

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

**Monotherapie mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS)  
bei Depressionen -  
Verlauf und klinische Prädiktoren in einer offenen Studie**

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

vorgelegt von  
Silke Rodax  
aus  
Dresden

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Frank Padberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Bender

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Peter Zwanzger

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2006

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>Depression .....</b>	<b>4</b>
1.1.1	Definition und Ansätze zur Erfassung von "Depression" in Klinik und Forschung .....	4
1.1.2	Diagnostik depressiver Störungen .....	5
1.1.3	Epidemiologie und Ätiologie der Depression .....	8
1.1.4	Neurobiologische, hirnstrukturelle und funktionelle Veränderungen .....	10
1.1.5	Verlaufskontrolle der Depression .....	12
1.1.6	Therapiemöglichkeiten .....	13
<b>1.2</b>	<b>Transkranielle Magnetstimulation (TMS) .....</b>	<b>16</b>
1.2.1	Funktionsweise und biologische Grundlagen .....	16
1.2.2	Nebenwirkungen und Sicherheitskriterien .....	18
1.2.3	Klinische Anwendungsgebiete .....	19
1.2.4	Transkranielle Magnetstimulation bei Depression .....	21
1.2.5	Zusammenfassung .....	30
<b>1.3</b>	<b>Ziel der Arbeit.....</b>	<b>33</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>34</b>
2.1	Probanden und Rater .....	34
2.2	Behandlung .....	35
2.3	Studiendesign.....	36
2.4	Erhebungsverfahren .....	36
2.5	Statistische Auswertung .....	38
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
3.1	Verlauf der Summenscores der Fremd-und Selbstratings .....	40
3.2	Verlauf der Einzelitems und Subskalen der HRSD und MADRS.....	44
3.3	Vergleich Responder/Nonresponder zum Zeitpunkt t0 .....	49
3.4	Vergleich Responder/Nonresponder im Verlauf .....	56
3.5	Schmerz und Gesamteindruck – Verlauf unter rTMS .....	65
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>67</b>
4.1	Methodendiskussion .....	67
4.2	Ergebnisdiskussion .....	71
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>87</b>
6.1	Literaturverzeichnis .....	87
6.2	Abbildungen .....	107
6.3	Tabellen .....	107
6.4	Diagramme .....	108
6.5	Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen .....	108
6.6	Danksagung .....	109
6.7	Curriculum vitae .....	110

# 1 Einleitung

## 1.1 Depression

### 1.1.1 Definition und Ansätze zur Erfassung von "Depression" in Klinik und Forschung

Der Begriff 'Depression' wird in der Forschungsliteratur zur Beschreibung unterschiedlicher Ebenen depressiven Erlebens genutzt. Neben der Anwendung des Begriffs „Depression“ auf Verstimmtheitszustände im Bereich normalen Erlebens, spricht man im Bereich psychischer Störungen auf drei Abstraktionsebenen von Depressionen:

- Auf der symptomatologischen Ebene, wenn es um die Betrachtung von Einzelsymptomen geht, die nicht im Rahmen des depressiven Syndroms oder der Erkrankung auftreten.
- Auf der syndromalen Ebene als Kürzel für einen als zusammenhängend angenommenen Merkmalskomplex mit emotionalen, kognitiven, motorischen, motivationalen, physiologischen, endokrinologischen Komponenten.
- Als Oberbegriff für verschiedene Erkrankungen einschließlich eines hypothetischen Ursachen-, Verlaufs-, Prognose und Behandlungswissens (nach Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S.20-237).

Dementsprechend hängt die Interpretation und Generalisierbarkeit von Forschungsergebnissen stark von den zugrundeliegenden Definitionen von "Depression" ab.

Zur Strukturierung psychopathologischer Phänomene, zur Diagnosestellung und damit als Grundlage zur Forschung ist jedoch eine einheitliche Klassifikation nötig.

#### *Traditionelle Einteilung*

Die traditionelle Diagnostik unterscheidet, nach Ausschluss einer somatogenen (organisch-körperlich bedingter) Depression, vor allem zwischen endogener und psychogener (psychoreaktiver/neurotischer) Depression.

Die endogene Depression ist anlagebedingt und umfasst bipolare, unipolare Depressionen und Involutionsdepressionen. Die Diagnose wird allein nach dem charakteristischen Bild im Sinne des vitalisierten depressiven Syndroms gestellt.

Der psychogenen/neurotischen Depression liegt eine Störung der psychischen Erlebnisverarbeitung zugrunde, wobei neurotische Persönlichkeitszüge und Umweltfaktoren zusammenwirken. Die Symptomatik ist typischerweise schwankend und durch situative Einflüsse veränderbar.

Als Sonderform gilt die „reaktive Depression“. Sie wird durch ein akutes psychisches Trauma ausgelöst und folgt unmittelbar dem auslösenden Ereignis (Möller et al. 1996; Laux 2000).

### *Neue Entwicklungen und Ansätze*

Seit Beginn der 80er-Jahre hat eine zunehmende Lösung von übergeordneten strittigen ätiologietheoretischen Vorgaben bei der Klassifizierung von psychischen Störungen stattgefunden (Bastine 1998). Die Beziehungen zwischen Ätiologie, Symptomatik, zugrundeliegenden biochemischen Prozessen, Ansprechen auf Behandlung und weiterem Verlauf bei den affektiven Störungen sind gegenwärtig noch nicht soweit geklärt, dass eine entsprechende Klassifikation möglich wäre (Dilling et al. 1999). Damit setzte sich seitdem zunehmend die syndromale Depressionsauffassung in Klinik und Forschung durch (Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S.207-37). So werden affektive Störungen als klinische Diagnosen heute aufgrund der Anwesenheit bestimmter Symptome, ihrer Dauer, Schwere sowie der mit ihnen einhergehenden Beeinträchtigung des Betroffenen in seiner Lebensführung definiert und nicht z.B. nach dem Vorhandensein situativer Belastungen oder Persönlichkeitsmerkmale (Munoz 1993; Möller 1997). Hinzu sind eine immer stärkere Vereinheitlichung und Internationalisierung der Klassifikationssysteme gekommen. Im Zuge dieser Entwicklungen haben sich in Klinik und Forschung vor allem zwei Systeme zur Klassifikation depressiver Störung durchgesetzt (Bastine 1998): Die "International Categorization of Diseases 10 (ICD-10)" (WHO 2004), sowie das "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)" (American Psychiatric Association 1994).

Die Erhebung von klinischen Diagnosen erfolgt meist über Interviews mit geschultem Personal. Die "Identifizierung" depressiver Fälle folgt einem kategorialen Ansatz: entweder eine Person erfüllt die erforderlichen Kriterien und hat demnach eine depressive Störung oder ihr wird keine Diagnose zugeschrieben.

### **1.1.2 Diagnostik depressiver Störungen**

Entsprechend der oben beschriebenen Entwicklung, folgt die Diagnostik heute einem phänomenologischen Ansatz und orientiert sich dabei an den Kriterien des ICD-10 und DSM-IV.

#### *ICD-10*

Der ICD-10 ist ein weltweit verbindliches und hierarchisch angelegtes Klassifikationssystem für alle Erkrankungen und Todesarten, das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht wurde und seit 1991 auch in deutscher Fassung vorliegt.

Laut ICD-10 können depressive Episoden im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung (F31), einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) oder einer einzelnen depressiven Episode (F32) auftreten.

Affektive Störungen			
Manische Episode (F30)	Bipolare affektive Störung (F31)	Depressive Episode (F32, F33)	Anhaltende affektive Störung (F34)
			Dysthymia      Zykllothymia

Abbildung 1a:  
Affektive Störungen entsprechend des ICD 10 (Laux 2000, S.1003-1048)

Zur weiteren Subtypisierung wird bei der leichten und mittelgradigen depressiven Episode hinsichtlich des Vorliegens somatischer Symptome unterschieden und bei der schweren depressiven Episode hinsichtlich des Vorliegens psychotischer Symptome (Möller 1997).

A	Die Symptome müssen mindestens zwei Wochen lang bestehen;
B	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Depressive Stimmung die meiste Zeit des Tages, fast jeden Tag, unbeeinflusst von den Umständen</li> <li>2. Verlust an Interessen und Freudlosigkeit</li> <li>3. Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit</li> </ol>
C	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit</li> <li>2. Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen</li> <li>3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit</li> <li>4. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven</li> <li>5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen</li> <li>6. Schlafstörungen</li> <li>7. Verminderter Appetit</li> </ol>

Abbildung 1b:  
Einteilung depressiver Episoden nach ICD 10 (WHO 1999)

Laut ICD- 10 liegt eine leichte depressive Episode vor, wenn unter der Bedingung dass A gegeben ist, zusätzlich zwei der unter B genannten und zwei der unter C genannten Symptome vorliegen. Keines der Symptome sollte besonders ausgeprägt sein. Eine mittelgradig depressive Episode liegt vor, wenn mindestens zwei der unter B genannten plus drei oder vier der unter C genannten Symptome vorhanden sind. Einige der Symptome müssen in ihrem Schweregrad besonders ausgeprägt sein und/oder ein besonders weites Spektrum von Symptomen ist durchgehend vorhanden. Eine schwere depressive Episode („major depressive episode“) liegt vor, wenn alle drei unter B genannten Symptome sowie mindestens vier der unter C genannten Symptome vorliegen, von denen einige besonders ausgeprägt sein sollten.

#### *DSM-IV*

Das DSM-IV ist ein multiaxiales System und geht von einer expliziten Definition psychischer Störungen aus. Es wurde 1994 von der American Psychiatric Association veröffentlicht und erschien 1996 in erster Auflage im Deutschen.

Die affektiven Störungen im Rahmen derer eine depressive Episode auftreten kann, werden im DSM-IV folgendermaßen zusammengefasst:

Affektive Störungen							
Depressive Störungen			Bipolare Störung				Med. substanzind. affektive Störung
Major Depression	Dysthyme Störung	Nicht näher bez. depressive Störung (NNB)	Bipolar I	Bipolar II	Zyklothyme Störung	NNB	

Abbildung 2:  
Einteilung affektiver Störungen nach DSM-IV (Laux 2000, S.1003-1048)

Das System enthält weiterhin fünf Achsen, die diagnostische Beurteilungspunkte enthalten. Dabei gibt die Achse I die klinischen Störungen an, Achse II Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung, Achse III medizinische Krankheitsfaktoren, Achse IV psychosoziale sowie umgebungsbedingte Probleme und Achse V die globale Erfassung des Funktionsniveaus. Bei den depressiven Störungen ist für die Diagnose einer schweren depressiven Episode, einer 'Major Depression' die Zuordnung auf Achse I entscheidend (Bastine 1998; Laux 2000).

Damit entsprechend der DSM-IV-Kriterien eine Episode einer ‚Major Depression‘ zugeordnet wird, muss ein Patient folgende Kriterien erfüllen:

A Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eines der Symptome ist entweder 1) Depressive Verstimmung oder 2) Verlust an Interesse oder Freude. Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungskongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.

1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet oder von anderen beobachtet.

2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages.

3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät: oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichtes in einem Monat) oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen.

4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.

5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtet)

6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.

7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle an fast allen Tagen.

8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen.

9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.

B Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Gemischten Episode.

C Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder andere wichtigen Funktionsbereichen.

D Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

E Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden, d.h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an, oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.

Abbildung 3:

Kriterien einer ‚Major Depression‘ nach DSM-IV (American Psychiatric Association 1996, S. 375-88).

### 1.1.3 Epidemiologie und Ätiologie der Depression

Zur **Epidemiologie** der Depression gibt es eine Vielzahl von Studien, die jedoch nur annähernd die tatsächliche Verbreitung der Depression und deren gesellschaftliche Bedeutung in der Bevölkerung widerspiegeln können, und von denen nur einige Aspekte in den folgenden Zeilen genannt werden kann.

Die Depression ist die häufigste psychiatrische Störung mit der Allgemeinärzte konfrontiert werden. 8,6% der Patienten, die eine Allgemeinarztpraxis aufsuchen, erfüllen die Kriterien einer depressiven Episode (Linden et al. 1996). Darüber hinaus steht die Major Depression an vierter Stelle in einer Liste der 15 Hauptursachen für eine verringerte Lebenserwartung durch schwere Behinderung und Tod (Ahrens 2000). Die Dauer einer depressiven Episode wird mit



vier bis sechs Monaten angegeben, wobei sie bei unipolar Depressiven durchschnittlich fünf Monate und damit einen Monat länger dauert als bei bipolaren Erkrankungen. Erkrankungen im höheren Lebensalter führen meist zu immer kürzer werdenden Zykluslängen. Unipolare Patienten durchlaufen in ihrem Leben durchschnittlich fünf bis sechs depressive Episoden, während man bei bipolaren Formen ca. doppelt so viele beobachtet (Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S.207-237; Köhler 1999). Ca. 12 % der unipolar Depressiven leiden im weiteren Verlauf auch unter manischen oder hypomanen Phasen (Akiskal et al. 1995). Verlaufsstudien über einen Zeitraum von 10 Jahren beschreiben bei 10-25% der Depressiven einen chronischen Verlauf und in ca. 11% der Patienten einen erfolgreichen Suizidversuch. Nur etwa 24% der Patienten blieben über diesen Zeitraum rückfallsfrei (Thornicroft und Sartorius 1993; Angst 1997).

Depressive Störungen weisen eine hohe Komorbidität untereinander, etwa als sog. „double depression“ auf (Lewinsohn et al. 1991; Angst 1996). 56 % der Patienten mit einer depressiven Episode erfüllten in der US National Comorbidity Study die Kriterien für eine weitere psychiatrische Störung (Blazer et al. 1994). Wittchen et al. (1992) fanden in einer Studie eine Komorbiditätsrate von gar 69%. Oft tritt eine Depression zusammen mit Angststörungen auf. Auch Substanzmissbrauch, Alkoholismus und Essstörungen begleiten häufig eine Depression (Lepine 1994; Spaner et al. 1994). Das Vorhandensein zusätzlicher psychiatrischer Erkrankungen ist ein negativer Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf (Andrade et al. 1994; Roy-Byrne et al. 2000).

