Effekte einer rTMS längere Zeiträume überdauern und man somit möglicherweise von dem Vorhandensein von Carryover-Effekten ausgehen kann. Auch wenn unklar ist, ob das Maximum der Ausprägung der TMS-induzierten Stimmungsänderung nicht bereits direkt nach Stimulation erreicht ist (Pascual-Leone et al., 1996a), könnten die Nacheffekte der Stimmungsänderung dennoch in geringerer Ausprägung angehalten und die Ergebnisse der folgenden Stimmungsmessung beeinflusst haben.

Padberg et al. konnten bei der Stimmungsmessung direkt nach rTMS des LPFC einen Anstieg in der VAS in Richtung „mehr Traurigkeit“ feststellen. Diese Stimmungsänderung war jedoch bei der zweiten Messung nach 15 Minuten schon wieder fast zum Ausgangsniveau zurückgekehrt (Padberg et al., 2001).

Weiterhin fanden Paus et al in einer TMS-PET Studie heraus, dass nach präfrontaler rTMS (10 Hz) das Maximum der Änderungen des CBF im ACC und im MDLPFC bereits 10 min nach rTMS erreicht war (Paus et al. 2001).

Cardenas-Morales et al. haben die Befunde zu den Effektdauern der rTMS-Modi am Motorkortex in einer Tabelle zusammengefasst. Demnach halten die inhibitorischen Effekte der 1 Hz TMS maximal 15 min., die exzitatorische Effekte der iTBS maximal 15 min und die inhibitorischen Effekte der cTBS ca. 20-60min je nach Stimuluszahl an (Cardenas-Morales et al., 2010), was erklärt, warum sich die Stimmung in den Ratings nach 30-40 min. nach der 1 Hz-Stimulation und der iTBS nicht signifikant von der jeweiligen Plazebo-Bedingung unterschieden hat, da etwaige Effekte bereits über die Zeit verschwunden waren. Konsistent damit ist auch der marginal signifikante Effekt der cTBS. Da in der TBS-Studie bei der cTBS 600 Stimuli appliziert worden waren, ist davon auszugehen, dass die Effekte ca. 40 min. anhielten, zumindest wenn man von einer analogen Reagibilität des PFC und des Motorkortex bezüglich cTBS ausgeht. Somit waren die Effekte der cTBS auf die Stimmung zum Zeitpunkt der Stimmungsmessung (ca. 37,5 min. nach cTBS) noch vorhanden und konnten anhand der Ratings auch objektiviert werden und waren dementsprechend zumindest marginal signifikant.

Grundsätzlich spielen bei der Richtung der Stimmungsänderung durch ein bestimmtes rTMS-Protokoll viele Faktoren eine Rolle, die grundsätzlich die Wirkung einer rTMS beeinflussen (siehe Kapitel 2.4 „Variabilität der interindividuellen Response auf TMS“). Wie schon näher ausgeführt, kann das Paradigma der rein aktivierenden Wirkung einer HF-rTMS oder iTBS und der rein inhibierenden Wirkung einer LF-rTMS oder cTBS nicht ausnahmslos gehalten werden. Es wäre also stark vereinfachend und aufgrund der Ignoranz der Komplexität des Wirkmechanismus der rTMS auch nicht wissenschaftlich zu behaupten, dass eine einzelne Session einer TMS grundsätzlich aktivierend oder inhibierend wirkt. So konnte auch gezeigt werden, dass mit den induzierten Stimuli einer rTMS neben einer aktivierenden Wirkung auch temporäre Unterbrechungen der Gehirnaktivität ausgelöst werden, also funktionelle Läsionen gesetzt werden (Kluger & Triggs 2007). Ob eine rTMS-Intervention nun inhibierend oder aktivierend wirkt, hängt also nicht nur vom Stimulationsprotokoll ab, sondern vor allem auch vom kortikalen Ausgangsaktivierungszustand der stimulierten Region (Siebner et al. 2004, Silvanto et al. 2008).

Insgesamt kann die Annahme der Hypothese I, „Die Stimmungsänderung gesunder Probanden nach TMS wird durch die TMS selbst induziert und ist in ihrer Art und ihrem Ausmaß abhängig von der Lokalisation und vom Modus der TMS“ also nicht bestätigt werden. In dieser Arbeit konnte in zwei Studien mit insgesamt drei Probandengruppen

(41 Probanden) kein TMS-spezifischer Effekt auf die Stimmung gezeigt werden, der sich signifikant von der jeweiligen Plazebo-Stimulation abgehoben hat.

Die Ergebnisse zur Untersuchung der ersten Hypothese stützen die dieser Arbeit zugrunde liegende Annahme, dass die Stimmungsänderung nach TMS nicht alleine TMS-spezifisch ist, d.h. also, dass in einem Experiment, wie dem vorliegenden, nicht nur die TMS an sich die Stimmung der Probanden beeinflusst, sondern, dass vielmehr auch andere Einflussfaktoren bei der Stimmungsänderung nach TMS angenommen werden müssen. Als möglicher Einflussfaktor auf die Stimmung nach TMS könnte auch der zeitliche Ablauf des Experiments bzw. der Zeitpunkt der jeweiligen Stimmungsmessung eine Rolle spielen. Die Ergebnisse der Untersuchungen zum zeitlichen Effekt der Stimmungsmessung auf das Ergebnis der Stimmungsmessung unabhängig von der vorangegangenen Stimulation, sollen im Folgenden diskutiert werden.

## **6.2. Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese II**

Die Hypothese II „das Ergebnis der Stimmungsmessung nach TMS wird durch den Zeitpunkt der Messung (t1, t2, t3) unabhängig von der Art der vorangegangenen Stimulation beeinflusst“ konnte teilweise bestätigt werden. Bei der Untersuchung der 1 Hz Studie ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Stimmungsänderung in EWL 9, die zum Zeitpunkt t1 (nach der ersten Stimulation) gemessen worden war im Vergleich zur Stimmungsänderung, die zum Zeitpunkt t2 (nach der zweiten Stimulation) gemessen worden war. Ein marginal signifikantes Ergebnis ergab sich zwischen der Stimmungsänderung zum Zeitpunkt t2 im Vergleich mit der Stimmungsänderung bei der Messung nach der dritten Stimulation (t3). Es scheint also einen Einfluss des Zeitpunktes der Stimmungsmessung auf das Ergebnis der Ratings zu bestehen ganz unabhängig davon welche Art der Stimulation vorangegangen ist. Effekte in der Stimmungsmessung, die nicht auf die Art der vorangegangenen Stimulation zurückzuführen waren (ein Unterschied zwischen der Stimmung nach aktiver rTMS und Sham-rTMS wurde nicht gefunden), sondern vielmehr auf den Zeitpunkt der Stimmungsmessung, fanden sich auch bei Baeken et al., wobei hier zwischen den Stimmungsmessungen keine weiteren Stimulationen waren (Baeken et al. 2006). Grundsätzlich zeigen einige anderen Studien, die aber neben den zeitlichen Effekten der Stimmungsmessung auch einen Effekt der TMS ausmachen konnten, erhebliche Unterschiede in den Ergebnissen der Stimmungsmessung zu den einzelnen Messzeitpunkten (z.B. George et al., 1996a, Padberg et al., 2001). Die Problematik des Zeitpunktes der Stimmungsmessung ist bereits oben beschrieben, zumal die

kurzfristige Stimmung sich in einem solchen Experiment auch über die Zeit ändert. Der in der 1 Hz-Studie gefundene Effekt einer sich über die unterschiedlichen Messzeitpunkte signifikant verändernden Stimmung bei gleichzeitig nicht signifikantem Effekt der Stimulationen ist mit den Befunden aus einigen Vorstudien konsistent (Baeken et al., 2006; 2008). Es muss also ein gewisser Effekt des Zeitpunktes der Stimmungsmessung auf das Ergebnis dergleichen angenommen werden. Die Unterschiede der Ergebnisse der Stimmungsmessung zwischen t1 und t2 könnten so, zusammen mit der Erkenntnis, dass in diesem Experiment die rTMS an sich keinen Einfluss auf die Stimmung hatte, erklärt werden.

Diese Annahme kann durch die Befunde der TBS-Studie nicht bestätigt werden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Stimmungsänderungen zwischen den Messzeitpunkten. Dies könnte auch daran liegen, dass der Effekt der TBS selbst stärker ins Gewicht fällt und so der Aspekt der Zeit im Verlauf des Experiments nicht mehr deutlich wird.

Die Hypothese II kann also nur teilweise verifiziert werden, da sich bei der 1 Hz Studie ein Effekt zeigte, während bei der TBS-Studie kein zeitlicher Effekt eruierbar war. Möglicherweise hängt der beobachtete Effekt mit der Stärke der Ausprägung des Effektes der TMS zusammen. Da die unterschiedlichen Protokolle (einerseits cTBS, iTBS und imTBS und andererseits LDLPFC und mPFC) über die Zeit randomisiert verteilt waren, kann entweder der zeitliche Effekt oder der TMS-Effekt auf die Stimmung deutlich werden.

Das signifikante Ergebnis einer Stimmungsverschlechterung bei der Stimmungsmessung nach der zweiten Stimulation im Vergleich zur ersten Stimulation bei der 1 Hz-Studie konnte in mit der Auswertung der TBS-Studie nicht bestätigt werden. Dennoch konnte eine Tendenz, die in die gleiche Richtung weist, auch bei allen anderen Messzeitverläufen gezeigt werden. Eine signifikante Stimmungsverschlechterung nach der zweiten Stimulation zeigt sich also bei der 1 Hz Studie in Skala 9, eine Tendenz, die in die selbe Richtung weist, zeigt sich bei der 1 Hz Studie in Skala 14 und ebenso bei der TBS-Studie in beiden Skalen.

Der zeitliche Effekt beeinflusst jedoch die Stimmungsmessung nach TMS ebenfalls nicht hinreichend, um die Inkonsistenz der bisherigen Studienergebnisse zu erklären. Es muss ein anderer Faktor angenommen werden, der die kurzfristige Stimmungsänderung nach TMS beeinflusst. Also möglicher weiterer Einflussfaktor wird in dieser Arbeit die Persönlichkeit der Probanden angenommen. Der Zusammenhang zwischen den individuellen Persönlichkeitsmerkmalen der Probanden und deren Reaktion im Sinne einer Stimmungsänderung nach TMS wurde anschließend untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung sollen im Folgenden diskutiert werden.

### 6.3 Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese IIIa

#### 6.3.1. NEO-FFI

Als allgemeines Persönlichkeitskonstrukt, das als eine Art Screening auf Zusammenhänge mit dem Effekt einer rTMS auf die Stimmung gesunder Probanden untersucht wurde, wurden die Faktoren des NEO-FFI analysiert. Es konnten bereits Verbindungen gezeigt werden zwischen dem Faktor „Neurotizismus“ des NEO-FFI und der Baseline-Aktivität des Motorkortex (Wassermann et al., 2001). Während aber bei der Untersuchung der 1 Hz Studie ein starker, konsistenter und durchgehender Zusammenhang zwischen der individuellen Sensation Seeking Persönlichkeit der Probanden und der Stimmungsänderung nach rTMS besteht, zeigte sich bei der Untersuchung der Persönlichkeitsfaktoren des NEO-FFI kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung dieser Faktoren und der Stimmungsänderung. Untersucht wurden immerhin mögliche Korrelationen für jeden der fünf Persönlichkeitsfaktoren mit der Stimmungsänderung in jeweils 2 Skalen der EWL. Bei der Untersuchung der Zusammenhänge mit der SSS-V wurde jeweils nur der Gesamtwert der SSS herangezogen, um eine multiple Testung zu vermeiden. Einen solchen Gesamtwert gibt es bei den einzelnen Faktoren nicht und so wurde jeder Faktor extra auf mögliche Korrelationen untersucht, was dazu führte, dass insgesamt 30 Testungen pro Probandengruppe durchgeführt wurden. Sämtliche Korrelationsanalysen zeigten negative Ergebnisse. Es besteht also kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung einzelner Persönlichkeitsfaktoren des NEO-FFI und der Stimmungsänderung nach 1 Hz rTMS.

Bei der Untersuchung der TBS-Studie auf mögliche Zusammenhänge mit den Faktoren des NEO-FFI zeigen sich einige Korrelationen, die jedoch allesamt nach Bonferroni-Korrektur das geforderte Signifikanzniveau von  $p(\text{koriigiert}) = 0,05 / 30 = 0,00167$  nicht mehr erreichten. Dennoch ist bemerkenswert, dass die gefundenen Korrelationen jeweils spezifisch für einen Stimulationsort sind. So ergaben sich für die Stimmungsänderung nach Stimulation am LDLPFC vor allem Korrelationen für die Persönlichkeitsfaktoren „Neurotizismus“ und „Extraversion“, während für die Stimmungsänderung nach Stimulation am mPFC nur Korrelationen mit den Faktoren „Gewissenhaftigkeit“ und „Verträglichkeit“ gefunden wurden.

Wassermann und Kollegen konnten den Faktor „Neurotizismus“ als Prädiktor für die Reagibilität gesunder Probanden auf einen TMS-Stimulus am Motorkortex herausstellen. Der Wert in der Skala „Neurotizismus“ im NEO Personality Inventory Revised (NEO-PI-R), das auf dem Fünf-Faktoren-Modell beruht, korrelierte positiv mit

dem Quotient aus konditionierter MEP-Amplitude und unkonditionierter MEP-Amplitude (Wassermann et al.; 2001). Die Konditionierung wurde mit dem unkonditionierten Stimulus kurz vor dem zweiten Stimulus mit einer Intensität von 90% der aktiven MT durchgeführt. Das könnte also heißen, dass eine größere Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors „Neurotizismus“ mit einer gesteigerten Motorkortexexzitabilität einhergeht. Bei den gefundenen Korrelationen in der TBS-Studie zeigen sich deutliche Zusammenhänge zwischen einer Stimmungsverbesserung nach Stimulation des LDLPFC nach iTBS und imTBS mit den Werten für „Neurotizismus“ im NEO-FFI. Es könnte also sein, dass zumindest der aktivierende Effekt der iTBS über dem LDLPFC, der gemäß den Ergebnissen aus Studien mit depressiven Patienten eine Stimmungsverbesserung bewirkt (z.B. Triggs et al., 1999), gesteigert werden konnte durch eine erhöhte, vorbestehende Exzitabilität des stimulierten Areals bei Probanden mit höheren „Neurotizismus-Werten“. Diese These ist jedoch mit einigen Inkonsistenzen belastet: Zum einen konnte der Zusammenhang auch für die imTBS gefunden werden, die als Plazebo-Bedingung fungierte. Es konnte aber kein inverser Effekt für die cTBS gefunden werden, was durchaus zu erwarten gewesen wäre. Zum anderen waren die Befunde von Wassermann et al. am Motorkortex gemacht worden, eine analoge Übertragung der Erkenntnisse auf die Bedingungen am präfrontalen Kortex ist sicher nicht ohne weiteres denkbar. Hinzu kommt, dass die Befunde von Wassermann et al. zumindest im Hinblick auf den Faktor „Neurotizismus“ in einer Folgestudie nicht replizierbar waren (Schecklmann et al., 2012).

Ein weiterer Ansatz die Ergebnisse zu interpretieren sind die vielfachen Befunde zum Zusammenhang zwischen der Stimmung und der Persönlichkeitsstruktur. Es wurden bisher alle Faktoren des NEO-FFI auf Assoziationen mit bestimmten Stimmungen untersucht. So konnte gezeigt werden, dass Personen, bei denen der Faktor „Offenheit“ stark ausgeprägt ist, mehr positiven und negativen Affekt erfahren. Personen mit einem ausgeprägten „Neurotizismus“ empfinden mehr negativen Affekt und weniger positiven, während bei extravertierten Menschen genau das Gegenteil der Fall ist (mehr positiver und weniger negativer Affekt) (McCrae & Costa 1991b).

Weitere Forschungen ergaben eine positive Korrelation zwischen Depression und „Neurotizismus“ (Kirkcaldy 1984, Larsen 1992) und eine negative Korrelation von Depression und „Extraversion“ (Kirkcaldy 1984).

Eine Zusammenfassung der Befunde zu den Verbindungen von Persönlichkeitsfaktoren und Stimmungen geben Harris und Lucia (2003).

Die Befunde können mit den Untersuchungen dieser Arbeit in Verbindung gebracht werden, indem man der Überlegung folgt, dass Probanden, bei denen jeweils einer der

Faktoren deutlicher ausgeprägt ist, auf eine TMS-Intervention gemäß ihrem von der Persönlichkeit vorgegebenen „Stimmungsprofil“ reagieren könnten.

Einerseits konnte der beschriebene Zusammenhang zwischen Stimmung und den Persönlichkeitsfaktoren dahingehend bestätigt werden, dass vor allem die Faktoren „Neurotizismus“ und „Extraversion“, für die in Vorstudien gezeigt worden war, dass sie besonders stark mit Stimmungen assoziiert sind, auch hier mit der Stimmungsänderung nach TBS assoziiert sind. Andererseits zeigten sich Korrelationen, die entgegengesetzt des erwarteten Stimmungsprofils geartet sind. Der Faktor „Extraversion“ ist mit einer Stimmungsverschlechterung und einer Stimmungsverbesserung nach iTBS und imTBS über dem LDLPFC assoziiert. Eine stärkere Ausprägung des Faktors „Neurotizismus“ ist mit einer Stimmungsverbesserung nach iTBS und imTBS am LDLPFC verbunden. Es könnte also angenommen werden, dass „neurotische“ Personen eben aufgrund ihrer mit der Persönlichkeit assoziierten, eher negativen Stimmung eine positive Stimmungsreaktion durch die TBS erfahren, da diese ja eben eingesetzt wurde, um die Stimmung in eine bestimmte Richtung gegenüber dem Ausgangswert zu ändern.

Insgesamt sind die Befunde der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen den Faktoren des NEO-FFI und der Stimmungsänderung nach TMS eher inkonsistent. Während sich für die 1 Hz rTMS keine Korrelationen ergaben, so zeigten sich dennoch Zusammenhänge für die Stimmungsänderung nach iTBS und imTBS mit den Faktoren. Das negative Ergebnis der Untersuchung der 1 Hz Studie wird durch den Befund der Untersuchung der TBS-Studie bestätigt, der zeigt, dass zwischen der Stimmungsänderung nach cTBS und den Persönlichkeitsfaktoren des NEOFFI ebenfalls keine Korrelationen auszumachen sind.

### **6.3.2 Sensation Seeking Scale**

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Analyse der SSS-V deutliche Zusammenhänge zwischen der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ und der Stimmungsänderung nach TMS. In allen drei untersuchten Probandenstichproben (1 Hz-Studie, TBS-Studie Experiment 1 und 2) konnten Korrelationen zwischen dem Gesamtwert in der SSS-V und der Stimmungsänderung nach rTMS gefunden werden. In der 1 Hz Studie konnte ein klarer Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung nach einer 1 Hz rTMS über dem LDLPFC, dem mPFC und auch dem auditorischen Kortex (T3) und dem Gesamtwert in der SSS-V herausgestellt werden. So wurde gezeigt, dass die stärkere Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ mit einer Stimmungsverschlechterung in der EWL 9 (Abnahme der Punktwerte für die Adjektive „fröhlich, freudig, heiter, gutgelaunt“ im Vergleich zum

Baseline-Rating) nach 1 Hz rTMS über allen drei Lokalisationen korreliert. Für die Korrelation mit der Stimmungsverschlechterung nach 1 Hz rTMS über dem mPFC ergab sich sogar ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,003$ ) mit dem jeweiligen Gesamtwert in der SSS-V. Auch die anderen gefundenen Korrelationen mit der Stimmungsänderung nach 1 Hz rTMS am LDLPFC und am auditorischen Kortex waren deutlich ausgeprägt (DLPFC:  $p = 0,015$ ; T3:  $p = 0,031$ ), wobei die Assoziation der Stimmungsverschlechterung mit den Werten in der SSS-V nach der Plazebo-Bedingung am geringsten war.

Bei den Extremgruppenvergleichen, für die die Probandenstichprobe der 1 Hz Studie ( $n=17$ ) mittels Medianschnitt in zwei Gruppen („niedriges SS“ und „hohes SS“) eingeteilt wurde, konnten die Befunde aus den Korrelationsanalysen bestätigt und verdeutlicht werden. Im Vergleich zeigte sich nach allen Stimulationen eine Stimmungsverschlechterung in Skala 9 („gehobene Stimmung“) der EWL in der Gruppe „hohes SS“ und eine Stimmungsverbesserung in der Gruppe „niedriges SS“. Die Gruppenunterschiede waren für die Stimmungsänderung in EWL 9 nach allen Stimulationen signifikant, für die Stimmungsänderung nach Stimulation über dem LDLPFC ergab sich sogar ein hochsignifikanter Unterschied ( $p=0,004$ ) zwischen den Extremgruppen.

Beim Extremgruppenvergleich zeigten sich auch Effekte nach der Plazebo-Bedingung, die sich in einem signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich der Stimmungsänderung, ebenso wie nach den aktiven Bedingungen äußerten, so dass für die Interpretation der Ergebnisse der Korrelationsanalysen und der Extremgruppenvergleiche im Hinblick auf die Effekte nach Plazebo-Stimulation zwei Möglichkeiten denkbar sind. Zum einen könnte es sein, dass die rTMS an sich überhaupt keinen spezifischen Effekt auf die Stimmung hatte und, dass die Stimmungsänderungen nach den Stimulationen nur die Reaktion der Probanden auf die Experimentsituation war. Diese Auslegung würde sich auch mit den Ergebnissen der Hypothese I decken, nach denen keine Unterschiede gefunden werden konnten zwischen der Stimmungsänderung nach den aktiven Stimulationsbedingungen und der Plazebo-Stimulation, was zeigt, dass kein spezifischer rTMS-Effekt auf die Stimmung herauszustellen war. Der ersten Auslegungsmöglichkeit zufolge wären also alleine die Experimentsituation und die damit assoziierte individuelle Reaktion der Probanden für die gemessenen Stimmungsänderungen verantwortlich. Anzunehmen ist, dass die Probanden auf eine solche Situation abhängig von ihrer Persönlichkeitsstruktur reagieren. Gemäß der Annahme, dass die rTMS an sich keinen Effekt auf die Stimmung hatte, würde aus den Ausführungen folgen, dass die Art und das Ausmaß dieser individuellen Reaktion (Stimmungsänderung) durch die

Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ beeinflusst wird. Diese Interpretation ist konsistent mit dem Ergebnis der Untersuchung der Hypothese I der 1 Hz-Studie und mit Vorbefunden, die keinen Effekt der TMS selbst auf die Stimmung ausmachen konnten (z.B. Mosimann et al., 2000; Jenkins et al., 2002).

Weiterhin wäre diese Erkenntnis auch mit dem Konzept, das hinter dem Konstrukt des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ steht, vereinbar. Das Experiment stellt ein Ereignis dar, das sich durchaus vom Alltag abhebt und könnte somit für die Probanden, die ein höheres Bedürfnis an Sensation Seeking haben, als willkommene Sensation gesehen werden und so an sich schon die Stimmung beeinflussen. Dann müsste aber wohl bei diesen Probanden die Intervention mit einer nachfolgenden Stimmungsverbesserung assoziiert sein. Genau das Gegenteil ist jedoch der Fall. Grund dafür könnte eine Enttäuschung der Erwartungen der jeweiligen Sensation Seeker sein, die nach Stimulation aufgrund des doch eher wenig aufregenden Ereignisses der Intervention eingetreten sein könnte. Damit wären die Sensation Seeker mit einer sehr positiven Baseline-Stimmung ins Experiment gegangen, da sie eine ihre Bedürfnisse nach Sensation befriedigende Stimulation erwartet hatten. Diese Erwartung wurde dann enttäuscht und es ergab sich eine Stimmungsverschlechterung nach rTMS im Vergleich zur positiven Ausgangsstimmung.

Deutlich besser erklärbar wäre die nach präfrontaler Stimulation eingetretene Stimmungsverschlechterung bei den Probanden, die ein hohes Maß an Stimulation benötigen (hohe Werte in der SSS-V), wenn man von einer tatsächlichen Wirkung der präfrontalen 1 Hz rTMS auf die Stimmung ausgehen würde und die damit verbundenen Veränderungen des Neurotransmitterstoffwechsels mit der konsekutiven Beeinflussung der Stimmung in einen Zusammenhang mit dem sich ebenfalls durch ein Neurotransmitter-Paradigma auszeichnenden Persönlichkeitsmerkmal des Sensation Seekings setzt. Dieser zweite Ansatz zur Interpretation soll im Folgenden ausgeführt werden.

Die zweite Möglichkeit die starken Zusammenhänge unter Berücksichtigung des gefundenen Effektes auch nach Plazebo-Stimulation zu interpretieren, wäre die Annahme, dass die rTMS an sich schon einen Effekt auf die Stimmung hat und die Richtung und Ausprägung dieses Effektes (Ausmaß der Stimmungsänderung) beeinflusst werden durch die Ausprägung der Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ des Probanden. Also die Art, wie die Probanden im Hinblick auf die Stimmung auf eine 1 Hz rTMS reagieren (gemeint ist nun tatsächlich die präfrontale rTMS und nicht nur die Experimentsituation, die im Rahmen der rTMS-Intervention hergestellt wird) ist in einem stark ausgeprägtem Maße abhängig von der Sensation Seeking Persönlichkeit der Probanden. Da die Untersuchung der Hypothese I keinen

rTMS-spezifischen Effekt zeigen konnte, vor allem im Hinblick auf Unterschiede zwischen Placebo- und aktiver Stimulation, muss davon ausgegangen werden, dass bei der Placebo-Bedingung eine zumindest teilweise aktive Stimulation mit entsprechender Wirkung appliziert worden war. Diese Vermutung kann durch die genauere Betrachtung der Ausgestaltung der Placebo-Stimulation bestätigt werden. So wurde die Spule nur um 45° zur Schädeloberfläche gekippt, während bei vergleichbaren Studien die Spule für die Placebo-Bedingung um 90° gekippt worden war (z.B. Mosimann et al., 2000; Baeken et al., 2006; Leyman et al., 2009), um einen Stromfluss zum Gehirn und eine eventuelle Stimulation kortikaler Neurone zu verhindern. Eine so verabreichte partiell aktive Placebo-Bedingung ist denkbar, da auch hier, wie bei der Verum-Stimulation mit 120% der MT stimuliert worden war. Es wurde zwar nicht präfrontal stimuliert, sondern am auditorischen Kortex (T3), wobei eine Mitaktivierung anderer Areale gut denkbar wäre, da eine temporo-parieto-frontale Verbindung und speziell auch Verbindungen zwischen der Hörrinde und dem präfrontalen Kortex bereits gefunden und etabliert sind (Cammoun et al. 2014).

Zudem könnte es auch unabhängig von den Ergebnissen der Untersuchungen der Hypothese I einen spezifischen Effekt der rTMS gegeben haben, der zum Zeitpunkt der Stimmungsmessung nicht ausreichend ausgeprägt war und somit nicht abgebildet wurde. Die Diskussion über den Zeitpunkt der Stimmungsmessung wurde oben schon geführt. Am plausibelsten und am besten vereinbar mit den Vorbefunden, die einerseits positive (z.B. Pascual-Leone et al., 1996) und andererseits negative (z.B. Vanderhasselt et al. 2007) Befunde zum möglichen Einfluss einer rTMS auf die Stimmung gesunder Probanden gezeigt haben, ist die Interpretation, dass der TMS-Effekt auf die Stimmung tatsächlich nur im Zusammenhang mit der individuellen Sensation Seeking Persönlichkeit des Probanden gesehen werden kann. Die positiven Befunde der Vorstudien wären somit erklärbar durch eine mögliche zufällige und ungewollte Präselektion der Probanden im Hinblick auf die Ausprägung des Bedürfnisses nach Sensation Seeking. Die Annahme einer möglichen Präselektion liegt nahe, da es durchaus vorstellbar ist, dass sich eher Personen mit einem Bedürfnis nach Stimulation zu einem solchen Experiment anmelden. Dass dann wohl nur in einigen Studien eine solche Präselektion stattgefunden hat, könnte an der unterschiedlichen Aufwandsentschädigung liegen, was dazu geführt hat, dass sich möglicherweise in den Studien, die nur negative Ergebnisse verzeichnen konnten, aufgrund einer höheren Vergütung nicht nur Sensation Seeker angemeldet haben. Konsistent mit dieser Annahme wären nun auch die Befunde der Studien, die einen Effekt einer einzelnen rTMS-Intervention auf die Stimmung gesunder Probanden demonstrieren konnten. Geht man entsprechend der Annahme einer stattgefundenen

Präselektion davon aus, dass es sich bei der Mehrzahl der Probanden in diesen Studien um Personen mit einer starken Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ gehandelt hat, so wäre die beschriebene Stimmungsverschlechterung (Anstieg in der Skala „Traurigkeit“ der VAS) nach Stimulation des LPFC mit den Befunden aus der hier vorgestellten Studie konsistent, nach denen Probanden mit einem höheren Bedürfnis nach Sensationen (hohe Werte in der SSS-V) eine Stimmungsverschlechterung nach Stimulation des LDLPFC angegeben hatten.

Mit der Annahme, dass die TMS an sich einen Effekt auf die Stimmung hat, dessen Richtung und Ausprägung aber von der Sensation Seeking Persönlichkeit der Probanden abhängt, könnte der gefundene Zusammenhang wie folgt erklärbar sein: Das Konzept des Persönlichkeitsfaktors „Sensation Seeking“ beruht auf der Theorie, dass Menschen sich bezüglich ihres Bedürfnisses nach Stimulation von außen unterscheiden. Dieses unterschiedlich große Bedürfnis wird durch den Katecholamin-Stoffwechsel im Gehirn bestimmt. Demnach haben Menschen, die eine niedrigere Katecholaminaktivität haben, ein größeres Bedürfnis nach Stimulation, um dieses Defizit auszugleichen und mit einer Stimulation von außen die Katecholaminaktivität auf ein ihnen angenehmes Level anzuheben (Zuckerman 1990). Eine negative Korrelation zwischen dem Sensation Seeking und der zentralen noradrenergen Aktivität, gemessen über Noradrenalin-Metaboliten im Serum, Urin und Liquor, konnte in einigen Studien gefunden werden (Ballenger et al. 1983). Für die Persönlichkeitseigenschaft „Novelty-Seeking“, die einen Teil der Sensation Seeking Persönlichkeit ausmacht und deren Merkmale in einem starken Maße miteinander korrelieren (Zuckerman & Cloninger 1996), konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung dieser Eigenschaft mit einer höherern Dichte an Dopamin-Transportern assoziiert ist (Tiisonen et al. 1995), welche für die präsynaptische Wiederaufnahme des Dopamins verantwortlich sind. Diese Verbindung führt dazu, dass Novelty-Seeker niedrige Dopaminspiegel im synaptischen Spalt haben und kompensatorisch dafür eine gesteigerte Sensibilität der postsynaptischen Rezeptoren. Dies gilt auch für Serotonin-Rezeptoren (Ruegg et al. 1997). So haben Novelty- bzw. Sensation Seeker niedrige Baseline-Dopamin-Spiegel bei gleichzeitig starkem Ansprechen auf Dopamin, was das Bestreben nach Erfahrungen, die den Katecholamin-Spiegel anheben, erklärt.

Der zweite Arm der Deduktion besteht aus der Prämisse, dass eine niederfrequente 1 Hz rTMS zu einer verminderten Ausschüttung der Katecholamine führt, während eine hochfrequente rTMS das Gegenteil bewirkt. Demnach konnte gezeigt werden, dass die frequenzabhängigen inhibitorischen und exzitatorischen Effekte der rTMS am Motorkortex auch im Hinblick auf die Wirkung auf den Stoffwechsel übertragbar sind.

Speer et al. fanden heraus, dass eine 1 Hz rTMS Stoffwechselprozesse im Gehirn hemmt (Speer et al. 2000). Weiterhin konnten Shaul et al. zeigen, dass in Zellkulturen rTMS mit niedrigeren Frequenzen (3 Hz) eine Abnahme der Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin bewirkten, während im Gegensatz dazu eine höher frequente rTMS (9 Hz) zu einer Zunahme der Noradrenalin-Freisetzung führte (Shaul et al. 2003). Diesen Befund unterstützend konnte auch mehrfach gezeigt werden, dass eine HF-rTMS über dem PFC eine gesteigerte Dopaminausschüttung bewirkt (Pogarell et al., 2006). Folglich würde das sowieso schon niedrige Katecholaminlevel der Sensation Seeker noch zusätzlich durch eine Hemmung der Katecholaminausschüttung durch eine niederfrequente 1 Hz rTMS weiter gesenkt oder zumindest würde nicht das Bedürfnis nach einer Anhebung des Katecholaminlevels befriedigt werden. Es kommt konsekutiv zu einer Stimmungsverschlechterung.