Bezüglich der **Ätiologie** der Depression geht man heute von einem multikausalen Ansatz aus. Das Zusammenwirken von genetischen, biologischen, psychologischen, reaktiven und sozialen Faktoren wird als Ursache für die Entstehung angenommen, die dann zur lokalen Auslenkung der Transmittersysteme und des Hirnmetabolismus führen, was sich dann schließlich in Form der depressiven Symptomatik äußert. Beispielhaft dazu ein entsprechendes Modell in folgender Abbildung:

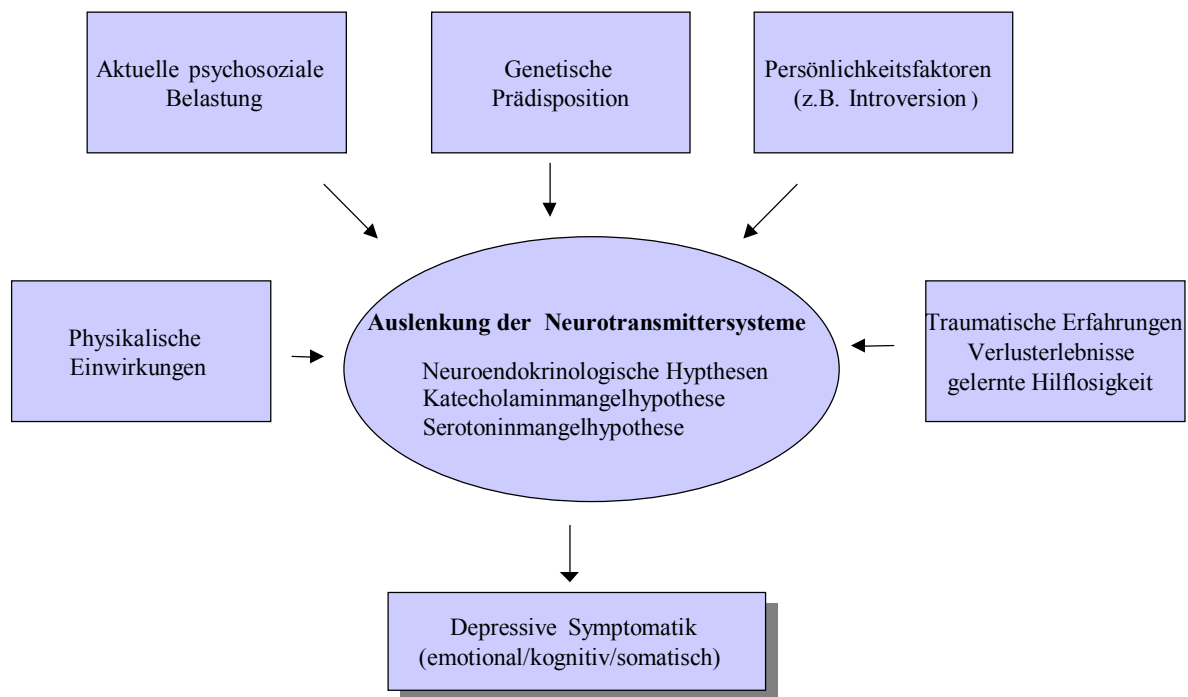


Abbildung 4:  
Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen. (nach Möller, Laux et al. 2003, S. 1116)

### 1.1.4 Neurobiologische, hirnstrukturelle und funktionelle Veränderungen

#### *Neurotransmission*

Trotz einer Vielzahl von Erkenntnissen zu neurobiologischen Veränderungen während einer depressiven Episode, können diese nicht in einer einheitlichen Theorie zusammengefasst werden.

Aufgrund der antidepressiven Wirksamkeit monoaminerger Substanzen, wurden die *Katecholaminmangelhypothese* von Schildkraut (1965) und die *Serotoninmangelhypothese* von Coppen (1967) formuliert, die von einer Verringerung dieser Substanzen im synaptischen Spalt ausgingen. Daneben besteht die Hypothese, dass bei Depression nicht nur ein Mangel an katecholaminergen Neurotransmittern, sondern auch ein gleichzeitiges Überwiegen muskarinerg-cholinerg Stimulation vorliegt. Schließlich hat man eine Zunahme depressiver Symptomatik nach der Gabe muskarinerg Cholinergika feststellen können (Dilsaver 1986; Chau et al. 2001). Desweiteren wird die Depression heute mit einer Verringerung des Dopaminumsatzes im mesolimbischen und mesostriatalen System in Zusammenhang gebracht. Dieses moduliert im Zusammenspiel mit frontalem und limbischen Kortex das Belohnungs- und Motivations-system und könnte somit depressive Symptome wie Affektverarmung und Interessensverlust erklären (Meyer et al. 2001; Klimek et al. 2002; Zangen und Hyodo 2002). Die Theorie einer isolierten Neurotransmitterveränderung kann heute jedoch nicht mehr gehalten werden. Man geht eher von einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter aus, wobei man sowohl die

prä- als auch postsynaptischen Veränderungen unterscheidet (Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S.207-237; Laux 2000).

#### *Neuroendokrinologische Befunde*

Vor allem zwei neuroendokrine Systeme sind in Bezug auf Depressionen erforscht worden: die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA) sowie die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse (HPT).

Unter emotionalem Stress wird die HPA-Achse aktiviert, was zu einem Anstieg des Cortisols führt. Bei einem großen Anteil Depressiver findet man einen Hyperkortisolismus (CRH (Corticotropin-releasing hormone) und Cortisol erhöht) sowie einen pathologischen Dexamethason-Suppressionstestbefund (DST), d.h. eine gestörte Cortisolunterdrückung nach Dexamethasongabe (Carroll et al. 1981; Charles et al. 1982; Reinecker 1998; Holsboer 2000). Zwar ist der DST nicht spezifisch für eine Depression, jedoch ist er in einer depressiven Episode signifikant im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (Lesser et al. 1983; Schatzberg et al. 1983). Bei anhaltender Nicht-Suppression des Cortisols nach Therapie ist er ein negativer Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf (Ribeiro et al. 1993).

In der HPT-Achse ist bei Depressiven eine mangelnde TSH(Thyroid stimulating hormone)-Ausschüttung, sowie bei 40 % der Patienten eine abgeschwächte Schilddrüsenreaktion auf TRH(Thyrotropin releasing hormone)-Stimulation zu beobachten (Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S.207-237).

#### *Hirnstrukturelle und funktionelle Befunde*

Nach Verletzungen oder Schlaganfällen im Bereich des Frontallappens, besonders bei linksseitiger Schädigung, treten signifikant mehr Depressionen auf, als bei Verletzungen anderer Areale (Starkstein et al. 1991). Bei depressiven Patienten konnte ausserdem ein geringeres Durchschnittsvolumen der Frontallappen festgestellt werden (Coffey et al. 1993).

Ferner wurden in den meisten Bildgebungsstudien bei depressiven Patienten frontale Funktionsveränderungen gefunden, u.a. ein verminderter regionaler Glucosemetabolismus, sowie eine geringere regionale zerebrale Durchblutung (Henriques und Davidson 1991; George et al. 1994; Bench et al. 1995; Francois et al. 1995; Goodwin 1997; Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S.207-237; Drevets 2000; Videbech 2000; Oda et al. 2003). Eine weitere funktionelle Abweichung ist ein reduzierter slow-wave- oder Delta-Wellen-Schlaf bei depressiven Patienten. Außerdem kann man bei etwa 50% der Patienten eine verkürzte REM-Latenz sowie eine erhöhte REM-Dichte feststellen. Ein gestörter REM-Schlaf erwies sich in einigen Studien als Negativer Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf (Reynolds 1987).

### 1.1.5 Verlaufskontrolle der Depression

Um den klinischen Verlauf der Depression objektiv und vergleichbar, vor allem unter antidepressiver Therapie zu erfassen, wurden seit 1960 standardisierte Rating Skalen, die die psychopathologischen Einzelsymptome der Depression umfassen, eingeführt. Dabei unterscheidet man vor allem Fremd- und Selbstratingskalen.

Fremdratingskalen haben den Vorteil, dass sie üblicherweise von geschulten, erfahrenen, Ratern durchgeführt werden, wobei auch diese nicht davor gefeit sind, den subjektiven Gesamteindruck, eine gewisse Erwartungshaltung an den Therapieverlauf oder nicht pathologische, dem Patienten eigene Charakterzüge fälschlicherweise über die Bewertung der Einzelsymptome zu legen (Möller 2001). Ältere, heute etablierte Fremdratingsskalen, wie die ‚Hamilton Rating Scale of Depression‘ (HRSD) und die ‚Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale‘ (MADRS) wurden ursprünglich nicht zur Diagnostik, sondern zur Erfassung und Dokumentation des Schweregrades einer depressiven Episode verwendet (Hamilton 1960; Montgomery und Åsberg 1979). Die HRSD hat sich inzwischen jedoch auch als diagnostisches Instrument, sowie als Verlaufsskala zur Beurteilung der Schwere der Depression unter medikamentöser Therapie etabliert, wobei der HRSD-Summenscore als Bezugsgröße genommen wird. Die HRSD umfasst zum einen nicht alle Kernsymptome der Depression und zum Teil nur seltene Symptome, oder Symptome, deren Veränderung eher die Nebenwirkungen der antidepressiven Medikation widerspiegeln, als den Verlauf der Depression an sich (Möller 2000). Deshalb wurden inzwischen weniger umfangreiche Subskalen der HRSD entwickelt, die sich nur auf die Kernsymptome der Depression konzentrieren, um die Schwere und den Verlauf der Depression unter Therapie spezifischer zu erfassen (Faries et al. 2000; Möller 2000; Rosenberg 2000). Eine andere etablierte Fremdratingsskala, die MADRS, wurde spezifisch zur Verlaufskontrolle antidepressiver Behandlung entworfen und konzentriert sich auf diejenigen Kernsymptome der Depression, die am sensitivsten eine allgemeine Besserung des Krankheitsbildes unter Therapie widerspiegeln (Montgomery und Åsberg 1979).

Die Ergebnisse der Selbstratingskalen, die vom Patienten selbständig ausgefüllt werden, sind entsprechend ihrer Natur ein subjektiver Maßstab des persönlichen Erlebens einer Depression. Dementsprechend spiegeln die Ergebnisse der Skalen eher einzelne Fähigkeiten des Patienten unter Depression wider anstatt ein wirkliches Bild subjektiven Erlebens der Depression zu zeichnen: So ist der Patient vielleicht zu antriebsarm, um die Skala selbst auszufüllen oder weist mangelndes Konzentrationsvermögen zum Ausfüllen der Skala auf. Jedoch auch zu

geringer Intellekt, geringes Ausbildungsniveau, mangelndes Introspektionsvermögen oder Angst vor Offenlegung können die Ergebnisse verfälschend beeinflussen. Nichtsdestotrotz können Selbstbeurteilungsskalen wertvolle ergänzende Informationen zum Depressionstyp oder klinischen Verlauf der Krankheit liefern (Möller 2001).

Die Korrelation zwischen Fremd – und Selbstratingskalen wird unterschiedlich hoch angesetzt (Faravelli et al. 1986; Enns et al. 2000). Einige Studien zeigten, dass jüngeres Alter, höherer Bildungsgrad, neurotischer Zustand, geringe Extrovertiertheit, eine atypische, nicht-melancholische Depression, sowie geringer Anpassungsgrad zu einem schlechteren Abschneiden in der Selbstbeurteilung führen, vergleicht man sie mit den Ergebnissen der Fremdratings. Der unterschiedliche Verlauf der Fremd-und Selbstratings weist demnach offensichtlich auch auf eine unterschiedliche Abbildbarkeit bestimmter Patientengruppen in Fremd-oder Selbstratings hin (Domken et al. 1994; Enns et al. 2000; Möller 2000). Ausserdem haben einige Studien ein ‚Hinterherhinken‘ der Selbstratingskalen gegenüber den Fremdratingskalen, d.h. ein verspätetes Widerspiegeln der Besserung im Verlauf der Therapie festgestellt, wobei sich der Unterschied zwischen Fremd-und Selbstratingskalen am Ende einer erfolgreichen Therapie wieder angleichen (Scott et al. 1992; Möller 2000). International häufig verwendete Selbstratingskalen sind das BDI und die Zung Self-Rating Depressions Scale (SDS), während in Deutschland ausserdem häufig die Befindlichkeitsskala (Bf-S) und die Depressionsskala (D-S) von Zerssen zur Anwendung kommen (Zerssen 1976; Zerssen und Koeller 1976; Möller 2000).

### **1.1.6 Therapiemöglichkeiten**

Grundsätzlich lassen sich in der Therapie einer akuten depressiven Episode drei Phasen unterscheiden: Die Akutbehandlung dient der Reduktion der Akutsymptomatik und erstreckt sich über einen Zeitraum von 6-12 Wochen. Die Erhaltungstherapie dient der Verhinderung eines Rückfalls einer subklinisch noch bestehenden Episode und wird 4-6 Monate nach der Akutbehandlung fortgesetzt. Die Prophylaxe wird bis zu mehrere Jahren aufrechterhalten und dient dem Trainieren der Früherkennung und der Vorbeugung weiterer Episoden (Ahrens 2000).

#### *Pharmakotherapie*

Man geht somit von einer Störung der Neurotransmission und zu geringer Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt bei Depressionen aus. So werden drei große Gruppen an gängigen Antidepressiva unterschieden, die an diesem Wirkmechanismus angreifen:

Trizyklische/ Tetrazyklische Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt. SSRI („selective serotonin reuptake inhibitors“) hemmen die selektive Serotonin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt, und MAO-Hemmer hemmen die Deaminierung von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin, so dass sich deren Konzentration im synaptischen Spalt ebenfalls erhöht.

Für die Auswahl des entsprechenden Antidepressivums sind die Form der Depression, die Suizidalität, die Zielsymptomatik und vor allem das Nebenwirkungsprofil entscheidend (Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S. 207-237). Eine Übersicht über die heute üblichen Antidepressiva findet sich in folgender Tabelle:

**Tabelle 1: Übersicht über in der BRD im Handel befindlichen Antidepressiva und Wirkmechanismen**

<b>Wirkstoffgruppe</b>	<b>Wirkmechanismus</b>	<b>Wirkstoff</b>
<b>1. Trizyklische Antidepressiva</b>	NA- und 5-HT-Wiederaufnahmehemmung sowie Effekte auf verschiedene Rezeptoren	Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Dosulepin, Doxepin, Imipramin, Lofepramin, Nortriptylin, Trimipramin
<b>2. Tetrazyklische Antidepressiva</b>	NA- und 5-HT- Wiederaufnahmehemmung, sowie Effekte auf verschiedene Rezeptoren	Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin
<b>3. Chemisch andersartige Antidepressiva</b>	u. a. Dopaminagonismus, noradrenerg, serotonerg	Sulpirid, Trazodon, Viloxazin
<b>4. Serotonin-selektive Antidepressiva</b>	5-HT- Wiederaufnahmehemmung	Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon, Paroxetin, Sertralin
<b>5. Serotonin-Noradrenalin-selektive Antidepressiva</b>	5HT- und NA-Wiederaufnahmehemmung, bzw. 5HT <sub>2,3</sub> - und $\alpha_2$ -Rezeptorblockade	Venlafaxin, Mirtazapin
<b>6. Noradrenalin-selektive Antidepressiva</b>	NA-Wiederaufnahmehemmung	Reboxetin
<b>7. MAO-Hemmer</b>	Monoaminoxidasehemmung selektiv, reversibel, bzw. nichtselektiv, irreversibel	Moclobemid, Tranylcypromin
<b>8. Pflanzliches Antidepressivum</b>		Johanniskraut

(Möller et al.2003, S.1179)

### *Psychotherapie*

Laut Hautzinger und Jong-Meyer (1998, S. 207-237) sind wesentliche Elemente der psychologischen Depressionsbehandlung „der Aufbau einer tragfähigen Beziehung, kurzfristige entlastende Maßnahmen, Aufbau angenehmer, verstärkender Aktivitäten, Abbau von belastenden Aktivitäten und Strukturen, Aufbau sozialer Fertigkeiten und Kontakte, Veränderung einseitiger Wahrnehmungen und Bewertungsmuster sowie Korrektur absolutistischer Grundüberzeugungen“. Zu den etablierten Therapieverfahren in der Depression gehören die tiefenpsychologische fundierte/psychoanalytische Behandlung, die Verhaltenstherapie, die interpersonelle Psychotherapie (IPT), sowie paar- und familientherapeutische Ansätze (Laux 2000). Metaanalysen ergaben eine vergleichbare Wirksamkeit personengebundener therapeutischer Interven-

tionen und antidepressiver Pharmakotherapie, wobei erst wenige Vergleichsstudien vorliegen (Hautzinger und Jong-Meyer 1998, S.207-237; Nemeroff et al. 2003).

#### *Schlafentzug*

Schlafentzug hat bei bis zu 60% der Patienten mit Depression einen kurzzeitigen positiven Effekt auf die depressive Symptomatik, und wird deshalb als adjuvante Therapie zur Pharmakotherapie eingesetzt (Albert et al. 1998; Laux 2000).

#### *Lichttherapie*

Die Lichttherapie wird vor allem zur Behandlung saisonal abhängiger Depressionen verwendet und weist dort eine Responderrate von 60 - 70% auf (Lam et al. 2000; Wileman et al. 2001).

#### *Vagusnervstimulation*

Seit dem Jahr 2000 wird die Vagusnervstimulation (VNS) nicht nur als antiepileptische sondern auch als antidepressive Therapie diskutiert. Mittels eines implantierten Schrittmachers wird der linke Vagusnerv stimuliert, der Afferenzen u.a. zum locus ceruleus sowie zu limbischen und paralimbischen Regionen besitzt. Dies soll einen antidepressiven Effekt haben, der bisher jedoch erst in offenen Studien belegt werden konnte (Rush a) et al. 2000; Sackeim et al. 2001; Malhi und Sachdev 2002).

#### *Neurochirurgie*

In einigen Ländern werden auch neurochirurgische Eingriffe, wie die stereotaktische Entfernung fronto- limbischer Strukturen, bei therapieresistenten depressiven Patienten durchgeführt. Einer Besserungsrate von 30% stehen dabei mögliche Nebenwirkungen wie epileptische Anfälle, persistierende Lethargie oder Verletzung anderer Gehirnstrukturen durch die OP gegenüber (Malhi und Sachdev 2002).

#### *Plazebo*

Metaanalysen beschreiben sehr unterschiedlich starke Effekte einer Plazebobehandlung bei Depressionen (zwischen 25 und 75%). Der konkrete Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht geklärt (Leuchter et al. 2003; Stolk et al. 2003). So ergab eine Studie ähnliche regionale metabolische Veränderungen in limbischen- und paralimbischen Bereichen bei Respondern einer Pharmakotherapie und Respondern einer Plazebobehandlung (Mayberg et al. 2003). In einer anderen Studie fanden sich bei Plazebo- und Medikamentenrespondern unterschiedliche EEG Veränderungen im frontalen Kortex (Leuchter et al. 2003). Bei Parkinsonpatienten konnte gar eine Dopaminausschüttung im Striatum unter Plazebothherapie festgestellt werden, wobei dieser Effekt einer Beteiligung des sogenannten Belohnungssystems („reward system“) zuge-

schrieben wurde (de la Fuente-Fernandez et al. 2002; de la Fuente-Fernandez und Stoessl 2004).

### *EKT (Elektrokrampftherapie)*

Bei der EKT wird unter Kurznarkose durch elektrische Stimulation des Gehirns ein epileptischer Anfall ausgelöst. Der antidepressive Wirkmechanismus ist bislang nicht bekannt, jedoch zeigt die EKT eine der Pharmakotherapie überlegene Wirkungsstärke (Kirkcaldie et al. 1997; UK ECT Review Group 2003). Wegen ihrer Nebenwirkungen wird diese oft erst als „Ultima Ratio“ bei therapieressistenten oder sehr akuten schweren Depressionen mit psychotischen Symptomen eingesetzt (Laux 2000).

## **1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Die transkranielle Magnetstimulation wurde 1985 von Anthony Barker und Mitarbeitern eingeführt und etablierte sich seitdem als relativ schmerzloses und nichtinvasives Stimulationsverfahren der neurologischen Diagnostik (Barker et al. 1985; Wassermann 1998). Die Stimulation erfolgt in der Regel subkonvulsiv und weist wesentlich geringere Nebenwirkungen als die EKT auf (Kirkcaldie et al. 1997).

### **1.2.1 Funktionsweise und biologische Grundlagen**

Die TMS beruht auf dem Faradayschen Prinzip, das heisst, dass ein zeitlich oder räumlich veränderlicher Strom in einer Kupferspule ein gepulstes Magnetfeld erzeugt, das wiederum einen Stromfluss induzieren kann.

Dabei wird die Stimulationsspule tangential auf dem Schädel plaziert. Bei Stimulation baut sich ein Magnetfeld senkrecht zur Schädeloberfläche auf und induziert somit in den darunterliegenden kortikalen Strukturen einen Stromfluss gegenläufig zum Spulenstrom und parallel zur Kortexoberfläche (Roth et al. 1991). Dieser Gewebsstrom führt bei Überschreitung der Reizschwelle zu einer Erregung kortikaler Neurone, so dass z.B. bei Erregung des motorischen Kortex eine motorische Antwort oder eine Aktivität im Elektromyogramm zu beobachten sind (Hallett 2000). Die motorische Schwelle („Motor Threshold“/MT) ist dabei als diejenige Stimulusintensität festgelegt, bei der mindestens 50% der Magnetstimuli über dem motorischen Kortex im Zielmuskel eine motorische Antwort auslösen (Siebner 1999).

Der Stromfluss in der Spule beträgt 4000 bis zu 8000 A und induziert für die Dauer von ca. 1 ms ein Magnetfeld der Stärke 1,5-2 Tesla (Wassermann 1998; Schönfeldt-Lecuona und Herwig 1999). Derzeit werden vor allem offene 8-förmige Spulen verwendet, da diese die größte Fokalität aufweisen (Roth et al. 1991).



Das Magnetfeld durchdringt Schädeldecke und Liquorraum verlustfrei, die Stärke des Magnetfeldes nimmt jedoch mit Abstand von der Spule exponentiell ab, so dass die direkte physiologische Wirkung auf kortikale Neuronen begrenzt ist (Epstein et al. 1990; Roth et al. 1991). Allerdings hat die TMS über transsynaptische Verbindungen auch indirekten Einfluss auf andere Hirnareale (Paus et al. 1997; Teneback et al. 1999; Bohning et al. 2000). Die Stärke des induzierten Stromflusses ist ferner abhängig von der Entfernung der Spule vom Kopf, Durchmesser und Geometrie der Spule, magnetischer Feldstärke und Geschwindigkeit des Feldaufbaus sowie der Frequenz (Roth et al. 1991; Schönfeldt-Lecuona und Herwig 1999).

Bei Magnetstimulation  $> 1$  Hz spricht man von hochfrequenter (hf-/fast) ‚repetitiver TMS‘ (‚rTMS‘), bei Stimulationsfrequenzen  $\leq 1$  Hz von niederfrequenter (slow-frequency/slow) ‚rTMS‘, bzw. ‚single-pulse TMS‘, wenn nur alle paar Sekunden ein einzelner Impuls gegeben wird (Wassermann et al. 1996). Mit Hilfe von paired-pulse TMS, bei der zwei Impulse verschiedener Intensität und mit unterschiedlichem Zeitabstand auf dieselbe Region appliziert werden, können exzitatorische und inhibitorische Effekte der TMS auf die kortikale Erregbarkeit untersucht werden (George et al. 2002).

Die Effekte der TMS auf das stimulierte Kortexareal hängen zum einen von der stimulierten Region und der dort vorherrschenden Grundaktivität, zum anderen von den TMS Parametern ab. Aufgrund der unterschiedlichen Stimulationsparameter und Lokalisation der TMS in den bisherigen Studien können nur wenige allgemeingültige Aussagen zur Wirkweise der TMS gemacht werden. So zeigten Untersuchungen mit rTMS und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) bzw. rTMS und EEG, dass je höher die Intensität der rTMS, um so größer die entsprechende lokale und kontralaterale Aktivierung des Kortex (Nahas et al. 2000; Nahas et al. 2001; Speer et al. 2002; Komssi et al. 2004). Diese Aktivierung kann gleichzeitig zu einer Veränderung der neuronalen Erregbarkeit ipsi- und kontralateral führen (Bohning et al. 2000; Baudewig et al. 2001; Fitzgerald et al. 2002).

Während bei hochfrequenter rTMS in den Studien eine Erhöhung der lokalen Erregbarkeit des Kortex und der regionalen Hirnaktivität festgestellt werden konnte, verringerte eine niederfrequente rTMS eher die Erregbarkeit und den zerebralen Blutfluss (Pascual-Leone et al. 1994; Chen et al. 1997; George et al. 2002; Speer et al. 2002). Jedoch scheint die Wirkung auf den Metabolismus je nach Frequenz und Areal unterschiedlich zu sein (Kimbrell et al. 2002). Eine grundsätzlich größere Erregbarkeit des linken oder rechten frontalen Kortex bei gesunden Probanden konnte nicht nachgewiesen werden (Maeda et al. 2002). Ferner zeigten die Ergebnisse neuerer kontrollierter Studien nach rTMS eine endogene striatale Dopaminausschüttung unter rTMS (Strafella et al. 2003; Ohnishi et al. 2004).

In Tierversuchen konnten Veränderungen der Monoamine, der  $\beta$ -adrenergen Rezeptorbindungen, der Genexpression sowie eine Veränderung des ACTH- und Cortisolspiegels unter rTMS nachgewiesen werden (George et al. 1999; Hedges et al. 2003; Kanno et al. 2003).

### **1.2.2 Nebenwirkungen und Sicherheitskriterien**

Eine kanzerogene Wirkung längerfristiger rTMS ist bisher nicht nachweisbar, wenn man sich vor allem auf Studien über MRT-Assistenten stützt, die über lange Zeit magnetischen Feldern ausgesetzt waren (Lorberbaum und Wassermann 2000).

Durch die Stimulation peripherer Gesichts- und Kopfhautnerven und -muskeln empfindet ein Teil der Patienten die Behandlung als schmerzhaft. Bei 10-20% der Behandelten tritt ein Spannungskopfschmerz unter rTMS auf, der sich aber mit üblichen Kopfschmerzmedikamenten gut behandeln lässt. Durch das akustische Artefakt des rTMS Gerätes kann es zu einer vorübergehenden Anhebung der Hörschwelle kommen, was sich durch die Anwendung von Ohrstöpseln jedoch vermeiden lässt (Wassermann 2000). Weiterhin sind bereits einzelne Fälle bekannt, in denen unter antidepressiver rTMS-Therapie eine Manie, bzw. Hypomanie auftraten (Garcia-Toro 1999; Nedjat und Folkerts 1999; Dolberg et al. 2001; Ella et al. 2002; Zwanzger et al. 2002). Auch plötzliches Weinen ist während linksseitiger präfrontaler rTMS sowie während rTMS über dem motorischen Sprachzentrum aufgetreten (Lorberbaum und Wassermann 2000). Eine Fallstudie erwähnt ferner das erstmalige Auftreten von Wahnvorstellungen eines depressiven Patienten unter rTMS Monotherapie (Zwanzger et al. 2002).