Die Prämisse lässt sich also durch Studienergebnisse verifizieren, was bei logischer Annahme beider Prämissen (1. Sensation Seeker haben niedrige Katecholamin-Level, 2. 1 Hz rTMS hemmt die Ausschüttung der Katecholamine) zu der Deduktion führt, die dem Ergebnis der Korrelationsanalysen entspricht, nämlich, dass Probanden, die ein höheres Maß an Sensation benötigen („Sensation Seeker“) proportional zur Ausprägung dieser Sensation Seeking Persönlichkeit eine Stimmungsverschlechterung nach einer inhibitorischen 1 Hz rTMS angeben. Damit wäre die logische Denkbarkeit dessen, dass der in dieser Studie gefundene Zusammenhang zwischen Stimmungsänderung nach rTMS und Sensation Seeking Persönlichkeit tatsächlich allgemein besteht, gegeben.

So kann also als möglicher Prädiktor für die Response gesunder Probanden auf eine 1 Hz rTMS den Erkenntnissen aus den Untersuchungen zufolge, der Persönlichkeitsfaktor „Sensation Seeking“ vorgestellt werden.

Der Befund, dass zwischen einer präfrontalen rTMS und der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ ein Zusammenhang besteht, konnte auch durch die Auswertung der Stimmungs- und Persönlichkeitsdaten der TBS-Studie bestätigt werden. Während der Zusammenhang in der 1 Hz Studie konsistent für die Stimmungsänderung nach Stimulation an allen 3 Lokalisationen nur in der EWL 9 gezeigt werden konnte, ergaben sich bei der Auswertung der TBS-Studie Zusammenhänge zwischen der Sensation Seeking Persönlichkeit und der Stimmungsänderung sowohl in Skala 9, als auch in Skala 14 der EWL. Es zeigten sich Korrelationen zwischen der Sensation Seeking Persönlichkeit und der Stimmungsänderung nach den beiden aktiven TBS-Bedingungen (iTBS, cTBS) bei Stimulation über dem mPFC. Zwischen der Stimmungsänderung nach imTBS über

dem LDLPFC und Gesamtwert des SSS-V zeigte sich eine etwas schwächere, aber dennoch signifikante Korrelation ( $p = 0,049$ ). Ansonsten ergaben sich für die Stimmungsänderung nach TBS am LDLPFC keine Zusammenhänge mit den Werten der SSS-V. Die gefundene Korrelation entspricht der Richtung der in der 1 Hz Studie aufgezeigten Korrelationen dahingehend, dass höhere Werte in der SSS-V mit einer Stimmungsverschlechterung nach imTBS korrelieren. Allerdings muss diese Korrelation mit einigen Vorbehalten betrachtet werden, da sie im Gegensatz zur 1 Hz Studie nur für die Placebo-Bedingung gefunden werden konnte und die Ausgestaltung der Placebo-Bedingung in der TBS-Studie mit der Verwendung einer Placebospule bei gleichzeitiger Stimulusintensität von nur 10% und Stimulation im Modus der imTBS, die am Motorkortex keine Effekte gezeigt hatte (Huang et al., 2005), eine relativ sichere Abschirmung des magnetischen Feldes erlaubt. So ist die Wahrscheinlichkeit, dass in der hier angewendeten Placebo-Bedingung eine partiell aktive Stimulation stattgefunden haben könnte, sehr gering. Dennoch zeigte sich entsprechend der gefundenen Korrelation auch ein signifikanter Unterschied im Extremgruppenvergleich hinsichtlich der Stimmung nach imTBS über dem LDLPFC: Es stellte sich heraus, dass Probanden der Gruppe „hohes SS“ eine Stimmungsverschlechterung nach imTBS über dem LDLPFC angaben, während Probanden der Gruppe „niedriges SS“ eine Stimmungsverbesserung nach imTBS über dem LDLPFC erfuhren. Der Gruppenunterschied war signifikant.

Zusätzlich zeigte sich für die Stimulation über dem LDLPFC im Extremgruppenvergleich ein signifikanter Gruppenunterschied in der Stimmungsänderung in EWL 9 nach iTBS. Die Probanden der Gruppe „hohes SS“ gaben eine Stimmungsverschlechterung nach iTBS an, während in der Gruppe „niedriges SS“ eine Stimmungsverbesserung nach iTBS zu beobachten war. Geht man von der paradigmatisch angenommenen, aktivierenden Wirkung der iTBS und der hemmenden Wirkung der 1 Hz rTMS aus, so steht der Befund im Widerspruch zu den Ergebnissen der Untersuchung der 1 Hz Studie, nach denen eine 1 Hz rTMS über dem LDLPFC in der Gruppe „hohes SS“ zu einer Stimmungsverschlechterung geführt hat. Eben das ist auch der Fall nach einer aktivierenden iTBS über dem LDLPFC. Dieser Befund kann folgendermaßen erklärt werden: Das Paradigma der modus- oder frequenzabhängigen Inhibition oder Erregung ist, wie oben gezeigt, nicht ausnahmslos anzunehmen. Es wäre durchaus möglich, dass die iTBS hier gleiche Effekte wie die 1 Hz rTMS gehabt hat, weshalb sie auch die Stimmung in gleicher Weise beeinflusst hat. Denkbar wäre auch, dass die TMS an sich gar keinen Effekt auf die Stimmung hatte und nur die Tatsache, dass jeweils die Extremgruppen „niedriges SS“ und „hohes SS“ betrachtet wurden, zu einem derartigen Ergebnis, unabhängig von der TMS geführt

haben, wobei nicht der Modus der TMS entscheidend war, sondern vielmehr das Event an sich, wobei es dann aufgrund der Enttäuschung etwaiger Erwartungen zu einer Stimmungsverschlechterung in der Gruppe „hohes SS“ in beiden Fällen (1 Hz rTMS und iTBS, beide über dem LDLPFC) kam.

Für die Stimmungsänderung nach Stimulation über dem mPFC und den Werten der SSS-V ergaben sich Zusammenhänge nur nach den beiden aktiven Stimulationsbedingungen und zwar sowohl in Skala 9, als auch in Skala 14 der EWL.

So waren höhere Werte in der SSS-V mit einer Stimmungsverbesserung in Skala 9 nach cTBS über dem mPFC und auch in Skala 14 nach cTBS und iTBS über dem mPFC assoziiert. Im Extremgruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen der Gruppe „hohes SS“ und „niedriges SS“ für die Stimulation über dem mPFC hinsichtlich der Stimmungsänderung in EWL 14 nach iTBS. Entsprechend den Ergebnissen der Korrelationsanalysen gab die Gruppe „hohes SS“ eine Stimmungsverbesserung an, während die Mittelwerte der Stimmungsänderung nach iTBS in der Gruppe „niedriges SS“ eine Stimmungsverschlechterung zeigten.

Für die TBS über dem mPFC ergab sich also eine der Korrelation der 1 Hz Studie entgegengesetzte Verbindung zwischen Sensation Seeking Persönlichkeit und Stimmungsänderung nach cTBS und iTBS. Der Befund nach iTBS war dahingehend vorherzusehen, dass die iTBS eine der hemmenden 1 Hz rTMS entgegengesetzte aktivierende Wirkung entfaltet (Huang et al., 2005) und so auch die Zusammenhänge gegensätzlich geartet sein müssen. In einer Fallstudie zur Behandlung von Negativsymptomen schizophrener Patienten konnte gezeigt werden, dass eine präfrontale iTBS eine Steigerung der Dopaminfreisetzung im Striatum bewirkt (Brunelin et al. 2011). Da die iTBS analog zur HF-rTMS aktivierend auf Neuronen wirkt, können auch Befunde, die präfrontal mit HF-rTMS (10 Hz) stimuliert hatten und damit eine Steigerung der Dopaminausschüttung zeigen konnten (z.B. Pogarell et al., 2006), zur Bestätigung der Befunde aus der Fallstudie angeführt werden. Analog zu den obigen Betrachtungen wird weiterhin angenommen, dass Probanden mit einem höheren Bedürfnis nach Sensation Seeking (höhere Werte in der SSS-V) ein niedriges Baseline-Level an Katecholaminen haben (z.B. Ballenger et al., 1983), das sie durch Stimulation durch ungewöhnliche Sensationen anzuheben bestrebt sind. Da nun eine präfrontale iTBS die Dopaminausschüttung steigert, kann dem Bedürfnis nach Anhebung des Katecholamin-Spiegels nachgekommen werden und es kommt zu einer Stimmungsverbesserung. Eben dieser Zusammenhang war so im Rahmen der Untersuchungen der TBS-Studie gezeigt worden.

Die Ergebnisse der Korrelationen mit der cTBS über dem mPFC müssen etwas vielschichtiger betrachtet werden. Wie mehrmals in dieser Arbeit angedeutet, kann das

Paradigma der hemmenden Wirkung der cTBS nicht ausnahmslos gehalten werden. Zum einen konnte gezeigt werden, dass die cTBS bereits am Motorkortex unterschiedliche Wirkungen entfaltet, abhängig davon an welchen Muskelgruppen die MEPs gemessen werden (Martin et al. 2006). Zum anderen konnte eine durch Disinhibition entstandene Aktivierung nach cTBS in der kontralateralen Hemisphäre festgestellt werden (Neva et al., 2014). Durch eine solche indirekte Aktivierung könnte die cTBS über dem mPFC ähnliche Effekte bewirkt haben wie die iTBS und so im Sinne des Katecholamin-Paradigmas der Sensation Seeking Persönlichkeit zu einer Stimmungsverbesserung bei den Sensation Seekern geführt haben. Ko et al. konnten zeigen, dass eine cTBS über dem LDLPFC bei gesunden Probanden zu einer verminderten Dopaminausschüttung im Striatum führt, während cTBS über dem RDLPFC keinen Effekt auf Dopaminausschüttung im Striatum hatte (Ko et al. 2008). Die Hemmung der Dopaminausschüttung nach cTBS über dem LDLPFC war wohl zu gering, um einen signifikanten Zusammenhang zwischen Sensation Seeking Persönlichkeit und Stimmungsverschlechterung herauszustellen. Dennoch zeigen sich Tendenzen, die in diese Richtung deuten. Für die Zusammenhänge zwischen der Stimmungsänderung nach cTBS über dem mPFC und dem Persönlichkeitsmerkmal „Sensation Seeking“ muss also angenommen werden, dass die cTBS in diesem Bereich eine Steigerung der Freisetzung der Katecholamine zur Folge hatte. Dass die cTBS über dem mPFC im Vergleich zur Stimulation über dem LDLPFC eine gegensätzliche Wirkung entfaltet, lässt sich auch durch die marginal signifikanten Ergebnisse der Auswertung der Stimmungsskalen in der Hypothese Ia bestätigen. Eine Ursache für die sowohl in der Hypothese I gefundenen marginal signifikanten Unterschiede zwischen dem Effekt der cTBS über dem mPFC und über dem LDLPFC, als auch für die Unterschiede in den Ergebnissen der Untersuchung der Hypothese III bezüglich LDLPFC und mPFC als Stimulationsort, könnte auch die Verwendung unterschiedlicher Spulen sein. Während bei der 1 Hz Studie ausschließlich mit der Achterspule stimuliert worden war, so war bei der TBS Studie für die Stimulation über dem mPFC eine double-cone Spule verwendet worden. Die unterschiedlichen physikalischen Gegebenheiten, die auch die neurophysiologischen Wirkmechanismen beeinflussen, wurden bereits in der Einleitung erläutert. Es wäre also denkbar, dass die Verwendung unterschiedlicher Spulentypen in der TBS-Studie auch für die Unterschiede zwischen dem Effekt der TBS auf den mPFC und auf den LDLPFC verantwortlich gewesen ist.

Insgesamt fanden sich bei der Auswertung der TBS-Studie vor allem Korrelationen zwischen der Stimmungsänderung nach Stimulation am mPFC und dem Gesamtwert in der SSS-V. Auch bei der Auswertung der 1 Hz Studie zeigte sich der stärkste

(hochsignifikante) Zusammenhang bei der Betrachtung der Stimmungsänderung nach Stimulation über dem mPFC. Diese Beobachtung führt zu der Vermutung, dass die Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ in diesem Bereich oder in mit diesem Bereich verbundenen Regionen zu verorten ist.

Insgesamt konnte die in diesem Abschnitt untersuchte Hypothese, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der Stimmungsänderung nach TMS und der Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors „Sensation Seeking“ durch die Ergebnisse der Korrelationsanalysen und Extremgruppenvergleiche beider Studien bestätigt werden.

## **6.4 Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese IIIb**

### **6.4.1 NEO-FFI**

Auch für die Betrachtung der Hypothese IIIb, die die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Persönlichkeit der Probanden und der Stimmungsänderung zu den Messzeitpunkten (t1, t2, t3) zum Gegenstand hatte, so dass also nur den zeitlichen Faktor der Stimmungsänderung mit der Persönlichkeit in Beziehung gesetzt wurde, ungeachtet der Art der vorangegangenen Stimulation, wurden zunächst die Ausprägungen der Faktoren des NEO-FFI verwendet. Es zeigte sich trotz vielfacher Testung - die Punktwerte der fünf Faktoren des NEO-FFI wurden für jeden Probanden auf mögliche Zusammenhänge mit einer Stimmungsänderung in Skala 9 und 14 zu drei Messzeitpunkten getestet, was insgesamt die Testung auf 30 mögliche Korrelationen für jeden Proband zur Folge hatte – nur eine signifikante Korrelation pro Studie. Bei der 1 Hz Studie war dies der Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Faktors „Offenheit für Erfahrungen“ und der Stimmungsänderung in EWL 9 zum Messzeitpunkt t1, bei der TBS-Studie war die Korrelation zwischen der Ausprägung des Faktors „Gewissenhaftigkeit“ und der Stimmungsänderung in EWL 14 zum Messzeitpunkt t1 signifikant. Beide Zusammenhänge konnten das nach Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau nicht erreichen. Die Annahme, dass die Wirkung einer TMS-Intervention abhängig ist von der Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsfaktoren, die mit dem NEO-FFI gemessen werden (diese Zusammenhänge sind ausführlich in Kapitel 6.3.1 dargestellt), konnte bei der Auswertung der Ergebnisse der Untersuchung der Hypothese IIIa teilweise bestätigt werden. Zumindest in der TBS-Studie zeigten sich Zusammenhänge zwischen der Ausprägung vier der fünf Faktoren (Neurotizismus, Extraversion, Gewissenhaftigkeit und Verträglichkeit) und der Art und dem Ausmaß der Stimmungsänderung nach einer TMS-Intervention. Auch diese Korrelationen konnten nicht das korrigierte Signifikanzniveau erreichen, was jedoch der gezwungenermaßen multiplen Testung

geschuldet ist. Im Gegensatz zur SSS-V, bei der nur der Absolutwert auf mögliche Zusammenhänge untersucht wurde, mussten für die Auswertung des NEO-FFI alle Faktoren einzeln geprüft werden, was zu der Vielzahl an Tests und dementsprechend niedrigen korrigierten p-Werten geführt hat.

Die Hypothese IIIb konnte nicht verifiziert werden. Es ist anzunehmen, dass die Ausprägung der Persönlichkeitsfaktoren, die mit dem NEO-FFI erfasst werden, möglicherweise zwar einen Einfluss auf den Effekt der TMS auf die Stimmung hat, nicht aber auf die Stimmung im zeitlichen Kontext.

#### **6.4.2 Sensation Seeking Scale**

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Sensation Seeking“ und der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten (zeitlicher Aspekt der Stimmungsänderung) ergaben sich nur für die 1 Hz Studie signifikante Korrelationen. Es zeigte sich, dass Probanden mit einem hohen Bedürfnis nach Sensationen (höhere Punktzahlen in der SSS-V) eine proportional zu diesem Bedürfnis ausgeprägte Stimmungsverschlechterung zu allen Messzeitpunkten (t1=Stimmungsmessung nach der ersten Stimulation, t2=Stimmungsmessung nach der zweiten Stimulation usw.) erfuhren. Die Zusammenhänge waren bei den Stimmungsänderungen zu den Messzeitpunkten t1 und t2 hochsignifikant. Entsprechend der Korrelation ergab sich für Probanden mit einem niedrigeren Bedürfnis nach Stimulation ein gegenteiliger Effekt. Der signifikante Zusammenhang konnte nur für die Stimmungsänderung in EWL 9 gezeigt werden. Alle Korrelationen waren auch nach Bonferroni-Korrektur noch signifikant. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen konnten in den Extremgruppenvergleichen verdeutlicht werden: Probanden der Gruppe „hohes SS“ gaben zu allen Messzeitpunkten eine Stimmungsverschlechterung an, die sich von der in der Gruppe „niedriges SS“ verzeichneten Stimmungsverbesserung zu den jeweiligen Messzeitpunkten signifikant unterschied. Die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Stimmungsänderung waren zu den Messzeitpunkten t2 und t3 sogar hochsignifikant.

Es ist also anzunehmen, dass im Falle der 1 Hz Studie nicht nur für die Lokalisation der TMS und den folglich Effekt der jeweiligen Stimulation auf die Stimmung ein Zusammenhang mit der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals des Sensation Seekings besteht, sondern auch für den Effekt der TMS-Intervention an sich auf die Stimmungsänderung. Denn ein zeitlicher Effekt konnte schon bei der Untersuchung der Hypothese II nicht klar ausgemacht werden. So war gezeigt worden, dass der Unterschied in Art und Ausmaß der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten bis auf eine Ausnahme, nicht signifikant war. Bei der 1 Hz Studie ist

der gefundene Zusammenhang zwischen Art und Ausmaß der Stimmungsänderung und der Ausprägung der Sensation Seeking Persönlichkeit auf die TMS-Intervention als Event zurückzuführen, das abhängig vom Bedürfnis nach Stimulation, unterschiedliche Wirkungen auf die Probanden hat. Wie die beobachtete Wirkung im Hinblick auf die Theorie, die hinter dem Konzept des Sensation Seekings steht, erklärt werden kann, ist ausführlich in Kapitel 6.3.2 beschrieben.

Im Falle der TBS-Studie wurden keine Korrelationen gefunden zwischen der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals des Sensation Seekings und der Stimmungsänderung zu den einzelnen Messzeitpunkten. Auch im Extremgruppenvergleich zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Es ist also anzunehmen, dass die gefundenen Zusammenhänge bei der Untersuchung der Hypothese IIIa in der TBS-Studie tatsächlich bestehen und auf einer Interaktion zwischen Sensation-Seeking-Persönlichkeit und TBS-Stimulation beruhen. Dass also der spezielle Effekt der TBS an einem bestimmten Stimulationsort oder durch einen bestimmten Stimulationsmodus durch die Sensation Seeking Persönlichkeit moduliert wird.

## **6.5. Die Methoden dieser Arbeit**

### **6.5.1 TMS**

#### **6.5.1.1 Bestimmung der MT und Auffinden des Stimulationsortes**

Die Bestimmung der MT erfolgte in dieser Studie nicht neuronavigiert, sondern nach dem bei Pascual-Leone et al. beschriebenen Verfahren (Pascual-Leone et al. 1996b). Es konnte gezeigt werden, dass zwischen der durch Neuronavigation ermittelten MT und der MT, die nach dem hier beschriebenen Verfahren gefunden wurde, kein signifikanter Unterschied besteht (Julkunen et al. 2009).

Auch für das Auffinden des Stimulationsortes und zur korrekten Positionierung der Spule über dem gewünschten Areal kann Neuronavigation zur Anwendung kommen. Der Gebrauch von Neuronavigationsverfahren mit Hilfe des fMRT erlaubt zwar eine sehr genaue Positionierung der Spule auf dem jeweiligen Target, dennoch konnten Herwig und Kollegen in einem direkten Vergleich der beiden Methoden, also dem hier verwendeten 10/20-System und der Neuronavigation mittels fMRT, das hier verwendete Verfahren als beinahe gleichwertig herausstellen. Der nach dem 10/20 System gefundene Stimulationsort für die Stimulation des DLPFC (F3) differierte um maximal 20mm von dem Stimulationsort, der mit dem Verfahren der Neuronavigation ermittelt wurde (Herwig et al. 2003).

Rusjan und Kollegen konnten in einer neueren Studie herausstellen, dass die optimale Spulenpositionierung über dem linken DLPFC aufgrund der besseren Genauigkeit neuronavigiert durch fMRT erfolgen sollte. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass das 10/20 System zum Aufsuchen des optimalen Stimulationspunktes der in anderen Studien häufig verwendeten „5cm-Regel“ (George & Aston-Jones 2010) in der Berücksichtigung interindividueller Unterschiede, wie Kopfgröße, überlegen ist. Die für das jeweilige Target gefundenen Stimulationspunkte, die anhand des 10/20 Systems ausgemacht worden waren, lagen näher an denen, die anhand der Neuronavigation gefunden worden waren, als die durch die „5cm-Regel“ bestimmten Stimulationspunkte. Jedoch wurde die optimale Spulenposition für die Stimulation des DLPFC näher am F5 als an dem in den hier durchgeführten Studien verwendeten Elektrodenpunkt F3 ausgemacht (Rusjan et al. 2010).

#### **6.5.1.2 Plazebo-Bedingung**

Es liegt in der Natur des Verfahrens selbst, dass es schwierig ist, eine Kontrollbedingung für eine TMS-Studie zu gestalten. Grundsätzliche Probleme mit der sham-Stimulation zeigen Rosa und Lisanby auf (Rosa and Lisanby 2012). Für die 1 Hz Studie war bereits gezeigt worden, dass es möglich und sogar aufgrund der Ergebnisse wahrscheinlich ist, dass eine partiell aktive Stimulation stattgefunden hat. Stimuliert wurde, wie bei den aktiven Bedingungen, mit 120% der MT am auditorischen Kortex (T3) mit der Spule um 45° gekippt.

Bei der TBS Studie wurde eine sham-Spule verwendet, um die Kontrollbedingung durchzuführen. Frühe Modelle für sham-Spulen, ähmlich wie sie in der TBS-Studie verwendet wurde, konnten die echte rTMS nicht gänzlich imitieren, so dass der Verblindungseffekt verschwand und für den Probanden ein klarer Unterschied zwischen aktiver und sham-Stimulation erkennbar war (Rossi et al. 2009). Trotzdem konnten Berlim und Kollegen in einer Metaanalyse unter doppelt-verblindeten, randomisierten, plazebokontrollierten Studien bei MD zeigen, dass zwischen dem Kollektiv der Patienten, die mit HF-rTMS stimuliert worden waren und denen, die eine sham-Stimulation erhalten hatten, kein signifikanter Unterschied bestand im prozentualen Anteil derjenigen Patienten, die eine korrekte Einschätzung abgeben konnten, ob sie nun eine Verum- oder eine Sham-Stimulation erhalten hatten (Berlim et al. 2013), was zur Annahme führt, dass die derzeitigen sham-Bedingungen ausreichende Verblindung gewährleisten.

Ein weiterer Punkt ist die Tatsache, dass in den hier vorgestellten Studien der Untersuchungsleiter nicht verblindet war bezüglich Art der Stimulation, da dies mit den

hier verwendeten Methoden nicht möglich wäre, was trotz minimaler Interaktion zwischen Proband und Prüfer einen Einfluss auf das Ergebnis der Untersuchung gehabt haben könnte (Rosa and Lisanby 2012).

#### **6.5.1.2 Die Wirkmechanismen der verwendeten TMS-Protokolle**

In den vorgestellten Studien wurden zwei ganz unterschiedliche rTMS-Protokolle angewendet. Es gibt Hinweise in der Literatur darauf, dass eine cTBS analog zu LF-rTMS und eine iTBS analog zur HF-rTMS wirkt. Es wurde jedoch mehrfach angeführt, dass eine solche Vereinfachung der Funktionsmechanismen für die Stimulation des präfrontalen Kortex wohl eher nicht ausreicht, um den komplexen Wirkprinzipien gerecht zu werden. So spielt also nicht nur der Modus, sondern auch die Dosis und Stimulationsdauer eine Rolle: Am Motorkortex konnte gezeigt werden, dass die Effekte der TBS dosisabhängig sind. Gentner und Kollegen fanden heraus, dass eine cTBS mit 300 Stimuli (20 s) bahnend (Steigerung der MEP-Amplitude) am Motorkortex wirkt, während sich nach einer cTBS mit 600 Stimuli (40 s) gegensätzliche Effekte (Verminderung der MEP-Amplitude) einstellen. Wenn jedoch vor der Stimulation eine willkürliche Muskelanspannung erfolgt war, so wirkten 20 Sekunden cTBS und 40 s cTBS nicht mehr gegensätzlich, sondern beide inhibitorisch auf die MEP-Amplitude (Gentner et al. 2008). In der TBS-Studie wurden 600 Stimuli verabreicht.

Eine weitere Studie konnte die Befunde der Dosisabhängigkeit bestätigen: 14 gesunde Probanden wurden über dem Motorkortex stimuliert. Es erfolgte ein Vergleich zwischen der Wirkung einer iTBS (600 Impulse) und einer prolongierten iTBS (1200 Impulse), sowie einer cTBS (600 Stimuli) und einer prolongierten cTBS (1200 Impulse). Jeder Proband erhielt im Crossover-Design alle Stimulationen. Zwischen den Stimulationen war eine Pause von mindestens 5 Tagen. Wie erwartet ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der cTBS und der prolongierten cTBS: cTBS hatte einen inhibitorischen Effekt, während die prolongierte cTBS bahnend wirkte. Umgekehrte Effekte ergaben sich für die iTBS und ihre prolongierte Form (Gamboa et al. 2010).

Eigentlich dürften sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Studien die Effekte nicht umgekehrt haben, da immer mit 600 Impulsen stimuliert worden war. Dennoch war am Motorkortex gezeigt worden, dass auch schon im unteren Bereich bei der Verdopplung der Stimulizahl (von 300 auf 600) einander entgegen gesetzte Ergebnisse auftraten. (Gentner et al. 2008). Zudem diskutieren Gamboa und Kollegen die Möglichkeit, dass bei höheren Intensitäten der Umschlag in die entgegengesetzte Wirkung schon früher vonstatten gehen könnte. Hier wurde zwar, wie in den genannten Studien, auch mit 80% MT stimuliert, trotzdem könnte es sein, dass die Intensität schon ausreichte, um

die Nacheffekte umzukehren, da die Zieltargets sich unterscheiden (es wurde nicht am Motorkortex, sondern am PFC stimuliert). Außerdem haben Gamboa et al in ihrer Studie mit 80% der aktiven MT stimuliert und damit solche inversen Nacheffekte gezeigt. Die aMT liegt meist unter der rMT, die bei uns verwendet wurde, somit ist bei Stimulation mit 80% der rMT eine höhere Intensität zu erwarten als bei Stimulation mit 80% der aMT und die Effekte könnten sich schon früher, also z.B. bereits nach 600 Stimuli, umgekehrt haben.

Auch bei Studien mit herkömmlichen TMS-Protokollen wurde ein dosisabhängiger Effekt gezeigt: In einer Studie von Peinemann et al. wurde eine Zunahme der MEP-Amplitude nach 1800 Stimuli einer 5 Hz rTMS beobachtet, während nach nur 150 Stimuli keine signifikanten Effekte ausgemacht werden konnten (Peinemann et al. 2004). In einer anderen Studie zeigte sich eine Zunahme der MEP-Amplituden durch eine 10 Hz rTMS über 1,5 Sekunden, während sich bei Stimulation mit der gleichen Frequenz für 5 Sekunden eine Abnahme der MEP-Amplituden einstellte (Jung et al. 2008).

Auch die Induktion der länger anhaltenden Effekte im Sinne einer LTP oder LTD ist dosisabhängig. Versuche am Hippocampus-Präparat der Ratte zeigten, dass die Induktion der LTP abhängig ist von der Anzahl der Trains. So ergab sich für das Verhältnis zwischen Anzahl der Trains und Auslösung einer LTP eine umgekehrt U-förmige Relation. Höchstwerte in der Summe der LTP zeigten sich nach der Stimulation mit 8-16 Trains. Durch Verabreichung von 24 oder 32 Trains konnte keine LTP erzeugt werden (Abraham & Huggett 1997). In der hier vorgestellten Studie wurden 20 Trains iTBS verabreicht.

Weiterin konnten Rothkegel und Kollegen zeigen, dass bei einem herkömmlichen 5Hz rTMS-Protokoll die Richtung des Effektes auf die Exzitabilität umgekehrt werden konnte, wenn die jeweils gleiche Stimuluszahl nicht blockweise, sondern kontinuierlich verabreicht wurde (Rothkegel et al. 2010).

Die Ausführungen zeigen, dass aufgrund des komplexen Wirkmechanismus, der nicht nur auf Ebene der Frequenz analysiert werden darf, ein Vergleich zwischen den Studien, die unterschiedliche Stimulationsprotokolle verwenden, äußerst schwierig ist. Dies gilt nicht nur für den Vergleich zwischen den beiden, hier vorgestellten, Studien, sondern auch beispielsweise für den Vergleich der Vorstudien zum Thema untereinander (siehe Tab. 1).

### **6.5.2 Auswahl der Stichprobe**

Die Stichproben beider Studien waren bezüglich des Probandenalters homogen; die Probanden waren zum Verfahren der TMS naiv und psychiatrisch gesund. In der TBS-

Studie wurden Frauen und Männer randomisiert und ausbalanciert auf die Experimente verteilt. Auch im Vergleich zwischen den beiden Studien war das Geschlechterverhältnis mit w:m = 10:17 bei der 1 Hz Studie und 8:12 für jede der beiden Experiment-Gruppen der TBS-Studie annähernd ausgeglichen. Insgesamt jedoch waren überwiegend Frauen in die Studien eingeschlossen. Dieses Faktum kann angesichts der Annahme eines zyklusabhängig unterschiedlichen Ansprechens auf TMS, vor allem im Hinblick auf die selbsterlebte Stimmung (Kirschbaum et al. 1999) als Limitation der Studie gesehen werden. Ganz allgemein wurde gezeigt, dass junge Frauen auf Stressoren anders reagieren als Männer auf einen ähnlichen Stimulus (Kudielka et al. 2004). Studien, die emotionale Tasks mit Brain imaging verbunden haben, haben zusätzlich herausgestellt, dass Frauen während emotionalen Aufgaben eine stärkere Aktivierung zeigen, vor allem in Arealen, die mit subjektiven Gefühlen assoziiert sind (Wager et al., 2003). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Frauen ihre Emotionen als intensiver einstufen als es Männer tun (Killgore & Yurgelun-Todd 2001). Es wurde jedoch bei den Berechnungen zum TMS-spezifischen Effekt auf die Stimmung auch das Geschlecht als Intersubjektfaktor berücksichtigt. Dabei hat sich jedoch gezeigt, dass in dieser Studie kein relevanter, geschlechtsspezifischer Unterschied in der Reaktion auf TMS besteht.

### **6.5.3 Unterschiede in der Methodik der beiden Studien**

Zwischen den Studien ergeben sich gewisse methodische Unterschiede, die eine Vergleichbarkeit in Frage stellen. Bei der 1 Hz Studie wurde mit 120% der MT stimuliert, während bei der TBS-Studie gemäß dem Stimulationsprotokoll von Huang et al. mit 80% der MT stimuliert wurde. Neben den an sich unterschiedlichen Stimulationsprotokollen könnte es bei der Auswahl der Probanden bei der TBS-Studie auch zu einer Präselektion hinsichtlich der kortikalen Erregbarkeit gekommen sein. So mussten 4 Probanden von der Studie ausgeschlossen werden, da ihre MT bei >63% der maximalen Geräteleistung war. Somit wurden die Probanden, die eine geringere kortikale Erregbarkeit aufwiesen, ausgeschlossen und die Probanden, die eine bessere kortikale Erregbarkeit hatten, wurden selektiert.

Hinzu kam, dass die Stimmungsmessung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach den Stimulationen stattgefunden hat. Die Problematik dieser Limitation wurde bereits in Kapitel 6.1 diskutiert.

#### 6.5.4 Die EWL als Instrument zu Stimmungsmessung

In dieser Studie wurde die EWL-G zur Stimmungsmessung verwendet. Die Vorteile dieses Instruments zur Stimmungsmessung, vor allem im Hinblick auf die Anforderungen an selbiges in dieser Studie (nämlich die Abbildung auch kleiner Stimmungsänderungen nach einer Intervention) wurden bereits in Kapitel 2.2.2 beschrieben. Trotzdem ist die Auswahl des passenden Instruments zur Stimmungsmessung schwierig.

In den meisten Studien, die positive Ergebnisse bezüglich der Stimmungsänderung nach rTMS bei gesunden Probanden verzeichnen konnten, wurde die VAS verwendet (Pascual-Leone et al., 1996a; Dearing et al., 1997).