Bezüglich der Auswirkungen der rTMS auf Emotionen gesunder Probanden, wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden: Während einige Studien eine Zunahme der Traurigkeit nach linker präfrontaler rTMS und eine Stimmungshebung nach rechter präfrontaler rTMS aufzeigten, (Pascual-Leone und Catala 1996; George 2000; van Honk et al. 2003), konnten andere Studien keine Stimmungsveränderung nachweisen (Mosimann et al. 2000; Habel et al. 2001). Während rTMS können kognitive Beeinträchtigungen in Abhängigkeit vom Stimulationsort auftreten, etwa Wortfindungsstörungen, aber auch Verbesserungen der kognitiven Leistungen. Diese Veränderungen sind nach bisheriger Erkenntnis nur vorübergehender Natur (Flitman et al. 1998; Padberg et al. 1999; Little et al. 2000; George et al. 2002).

Um theoretisch möglichen lokalen Verbrennungen oder unerwünschten Gewebeschäden durch den induzierten Stromfluss vorzubeugen, sind metallene und magnetisierbare Gegenstände wie Elektroden und Herzschrittmacher dem Magnetfeld nicht auszusetzen. Jedoch sind nachhaltige Veränderungen des zerebralen Blutflusses, Kindlingphänomene oder kortikale Gewebsschäden auch nach hohen Stimulationsintensitäten und -frequenzen bislang nicht beo-

bachtet worden (Wassermann 2000; Liebetanz et al. 2003). Ausgenommen davon ist eine Studie, in der Ratten mit 100 Stimuli und dreifacher MT – Intensität (2.8 Tesla) stimuliert wurden und danach mikrovakuoläre Veränderungen im Kortex zeigten, was heute jedoch als Studienartefakt gewertet wird (Matsumiya et al. 1992).

Die einzige bisher belegte ernsthafte Komplikation der rTMS besteht in der Auslösung eines epileptischen Anfalls. Bei zu hoher Frequenz, Intensität und geringem Zeitintervall zwischen den Reizserien oder zu langen Serien kommt es zu einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit und somit zu einer erhöhten Vulnerabilität für einen epileptischen Anfall (Schönfeldt Lecuona und Herwig 1999). Auch bei Patienten ohne Epilepsie oder hirnstrukturelle Schädigungen ist durch intrakortikale Erregungsausbreitung während rTMS ein Anfall auslösbar (Pascual-Leone et al. 1993; Conca et al. 2000). Die Einnahme von Antidepressiva und Neuroleptika scheint ebenfalls einen Anfall zu begünstigen (Pascual-Leone et al. 1993). Meist wurden die Anfälle über dem motorischen Kortex ausgelöst, allerdings sind auch bei Stimulation des präfrontalen Kortex epileptische Anfälle aufgetreten (Lorberbaum und Wassermann 2000). Um Anfällen vorzubeugen, wurden Sicherheitskriterien für die TMS definiert (Pascual-Leone et al. 1993; Wassermann 1998). Doch auch innerhalb dieser Sicherheitskriterien sind epileptische Anfälle unter rTMS nicht sicher auszuschließen. Dabei ist zu beachten, dass die Sicherheitskriterien ursprünglich nur für den motorischen Kortex definiert wurden, und das Zeitintervall zwischen zwei Stimulationsserien, das für die Auslösung eines Anfalls bestimmend sein kann, darin nicht berücksichtigt wird (George et al. 2002).

Die rTMS ist somit eine Behandlungsmethode mit seltenen aber potentiell ernstesten Nebenwirkungen und sollte somit nur unter der Anleitung eines entsprechend geschulten Arztes durchgeführt werden (Belmaker et al. 2003).

### **1.2.3 Klinische Anwendungsgebiete**

Die TMS und rTMS haben sich bereits als Methoden in der neurophysiologischen und neuropsychologischen Forschung etabliert.

#### *rTMS in der Diagnostik*

Die rTMS hat vor allem im sogenannten Brainmapping (der Lokalisation verschiedener Hirnfunktionen), sowie bei Messungen zur kortikalen Erregbarkeit und der Modulation und Untersuchung funktioneller Netzwerke Anwendung gefunden (Lisanby et al. 2000).

So kann die TMS, bzw. rTMS eines umschriebenen Kortexareals "Positivphänomene" auslösen, wie eine Bewegung bei Stimulation über dem motorischen Kortex oder Lichtblitze durch Stimulation über dem primären visuellen Kortex (Hallett 2000; Hallett 2000; Merabet et al.

2003). Ferner kann die rTMS kognitive oder perzeptuelle Funktionen stören oder auch beschleunigen. So können je nach Areal und Frequenz der rTMS, während oder kurz nach Stimulation, Wortfindungsstörungen (Epstein et al. 1996), visuelle Ausfälle (Amassian et al. 1989), Ausfälle des Arbeitsgedächtnisses (Bartes-Faz et al. 2000), aber auch eine Verkürzung linguistischer Leistungen auftreten (Mottaghy et al. 1999).

#### *Therapie von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen*

Die rTMS wird ferner als zukünftiges therapeutisches Verfahren in der Neurologie und Psychiatrie diskutiert. So fanden Mally und Stone (1999) eine Besserung der motorischen Symptomatik bei Parkinsonpatienten, was möglicherweise durch den derzeit diskutierten dopaminergen Effekt der rTMS zu erklären ist (Mally und Stone 1999; George et al. 2002). Die Ergebnisse weiterer Studien waren jedoch widersprüchlich und ein eindeutiger positiver Effekt auf die motorische Symptomatik bei Patienten mit Parkinson ist damit noch nicht belegt (Siebner et al. 2000; Dragasevic et al. 2002; Tsuji und Akamatsu 2003).

Migita et al. (1995) fanden als erster eine Stunde andauernde analgetische Wirkung bei einem Patienten mit zentralem Schmerz nach single-pulse TMS über dem motorischen Kortex. Dieser analgetische Effekt passt zu den Ergebnissen folgender Studien, die beschrieben, wie therapieresistente neurogene Schmerzen zentralen und peripheren Ursprungs mit rTMS erfolgreich behandelten (Lefaucheur a) et al. 2004). Den analgetischen Effekt der rTMS über dem motorischen Kortex konnten auch weitere, sehr kleine offene und kontrollierte Studien mit teilweise signifikanten Ergebnissen nachweisen (Lefaucher et al. 2001; Canavero et al. 2002; Rollnik et al. 2002; Töpper et al. 2003; Pleger et al. 2004). Dabei ist der Zusammenhang von Ort der Stimulation, Ort der Schmerzentstehung (zentral, peripher) und analgetischen Effekt noch nicht klar (Lefaucheur b) et al. 2004). So scheint etwa paired-pulse TMS über dem sensorischen Kortex eher eine aktivierende, über dem medialen frontalen Kortex aber eine unterdrückende Wirkung auf die Schmerzwahrnehmung zu haben (Kanda et al. 2003). Experimenteller, durch kaltes Wasser verursachter akuter Schmerz in den Extremitäten konnte unter rTMS über dem motorischen Kortex in einer Studie von Töpper et al. (2003) nicht gelindert werden, im Gegensatz zu dem schmerzlindernden Effekt bei chronischen Phantomschmerzen. Der analgetische Effekt der rTMS scheint ausserdem unter den meisten Stimulationsbedingungen nur wenige Minuten, in einer Studie von Lefaucher aber auch einige Tage anzudauern (Lefaucher et al. 2001; Pleger et al. 2004). Darüber hinaus haben Lefaucher et al. (2004) mit monatlichen Sitzungen hochfrequenter rTMS über dem motorischen Kortex über ein Jahr lang eine Patientin mit neurogenen Schmerzen erfolgreich behandelt. Ein anhaltender analgetischer Effekt nach Behandlung mit rTMS ist zwar aufgrund der Wirkweise der rTMS

somit denkbar, jedoch noch nicht hinreichend erwiesen (Pridmore und Oberoi 2000). Hingegen gibt es eindeutige Hinweise auf einen vorübergehenden analgetischen Effekt der rTMS über dem motorischen Kortex bei peripheren und zentralen neurogenen Störungen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderungen des regionalen Blutflusses und der Schmerzabnahme unter rTMS sprechen dafür, dass Veränderungen der regionalen Hirnaktivität mit dem analgetischen Effekt der rTMS assoziiert sind (Tamura et al. 2004). Der genaue Wirkmechanismus sowie ideale Stimationsparameter einer analgetischen rTMS sind jedoch noch nicht erforscht.

Auch bei psychiatrischen Krankheitsbildern wurde die TMS, bzw. rTMS bereits als Therapeutikum erprobt. Eine Reduktion manischer Symptome fand sich in zwei Studien mit hochfrequenter rTMS über dem rechten präfrontalen Kortex, konnte jedoch in einer dritten Studie nicht bestätigt werden (Grisaru et al. 1998; Kapsan et al. 2003; Michael und Erfurth 2004).

Ein signifikanter Therapieeffekt der rTMS bei GAD („generalized anxiety disorder“) konnte erst in einer unveröffentlichten Studie von Lorberbaum aufgezeigt werden (Lorberbaum et al. 2000). Auch im Tierversuch konnte ein anxiolytischer Effekt der rTMS nachgewiesen werden (Kanno et al. 2003). Bei Zwangsstörungen sind die Ergebnisse nach präfrontaler rTMS zu widersprüchlich, um auf einen therapeutischen Effekt der rTMS schließen zu können (Greenberg et al. 1997; Martin et al. 2003). Drei kleinere Studien weisen auf eine Verbesserung der Symptomatik einer posttraumatischen Belastungsstörung nach rTMS hin, wobei sehr unterschiedliche Stimationsparameter ähnliche Besserungsraten mit sich brachten (Grisaru et al. 1998; McCann et al. 1998; Cohen et al. 2004). Bei Schizophrenien gibt es bereits einige Studien nach denen niederfrequente rTMS über dem linken temporoparietalen Kortex eine Reduktion akustischer Halluzinationen mit sich brachte (Hoffman et al. 1999; Hoffman et al. 2000; d'Alfonso et al. 2002). Eine Studie von Klein et al. (Klein et al. 1999) konnte jedoch keine positiven Effekte auf auditive Halluzinationen bei schizophrenen Patienten nach rechter präfrontaler niederfrequenter rTMS nachweisen. Nahas und Mitarbeiter (2000) beschrieben eine Verbesserung der Negativsymptomatik schizophrener Patienten nach eintägiger linksseitiger präfrontaler hochfrequenter rTMS.

## **1.2.4 Transkranielle Magnetstimulation bei Depression**

### *Physiologische Wirkweise der rTMS bei Depression*

Wie weiter oben bereits erwähnt, konnte man bei unipolarer Depression mit Hilfe von PET und SPECT – Studien einen verringerten Glucosemetabolismus und eine regional verringerte Durchblutung im präfrontalen Kortex nachweisen (George et al. 1994; Goodwin 1997). Ent-

sprechend einiger Studien, hängt das Ausmaß der regionalen Aktivitätsminderung direkt mit dem Schweregrad der Depression zusammen (Baxter et al. 1989; George et al. 1993). Bei einer Remission der depressiven Symptomatik konnte darüberhinaus eine Normalisierung der regionalen Hirnaktivität im präfrontalen Kortex festgestellt werden (Mayberg et al. 1999; Navarro et al. 2002).

Unter rTMS wurde in kombinierten TMS – PET, bzw. -SPECT-Studien eine Veränderung der regionalen Hirnaktivität gefunden (Speer et al 2000, Teneback et al 1999, Zheng 2000). Die Mehrzahl der kontrollierten Studien bei depressiven Patienten konnte eine Zunahme der Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowie darunter liegender limbischer und paralimbischer Regionen unter hochfrequenter rTMS (>1 Hz) feststellen (Teneback et al. 1999; Speer et al. 2000; Catafau et al. 2001). Eine 1- Hz rTMS über dem präfrontalen Kortex führte zu einer regionalen Aktivitätsminderung des rechten präfrontalen Kortex (Kimbrell et al. 2002; Loo et al. 2003). Lix et al. (2004) stellte jedoch ebenfalls eine Zunahme der Aktivität in präfrontalen kortikalen und subkortikalen Regionen unter niederfrequenter rTMS des linken präfrontalen Kortex fest. Depressive Patienten, die vor der rTMS-Behandlung einen Hypometabolismus im linken präfrontalen Kortex zeigten, erwiesen sich als bessere Responder auf hochfrequente rTMS im Vergleich zu niederfrequenter rTMS (Kimbrell et al. 1999).

Die Wirkungen der rTMS bleiben jedoch nicht lokal auf den präfrontalen Kortex beschränkt, und könnten über funktionale Verbindungen zum limbischen System auch die antidepressive Wirkweise erklären (Teneback et al. 1999; Drevets 2000; Nahas et al. 2001). Eine offene Bildgebungsstudie von Shajahan et al. (2002) konnte so einen aktivierenden Effekt auf das limbische System bei depressiven Patienten unter hochfrequenter rTMS nachweisen. In kontrollierten Tierversuchen wurde ferner eine Erhöhung der Dopaminausschüttung im mesolimbischen und mesostriatalen System nach frontaler rTMS festgestellt, was sich durch direkte Aktivierung des frontal-limbischen Belohnungs- und Motivationssystems positiv auf die depressive Symptomatik auswirken könnte (Keck et al. 2002; Zangen und Hyodo 2002; Ohnishi et al. 2004). Gegen einen reinen Plazeboeffekt auf das dopaminerge System spricht, dass dieser Effekt nur in der Verum nicht aber der Plazebo(,sham’)-Gruppe auftrat.

Nach rTMS zeigen sich bei Ratten an der Ebene der 5-HT1 und 5-HT2 Rezeptoren und  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren ähnliche Veränderungen wie unter Elektrokrampftherapie (EKT), was einen Hinweis auf ähnliche antidepressive Wirkmechanismen von rTMS und EKT geben könnte (Ben-Shachar et al. 1999; Fleischmann et al. 1999; Juckel et al. 1999; Kole et al. 1999).