Für die Verwendung der VAS spricht auch der Befund aus der Studie von Grunhaus und Kollegen, die demonstrieren konnten, dass VAS bei depressiven auch kleine TMS-induzierte Stimmungsänderungen abbilden kann und gut ist, um frühe Stimmungsänderungen nach TMS zu detektieren (Grunhaus et al. 2002). In dieser Studie handelte es sich jedoch um die TMS-induzierten Stimmungsänderungen bei depressiven Patienten. Für die Untersuchungen mit gesunden Probanden, die die VAS als Messinstrument für die Stimmungsänderung benutzten, gab es auch viele negative Befunde und es konnte in einigen Studien auch gezeigt werden, dass die VAS als Messinstrument dieser Stimmungsänderungen nach TMS bei Gesunden anderen Verfahren unterlegen war:

George und Kollegen etwa konnten einen hemisphärenspezifischen, konsistenten Effekt der rTMS auf die Stimmung mit der NIMH Mood Scale feststellen. Entsprechende Effekte wurden in der gleichen Studie mit der VAS nicht signifikant (George et al. 1996).

Zusätzlich fanden Baeken et al. eine signifikante Zunahme der Skala „Depression“ im POMS“ nach 10 Hz rTMS über dem RDLPFC im Vergleich zur sham-Stimulation am DLPFC. Dieser Effekt der TMS konnte in der Skala „Depression“ der VAS nicht abgebildet werden. Gleiches gilt für die Veränderung der Vitalität, hin zu mehr Vitalität nach Stimulation des RDLPFC im Vergleich zur sham-Stimulation. Auch dieser Effekt wurde nur im POMS signifikant, nicht aber in der Vitalitätsskala der VAS (Baeken et al., 2008).

Es liegt also nahe eine andere Methode als die VAS zu verwenden. Da die Befunde, die mit alternativen Messinstrumenten zur VAS erhoben wurden, auch uneinheitlich sind und sich die EWL unter den zur Verfügung stehenden subjektiven Selbstbeurteilungsskalen am besten eignet, eben die hier gewünschte Stimmungsänderung nach einer Intervention zu messen, ist es durchaus berechtigt und wissenschaftlich, dass diese Methode zur Anwendung kam.

Insgesamt kann diskutiert werden, ob anstelle subjektiver Selbstbeurteilungsskalen objektivierbare Verfahren besser geeignet wären, um die Stimmung zu messen.

Meist werden subjektive Stimmungsratings gemacht. Auch wenn die selbstempfundene Stimmung(sänderung) ein wichtiges Maß für die Wirkung der TMS ist, so sind objektive Methoden doch verlässlicher und bieten zum Teil auch bessere Ergebnisse. Padberg et al. konnten etwa die Effekte einer rTMS auf die Stimmung zeigen, indem sie sich dem Verfahren der computergestützten Mimikanalyse bedienten. Mit diesem objektiven Verfahren wurden signifikante Effekte der TMS auf die Stimmung gesunder Probanden festgestellt, während die Stimmungsmessung mittels VAS, die in dieser Studie ebenfalls zur Anwendung kam, keine signifikanten Effekte herausstellen konnte (Padberg et al., 2001). So sind auch andere Methoden, wie die Messung emotional generierter Antworten auf emotionale Stimuli, die objektivierbar sind, z.B. Stresshormon-Level, Reaktionen im Gehirn (z.B. Veränderung des CRB) möglich und einige dieser Korrelate können sogar während einer Emotionsinduktion durch visuelle Stimuli in Echtzeit gemessen werden.

Insgesamt muss aber angemerkt werden, dass in dieser Studie ganz bewusst der Einfluss einer rTMS auf die subjektiv empfundene Stimmung untersucht werden sollte, da diese einen wichtigen Aspekt des Gesamtkonstruktes der Emotionen ausmacht. Zudem sind die Untersuchungen der hier vorgestellten Studien mit gesunden Probanden auch mit der Erwartung verbunden, die antidepressive Wirkweise der TMS besser zu verstehen und dadurch die TMS als Instrument zur Behandlung affektiver Erkrankungen stark zu machen. Als therapeutisches Instrument hat die TMS nun eben auch die Maßgabe eine subjektive Stimmungsverbesserung zu bewirken, da diese neben der Behandlung anderer depressiver Symptome im Fokus der antidepressiven Behandlung steht und nicht etwa die Steigerung der linksfrontalen Gehirnaktivität.

#### **6.5.5 Grenzen der Persönlichkeitsanalysen**

Das NEO-FFI gilt zwar als weitgehend erprobt und kann Persönlichkeitsunterschiede mit guten Reliabilitäten darstellen (Borkenau und Ostendorf 1993), jedoch müssen die Ergebnisse der Persönlichkeitsanalyse mit dem NEO-FFI unter Beachtung der Grenzen dieses Testverfahrens betrachtet werden. Bis heute gibt es das Problem, dass einige der fünf Faktoren, vor allem der Faktor „Offenheit für Erfahrungen“ nicht adäquat interpretiert werden können. Aufgrund umfassender Diskussionen und neueren Interpretationen dieses Faktors als „Intellekt“ (Goldberg 1990) oder „Culture“ (Norman 1963), ist nicht auszuschließen, dass der Faktor bisher mit „Offenheit für Erfahrungen“ falsch benannt und interpretiert wird. Zudem ist die Faktorenanalyse, die

Basis der Entwicklung der fünf Persönlichkeitsdimensionen war, abhängig von der gewählten Variablenstichprobe, d.h. allein die Auswahl der Konstrukte, sowie die subjektiven Schwerpunkte, die ein Autor in einem Fragebogen setzt, haben Einfluss darauf, welche Faktoren sich am Ende etablieren.

Insgesamt kann das NEO-FFI dennoch als gutes Instrument gesehen werden, um individuelle Persönlichkeitsunterschiede herauszustellen. Eine Interpretation der unterschiedlichen Faktoren in ihrer Ausprägung bei einzelnen Probanden, sollte dennoch mit Vorbehalten vorgenommen werden.

## **7 Zusammenfassung und Ausblick**

Die Persönlichkeitsstruktur spielt eine wichtige Rolle bei der TMS-induzierten Stimmungsänderung gesunder Probanden. Die dieser Arbeit zugrunde liegende hypothetische Annahme eines Zusammenhangs zwischen der Stimmungsänderung nach rTMS und der Persönlichkeit der Probanden konnte bestätigt werden. Als größten Einflussfaktor hat sich die Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ herausgestellt, während für die Ausprägung der Faktoren des NEO-FFI keine deutlichen und über die Probandengruppen konsistenten Zusammenhänge gefunden werden konnten. Es war zunächst untersucht worden, ob in den jeweiligen Probandenkollektiven ein Effekt der TMS auf die Stimmung in Abhängigkeit des Stimulationsortes oder des Stimulationsmodus herausgestellt werden kann. Dabei zeigte sich, dass die Reaktionen im Hinblick auf die Stimmungsänderung nach rTMS interindividuell so unterschiedlich waren, dass kein signifikanter Effekt in eine Richtung für einen Stimulationsmodus oder einen Stimulationsort ausgemacht werden konnte. Es konnte auch in dieser Gesamtbetrachtung in beiden Studien kein signifikanter Unterschied zu den jeweiligen Plazebobedingungen gezeigt werden. Einerseits wurde also der in vielen Vorstudien erhobene Befund, dass eine einzige rTMS-Sitzung keinen Effekt auf die Stimmung gesunder Probanden macht, nochmals bestätigt, andererseits konnte durch die weitere Auswertung dieser Studien unter Beachtung des Einflussfaktors der Persönlichkeit noch über diesen Befund hinausgegangen werden.

Die Vermutung, dass es einen interindividuell unterschiedlichen Faktor geben muss, der bei der Reaktion auf eine rTMS eine Rolle spielt, lag nahe aufgrund der uneinheitlichen Studienlage. Als möglicher Einflussfaktor wurde die Persönlichkeit untersucht. Neben dem hier im Fokus stehenden Faktor der Persönlichkeit wurden auch andere mögliche Einflussfaktoren auf die Response vorgestellt. Ein Vorteil der hier untersuchten Ausprägung der Sensation Seeking Persönlichkeit ist die einfache Erhebung mittels Fragebogen. Sicherlich sind noch weitere Studien notwendig, um die

erhobenen Befunde zu verifizieren und die Persönlichkeit als festen Einflussfaktor zu etablieren. Es müsste überprüft werden, ob sich derartige Zusammenhänge auch bei depressiven Patienten finden lassen, die eine TMS-Behandlung erhalten. Zusätzlich könnte man versuchen auch gesunde Probanden über einen längeren Zeitraum wiederholt zu stimulieren, um dem Konzept der antidepressiven Behandlung durch TMS näher zu kommen. Im Rahmen solch wiederholter rTMS-Interventionen könnte dann untersucht werden, ob sich die Zusammenhänge zwischen dem Effekt der rTMS auf die Stimmung und der Persönlichkeit noch deutlicher darstellen.

Für die Zukunft eröffnet die Erkenntnis dieser Arbeit die Möglichkeit ein Screening der Probanden oder Patienten mittels SSS-V, für die in dieser Arbeit der größte Einfluss auf das Paradigma TMS-induzierter Stimmungsänderung gezeigt werden konnte, vor einer rTMS-Behandlung durchzuführen, um die passende Stimulationsart zu bestimmen und die Möglichkeit eines positiven Effekts durch die TMS abschätzen zu können. Diese Neuerung wäre ein Schritt hin zu einer bestrebenswerten individuell angepassten, personalisierten medizinischen Behandlung.

**Literaturverzeichnis**

- Abraham, W. C.; Huggett, A. (1997). "Induction and reversal of long-term potentiation by repeated high-frequency stimulation in rat hippocampal slices." Hippocampus **7**(2): 137-145.
- Ahern, G. L.; Schwartz, G. E. (1985). "Differential lateralization for positive and negative emotion in the human brain: EEG spectral analysis." Neuropsychologia **23**(6): 745-755.
- Aitken Harris, J.; Lucia, A. (2003). "The relationship between self-report mood and personality." Personality and Individual Differences **35**(8): 1903-1909.
- Amassian, V. E.; Stewart, M.; Quirk, G. J.; Rosenthal, J. L. (1987). "Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex." Neurosurgery **20**(1): 74-93.
- Andoh, J.; Zatorre, R. J. (2011). "Interhemispheric Connectivity Influences the Degree of Modulation of TMS-Induced Effects during Auditory Processing." Front Psychol **2**: 161.
- Angelucci, F.; Oliviero, A.; Pilato, F.; Saturno, E.; Dileone, M.; Versace, V.; Musumeci, G.; Batocchi, A. P.; Tonali, P. A.; Di Lazzaro, V. (2004). "Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis." Neuroreport **15**(4): 717-720.
- Avenanti, A.; Minio-Paluello, I.; Bufalari, I.; Aglioti, S. M. (2009). "The pain of a model in the personality of an onlooker: influence of state-reactivity and personality traits on embodied empathy for pain." Neuroimage **44**(1): 275-283.
- Aydin-Abidin, S.; Trippe, J.; Funke, K.; Eysel, U. T.; Benali, A. (2008). "High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain." Exp Brain Res **188**(2): 249-261.
- Baeken, C.; De Raedt, R.; Van Schuerbeek, P.; Vanderhasselt, M. A.; De Mey, J.; Bossuyt, A.; Luybaert, R. (2010). "Right prefrontal HF-rTMS attenuates right amygdala processing of negatively valenced emotional stimuli in healthy females." Behav Brain Res **214**(2): 450-455.
- Baeken, C.; Leyman, L.; De Raedt, R.; Vanderhasselt, M. A.; D'Haenen, H. (2006). "Lack of impact of repetitive High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on mood in healthy female subjects." J Affect Disord **90**(1): 63-66.
- Baeken, C.; Leyman, L.; De Raedt, R.; Vanderhasselt, M. A.; D'Haenen, H. (2008). "Left and right High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex does not affect mood in female volunteers." Clin Neurophysiol **119**(3): 568-575.
- Baeken, C.; Van Schuerbeek, P.; De Raedt, R.; De Mey, J.; Vanderhasselt, M. A.; Bossuyt, A.; Luybaert, R. (2011a). "The effect of one left-sided dorsolateral prefrontal sham-controlled HF-rTMS session on approach and withdrawal related emotional neuronal processes." Clin Neurophysiol **122**(11): 2217-2226.
- Ballenger, J. C.; Post, R. M.; Jimerson, D. C.; Lake, C. R.; Murphy, D.; Zuckerman, M.; Cronin, C. (1983). "Biochemical correlates of personality traits in normals: An exploratory study." Personality and Individual Differences **4**(6): 615-625.

- Barbas, H. (2000). "Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates." Adv Neurol **84**: 87-110.
- Barker, A. T.; Jalinous, R.; Freeston, I. L. (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-1107.
- Barrett, J.; Della-Maggiore, V.; Chouinard, P. A.; Paus, T. (2004). "Mechanisms of action underlying the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood: behavioral and brain imaging studies." Neuropsychopharmacology **29**(6): 1172-1189.
- Basser, P. J.; Roth, B. J. (2000). "New currents in electrical stimulation of excitable tissues." Annu Rev Biomed Eng **2**: 377-397.
- Baxter, L. R., Jr.; Schwartz, J. M.; Phelps, M. E.; Mazziotta, J. C.; Guze, B. H.; Selin, C. E.; Gerner, R. H.; Sumida, R. M. (1989). "Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression." Arch Gen Psychiatry **46**(3): 243-250.
- Bench, C. J.; Frackowiak, R. S.; Dolan, R. J. (1995). "Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression." Psychol Med **25**(2): 247-261.
- Bench, C. J.; Friston, K. J.; Brown, R. G.; Scott, L. C.; Frackowiak, R. S.; Dolan, R. J. (1992). "The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression." Psychol Med **22**(3): 607-615.
- Berlim, M. T.; Broadbent, H. J.; Van den Eynde, F. (2013). "Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis." Int J Neuropsychopharmacol **16**(5): 1173-1181.
- Berlim, M. T.; Fleck, M. P.; Turecki, G. (2008). "Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview." Ann Med **40**(2): 149-159.
- Berlim, M. T.; van den Eynde, F.; Tovar-Perdomo, S.; Daskalakis, Z. J. (2014). "Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials." Psychol Med **44**(2): 225-239.
- Bestmann, S.; Baudewig, J.; Siebner, H. R.; Rothwell, J. C.; Frahm, J. (2004). "Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits." Eur J Neurosci **19**(7): 1950-1962.
- Blonder, L. X.; Bowers, D.; Heilman, K. M. (1991). "The role of the right hemisphere in emotional communication." Brain **114** ( Pt 3): 1115-1127.
- Bocchio-Chiavetto, L.; Bagnardi, V.; Zanardini, R.; Molteni, R.; Nielsen, M. G.; Placentino, A.; Giovannini, C.; Rilloso, L.; Ventriglia, M.; Riva, M. A.; Gennarelli, M. (2010). "Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses." World J Biol Psychiatry **11**(6): 763-773.
- Bohning, D. E.; Shastri, A.; McConnell, K. A.; Nahas, Z.; Lorberbaum, J. P.; Roberts, D. R.; Teneback, C.; Vincent, D. J.; George, M. S. (1999). "A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex." Biol Psychiatry **45**(4): 385-394.

- Borkenau, P.; Ostendorf, F. (1993). NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae. Handanweisung.
- Borod, J. C.; Andelman, F.; Obler, L. K.; Tweedy, J. R.; Welkowitz, J. (1992). "Right hemisphere specialization for the identification of emotional words and sentences: evidence from stroke patients." Neuropsychologia **30**(9): 827-844.
- Brakemeier, E. L.; Luborzewski, A.; Danker-Hopfe, H.; Kathmann, N.; Bajbouj, M. (2007). "Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." J Psychiatr Res **41**(5): 395-403.
- Brakemeier, E. L.; Wilbertz, G.; Rodax, S.; Danker-Hopfe, H.; Zinka, B.; Zwanzger, P.; Grossheinrich, N.; Varkuti, B.; Rupprecht, R.; Bajbouj, M.; Padberg, F. (2008). "Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients." J Affect Disord **108**(1-2): 59-70.
- Brunelin, J.; Szekely, D.; Costes, N.; Mondino, M.; Bougerol, T.; Saoud, M.; Suaud-Chagny, M. F.; Poulet, E.; Polosan, M. (2011). "Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C]raclopride PET case study." Schizophr Res **131**(1-3): 264-265.
- Bush, G.; Luu, P.; Posner, M. I. (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." Trends Cogn Sci **4**(6): 215-222.
- Cammoun, L.; Thiran, J. P.; Griffa, A.; Meuli, R.; Hagmann, P.; Clarke, S. (2014). "Intrahemispheric cortico-cortical connections of the human auditory cortex." Brain Struct Funct.
- Canli, T.; Amin, Z.; Haas, B.; Omura, K.; Constable, R. T. (2004). "A double dissociation between mood states and personality traits in the anterior cingulate." Behav Neurosci **118**(5): 897-904.
- Canli, T.; Zhao, Z.; Desmond, J. E.; Kang, E.; Gross, J.; Gabrieli, J. D. (2001). "An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli." Behav Neurosci **115**(1): 33-42.
- Canolty, R. T.; Edwards, E.; Dalal, S. S.; Soltani, M.; Nagarajan, S. S.; Kirsch, H. E.; Berger, M. S.; Barbaro, N. M.; Knight, R. T. (2006). "High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex." Science **313**(5793): 1626-1628.
- Cao, T. T.; Thomson, R. H.; Bailey, N. W.; Rogasch, N. C.; Segrave, R. A.; Maller, J. J.; Daskalakis, Z. J.; Fitzgerald, P. B. (2013). "A near infra-red study of blood oxygenation changes resulting from high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation." Brain Stimul **6**(6): 922-924.
- Cardenas-Morales, L.; Nowak, D. A.; Kammer, T.; Wolf, R. C.; Schonfeldt-Lecuona, C. (2010). "Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex." Brain Topogr **22**(4): 294-306.
- Cardenas-Morales, L.; Volz, L. J.; Michely, J.; Rehme, A. K.; Pool, E. M.; Nettekoven, C.; Eickhoff, S. B.; Fink, G. R.; Grefkes, C. (2014). "Network connectivity and individual responses to brain stimulation in the human motor system." Cereb Cortex **24**(7): 1697-1707.

- Chaieb, L.; Antal, A.; Ambrus, G. G.; Paulus, W. (2014). "Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols." Neurogenetics **15**(1): 1-11.
- Cheeran, B.; Talelli, P.; Mori, F.; Koch, G.; Suppa, A.; Edwards, M.; Houlden, H.; Bhatia, K.; Greenwood, R.; Rothwell, J. C. (2008). "A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS." J Physiol **586**(Pt 23): 5717-5725.
- Chen, R.; Classen, J.; Gerloff, C.; Celnik, P.; Wassermann, E. M.; Hallett, M.; Cohen, L. G. (1997). "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation." Neurology **48**(5): 1398-1403.
- Chistyakov, A. V.; Kreinin, B.; Marmor, S.; Kaplan, B.; Khatib, A.; Darawsheh, N.; Koren, D.; Zaaroor, M.; Klein, E. (2014). "Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: A double-blind sham-controlled study." J Affect Disord **170C**: 225-229.
- Chistyakov, A. V.; Rubicsek, O.; Kaplan, B.; Zaaroor, M.; Klein, E. (2010). "Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression." Int J Neuropsychopharmacol **13**(3): 387-393.
- Cho, S. S.; Strafella, A. P. (2009). "rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex." PLoS One **4**(8): e6725.
- Chouinard, P. A.; Van Der Werf, Y. D.; Leonard, G.; Paus, T. (2003). "Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices." J Neurophysiol **90**(2): 1071-1083.
- Clausius, N.; Born, C.; Grunze, H. (2009). "[The relevance of dopamine agonists in the treatment of depression]." Neuropsychiatr **23**(1): 15-25.
- Coelho, C. M.; Lipp, O. V.; Marinovic, W.; Wallis, G.; Riek, S. (2010). "Increased corticospinal excitability induced by unpleasant visual stimuli." Neurosci Lett **481**(3): 135-138.
- Cohrs, S.; Tergau, F.; Riech, S.; Kastner, S.; Paulus, W.; Ziemann, U.; Ruther, E.; Hajak, G. (1998). "High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep." Neuroreport **9**(15): 3439-3443.
- Cohrs, S. T., F; Riech, S (2000). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood. International Society of Transcranial Stimulation, 3rd annual meeting. Chicago, IL, U.S.A.
- Craca, A.; Del Prete, M.; Fiore, P.; Balestroni, G.; Megna, G. (1990). "Psychopathological aspects and emotional behavior in right brain-damaged patients." Ital J Neurol Sci **11**(5): 465-469.
- Day, B. L.; Thompson, P. D.; Dick, J. P.; Nakashima, K.; Marsden, C. D. (1987). "Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain." Neurosci Lett **75**(1): 101-106.

- Dearing, J., George, M.S., Greenberg, B.D., Wassermann, E.M., S., T.E., Murphy, D.L., Hallet, M., Post, R.M. (1997). "Mood effects of prefrontal repetitive high frequency transcranial magnetic stimulation rTMS in healthy volunteers." CNS Spectrums(2): 53-68.
- Di Lazzaro, V.; Pilato, F.; Dileone, M.; Profice, P.; Oliviero, A.; Mazzone, P.; Insola, A.; Ranieri, F.; Meglio, M.; Tonali, P. A.; Rothwell, J. C. (2008). "The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex." J Physiol **586**(16): 3871-3879.
- Downar, J.; Daskalakis, Z. J. (2013). "New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence." Brain Stimul **6**(3): 231-240.
- Drevets, W. C. (2000a). "Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression." Prog Brain Res **126**: 413-431.
- Drevets, W. C. (2000b). "Neuroimaging studies of mood disorders." Biol Psychiatry **48**(8): 813-829.
- Eldaief, M. C.; Halko, M. A.; Buckner, R. L.; Pascual-Leone, A. (2011). "Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner." Proc Natl Acad Sci U S A **108**(52): 21229-21234.
- Eranti, S.; Mogg, A.; Pluck, G.; Landau, S.; Purvis, R.; Brown, R. G.; Howard, R.; Knapp, M.; Philpot, M.; Rabe-Hesketh, S.; Romeo, R.; Rothwell, J.; Edwards, D.; McLoughlin, D. M. (2007). "A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression." Am J Psychiatry **164**(1): 73-81.
- Fecteau, S.; Pascual-Leone, A.; Theoret, H. (2008). "Psychopathy and the mirror neuron system: preliminary findings from a non-psychiatric sample." Psychiatry Res **160**(2): 137-144.
- Fidalgo, T. M.; Morales-Quezada, J. L.; Muzy, G. S.; Chiavetta, N. M.; Mendonca, M. E.; Santana, M. V.; Goncalves, O. F.; Brunoni, A. R.; Fregni, F. (2014). "Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review." J ECT **30**(1): 47-61.
- Fitzgerald, P. B.; Brown, T. L.; Marston, N. A.; Daskalakis, Z. J.; De Castella, A.; Kulkarni, J. (2003). "Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial." Arch Gen Psychiatry **60**(10): 1002-1008.
- Fox, P.; Ingham, R.; George, M. S.; Mayberg, H.; Ingham, J.; Roby, J.; Martin, C.; Jerabek, P. (1997). "Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS." Neuroreport **8**(12): 2787-2791.
- Franca, M.; Koch, G.; Mochizuki, H.; Huang, Y. Z.; Rothwell, J. C. (2006). "Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold." Clin Neurophysiol **117**(8): 1808-1813.
- Freitas, C.; Perez, J.; Knobel, M.; Tormos, J. M.; Oberman, L.; Eldaief, M.; Bashir, S.; Vernet, M.; Pena-Gomez, C.; Pascual-Leone, A. (2011). "Changes in cortical plasticity across the lifespan." Front Aging Neurosci **3**: 5.

- Gamboa, O. L.; Antal, A.; Moliadze, V.; Paulus, W. (2010). "Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation." Exp Brain Res **204**(2): 181-187.
- Gemar, M. C.; Kapur, S.; Segal, Z. V.; Brown, G. M.; Houle, S. (1996). "Effects of self-generated sad mood on regional cerebral activity: a PET study in normal subjects." Depression **4**(2): 81-88.
- Gentner, R.; Wankerl, K.; Reinsberger, C.; Zeller, D.; Classen, J. (2008). "Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity." Cereb Cortex **18**(9): 2046-2053.
- George, M. S.; 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 **35**(1): 301-316.
- George, M. S.; Ketter, T. A.; Parekh, P. I.; Horwitz, B.; Herscovitch, P.; Post, R. M. (1995). "Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women." Am J Psychiatry **152**(3): 341-351.
- George, M. S.; Taylor, J. J.; Short, E. B. (2013). "The expanding evidence base for rTMS treatment of depression." Curr Opin Psychiatry **26**(1): 13-18.
- George, M. S.; Wassermann, E. M.; Williams, W. A.; Callahan, A.; Ketter, T. A.; Basser, P.; Hallett, M.; Post, R. M. (1995). "Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression." Neuroreport **6**(14): 1853-1856.
- George, M. S.; Wassermann, E. M.; Williams, W. A.; Steppel, J.; Pascual-Leone, A.; Basser, P.; Hallett, M.; Post, R. M. (1996). "Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **8**(2): 172-180.
- Gerschlag, W.; Siebner, H. R.; Rothwell, J. C. (2001). "Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex." Neurology **57**(3): 449-455.
- Gniech, G.; Oetting, T.; Brohl, M. (1993). Untersuchungen zur Messung von "Sensation-Seeking". Bremer Beiträge zur Psychologie, Reihe D: Forschungsberichte der Wissenschaftlichen Einheit "Handlung und Wahrnehmung". **110**.
- Goldberg, L. R. (1990). "An alternative "description of personality": the big-five factor structure." J Pers Soc Psychol **59**(6): 1216-1229.
- Greicius, M. D.; Flores, B. H.; Menon, V.; Glover, G. H.; Solvason, H. B.; Kenna, H.; Reiss, A. L.; Schatzberg, A. F. (2007). "Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus." Biol Psychiatry **62**(5): 429-437.
- Grisaru, N.; Bruno, R.; Pridmore, S. (2001). "Effect on the emotions of healthy individuals of slow repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the prefrontal cortex." J ECT **17**(3): 184-189.
- Großheinrich, N.; Fast, K.; Padberg, F. (2007). Emotionen. Das TMS-Buch. Heidelberg, Siebner, H. R., Ziemann, U.: 487-496.

- Grunhaus, L.; Dolberg, O. T.; Polak, D.; Dannon, P. N. (2002). "Monitoring the response to rTMS in depression with visual analog scales." Hum Psychopharmacol **17**(7): 349-352.
- Gusnard, D. A.; Akbudak, E.; Shulman, G. L.; Raichle, M. E. (2001). "Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(7): 4259-4264.
- Hajek, T.; Kopecek, M.; Hoschl, C. (2012). "Reduced hippocampal volumes in healthy carriers of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: meta-analysis." World J Biol Psychiatry **13**(3): 178-187.
- Hallett, M. (2000). "Transcranial magnetic stimulation and the human brain." Nature **406**(6792): 147-150.
- Hamada, M.; Murase, N.; Hasan, A.; Balaratnam, M.; Rothwell, J. C. (2013). "The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity." Cereb Cortex **23**(7): 1593-1605.
- Hausmann, A.; Weis, C.; Marksteiner, J.; Hinterhuber, H.; Humpel, C. (2000). "Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus." Brain Res Mol Brain Res **76**(2): 355-362.
- Hayward, G.; Mehta, M. A.; Harmer, C.; Spinks, T. J.; Grasby, P. M.; Goodwin, G. M. (2007). "Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: an H2(15)O PET study." Eur J Neurosci **25**(7): 2224-2233.
- Hermelink, D. (2003). "Veränderung der Stimmungslage und der Befindlichkeit durch niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation: Untersuchungen zur Hemisphärenlateralisation bei gesunden Probanden am präfrontalen Kortex". Dissertation 2003 an der Ludwig Maximilians Universität in München.
- Herwig, U.; Fallgatter, A. J.; Hoppner, J.; Eschweiler, G. W.; Kron, M.; Hajak, G.; Padberg, F.; Naderi-Heiden, A.; Abler, B.; Eichhammer, P.; Grossheinrich, N.; Hay, B.; Kammer, T.; Langguth, B.; Laske, C.; Plewnia, C.; Richter, M. M.; Schulz, M.; Unterecker, S.; Zinke, A.; Spitzer, M.; Schonfeldt-Lecuona, C. (2007). "Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial." Br J Psychiatry **191**: 441-448.
- Herwig, U.; Satrapi, P.; Schonfeldt-Lecuona, C. (2003). "Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation." Brain Topogr **16**(2): 95-99.
- Hess, G.; Aizenman, C. D.; Donoghue, J. P. (1996). "Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex." J Neurophysiol **75**(5): 1765-1778.
- Holzer, M.; Padberg, F. (2010). "Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series." Brain Stimul **3**(3): 181-183.
- Hoppenbrouwers, S. S.; Farzan, F.; Barr, M. S.; Voineskos, A. N.; Schutter, D. J.; Fitzgerald, P. B.; Daskalakis, Z. J. (2010). "Personality goes a long a way: an interhemispheric connectivity study." Front Psychiatry **1**: 140.

- Huang, Y. Z.; Chen, R. S.; Rothwell, J. C.; Wen, H. Y. (2007). "The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent." Clin Neurophysiol **118**(5): 1028-1032.
- Huang, Y. Z.; Edwards, M. J.; Rounis, E.; Bhatia, K. P.; Rothwell, J. C. (2005). "Theta burst stimulation of the human motor cortex." Neuron **45**(2): 201-206.
- Huang, Y. Z.; Rothwell, J. C.; Chen, R. S.; Lu, C. S.; Chuang, W. L. (2011). "The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation." Clin Neurophysiol **122**(5): 1011-1018.
- Huang, Y. Z.; Rothwell, J. C.; Edwards, M. J.; Chen, R. S. (2008). "Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human." Cereb Cortex **18**(3): 563-570.
- Iezzi, E.; Conte, A.; Suppa, A.; Agostino, R.; Dinapoli, L.; Scontrini, A.; Berardelli, A. (2008). "Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans." J Neurophysiol **100**(4): 2070-2076.
- Ishizaki, J.; Yamamoto, H.; Takahashi, T.; Takeda, M.; Yano, M.; Mimura, M. (2008). "Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression." Int J Geriatr Psychiatry **23**(8): 805-811.
- James, G. A.; Kelley, M. E.; Craddock, R. C.; Holtzheimer, P. E.; Dunlop, B. W.; Nemeroff, C. B.; Mayberg, H. S.; Hu, X. P. (2009). "Exploratory structural equation modeling of resting-state fMRI: applicability of group models to individual subjects." Neuroimage **45**(3): 778-787.
- Janke, W.; Debus, G. (1978). Die Eigenschaftswörterliste EWL Handanweisung. Göttingen.
- Jenkins, J.; Shajahan, P. M.; Lappin, J. M.; Ebmeier, K. P. (2002). "Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers." BMC Psychiatry **2**: 1.
- Jennum, P.; Winkel, H.; Fuglsang-Frederiksen, A. (1995). "Repetitive magnetic stimulation and motor evoked potentials." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **97**(2): 96-101.
- Jing, H.; Takigawa, M. (2000). "Observation of EEG coherence after repetitive transcranial magnetic stimulation." Clin Neurophysiol **111**(9): 1620-1631.
- Johnson, S. C.; Baxter, L. C.; Wilder, L. S.; Pipe, J. G.; Heiserman, J. E.; Prigatano, G. P. (2002). "Neural correlates of self-reflection." Brain **125**(Pt 8): 1808-1814.
- Julkunen, P.; Saisanen, L.; Danner, N.; Niskanen, E.; Hukkanen, T.; Mervaala, E.; Kononen, M. (2009). "Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials." Neuroimage **44**(3): 790-795.
- Jung, S. H.; Shin, J. E.; Jeong, Y. S.; Shin, H. I. (2008). "Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations." Clin Neurophysiol **119**(1): 71-79.
- Kahana, M. J. (2006). "The cognitive correlates of human brain oscillations." J Neurosci **26**(6): 1669-1672.