Bezüglich der Verhaltensänderung unter rTMS im Porsolt-Schwimmtest, sowie der Apomorphin induzierten Stereotypie, erzielten Versuche mit Ratten nach rTMS ähnliche Ergebnisse, wie nach der EKT und anderen anerkannten antidepressiven Therapieverfahren (Belmaker et al. 1996; Fleischmann et al. 1999).

Nach erfolgreicher pharmakotherapeutischer Behandlung einer Depression findet man häufig eine Downregulation der bei Depression dysregulierten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse („hypothalamus-pituitary-adrenal axis“/HPA), die sich im Dexamethason-Suppressionstests oder Dexamethasonsuppressions-/CRH-Stimulations- Test messen lässt (Holsboer 2000). Dieser Effekt konnte teilweise ebenfalls nach hochfrequenter rTMS beobachtet werden (Reid und Pridmore 1999; Zwanzger et al. 2003).

Jedoch konnte kein Effekt auf die CRH-induzierte ACTH- und Cortisolerhöhung festgestellt werden, was für eine erhöhte Rückfallwahrscheinlichkeit sprechen könnte (Zobel et al. 2001; Zwanzger et al. 2003).

Wie ebenfalls bereits oben erwähnt, geht eine Depression häufig mit einem verringerten TSH-Spiegel einher. Nach rTMS wird bis zu 60-Minuten nach Stimulation ein erhöhter TSH-Spiegel festgestellt, der auch mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik assoziiert wird (Szuba et al. 2000). Inwieweit dieser Effekt durch eine direkte Stimulation der TRH-Ausschüttung bedingt ist, bleibt unklar (George et al. 1996).

All diese Ergebnisse zeigen, dass die rTMS offensichtlich auf ähnliche physiologische Regelkreise einwirkt wie andere antidepressive Verfahren und teilweise auch ähnliche Reaktionen hervorruft. Der genaue antidepressive Wirkmechanismus der rTMS ist jedoch noch ebenso ungeklärt, wie es die zugrundeliegenden Theorien zu den Pathomechanismen der Depression selbst sind.

### *rTMS und EKT bei Depression*

Die EKT ähnelt insofern der rTMS, als dass beide transkranielle, nicht pharmakologische und durch einen elektrischen Strom induzierte Hirnstimulationsverfahren sind, welche die neuronale Aktivität in den für die Depression pathophysiologisch relevanten Regionen beeinflussen. Während die EKT die präfrontale und globale Hirnaktivität eindeutig verringert, ist ein ebenso eindeutiger lokaler Effekt bei der rTMS, wie oben bereits erläutert, nicht festgestellt worden (George et al. 2003). Ein Ansprechen oder Nichtansprechen auf die rTMS hat sich weiterhin noch nicht als Prädiktor für das Ansprechen auf EKT bewährt (Dannon et al. 2000; Dannon und Grunhaus 2001). Ein großer Vorteil der rTMS gegenüber der EKT sind die geringeren Nebenwirkungen (siehe: EKT), weshalb die rTMS als potentielle sanftere antidepressi-

ve Therapieform und Alternative zur EKT eine große Attraktivität besitzt. Zusätzlich ist die rTMS erheblich kostengünstiger als die EKT in der Anwendung (Kozel et al. 2004).

Bezüglich der antidepressiven Wirksamkeit gibt es bereits mehrere kleine Vergleichsstudien von rTMS und EKT. So konnten die Studien eine signifikante und vergleichbare Wirksamkeit von EKT und rTMS bei nicht psychotischen Depressionen nachweisen. Bei psychotischen Patienten erwies sich die EKT jedoch der rTMS als klar überlegen (Pridmore 2000; Janicak et al. 2002; Grunhaus et al. 2003). In einer weiteren Studie von Pridmore erzielten Patienten mit einer kombinierten EKT-rTMS Therapie bessere Ergebnisse und hatten weniger Nebenwirkungen, als nach reiner und intensiverer EKT – Behandlung (Pridmore 2000). Die Rückfallquote nach drei oder sechs Monaten lag in einer Vergleichsstudie von Dannon et al. nach rTMS nicht höher, als bei Patienten nach EKT (Dannon et al. 2002).

Eine Verbindung zwischen beiden Techniken stellt die Magnetkonvulsionstherapie („Magnetic Seizure Therapy“/MST) dar, bei der ein gezielterer fokalerer Anfall als bei der EKT ausgelöst wird. Möglicherweise zeichnet sich die MST durch eine bessere Verträglichkeit als die EKT aus. Über die antidepressive Wirksamkeit der MST ist jedoch wenig bekannt (Lisanby et al. 2001; Lisanby et al. 2003).

#### *Klinische Studien zur Wirksamkeit der rTMS*

Eine Übersicht über die bisherigen Studien zur antidepressiven Wirksamkeit der TMS bietet die Tabelle 2 im Anschluss an dieses Kapitel.

So waren Höflich et al. (1993) die ersten, die in einer Kasuistik die Anwendung niederfrequenter rTMS über dem Vertex bei zwei depressiven Patienten beschrieben.

#### *-Studien zur Lokalisation*

Aufgrund der bereits erwähnten pathophysiologischen Veränderungen des präfrontalem Kortex bei Depressionen führten George et al. (1995) eine erste offene Studie mit rTMS über dem linken präfrontalen Kortex durch und erreichten eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik. Daraufhin folgten viele kleine Studien, die die antidepressive Wirksamkeit der rTMS über dem präfrontalen Kortex testeten.: Pascual-Leone verglichen in einer ersten Plazebokontrollierten cross-over Studie verschiedene Lokalisationen (rechter, linker dorso-lateraler präfrontaler Kortex, Vertex) mit nieder- und hochfrequenter rTMS, und stellten bei hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC nach einer Woche Behandlung eine signifikant stärkere antidepressive Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen Stimulationsorten fest, die jedoch in den folgenden drei Wochen wieder nachließ (Pascual-Leone und Catala 1996; Pascual-Leone et al. 1996).



Drei weitere kontrollierte Studien zu niederfrequenter rTMS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex konnten eine signifikante Reduzierung der HRSD-Scores nach 8- bzw 10-tägiger Behandlung erzielen (Klein et al. 1999; Menkes et al. 1999; Kauffmann et al. 2004).

Weitere zwei kontrollierte Studien widmeten sich dem Vergleich von hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC und niederfrequenter rTMS über dem rechten DLPFC. (Mottaghy et al. 2002; Höppner et al. 2003). Dabei konnte man in keiner der kontrollierten Vergleichstudien eine signifikante Überlegenheit von hochfrequenten rTMS über dem linken DLPFC gegenüber niederfrequenten rTMS über dem rechten DLPFC nachweisen, und in nur einer der Studien war die aktive Stimulation der sham Stimulation bezüglich ihres antidepressiven Effektes signifikant überlegen (Fitzgerald et al. 2003).

In einer Studie von Herwig et al. (2003) zeigte eine gemischte Gruppe mit neuronavigierter, hochfrequenter rTMS über dem linken oder rechten DLPFC eine signifikante Verringerung der HRSD-Scores gegenüber der Kontrollgruppe mit sham Stimulation. Jedoch konnte bei den fünf Patienten, die entsprechend eines im PET nachgewiesenen Hypometabolismus auf der entsprechenden Seite hochfrequente rTMS erhielten, die neuronavigiert auf das hypometabole Areal ausgerichtet wurde, kein signifikant besseres Ergebnis erreicht werden, als bei den Patienten, die zufällig einer Seite für die neuronavigierte rTMS zugeteilt wurden (Herwig et al. 2003).

Eine Studie von Hausmann et al. (2004) in der man einseitige hochfrequente rTMS über dem linken DLPFC und gleichzeitiger niederfrequente rTMS über dem rechten DLPFC verglich, konnte keine Überlegenheit der bilateralen gegenüber der einseitigen rTMS feststellen.

Ein Großteil der Studien konzentrierte sich auf hochfrequente rTMS über dem linken DLPFC. So konnten einige Studien eine signifikante Verringerung der HRSD-Scores in kontrollierten Studien nach linksseitiger hochfrequenter rTMS im Vergleich zu sham rTMS nachweisen (Padberg et al. 1999; Berman et al. 2000; George et al. 2000; Padberg et al. 2002), während andere wiederum keine Überlegenheit gegenüber sham Bedingungen finden konnten (Loo et al. 1999; Manes et al. 2001; Boutros et al. 2002; Nahas et al. 2003). Ergänzend muss jedoch hinzugefügt werden, dass die Probanden in der Studie von Nahas et al. (2003) ausschließlich eine Depression im Rahmen einer bipolaren Störung aufwiesen und die Probanden von Manes et al. (2001) durchschnittlich bereits 60 Jahre alt waren, was deren geringe Ansprechbarkeit auf rTMS eventuell erklären könnte.

#### *- Studien zur Stimulationsintensität*

Auch der Einfluss anderer Parameter auf die antidepressive Wirksamkeit der rTMS wurde näher untersucht. Die antidepressive Wirksamkeit von rTMS scheint mit der Intensität des

magnetischen Feldes positiv zu korrelieren. Eine Studie von Padberg et al. (2002) zeigte einen stärkeren antidepressiven Effekt bei höherer Stimulationsintensität. Dies passt zu den Ergebnissen bildgebender Studien bei Gesunden die zeigten, dass das Ausmaß der Veränderung der Gehirnaktivität unter rTMS von der Stimulationsintensität abhängt (Bohning et al. 1999; Nahas et al. 2001). Da die Stimulationsintensität auch gleichzeitig mit dem Abstand von der Spule abnimmt, passen hierzu die Ergebnisse von Manes, der bei rTMS Respondern größere Frontallappen feststellte. In die gleiche Richtung weisen die Ergebnisse von Studien bei Patienten über 60 Jahren, die häufiger Frontallappenatrophien aufweisen, und bei denen sich ein geringeres Ansprechen auf rTMS fand (Figiel et al. 1998; Kozel et al. 2000; Manes et al. 2001; Mosimann et al. 2002).

#### *-Studien zu Frequenz und Anzahl der Stimuli*

Weiterhin stellt sich noch die Frage der Auswirkung der Frequenz. Laut bildgebender Studien hat hochfrequente rTMS eher einen aktivierenden und niederfrequente rTMS einen inhibierenden Effekt auf den Hirnmetabolismus und regionalen Blutfluss (Speer et al. 2000; Nahas et al. 2001). Deshalb hat man entsprechend der Hypothesen zu den regionalen Veränderungen im Hirnmetabolismus bei Depressionen hauptsächlich hochfrequente rTMS über dem linken und niederfrequente rTMS über dem rechten DLPFC angewandt (Gershon et al. 2003). Eine Vergleichsstudie von Padberg et al. (1999) konnte bei beiden, fast und slow rTMS über dem linken DLPFC, keine signifikante Überlegenheit einer der beiden Stimulationsparameter gegenüber sham Bedingungen nachweisen, wobei die Gesamtstimulizahl der hochfrequenten rTMS auch niedriger als in den meisten anderen Studien war. Eine Studie von George et al. (200) konnte zwar eine signifikante antidepressive Wirksamkeit der aktiven rTMS, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen hoch- und niederfrequenter rTMS über dem linken DLPFC feststellen.

#### *-Studien zur Dauer der Behandlung*

Darüber hinaus ist die Frage der nötigen Dauer einer wirksamen rTMS Therapie noch offen. Während ein Großteil der Studien auf eine Dauer von zwei Wochen angelegt war, erwies sich in jüngeren Studien eine längere Anwendungszeit von vier Wochen als äußerst wirksam (Garcia-Toro et al. 2001; Fitzgerald et al. 2003).

#### *-Metaanalysen zu den Stimulationsparametern*

Die vorhergehenden Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass eine gewisse Stimulationsintensität und -dauer, für einen wirksamen antidepressiven Effekt nötig sind. Laut einer Metaanalyse von Gershon et al. (2003) erzielten ferner eine größere Anzahl an Stimuli pro Tag einen größeren antidepressiven Effekt. Zwei weitere Metaanalysen zu kontrollierten rTMS Stu-

dien bei Depressionen liegen bislang vor (Burt et al. 2002; Martin et al. 2002). Während die von Burt ausgewählten Studien insgesamt, die verschiedenen Stimulationsparameter ausser Acht lassend, einen signifikanten antidepressiven Effekt der rTMS gegenüber sham Bedingungen nachwiesen (Burt et al. 2002), untersuchte Martin et al. (2002) verschiedene Stimulationsbedingungen getrennt. Laut der von ihm ausgewählten rTMS-Studien konnte nur eine zweiwöchige hochfrequente rTMS über dem linken DLPFC oder niederfrequente rTMS über dem rechten DLPFC eine signifikante Besserung der HRSD-Scores gegenüber sham Bedingungen nachweisen. Diejenigen Studien, die zusätzlich Daten aus der BDI („Beck Depressions Inventory“) erhoben, konnten anhand dieser Selbstratingskala jedoch keine signifikante Verbesserung gegenüber sham-Stimulation nachweisen (Martin et al. 2002).

#### *-Studien zur Nachhaltigkeit des antidepressiven Effektes*

Wenig ist bisher über die Dauer des antidepressiven Effekts bekannt. Padberg et al. (2002) fanden eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer im weiteren Verlauf der akuten Episode bei Patienten nach aktiver rTMS im Vergleich zu Patienten nach sham rTMS. Während hingegen in der ersten Studie von Pascual-Leone et al. (1996) sich die Mehrheit der Responder in den ersten drei Wochen nach rTMS wieder verschlechterten, konnte ein Vergleich von EKT und rTMS einen ähnlich anhaltenden antidepressiven Effekt bei beiden Therapien, nach drei und sechs Monaten nachweisen (Dannon et al. 2002).