- Kapogiannis, D.; Campion, P.; Grafman, J.; Wassermann, E. M. (2008). "Reward-related activity in the human motor cortex." Eur J Neurosci **27**(7): 1836-1842.
- Kapogiannis, D.; Mooshagian, E.; Campion, P.; Grafman, J.; Zimmermann, T. J.; Ladit, K. C.; Wassermann, E. M. (2011). "Reward processing abnormalities in Parkinson's disease." Mov Disord **26**(8): 1451-1457.
- Kazantseva, A.; Gaysina, D.; Kutlumbetova, Y.; Kanzafarova, R.; Malykh, S.; Lobaskova, M.; Khusnutdinova, E. (2014). "Brain derived neurotrophic factor gene (BDNF) and personality traits: The modifying effect of season of birth and sex." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **56C**: 58-65.
- Kelley, W. M.; Macrae, C. N.; Wyland, C. L.; Caglar, S.; Inati, S.; Heatherton, T. F. (2002). "Finding the self? An event-related fMRI study." J Cogn Neurosci **14**(5): 785-794.
- Killgore, W. D.; Yurgelun-Todd, D. A. (2001). "Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect." Neuroreport **12**(11): 2543-2547.
- Kimbrell, T. A.; Ketter, T. A.; George, M. S.; Little, J. T.; Benson, B. E.; Willis, M. W.; Herscovitch, P.; Post, R. M. (2002a). "Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression." Biol Psychiatry **51**(3): 237-252.
- Kimbrell, T. A.; Little, J. T.; Dunn, R. T.; Frye, M. A.; Greenberg, B. D.; Wassermann, E. M.; Repella, J. D.; Danielson, A. L.; Willis, M. W.; Benson, B. E.; Speer, A. M.; Osuch, E.; George, M. S.; Post, R. M. (1999). "Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism." Biol Psychiatry **46**(12): 1603-1613.
- Kirkcaldy, B. D. (1984). "The interrelationship between state and trait variables." Personality and Individual Differences **5**(2): 141-149.
- Kirschbaum, C.; Kudielka, B. M.; Gaab, J.; Schommer, N. C.; Hellhammer, D. H. (1999). "Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis." Psychosom Med **61**(2): 154-162.
- Kleim, J. A.; Chan, S.; Pringle, E.; Schallert, K.; Procaccio, V.; Jimenez, R.; Cramer, S. C. (2006). "BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex." Nat Neurosci **9**(6): 735-737.
- Klein, E.; Kreinin, I.; Chistyakov, A.; Koren, D.; Mecz, L.; Marmur, S.; Ben-Shachar, D.; Feinsod, M. (1999). "Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study." Arch Gen Psychiatry **56**(4): 315-320.
- Klintsova, A. Y.; Dickson, E.; Yoshida, R.; Greenough, W. T. (2004). "Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise." Brain Res **1028**(1): 92-104.
- Kluger, B. M.; Triggs, W. J. (2007). "Use of transcranial magnetic stimulation to influence behavior." Curr Neurol Neurosci Rep **7**(6): 491-497.
- Ko, J. H.; Monchi, O.; Ptito, A.; Bloomfield, P.; Houle, S.; Strafella, A. P. (2008). "Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task: a TMS-[(11)C]raclopride PET study." Eur J Neurosci **28**(10): 2147-2155.

- Komssi, S.; Aronen, H. J.; Huttunen, J.; Kesaniemi, M.; Soinne, L.; Nikouline, V. V.; Ollikainen, M.; Roine, R. O.; Karhu, J.; Savolainen, S.; Ilmoniemi, R. J. (2002). "Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation." Clin Neurophysiol **113**(2): 175-184.
- Kudielka, B. M.; Buske-Kirschbaum, A.; Hellhammer, D. H.; Kirschbaum, C. (2004). "HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender." Psychoneuroendocrinology **29**(1): 83-98.
- Lam, R. W.; Kennedy, S. H.; Grigoriadis, S.; McIntyre, R. S.; Milev, R.; Ramasubbu, R.; Parikh, S. V.; Patten, S. B.; Ravindran, A. V. (2009). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy." J Affect Disord **117 Suppl 1**: S26-43.
- Lane, R. D.; Reiman, E. M.; Bradley, M. M.; Lang, P. J.; Ahern, G. L.; Davidson, R. J.; Schwartz, G. E. (1997). "Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion." Neuropsychologia **35**(11): 1437-1444.
- Lang, N.; Siebner, H. R.; Ernst, D.; Nitsche, M. A.; Paulus, W.; Lemon, R. N.; Rothwell, J. C. (2004). "Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects." Biol Psychiatry **56**(9): 634-639.
- Lang, U. E.; Hellweg, R.; Gallinat, J.; Bajbouj, M. (2008). "Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: no effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum." J Affect Disord **107**(1-3): 255-258.
- Larsen, R. J. (1992). "Neuroticism and selective encoding and recall of symptoms: evidence from a combined concurrent-retrospective study." J Pers Soc Psychol **62**(3): 480-488.
- Larsen, R. J.; Ketelaar, T. (1991). "Personality and susceptibility to positive and negative emotional states." J Pers Soc Psychol **61**(1): 132-140.
- Larson, J.; Wong, D.; Lynch, G. (1986). "Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation." Brain Res **368**(2): 347-350.
- Laske, C.; Eschweiler, G. W. (2006). "[Brain-derived neurotrophic factor: from nerve growth factor to modulator of brain plasticity in cognitive processes and psychiatric diseases]." Nervenarzt **77**(5): 523-537.
- LeDoux, J. E. (2000). "Emotion circuits in the brain." Annu Rev Neurosci **23**: 155-184.
- Lee, M.; Kim, S. E.; Kim, W. S.; Lee, J.; Yoo, H. K.; Park, K. D.; Choi, K. G.; Jeong, S. Y.; Kim, B. G.; Lee, H. W. (2013). "Interaction of motor training and intermittent theta burst stimulation in modulating motor cortical plasticity: influence of BDNF Val66Met polymorphism." PLoS One **8**(2): e57690.
- Levinson, A. J.; Fitzgerald, P. B.; Favalli, G.; Blumberger, D. M.; Daigle, M.; Daskalakis, Z. J. (2010). "Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder." Biol Psychiatry **67**(5): 458-464.

- Leyman, L.; De Raedt, R.; Vanderhasselt, M. A.; Baeken, C. (2009). "Influence of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on the inhibition of emotional information in healthy volunteers." Psychol Med **39**(6): 1019-1028.
- Li, C. T.; Chen, M. H.; Juan, C. H.; Huang, H. H.; Chen, L. F.; Hsieh, J. C.; Tu, P. C.; Bai, Y. M.; Tsai, S. J.; Lee, Y. C.; Su, T. P. (2014). "Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study." Brain **137**(Pt 7): 2088-2098.
- Li Voti, P.; Conte, A.; Suppa, A.; Iezzi, E.; Bologna, M.; Aniello, M. S.; Defazio, G.; Rothwell, J. C.; Berardelli, A. (2011). "Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects." Exp Brain Res **212**(1): 91-99.
- Li, X.; Nahas, Z.; Kozel, F. A.; Anderson, B.; Bohning, D. E.; George, M. S. (2004). "Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions." Biological Psychiatry **55**(9): 882-890.
- Liston, C.; Chen, A. C.; Zebley, B. D.; Drysdale, A. T.; Gordon, R.; Leuchter, B.; Voss, H. U.; Casey, B. J.; Etkin, A.; Dubin, M. J. (2014). "Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression." Biological Psychiatry **76**(7): 517-526.
- Loas, G.; Verrier, A.; Flament, M. F.; Perez-Diaz, F.; Corcos, M.; Halfon, O.; Lang, F.; Bizouard, P.; Venisse, J. L.; Guelfi, J. D.; Jeammet, P. (2001). "Factorial structure of the Sensation-Seeking Scale-Form V: confirmatory factorial analyses in nonclinical and clinical samples." Can J Psychiatry **46**(9): 850-855.
- Loo, C. K.; Sachdev, P. S.; Haindl, W.; Wen, W.; Mitchell, P. B.; Croker, V. M.; Malhi, G. S. (2003). "High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients." Psychol Med **33**(6): 997-1006.
- Lopez-Alonso, V.; Cheeran, B.; Rio-Rodriguez, D.; Fernandez-Del-Olmo, M. (2014). "Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms." Brain Stimul **7**(3): 372-380.
- Lytton, W. W. (2008). "Computer modelling of epilepsy." Nat Rev Neurosci **9**(8): 626-637.
- Machii, K.; Cohen, D.; Ramos-Estebanez, C.; Pascual-Leone, A. (2006). "Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients." Clin Neurophysiol **117**(2): 455-471.
- Maeda, F.; Keenan, J. P.; Tormos, J. M.; Topka, H.; Pascual-Leone, A. (2000). "Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation." Clin Neurophysiol **111**(5): 800-805.
- Malaguti, A.; Rossini, D.; Lucca, A.; Magri, L.; Lorenzi, C.; Pirovano, A.; Colombo, C.; Smeraldi, E.; Zanardi, R. (2011). "Role of COMT, 5-HT(1A), and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to Transcranial Magnetic Stimulation." Depress Anxiety **28**(7): 568-573.

- Martin, P. G.; Gandevia, S. C.; Taylor, J. L. (2006). "Theta burst stimulation does not reliably depress all regions of the human motor cortex." Clin Neurophysiol **117**(12): 2684-2690.
- Martinot, J. L.; Hardy, P.; Feline, A.; Huret, J. D.; Mazoyer, B.; Attar-Levy, D.; Pappata, S.; Syrota, A. (1990). "Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation." Am J Psychiatry **147**(10): 1313-1317.
- Martinowich, K.; Manji, H.; Lu, B. (2007). "New insights into BDNF function in depression and anxiety." Nat Neurosci **10**(9): 1089-1093.
- Mayberg, H. S.; Brannan, S. K.; Tekell, J. L.; Silva, J. A.; Mahurin, R. K.; McGinnis, S.; Jerabek, P. A. (2000). "Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response." Biol Psychiatry **48**(8): 830-843.
- Mayberg, H. S.; Liotti, M.; Brannan, S. K.; McGinnis, S.; Mahurin, R. K.; Jerabek, P. A.; Silva, J. A.; Tekell, J. L.; Martin, C. C.; Lancaster, J. L.; Fox, P. T. (1999). "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness." Am J Psychiatry **156**(5): 675-682.
- Mayberg, H. S.; Lozano, A. M.; Voon, V.; McNeely, H. E.; Seminowicz, D.; Hamani, C.; Schwab, J. M.; Kennedy, S. H. (2005). "Deep brain stimulation for treatment-resistant depression." Neuron **45**(5): 651-660.
- McCrae, R. R. (1991a). "The five-factor model and its assessment in clinical settings." J Pers Assess **57**(3): 399-314.
- McCrae, R. R.; Costa, P. T. (1991b). "Adding Liebe und Arbeit: The Full Five-Factor Model and Well-Being." Personality and Social Psychology Bulletin **17**(2): 227-232.
- Mesquita, R. C.; Faseyitan, O. K.; Turkeltaub, P. E.; Buckley, E. M.; Thomas, A.; Kim, M. N.; Durduran, T.; Greenberg, J. H.; Detre, J. A.; Yodh, A. G.; Hamilton, R. H. (2013). "Blood flow and oxygenation changes due to low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex." J Biomed Opt **18**(6): 067006.
- Meyer, G. J.; Shack, J. R. (1989). "Structural convergence of mood and personality: Evidence for old and new directions." Journal of Personality and Social Psychology **57**(4): 691-706.
- Milak, M. S.; Parsey, R. V.; Keilp, J.; Oquendo, M. A.; Malone, K. M.; Mann, J. J. (2005). "Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder." Arch Gen Psychiatry **62**(4): 397-408.
- Mochizuki, H.; Huang, Y. Z.; Rothwell, J. C. (2004). "Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex." J Physiol **561**(Pt 1): 331-338.
- Montag, C. (2014). "The Brain Derived Neurotrophic Factor and Personality." Advances in Biology **2014**: 15.
- Morgan, M. A.; LeDoux, J. E. (1999). "Contribution of ventrolateral prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats." Neurobiol Learn Mem **72**(3): 244-251.

- Morris, J. S.; Frith, C. D.; Perrett, D. I.; Rowland, D.; Young, A. W.; Calder, A. J.; Dolan, R. J. (1996). "A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions." *Nature* **383**(6603): 812-815.
- Mosimann, U. P.; Rihs, T. A.; Engeler, J.; Fisch, H.; Schlaepfer, T. E. (2000). "Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers." *Psychiatry Res* **94**(3): 251-256.
- Muller, M. B.; Toschi, N.; Kresse, A. E.; Post, A.; Keck, M. E. (2000). "Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain." *Neuropsychopharmacology* **23**(2): 205-215.
- Nahas, Z.; Lomarev, M.; Roberts, D. R.; Shastri, A.; Lorberbaum, J. P.; Teneback, C.; McConnell, K.; Vincent, D. J.; Li, X.; George, M. S.; Bohning, D. E. (2001). "Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI." *Biological Psychiatry* **50**(9): 712-720.
- Natale, M.; Gur, R. E.; Gur, R. C. (1983). "Hemispheric asymmetries in processing emotional expressions." *Neuropsychologia* **21**(5): 555-565.
- Nedjat, N.; Folkerts, H. W.; Michael, N. D.; Arolt, V. (1998). "Evaluation of the side effects after rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal cortex in normal volunteers." *Clinical Neurophysiology* **107**(??): 96.
- Nettekoven, C.; Volz, L. J.; Kutscha, M.; Pool, E. M.; Rehme, A. K.; Eickhoff, S. B.; Fink, G. R.; Grefkes, C. (2014). "Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system." *J Neurosci* **34**(20): 6849-6859.
- Neva, J. L.; Singh, A. M.; Vesia, M.; Staines, W. R. (2014). "Selective modulation of left primary motor cortex excitability after continuous theta burst stimulation to right primary motor cortex and bimanual training." *Behavioural Brain Research* **269**(0): 138-146.
- Nierenberg, A. A.; Fava, M.; Trivedi, M. H.; Wisniewski, S. R.; Thase, M. E.; McGrath, P. J.; Alpert, J. E.; Warden, D.; Luther, J. F.; Niederehe, G.; Lebowitz, B.; Shores-Wilson, K.; Rush, A. J. (2006). "A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report." *Am J Psychiatry* **163**(9): 1519-1530; quiz 1665.
- Norman, W. T. (1963). "Toward an adequate taxonomy of personality attributes: replicated factors structure in peer nomination personality ratings." *J Abnorm Soc Psychol* **66**: 574-583.
- Ochsner, K. N.; Gross, J. J. (2005). "The cognitive control of emotion." *Trends Cogn Sci* **9**(5): 242-249.
- Oliveri, M.; Babiloni, C.; Filippi, M. M.; Caltagirone, C.; Babiloni, F.; Cicinelli, P.; Traversa, R.; Palmieri, M. G.; Rossini, P. M. (2003). "Influence of the supplementary motor area on primary motor cortex excitability during movements triggered by neutral or emotionally unpleasant visual cues." *Exp Brain Res* **149**(2): 214-221.
- Oquendo, M. A.; Barrera, A.; Ellis, S. P.; Li, S.; Burke, A. K.; Grunebaum, M.; Endicott, J.; Mann, J. J. (2004). "Instability of symptoms in recurrent major depression: a prospective study." *Am J Psychiatry* **161**(2): 255-261.

Padberg, F.; George, M. S. (2009). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression." Exp Neurol **219**(1): 2-13.

Padberg, F.; Juckel, G.; Prassl, A.; Zwanzger, P.; Mavrogiorgou, P.; Hegerl, U.; Hampel, H.; Moller, H. J. (2001). "Prefrontal cortex modulation of mood and emotionally induced facial expressions: a transcranial magnetic stimulation study." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **13**(2): 206-212.

Padberg, F.; Möller, H. J. (2003). "Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression?" CNS Drugs **17**(6): 383-403.

Padberg, F.; Zwanzger, P.; Thoma, H.; Kathmann, N.; Haag, C.; Greenberg, B. D.; Hampel, H.; Moller, H. J. (1999). "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS." Psychiatry Res **88**(3): 163-171.

Pallanti, S.; Borgheresi, A.; Pampaloni, I.; Giovannelli, F.; Bernardi, S.; Cantisani, A.; Zaccara, G.; Cincotta, M. (2010). "Motor cortex excitability correlates with novelty seeking in social anxiety: a transcranial magnetic stimulation investigation." J Neurol **257**(8): 1362-1368.

Pallanti, S.; Cantisani, A.; Grassi, G.; Antonini, S.; Cecchelli, C.; Burian, J.; Cauli, G.; Quercioli, L. (2012). "rTMS age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: a mini-review." CNS Spectr **17**(1): 24-30.

Pardo, J. V.; Pardo, P. J.; Raichle, M. E. (1993). "Neural correlates of self-induced dysphoria." Am J Psychiatry **150**(5): 713-719.

Pascual-Leone, A.; Catala, M. D.; Pascual-Leone Pascual, A. (1996a). "Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood." Neurology **46**(2): 499-502.

Pascual-Leone, A.; Rubio, B.; Pallardo, F.; Catala, M. D. (1996b). "Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression." Lancet **348**(9022): 233-237.

Pascual-Leone, A.; Valls-Sole, J.; Wassermann, E. M.; Hallett, M. (1994). "Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex." Brain **117** (Pt 4): 847-858.