Ein Vergleich der Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Stimulationsparameter schwierig. So haben sich immer noch keine einheitlichen Stimulationsparameter in der Behandlung der Depression etabliert. Doch auch bei gleichen Stimulationsparametern kommt man zu unterschiedlichen Ergebnissen (Garcia-Toro a) et al. 2001; Garcia-Toro b) et al. 2001), was die Frage nach Einflussparametern ausserhalb der Stimulationsparameter auf den antidepressiven Effekt der rTMS aufwirft.

#### *- Studien bei nicht medizierten Patienten*

So wurde ein Großteil der Studien unter depressiver Medikation durchgeführt, was eine Trennung des Medikamenteneffektes und der Wirksamkeit der rTMS sehr schwierig macht, da antidepressive Medikationen sehr unterschiedlich wirken. Drei kontrollierte Studien jedoch konnten auch bei nicht medizierten Patienten eine signifikante Verbesserung der HRSD-Scores nach linker hochfrequenter rTMS feststellen (Berman et al. 2000; George et al. 2000; Manes et al. 2001).

#### *-rTMS/EKT-Studien*

Vergleichende rTMS/EKT Studien sowie offene Studien mit nicht medizierten Patienten ergaben ferner eine Abnahme der HRSD-Scores von 40 bis 55% an, was meist im Bereich der Ergebnisse nach EKT lag (Triggs et al. 1999; Grunhaus et al. 2000; Grunhaus et al. 2003; Schüle et al. 2003).

#### *-rTMS als Add-on-Therapie*

Ein verbessertes Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie nach oder unter rTMS ist bislang noch nicht nachgewiesen worden, jedoch kann ein antidepressiver Effekt der rTMS durch eine nachfolgende medikamentöse Therapie stabilisiert werden (Garcia-Toro et al. 2001; Schüle et al. 2003; Hausmann et al. 2004).

#### *-rTMS und Plazebo*

Ungeklärt ist noch die Frage des Umfangs eines spezifischen Plazeboeffektes der rTMS, der in der antidepressiven Therapie, wie weiter oben erläutert, eine große Rolle spielt. Demgegenüber ist jedoch einzuwenden, dass es sich bei einem Großteil der an den Studien teilnehmenden Patienten um therapieresistente Patienten handelt, die weniger auf Plazebos ansprechen. Jedoch ist bezüglich der noch nicht standardisierten Plazebobedingungen ('sham rTMS') einzuwenden, dass sich einige sham Bedingungen als schwach aktive Stimulation erwiesen. So können Patienten teilweise anhand der taktilen Stimulationsreize zwischen verum und sham Stimulation unterscheiden, was eine tatsächliche Verblindung der Patienten, die bereits sham und verum rTMS kennen, in Frage stellt (Loo et al. 2000; Lisanby et al. 2001; Padberg und Möller 2003).

Kritisch zu den bisherigen Studien muss gesagt werden, dass doppelblinde Studien bisher grundsätzlich nicht wirklich möglich sind, da der ausführende Arzt immer über die Modalitäten der Stimulation informiert sein muss, da er das Gerät bedient. Um den Einfluss des Behandlers auf die Ergebnisse zu minimieren, wird in den meisten Studien zumindest ein 'blinder' Rater herangezogen.

Auch ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahlen bisher sehr klein waren, weshalb die empirische Aussagekraft der Studien zwar richtungsweisend ist, größere Multicenter-Studien jedoch noch ausstehen.

#### *Klinische Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS*

Um depressive Patienten nicht länger als unnötig leiden zu lassen, ist es wichtig, bereits am Anfang die richtige und erfolgsversprechendste Therapieform für den einzelnen Patienten auszuwählen. So gibt es depressive Patienten, die sehr gut auf rTMS ansprechen, während andere Patienten keine Verbesserung ihrer Symptomatik erfahren. Wünschenswert wäre es

deshalb, schon vorher, anhand von biologischen oder klinischen Prädiktoren die Ansprechbarkeit bestimmter Patientengruppen auf rTMS einschätzen zu können, und herauszuarbeiten, welche Symptome besonders positiv auf rTMS reagieren. Wie bereits erwähnt, gibt es erste Hinweise auf biologische Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS, wie z.B. die lokale Hindurchblutung oder die Größe der Frontallappen (Kimbrell et al. 1999; Manes et al. 2001; Mottaghy et al. 2002). Für den klinischen Alltag wird es allerdings zunehmend von Bedeutung sein, einfache klinische Prädiktoren zu finden, die die Ansprechbarkeit der rTMS vorhersagen, um den Patienten umfangreiche, kostenintensive und aufwändige Untersuchungsverfahren vor Therapiebeginn zu ersparen, und schnellstmöglichst einer adäquaten Therapie zuzuführen.

So hat man herausgefunden, dass ältere Patienten eher weniger auf rTMS ansprechen, was man mit der frontalen Atrophie im Alter und der damit geringeren lokalen Stimulationsintensität in Zusammenhang bringt. Die Verwendung einer höheren Stimulationsintensität bei älteren Patienten könnte diese Tatsache jedoch ausgleichen (Manes et al. 2001; Mosimann et al. 2002).

Ferner scheint ein Nichtansprechen auf EKT ein negativer Prädiktor für die rTMS zu sein (Eschweiler et al. 2001). Eine Nonresponse auf Schlafentzug deutet jedoch eher auf ein Ansprechen der rTMS hin und umgekehrt (Padberg et al. 2002). Auch die Dauer der akuten depressiven Episode vor Therapiebeginn mit rTMS scheint die Response zu beeinflussen. So scheint eine kürzere Dauer der akuten depressiven Episode mit einer deutlicheren Besserung der klinischen Symptomatik verbunden zu sein, als eine längere Episodendauer (George et al. 2000; Holtzheimer et al. 2004).

Untersucht man die klinische Symptomatik, so erwies sich die rTMS, im Gegensatz zur EKT für psychotische Depressionen als nicht so geeignet. Zwar zeigte sich die rTMS in einer Studie von Pascual-Leone et al. (1996) auch bei psychotischen Patienten wirksam, jedoch erwiesen sich in den folgenden Studien psychotische Symptome eher als negativer Prädiktor für ein Ansprechen auf rTMS (Pascual-Leone et al. 1996; Figiel et al. 1998; Grunhaus et al. 2000).

Eschweiler et al. (2001) fanden somatische und Angstsymptome als positiven Prädiktor für rTMS, was eine Studie von George, jedoch nicht bestätigte (George et al. 2000; Eschweiler et al. 2001). Fitzgerald et al. (2003) beobachteten, dass die Agitation am Tag 0 der rTMS ein positiver Prädiktor für ein Ansprechen der rTMS ist. Pridmore et al. (1999) fanden in 21 von 23 Patienten ein signifikantes Ansprechen auf rTMS, die zu Beginn der Therapie die Kernitems der Melancholie nach der CORE-Skala aufwiesen, die vor allem psychomotorische Veränderungen in Depression umfasst. Da die Verfasser der CORE-Skala die Symptome der

melancholischen Depression denen der endogenen Depression gleichsetzten, deuten die Ergebnisse von Pridmore et al. (1999) auf ein besonderes Ansprechen dieses Subtypes auf rTMS hin (Parker et al. 1990).

Insgesamt untersuchten bisherige Studien erst ungenügend welche klinischen Prädiktoren es für ein positives Ansprechen auf die rTMS gibt, oder welche Symptome spezifisch auf diese Therapieform ansprechen. Diese Frage wird jedoch zunehmend von Interesse sein, will man die rTMS, entsprechend der depressiven Symptomatik eines Patienten, effizient im klinischen Alltag einsetzen.

### **1.2.5 Zusammenfassung**

Insgesamt kann man feststellen, dass sich die rTMS zunehmend als antidepressives Therapeutikum etabliert, es jedoch noch an größeren offenen und kontrollierten Studien fehlt, um die antidepressive Wirksamkeit bestimmter Stimulationsparameter zu testen. Ausserdem sind einheitlichere und nicht aktive Sham-Bedingungen nötig, homogenere Patientenkollektive und eine einheitliche Methodik, um die antidepressive Wirkung der rTMS valide quantifizieren zu können. Auch ist das Anhalten der Wirkung der rTMS nach der Behandlung sowie deren Auswirkung auf nachfolgende medikamentöse Therapien bisher nicht hinreichend untersucht worden.

Bezüglich der möglichen antidepressiven Wirkmechanismen der rTMS gibt es zwar bildgebende und biologische Studien zur physiologischen Wirkweise, jedoch gibt es bisher kaum Untersuchungen, die sich mit der Wirkung der rTMS auf einzelne klinische Depressionssymptome beschäftigen, da sich die meisten Studien nur auf die Analyse der Summenscores der Depressionsskalen beschränken .

Es gibt immer wieder Patienten, die nicht auf die rTMS ansprechen, und es gilt herauszufinden welche Patienten überhaupt Aussichten auf eine Verbesserung unter rTMS haben und inwieweit es ideale Stimulationsparameter, psychologische Prädiktoren oder biologische Marker für das Ansprechen auf rTMS in einer bestimmten Patientengruppe gibt.

Autor	Jahr	Anzahl (n)	Depressions-typ wenn näher bestimmt	Medik. Resistenz	Design	Stimulationsort	Intensität Tesla/% (MT)	Frequenz (Hz)	Dauer/Serie (s)	Serienintervall (s)	Se-rien/Sitzung	Anzahl Sitzungen	Gesamtzahl Stimuli	Abnahme HRSD Scores (%)	Anmerkungen
Höflich et al.	1993	2	psychotisch	Res	offen	Vertex	105-130%	0.3	?	?	?	10	2500	?	Kein therap. Effekt
George	1995	6		Res	offen	li DLPFC	80%	20	2	60	20	>5	>2500	26	HRSD score von 23.8 auf 17.5
Grisaru	1995	10	N=3 psychot.	NR	offen	Vertex	2T	0.017	?	?	?	1	60	?	4 leicht verbessert, 5 unverändert, 1 schlechter
Kolbinger	1995	15		NR	offen	Vertex	MT+/-0.3T	0.25-0.5	?	?	?	5	1250	15/34	beide Gruppen ger. Verbesserung
Conca	1996	24	nicht-psychot.	NR	offen	Vertex	1.9T	0.17	?	?	?	10	400	59	Medizierte
Pascual-Leone	1996	17	psychot.	Res	blind/crossover	li DLPFC	90%	10	10	>50	20	5	1000	45	HRSD-Mw.:v. 25.2 auf 13.8
George	1997	12		NR	blind/crossover	li DLPFC	80%	10	2	>58	20	10	8000	17	besser als sham, insg. nur geringe Abnahme
Epstein	1998	32	n=2 psychot.	Res to 1 trial	offen	li DLPFC	110%	10	5	30	10	5	2500	52	4 dropouts, Alter>65, 50% der Pat: HRSD<10
Figiel	1998	56	n=4 comorb. Dementia	Res > NR	offen	li DLPFC	110%	10	5	30	10	5	2500	?	teilw. gleiche Pat. wie Epstein, auch >65; jüngere besseres Anspr.; Resp: n=21
Loo	1998	18		Res	blind/parallel	li DLPFC	110%	10	5	25	30	10	15000	active:22/sham 25	kein Unterschied zw. sham und verum;
Nahas	1998	10/10/10		NR	blind/parallel	li DLPFC	100%	5/20/20	8/2/2	28/22/28-22	40	10	16000	44/28/24	6/3/0 Responder
Padberg	1999	6/6/6		Res	blind/parallel	li DLPFC	90%	10/0.3/0	5/7/5	30	5/10/5	5	1250	6/19/+6	Kein sign. Unterschied zw. Sham und verum
Pridmore	1998	22		NR	offen	li DLPFC	110%	10	5	25	25	12-14	15000-17500	75	Kombi. rTMS mit 1 Sitzung EKT so effekt. wie 2 Wochen EKT
Triggs	1999	10		Res	offen	li DLPFC	80%	20	2	28	50	10	20000	41	HRSD Abnahme nicht signifikant; signifikante MT-Abnahme unter rTMS
Klein	1999	71	nicht-psychot.	NR	blind/parallel	r.DLPFC	1T, 0.1ms / sham	1	60	180	2	10	1200	49/25	Resp.(n): aktiv:17(35); sham: 8(32)
Menkes	1999	8/6 ges und	nonpsychot/ inkl. Dysthymia	NR	parallel	r.DLPFC	100%	0.5	10	60	5	8	800	Depr: 42	Depressive: sign.Red.:HRSD/BDI Gesunde: keine Verändg
Grunhaus	2000	20	n=9 psychot.	Res > NR	offen	li DLPFC	90%	10	2/6	?	20	<20	8000-24.000	40	Vergl.mit EKT: Resp rTMS: 7/16; Resp.EKT: 12/18,
Berman	2000	20	n=1 psychot. Nichtmediziert	NR	blind/parallel	li DLPFC	80%	20/0	2	58	20	10	8000	34/2	Resp (n): activ: 1; sham: 0