Paus, T.; Barrett, J. (2004). "Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: implications for repetitive TMS treatment of depression." J Psychiatry Neurosci **29**(4): 268-279.

Paus, T.; Castro-Alamancos, M. A.; Petrides, M. (2001). "Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation." Eur J Neurosci **14**(8): 1405-1411.

Paus, T.; Jech, R.; Thompson, C. J.; Comeau, R.; Peters, T.; Evans, A. C. (1997). "Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex." J Neurosci **17**(9): 3178-3184.

Peinemann, A.; Reimer, B.; Loer, C.; Quartarone, A.; Munchau, A.; Conrad, B.; Siebner, H. R. (2004). "Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800

pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex." Clin Neurophysiol **115**(7): 1519-1526.

Petrides, M.; Pandya, D. N. (1999). "Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns." Eur J Neurosci **11**(3): 1011-1036.

Phan, K. L.; Wager, T.; Taylor, S. F.; Liberzon, I. (2002). "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." Neuroimage **16**(2): 331-348.

Phan, K. L.; Wager, T. D.; Taylor, S. F.; Liberzon, I. (2004). "Functional neuroimaging studies of human emotions." CNS Spectr **9**(4): 258-266.

Plewnia, C.; Pasqualetti, P.; Grosse, S.; Schlipf, S.; Wasserka, B.; Zwissler, B.; Fallgatter, A. (2014). "Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial." J Affect Disord **156**: 219-223.

Plewnia, C.; Rilk, A. J.; Soekadar, S. R.; Arfeller, C.; Huber, H. S.; Sauseng, P.; Hummel, F.; Gerloff, C. (2008). "Enhancement of long-range EEG coherence by synchronous bifocal transcranial magnetic stimulation." Eur J Neurosci **27**(6): 1577-1583.

Pogarell, O.; Koch, W.; Popperl, G.; Tatsch, K.; Jakob, F.; Mulert, C.; Grossheinrich, N.; Rupprecht, R.; Moller, H. J.; Hegerl, U.; Padberg, F. (2007). "Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine." Psychiatry Res **156**(3): 251-255.

Pogarell, O.; Koch, W.; Popperl, G.; Tatsch, K.; Jakob, F.; Zwanzger, P.; Mulert, C.; Rupprecht, R.; Moller, H. J.; Hegerl, U.; Padberg, F. (2006). "Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study." J Psychiatr Res **40**(4): 307-314.

Post, A.; Keck, M. E. (2001). "Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms?" J Psychiatr Res **35**(4): 193-215.

Reiman, E. M.; Lane, R. D.; Ahern, G. L.; Schwartz, G. E.; Davidson, R. J.; Friston, K. J.; Yun, L. S.; Chen, K. (1997). "Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion." Am J Psychiatry **154**(7): 918-925.

Ressler, K. J.; Mayberg, H. S. (2007). "Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic." Nat Neurosci **10**(9): 1116-1124.

Rosa, M. A.; Lisanby, S. H. (2012). "Somatic treatments for mood disorders." Neuropsychopharmacology **37**(1): 102-116.

Rossi, S.; Hallett, M.; Rossini, P. M.; Pascual-Leone, A. (2009). "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." Clin Neurophysiol **120**(12): 2008-2039.

Rossini, P. M.; Barker, A. T.; Berardelli, A.; Caramia, M. D.; Caruso, G.; Cracco, R. Q.; Dimitrijevic, M. R.; Hallett, M.; Katayama, Y.; Lucking, C. H.; et al. (1994). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic

principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **91**(2): 79-92.

Roth, B. J. (1994). "Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue." Crit Rev Biomed Eng **22**(3-4): 253-305.

Rothkegel, H.; Sommer, M.; Paulus, W. (2010). "Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects." Clin Neurophysiol **121**(3): 426-430.

Rounis, E.; Lee, L.; Siebner, H. R.; Rowe, J. B.; Friston, K. J.; Rothwell, J. C.; Frackowiak, R. S. (2005). "Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex." Neuroimage **26**(1): 164-176.

Ruegg, R. G.; Gilmore, J.; Ekstrom, R. D.; Corrigan, M.; Knight, B.; Tancer, M.; Leatherman, M. E.; Carson, S. W.; Golden, R. N. (1997). "Clomipramine challenge responses covary with Tridimensional Personality Questionnaire scores in healthy subjects." Biol Psychiatry **42**(12): 1123-1129.

Rusjan, P. M.; Barr, M. S.; Farzan, F.; Arenovich, T.; Maller, J. J.; Fitzgerald, P. B.; Daskalakis, Z. J. (2010). "Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation." Hum Brain Mapp **31**(11): 1643-1652.

Sachdev, P. S.; McBride, R.; Loo, C.; Mitchell, P. M.; Malhi, G. S.; Croker, V. (2002). "Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats." Biological Psychiatry **51**(6): 474-479.

Sackeim, H. A.; Greenberg, M. S.; Weiman, A. L.; Gur, R. C.; Hungerbuhler, J. P.; Geschwind, N. (1982). "Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence." Arch Neurol **39**(4): 210-218.

Schaller, G.; Lenz, B.; Friedrich, K.; Dygon, D.; Richter-Schmidinger, T.; Jacobi, A.; Mueller, S. E.; Maihofner, C.; Sperling, W.; Kornhuber, J. (2011). "Repetitive transcranial magnetic stimulation influences mood in healthy male volunteers." J Psychiatr Res **45**(9): 1178-1183.

Schaller, G.; Sperling, W.; Richter-Schmidinger, T.; Muhle, C.; Heberlein, A.; Maihofner, C.; Kornhuber, J.; Lenz, B. (2014). "Serial repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) decreases BDNF serum levels in healthy male volunteers." J Neural Transm **121**(3): 307-313.

Schecklmann, M.; Landgrebe, M.; Frank, E.; Sand, P. G.; Eichhammer, P.; Hajak, G.; Langguth, B. (2012). "Is motor cortex excitability associated with personality factors? A replication study." Int J Psychophysiol **83**(3): 323-327.

Schneider, F.; Gur, R. E.; Mozley, L. H.; Smith, R. J.; Mozley, P. D.; Censits, D. M.; Alavi, A.; Gur, R. C. (1995). "Mood effects on limbic blood flow correlate with emotional self-rating: A PET study with oxygen-15 labeled water." Psychiatry Research: Neuroimaging **61**(4): 265-283.

Schutter, D. J.; Hofman, D.; Hoppenbrouwers, S. S.; Kenemans, J. L. (2011). "Corticospinal state variability and hemispheric asymmetries in motivational tendencies." Biol Psychol **87**(3): 450-452.

Schutter, D. J.; van Honk, J.; d'Alfonso, A. A.; Postma, A.; de Haan, E. H. (2001). "Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood." Neuroreport **12**(3): 445-447.

Schwenkreis, P.; Witscher, K.; Pleger, B.; Malin, J. P.; Tegenthoff, M. (2005). "The NMDA antagonist memantine affects training induced motor cortex plasticity--a study using transcranial magnetic stimulation." BMC Neurosci **6**: 35.

Seminowicz, D. A.; Mayberg, H. S.; McIntosh, A. R.; Goldapple, K.; Kennedy, S.; Segal, Z.; Rafi-Tari, S. (2004). "Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis." Neuroimage **22**(1): 409-418.

Shafi, M. M.; Westover, M. B.; Fox, M. D.; Pascual-Leone, A. (2012). "Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging." Eur J Neurosci **35**(6): 805-825.

Shaul, U.; Ben-Shachar, D.; Karry, R.; Klein, E. (2003). "Modulation of frequency and duration of repetitive magnetic stimulation affects catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in human neuroblastoma cells: implication for the antidepressant effect of rTMS." Int J Neuropsychopharmacol **6**(3): 233-241.

Shehzad, Z.; Kelly, A. M.; Reiss, P. T.; Gee, D. G.; Gotimer, K.; Uddin, L. Q.; Lee, S. H.; Margulies, D. S.; Roy, A. K.; Biswal, B. B.; Petkova, E.; Castellanos, F. X.; Milham, M. P. (2009). "The resting brain: unconstrained yet reliable." Cereb Cortex **19**(10): 2209-2229.

Shimizu, E.; Hashimoto, K.; Okamura, N.; Koike, K.; Komatsu, N.; Kumakiri, C.; Nakazato, M.; Watanabe, H.; Shinoda, N.; Okada, S.; Iyo, M. (2003). "Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants." Biol Psychiatry **54**(1): 70-75.

Siebner, H. R.; Lang, N.; Rizzo, V.; Nitsche, M. A.; Paulus, W.; Lemon, R. N.; Rothwell, J. C. (2004). "Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex." J Neurosci **24**(13): 3379-3385.

Silvanto, J.; Cattaneo, Z.; Battelli, L.; Pascual-Leone, A. (2008). "Baseline cortical excitability determines whether TMS disrupts or facilitates behavior." J Neurophysiol **99**(5): 2725-2730.

Soares, J. C.; Mann, J. J. (1997a). "The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies." Biol Psychiatry **41**(1): 86-106.

Soares, J. C.; Mann, J. J. (1997b). "The functional neuroanatomy of mood disorders." J Psychiatr Res **31**(4): 393-432.

Soliman, F.; Glatt, C. E.; Bath, K. G.; Levita, L.; Jones, R. M.; Pattwell, S. S.; Jing, D.; Tottenham, N.; Amso, D.; Somerville, L. H.; Voss, H. U.; Glover, G.; Ballon, D. J.; Liston, C.; Teslovich, T.; Van Kempen, T.; Lee, F. S.; Casey, B. J. (2010). "A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human." Science **327**(5967): 863-866.

Speer, A. M.; Benson, B. E.; Kimbrell, T. K.; Wassermann, E. M.; Willis, M. W.; Herscovitch, P.; Post, R. M. (2009). "Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET." J Affect Disord **115**(3): 386-394.

- Speer, A. M.; Kimbrell, T. A.; Wassermann, E. M.; J, D. R.; Willis, M. W.; Herscovitch, P.; Post, R. M. (2000). "Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients." Biol Psychiatry **48**(12): 1133-1141.
- Speer, A. M.; Willis, M. W.; Herscovitch, P.; Daube-Witherspoon, M.; Repella Shelton, J.; Benson, B. E.; Post, R. M.; Wassermann, E. M. (2003). "Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with h215o positron emission tomography: II. effects of prefrontal cortex rTMS." Biological Psychiatry **54**(8): 826-832.
- Starkstein, S. E.; Pearlson, G. D.; Boston, J.; Robinson, R. G. (1987). "Mania after brain injury. A controlled study of causative factors." Arch Neurol **44**(10): 1069-1073.
- Starkstein, S. E.; Robinson, R. G.; Berthier, M. L.; Parikh, R. M.; Price, T. R. (1988). "Differential mood changes following basal ganglia vs thalamic lesions." Arch Neurol **45**(7): 725-730.
- Strafella, A. P.; Paus, T.; Barrett, J.; Dagher, A. (2001). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus." J Neurosci **21**(15): RC157.
- Suppa, A.; Ortu, E.; Zafar, N.; Deriu, F.; Paulus, W.; Berardelli, A.; Rothwell, J. C. (2008). "Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans." J Physiol **586**(Pt 18): 4489-4500.
- Terracciano, A.; Lobina, M.; Piras, M. G.; Mulas, A.; Cannas, A.; Meirelles, O.; Sutin, A. R.; Zonderman, A. B.; Uda, M.; Crisponi, L.; Schlessinger, D. (2011). "Neuroticism, depressive symptoms, and serum BDNF." Psychosom Med **73**(8): 638-642.
- Terracciano, A.; Martin, B.; Ansari, D.; Tanaka, T.; Ferrucci, L.; Maudsley, S.; Mattson, M. P.; Costa, P. T., Jr. (2010). "Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits." Genes Brain Behav **9**(5): 512-518.
- Thickbroom, G. W. (2007). "Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models." Exp Brain Res **180**(4): 583-593.
- Thomson, R. H.; Rogasch, N. C.; Maller, J. J.; Daskalakis, Z. J.; Fitzgerald, P. B. (2012). "Intensity dependent repetitive transcranial magnetic stimulation modulation of blood oxygenation." J Affect Disord **136**(3): 1243-1246.
- Thut, G.; Pascual-Leone, A. (2010). "A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience." Brain Topogr **22**(4): 219-232.
- Thut, G.; Veniero, D.; Romei, V.; Miniussi, C.; Schyns, P.; Gross, J. (2011). "Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures." Curr Biol **21**(14): 1176-1185.
- Tiihonen, J.; Kuikka, J.; Bergstrom, K.; Hakola, P.; Karhu, J.; Ryyanen, O. P.; Fohr, J. (1995). "Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics." Nat Med **1**(7): 654-657.
- Trajkovska, V.; Vinberg, M.; Aznar, S.; Knudsen, G. M.; Kessing, L. V. (2008). "Whole blood BDNF levels in healthy twins discordant for affective disorder: association to life events and neuroticism." J Affect Disord **108**(1-2): 165-169.

- Triggs, W. J.; McCoy, K. J.; Greer, R.; Rossi, F.; Bowers, D.; Kortenkamp, S.; Nadeau, S. E.; Heilman, K. M.; Goodman, W. K. (1999). "Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold." Biol Psychiatry **45**(11): 1440-1446.
- Tucker, D. M. (1981). "Lateral brain function, emotion, and conceptualization." Psychol Bull **89**(1): 19-46.
- van der Kamp, W.; Zwinderman, A. H.; Ferrari, M. D.; van Dijk, J. G. (1996). "Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation." J Clin Neurophysiol **13**(2): 164-171.
- van der Werf, Y. D.; Sanz-Arigita, E. J.; Menning, S.; van den Heuvel, O. A. (2010). "Modulating spontaneous brain activity using repetitive transcranial magnetic stimulation." BMC Neurosci **11**: 145.
- Vanderhasselt, M. A.; De Raedt, R.; Baeken, C.; Leyman, L.; Clerinx, P.; D'Haenen, H. (2007). "The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on top-down attentional processes." Brain Res **1137**(1): 111-116.
- Vanderhasselt, M. A.; De Raedt, R.; Baeken, C.; Leyman, L.; D'Haenen, H. (2006). "The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance." Exp Brain Res **169**(2): 279-282.
- Wager, T. D.; Phan, K. L.; Liberzon, I.; Taylor, S. F. (2003). "Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging." Neuroimage **19**(3): 513-531.
- Wagner, T. A.; Zahn, M.; Grodzinsky, A. J.; Pascual-Leone, A. (2004). "Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation." IEEE Trans Biomed Eng **51**(9): 1586-1598.
- Wang, F.; Geng, X.; Tao, H. Y.; Cheng, Y. (2010). "The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area." J Mol Neurosci **41**(1): 145-155.
- Wassermann, E. M. (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." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **108**(1): 1-16.
- Wassermann, E. M.; Greenberg, B. D.; Nguyen, M. B.; Murphy, D. L. (2001). "Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait." Biol Psychiatry **50**(5): 377-382.
- Werhahn, K. J.; Mortensen, J.; Kaelin-Lang, A.; Boroojerdi, B.; Cohen, L. G. (2002). "Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere." Brain **125**(Pt 6): 1402-1413.
- Williams, D. G. (1981). "Personality and mood: State-trait relationships." Personality and Individual Differences **2**(4): 303-309.
- Zanardi, R.; Magri, L.; Rossini, D.; Malaguti, A.; Giordani, S.; Lorenzi, C.; Pirovano, A.; Smeraldi, E.; Lucca, A. (2007). "Role of serotonergic gene polymorphisms on response

to transcranial magnetic stimulation in depression." Eur Neuropsychopharmacol **17**(10): 651-657.

Ziemann, U.; Corwell, B.; Cohen, L. G. (1998). "Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block." J Neurosci **18**(3): 1115-1123.

Zuckerman, M. (1990). "The psychophysiology of sensation seeking." J Pers **58**(1): 313-345.

Zuckerman, M. (2007). "The sensation seeking scale V (SSS-V): Still reliable and valid." Personality and Individual Differences **43**(5): 1303-1305.

Zuckerman, M.; Cloninger, C. R. (1996). "Relationships between Cloninger's, Zuckerman's, and Eysenck's dimensions of personality." Personality and Individual Differences **21**(2): 283-285.

## Eidesstattliche Versicherung

Kumpf, Ulrike

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*„Der Einfluss von Persönlichkeitsfaktoren auf die  
Stimmungsänderung gesunder Probanden nach repetitiver  
transkranieller Magnetstimulation (rTMS)“*

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