Autor	Jahr	Anzahl (n)	Depressions-typ wenn näher bestimmt	Medik. Resistenz	Design	Stimulationsort	Intensität Tesla/% (MT)	Frequenz (Hz)	Dauer/Serie (s)	Serienintervall (s)	Se-rien/Sitzung	Anzahl Sitzun-gen	Ge-samt-zahl Stimuli	Abnahme HRSD Scores (%)	Anmerkungen
George	2000	30	nicht-psychot., nicht mediziert	NR	blind/parallel	li DLPFC	100%	5/20/0	8/2/0	22/28/30	40	10	16000	aktiv: 36 sham: 21	6/3/0 Responder; kein sign. Unterschied zw Frequenz.
Garcia-Toro	2001	17/18		Res	Blind/parallel	li DLPFC	90%	20	2	20-40	30	10	12000	26/7	Signifikante Verbesserung aktiv ggü sham, HRSD nach 4 Wochen: 30/8,
Manes	2001	10/10	nicht mediziert, ältere Pat.	Res	Blind/parallel	li DLPFC	80%	20	2		20	5	4000	40/29	Kein signifikanter Unterschied aktiv-sham, jedoch responder grössere frontal lobes
Garcia-Toro	2001	11/11	gleichzeitiger Beginn Sertralin	NR/R	Single blind/parallel	li DLPFC	90%	20	2	20-40	30	10	12000	38/33	Kein signifikantes Ergebnis zw Gruppen; HRSD nach 4 Wo: 45/45
Boutros	2002	12/9	nicht psychot.	NR	blind/parallel	li DLPFC	80%	20/0	2	58	20	10	8000	31/18	Keine signifikante response ggü sham
Padberg	2002	10/10/10		Res.	Blind/parallel	li DLPFC	100//90%/sham	10	10	30	15	10	15000	30/15/7	Bei höherer Intensität signif. größere Verbessg als bei niedrigerer Intensität o sham
Herwig	2003	13/12		Res.	blind/parallel	li o. re DLPFC/sham	110%	15	2	4	100	10	30000	31/2	Signifikante Verbesserung aktiv ggü sham, stereotakt. Spulenplatzieren
Nahas	2003	11/12	bipolar	NR	Blind/parallel	li DLPFC/	110%	5	8	22	40	10	16000	25/25	Keine signifik Untersch. Sham/aktiv
Höppner	2003	10/10/9		NR	blind/parallel	li DLPFC/re DLPFC/sham	90/110/0%	20/1/0	2/60/0	60/180/0	20/2	10	8000/1200/0	35/22/46	Keine signifik untersch Veränderungen depr Sympt/ Verbesserung motorischer Sympt
Fitzgerald	2003	20/20/20		NR	Blind/parallel	Li DLPFC/re DLPFC/sham	100%	10/1/0	5/60/0	25/60	20/5/0	20	20000/6000/0	MADRS 15/15/1	Sign. Verbesserung aktiv ggü sham/beide aktiv gleicher Effekt
Hausmann	2004	12/13	nicht-psychot.	Res.	Blind/parallel	Unilat. li DLPFC/ bilat. li/re DLPFC/ bilat.sham	100/100-120/0%	20/20-1/0	10/10-600/0	90/90-0/0	10/10-1/0	10	20000/20000-26000/0	aktiv: 45 sham 35	Keine signifik. untersch Veränderungen depr. Sympt/ aber signifik. Zeiteffekt auf HRSD
Kauffmann	2004	7/5		NR	Blind/parallel	Re DLPFC	110%	1	60	180	2	10	1200	48/30	Signifikant, HRSD baseline aktive Gruppe: 22, sham Gruppe: 18

(modifiziert und ergänzt nach (George et al. 1999; Lisanby et al. 2000)



**Seiten: 30-31:**

**Tabelle 2: rTMS-Studien bei Major Depression**

Zu **Anzahl (n)**: bei zwei angegebenen Zahlen in einer Studie: erste Gruppe ‚active‘, zweite Gruppe ‚sham‘

Zu **Medikationsresistenz**:

**Res**: Patienten, die sich in momentaner depressiver Episode als medikamentenresistent in mindestens einem Therapieversuch mit antidepressiver Medikation erwiesen;

**NR**: Patientengruppe in der nicht alle explizit als medikamentenresistent in der momentanen depressiven Phase eingeordnet wurden;

**Blind/parallel**: streng genommen nur single blind möglich, da der Arzt, der rTMS ausführt über die Stimulationsparameter informiert sein muß. ‚Blind‘ an dieser Stelle meint, dass jedoch der Arzt der die Ratings unternimmt über die Stimulationsparameter nicht aufgeklärt ist.

**Single blind**: Arzt, der Ratings unternimmt ist über Stimulationsparameter aufgeklärt

**DLPFC**: dorsolateraler präfrontaler Kortex

**Resp(n)**: Anzahl der Responder, d.h. Abnahme der HRSD-Scores  $\geq 50\%$

### 1.3 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effekte der rTMS auf die Veränderung der depressiven Symptomatik qualitativ und quantitativ zu untersuchen, sowie potentielle klinische Prädiktoren für einen Behandlungserfolg unter rTMS anhand der klinischen Symptome zu ermitteln. Ein Teilaspekt der Arbeit soll ferner explorativ die Schmerzwahrnehmung unter rTMS untersuchen.

Dabei werden nacheinander folgende Fragen geprüft:

1. Gibt es einen antidepressiven Effekt der rTMS unter den verwendeten Stimulationsparametern?
2. Gibt es selektive Effekte der rTMS auf spezifische  
-Einzelitems der Fremdratingskalen?  
-Symptombereiche bzw. HRSD-Subskalen?
3. Gibt es bestimmte Prädiktoren für ein Ansprechen auf die rTMS?
4. Unterscheiden sich Responder/Nonresponder in Bezug auf bestimmte Reaktionsmuster im Verlauf der rTMS?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Schmerzwahrnehmung und einem Ansprechen auf rTMS?

## 2 Material und Methoden

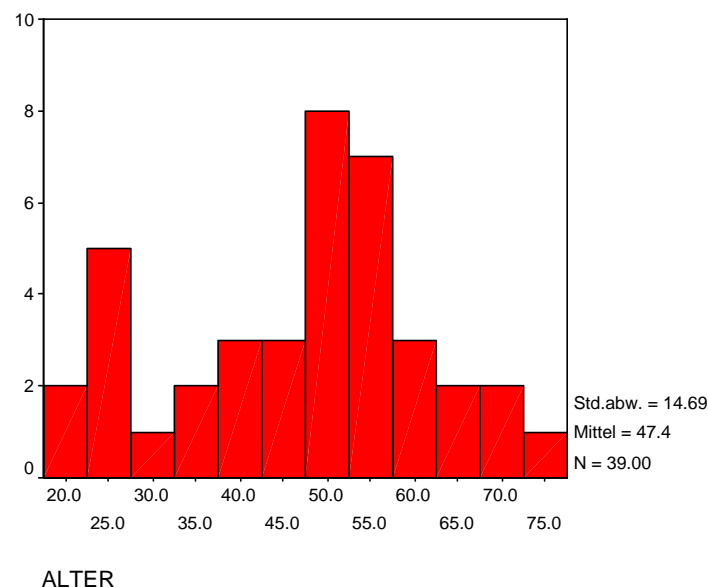
### 2.1 Probanden und Rater

Es wurden 46 Patienten, die die DSM-IV Kriterien für eine ‚Major depressive episode‘ erfüllten ausgewählt. Von diesen 46 Patienten brachen drei die Therapie ab, von vier weiteren Patienten fehlten bei der Datenaufbearbeitung Unterlagen der Hamilton Ratings, so dass sie aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Von den übrigen 39 Patienten (26 Frauen, 13 Männer) waren 35 Rechtshänder und vier Linkshänder. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission entsprechend der Richtlinien der Helsinki Deklaration von 1989 genehmigt, und alle Patienten gaben nach einer umfassenden Aufklärung über die Studie ihr schriftliches Einverständnis.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $47.4 \pm 14.7$  Jahren und zwischen 20 und 77 Jahren.

Die Altersverteilung der Patienten entspricht nach Testung mit dem Kolmogorov-Smirnov Test keiner Normalverteilung. Zwei Häufigkeitsgipfel sind erkennbar, einmal zwischen 20 und 30 Jahren und einmal zwischen 50 und 60 Jahren. Dies spiegelt auch die Häufigkeitsgipfel von Depressionen in der Bevölkerung wider (Möller 1997; Bastine 1998) (Diagramm 1).



#### Diagramm 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Mit durchschnittlich 40 Jahren hatten die Patienten ihre erste depressive Episode. Für 13 (33%) der Patienten war die depressive Episode zum Zeitpunkt der Studie die erste. Durchschnittlich 2.62 depressive Phasen (inklusive der jetzigen) haben die Patienten schon durchlebt. Alle Patienten erfüllen die DSM-IV-Kriterien für eine ‚Major Depressive Episode‘. 18 Patienten wiesen zusätzlich zu der

depressiven Symptomatik auch eine psychotische Symptomatik entsprechend der DSM-IV-Kriterien auf, 8 weitere geben somatische Störungen an. Jeweils ein(e) Patient(in) litt an einer bipolaren Störung, Panikattacke oder Dysthymie (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Demographische und diagnostische Charakteristika des Patientenkollektivs**

**Patienten**

Patienten (Anzahl)	39
männlich/ weiblich (Anzahl=n)	13/26
Alter (Jahre)	
Mittelwert	47,4 ± 14.69
Min/Max	20-77
Alter Erstmanifestation	40.33 ± 15.93
frühere depr. Phasen inkl. jetzt (n)	2.67 ± 2.29
Patienten mit Erstmanifestation (n)	13
mit psychotischer Symptomatik (n)	18
mit somatischer Symptomatik (n)	8
Bipolar/Panik/Dysthymie (n)	1/1/1
Familienanamnese positiv	19

Probanden mit organischen Hirnerkrankungen, Herz- und Kreislauferkrankungen, Medikamentenpumpen, Schrittmachern, Metallimplantaten, und positiver Suchtanamnese wurden entsprechend der Sicherheitskriterien von Wassermann (Wassermann 1998) von der Studie ausgeschlossen. Die körperliche und neurologische Untersuchung der Patienten fiel normal aus.

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie frei von psychotroper Medikation, d.h. haben jegliche psychotrope Medikation spätestens eine Woche vor Behandlung abgesetzt. 37 Patienten waren nicht therapieressistent, zwei Patienten hatten jedoch bereits zwei erfolglose medikamentöse Behandlungen hinter sich und galten somit zu Beginn der Studie als therapieressistent. Bei Schlafstörungen war die Einnahme von Chloralhydrat und Atosil erlaubt. Diese Medikation konnte auch während der beiden Behandlungswochen gegeben werden. Antidepressiva wurden jedoch nicht eingesetzt.

Die Diagnose sowie die Ratings erfolgten durch einen erfahrenen Arzt, und zwar einen anderen, als denjenigen der die rTMS durchführte. Der Rater war nur darüber informiert, dass es sich um eine Studie handelte, bei der die Wirksamkeit von rTMS bei Depressionen überprüft wurde, die einzelnen Parameter der Studie waren ihm jedoch unbekannt.

## **2.2 Behandlung**

Die motorische Schwelle wurde mit der ‚method of limits‘ nach Pascual-Leone festgestellt (Pascual-Leone et al. 1993). Dabei sucht man mit der Spule den Ort auf der linken Kopfseite des Patienten auf, an dem man mit minimaler Intensität ein maximales Aktionspotential von  $>1\mu\text{V}$  über dem rechten Musculus abductor pollicis brevis in 50% der rTMS-Stimuli erzeugen kann. Dieser Punkt wird auf

einer individuellen Kopfkappe für den Patienten markiert, um das Ergebnis bei weiteren Anwendungen als Ausgangspunkt zu nehmen. Zur Bestimmung der motorischen Schwelle wurde ein EMG Gerät (Amplaid EMG 14; Micromed, Freiburg, Deutschland) verwendet.

Die rTMS-Stimulation erfolgte durch eine flache achtförmige 70 mm Spule (Magstim Rapid Stimulator; The MAGSTIM Company Ltd., Whitland, UK). Zum Auffinden des Stimulationsortes ging man wie bereits in anderen Studien zur rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, von dem Punkt, an dem die motorische Schwelle festgestellt wurde, 5 cm parasagittal nach frontal und legte tangential zur Kopfoberfläche die Spule mittig auf den Stimulationspunkt. Den Punkt markierte man wieder auf der Kappe, so dass er nur einmalig festgestellt, und bei weiteren Untersuchungen ohne erneute Ausmessung aufgefunden werden konnte. Die motorische Schwelle (MT) und der Stimulationspunkt wurden somit nur am Tag 0 festgestellt. Drei Tage nach der Ausmessung erfolgte die erste TMS-Stimulation.

Die transkranielle Magnetstimulation fand an zwei aufeinanderfolgenden Wochen, an jeweils 5 Tagen statt. Pro Sitzung erhielt der Patient 1500 Stimuli (Frequenz: 10 Hz, Dauer/Serie: 10sec; Intervall zwischen den Serien: 30 sec.; Anzahl Serien/Tag:15). Insgesamt erhielt ein Patient 15.000 rTMS Stimuli. Die Stärke war 100% der motorischen Schwelle und bewegte sich zwischen ca. 1-1.5 Tesla bzw. 45-75% der Gerätemaximalleistung.

### **2.3 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine einfachblinde offene Studie.

Die Patienten wurden, sofern sie den Voraussetzungen entsprachen, auf freiwilliger Basis in die Studie aufgenommen. Die abhängigen Variablen wurden an den Tagen 0, 7 und 14 der Therapie erhoben. Unabhängige Variablen sind Versuchsbedingung und Eingangskriterien. Abhängige Variablen sind die depressive Symptomatik und die Schmerzwahrnehmung.

### **2.4 Erhebungsverfahren**

Die klinischen Ratings wurden vor Beginn der rTMS (Tag 0), nach einer Woche der rTMS (Tag 7) sowie nach zwei Wochen, dh. 10 rTMS-Sitzungen (Tag 14) durchgeführt. Der die Erhebung durchführende Arzt war, wie bereits erwähnt, ein anderer als derjenige, der die rTMS-Behandlung durchführte und war über die einzelnen Parameter der Behandlung nicht aufgeklärt.

Tag	0	3	4	5	6		7	10	11	12	13	14
Wochentag	Fr	Mo	Di	Mi	Do		Fr	Mo	Di	Mi	Do	Fr
TMS		TMS d1	TMS d2	TMS d3	TMS d4		TMS d5	TMS d6	TMS d7	TMS d8	TMS d9	TMS d10
MEP-Schwelle	+											
HRSD	+				+							+
MADRS	+				+							+
Bf-S	+				+							+
D-S	+				+							+
Schmerz	+				+							+
Gesamtein- druck	+				+							+

Abbildung 5:  
Überblicksschema zu Therapie und Fragebogenerhebung

### Fremdratingskalen

Um die depressive Symptomatik im Verlauf zu beurteilen, wurden die ‚Hamilton Rating Scale of Depression‘ (HRSD; 21-item-Version) (Hamilton 1960) sowie die ‚Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale‘ (MADRS) (Montgomery und Åsberg 1979) verwendet. Beides sind krankheitsspezifische Fremdratingskalen für die Depression. Der HRSD-Maximalscore beträgt 56, wobei ein Ergebnis von 0-10 Punkten als keine oder ‚Minor Depression‘, bis 25 oder 28 Punkte als eine ‚Major Depression‘ und darüber als eine ‚Severe Depression‘ gewertet wurden. Einige Items zielen darauf ab, die Stärke der Depression zu erfassen, andere (z.B. ‚Tagesschwankungen‘) beschreiben mit ihrem Punktwert nur einen Depressionstypus. Die Skala umfasst mit ihren Fragen zu psychotischen und Zwangssymptomen nicht nur die Kernitems der Depression. Ursprünglich wurde diese Skala entworfen, um die Symptome des Patienten der vorangegangenen sieben Tage zu raten, heute wird sie jedoch häufig zur Verlaufskontrolle oder als diagnostische Skala gebraucht (Möller 2000; Muller et al. 2000).

Um den Verlauf der depressiven Kernsymptomatik zu verfolgen wurden als HRSD-Subskalen die Bech Melancholia Scale (Items 1,2,7,8,10,13), die Maier und Philipp Severity Subscale (Items 1,2,7,8,9,10) und die Gibbons et al’s Global Depression Severity (Items 1,2,3,7,9,10,11,14) verwendet (Faries et al. 2000; Möller 2001). Um somatische und psychologische, sowie depressive und Angstitems anhand von weiteren HRSD-Subskalen zu untersuchen, wurden die Somatic Subscale (Items 4,5,6,11,12,13,14,15,17), die Psychic Subscale (Items 1,2,3,7,8,9,10,16), der Retarded Depression Factor (Items 1,2,3,4,7,8) und der Agitation-anxiety Factor (Items 9,10,11,12,13,15) untersucht (Angst et al. 1993). Die Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale wurde hingegen als Behandlungskontrolle für Antidepressiva entworfen mit dem Schwerpunkt, sensitiv auf Symptomveränderungen und Behandlungseffekte zu reagieren. Dementsprechend enthält sie nur die Kernsymptome der Depression.

Der Summenscore liegt zwischen 0 und 60. Als ‚severe depression‘ beschreibt man eine Depression mit einem Punktwert von >35 (Montgomery und Åsberg 1979; Möller 2000).

### **Selbstratingskalen**

Zur Beurteilung des subjektiven Empfindens im Verlauf der Behandlung wurden die Befindlichkeitskala (Bf-S) und die Depressionsskala (D-S) nach von Zerssen verwendet (Zerssen 1976; Zerssen und Koeller 1976).

Die Befindlichkeitsskala erfasst das Ausmaß momentaner Beeinträchtigung subjektiven Empfindens. Sie dient nicht der Objektivierung eines Beschwerdebildes, sondern lediglich der eines momentanen Querschnittes subjektiver Gestimmtheit. Durch wiederholte Testung lassen sich selbst kurzfristige Zustandsänderungen quantifizieren. Beurteilt wird der Summenscore.

Die Depressivitäts-Skala ist Bestandteil der mehrdimensionalen Paranoid-Depressivitäts-Skala (PDS) und kann auch als eigenständige Skala verwendet werden. Sie enthält 16 vierstufige Items zur Erfassung emotionaler Beeinträchtigung von der Art depressiver Gestimmtheit. Sie ist indiziert bei emotionaler Beeinträchtigung von der Art ängstlich-depressiver Gestimmtheit. Die Messwiederholungen sollen im Abstand von einer Woche stattfinden. Auch hier gilt es, nur den Summenscore zu betrachten.

### **Schmerzerhebung**

Um das Schmerzausmaß unter rTMS zu quantifizieren wurde eine visuelle Analogskala verwendet. Der Vorteil dieser Skalen liegt in ihrer einfachen und schnellen Anwendung, jedoch sind sie sehr anfällig für bewusste Täuschung. Auf einer 9cm langen, nicht untergliederten horizontalen Messskala markierten die Patienten inwieweit der unter rTMS empfundene Schmerz zwischen ‚schmerzhaft‘ und nicht ‚schmerzhaft‘ lag. Dabei wurde angegeben, dass ‚schmerzhaft‘ der größte vorstellbare Schmerz und ‚nicht schmerzhaft‘ gar kein Schmerz bedeute. Somit konnten die Patienten jeden Wert zwischen 0 und 9 bis auf zwei Kommastellen angeben. Die Patienten markierten direkt im Anschluss an die rTMS-Behandlung auf zwei Skalen, inwieweit sie rückblickend die vorausgegangene Behandlung als schmerzhaft empfanden und inwieweit sie zum Zeitpunkt der Nachfrage noch Schmerzen empfanden. Es gab die Antworten ‚angenehm‘, ‚neutral‘ und ‚unangenehm‘. Den Antworten zur jeweiligen Frage wurde dann aufsteigend der Punktwert 1-3 zugeordnet.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die Berechnungen und Grafiken wurden mit den Programmen SPSS 10.0 und Excel 97 bearbeitet.

Fehlende Werte im HRSD, insgesamt nur drei, wurden entsprechend dem Wert der vorausging mit demselben Wert weitergeschrieben. Patienten, die die Behandlung abbrachen oder deren Unterlagen unvollständig waren, wurden nicht berücksichtigt.

Da nicht alle Patienten die Selbstratingskalen und Schmerzska- len vollständig ausfüllten, ergaben sich bei Bearbeitung dieser Ergebnisse unterschiedlich große Kollektive. Es wurden dementsprechend nur die Ergebnisse von Patienten gegenübergestellt, die Fremd- und Selbstratingskalen bzw. Schmerzska- len vollständig aufwiesen. Somit konnten 39 Patienten bezüglich der Fremdratingskalen verglichen werden, 25 Patienten konnten zur Baseline anhand ihrer vollständigen Fremd- und Selbstratings gegen- übergestellt werden, und bei 16 Patienten waren die Fremd- und Selbstratings des gesamten Verlaufes dokumentiert.

Wurde in dem HRSD-Item 16a („Gewichtsverlust“) ein anderer Wert als 0 („kein Gewichtsverlust“) angegeben, so wurde nur 16b („Höhe des Gewichtsverlustes“) bewertet. Item 18a wurde in der Aus- wertung nicht berücksichtigt, da es nur die Qualität und nicht die Quantität der Tagesschwankungen beschreibt.

Das Signifikanzniveau für die  $\alpha$ - Fehlerwahrscheinlichkeit von Signifikanztests wurde grundsätzlich auf  $\alpha=0.05$  festgelegt. Eine Tendenz liegt bei  $p<0.1$  vor.

Eine  $\alpha$ -Korrektur für Mehrfachvergleiche wurde entsprechend der Bonferroni-Korrektur nach der Formel  $\alpha' = \alpha/m$  ( $m$ = Anzahl der pro Hypothese durchgeführten Tests) durchgeführt. Dieser korrigiert das beobachtete Signifikanzniveau unter Berücksichtigung der Tatsache, dass multiple Vergleiche vorgenommen werden. Er ist vor allem bei einer kleinen Anzahl an Paaren anderen Post-Hoc-Tests für Mehrfachvergleiche überlegen.

Zur Prüfung der Normalverteilungen wurde für jede Variable der Kolmogorov-Smirnov Test mit Sig- nifikanzkorrektur nach Lilliefors angewandt.

Bevor die Hypothesen geprüft wurden, erfolgte eine graphische Auswertung der Verläufe von Sum- menscores, und Einzelitems, um eine Übersicht über Tendenzen zu erhalten.

1. Zur Prüfung der Hypothese der antidepressiven Wirksamkeit der rTMS wurde für die Summen- scores der Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen der Friedman-Test für K-verbundene Stichpro- ben benutzt. Dieser ist verteilungsfrei, kann auch bei ordinalskalierten Variablen eingesetzt werden und erfordert keine Varianzgleichheit.
2. Zur Überprüfung selektiver Effekte der rTMS auf Einzelitems und Subskalen wurde als para- metrisches Verfahren die Messwiederholungen des Allgemeinen Linearen Modells verwendet. Als Innersubjektfaktor wurde die Zeit angegeben, die Anzahl der Stufen beträgt drei ( $t=0, 7, 14$ ). Bei nicht vorhandener Normalverteilung der Variablen wurde wiederum der Friedman- Test angewandt.

3. Zur paarweisen Auswertung der Mittelwertsunterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt t0 wurde bei Normalverteilung beider Variablen ein t-Test für unverbundene Stichproben eingesetzt. Dieser setzt eine Normalverteilung voraus und berücksichtigt die Varianzgleichheit bzw. -ungleichheit. Letztere wurde mit Hilfe des Levene – Tests überprüft, wobei hier das Signifikanzniveau bei  $p > 0.1$  festgesetzt wurde. Als nicht parametrisches Verfahren wurde das auf Rängen basierende Pendant, der Mann-Whitney-U-Test verwendet, der nur ordinale Messwerte erfordert.  
Kategorische demographische und anamnestische Variablen wurden ebenfalls auf Unterschiedlichkeit zwischen Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt t0 geprüft. Dabei wurde der Fisher-Exakt-Test verwendet, ein Test, der auf Unabhängigkeit in einer Kreuztabelle prüft und auch für kleine Stichproben gilt.
4. Um darzustellen inwieweit Responder bzw. Nonresponder bestimmte Reaktionsmuster im Verlauf der rTMS aufweisen, wurden Meßwiederholungen unternommen. Als Innersubjektfaktor wurden die drei Messzeitpunkte (t0, t7, t14) angegeben, als Zwischensubjektfaktor die Unterscheidung Responder/Nonresponder. Für die Gruppe der Responder wurde ferner noch einmal selektiv eine Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor der drei Messzeitpunkte vorgenommen, um spezifische Veränderungen der Responder im Verlauf der Zeit zu beschreiben.
5. Zur Überprüfung inwieweit Schmerzausmaß und Response unter rTMS zusammenhängen, wurde mit dem T-Test für unverbundene Stichproben getestet. Der Verlauf der Schmerzitems wurde mit Messwiederholungen mit dem Zwischensubjektfaktor Zeit bestimmt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Verlauf der Summenscores der Fremd-und Selbstratings**

#### **Verlauf der Summenscores der HRSD und MADRS**

Am Verlauf der Mittelwerte der Gesamtsummen der Hamilton Depressionsskala und Montgomery Åsperg Depressionsskala lässt sich zwischen den Tagen 0, 7 und 14 eine konstante und signifikante Abnahme unter der Behandlung mit rTMS feststellen. Die durchschnittlichen Depressionswerte aller Patienten sanken in Abhängigkeit von der Zeit signifikant im Laufe der Behandlung.

Die Abnahme der Mittelwerte zwischen den Tagen 0 und 7 ist etwas höher als die zwischen den Tagen 7 und 14. Während zwischen den Tagen 0 und 14 der Mittelwert der Summenscores der Hamilton Depressionsskala um ca. 30 % abnimmt, nimmt der Summenscore der Montgomery-Åsperg Depressions-



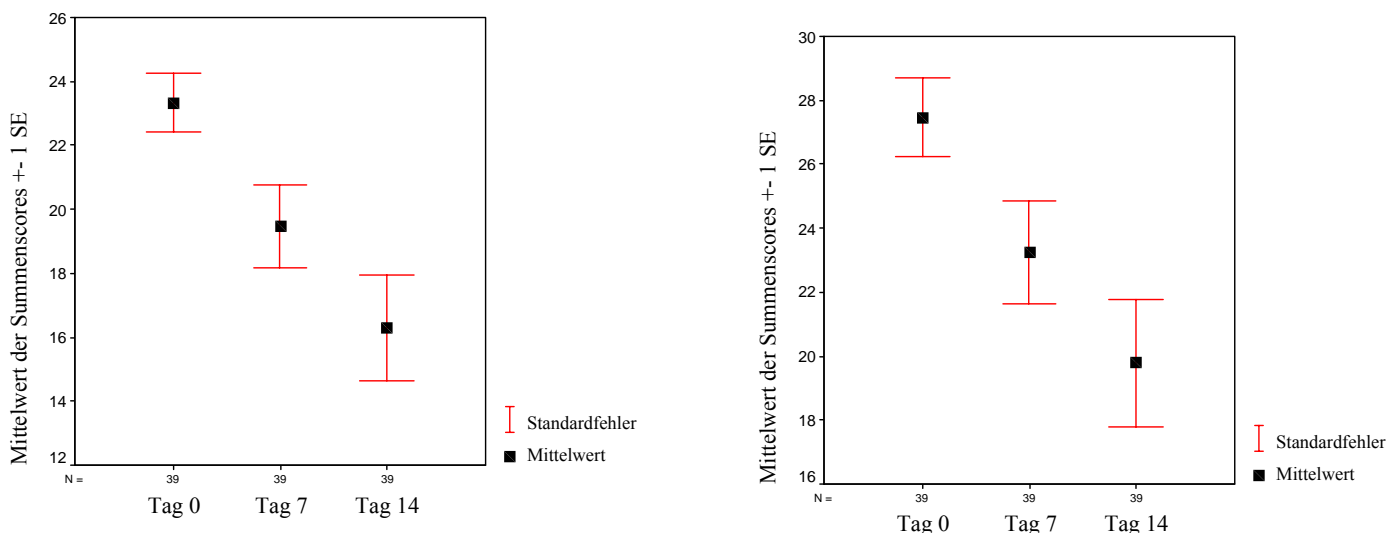
skala um ca. 28 % ab. Beide Tests reagieren damit in der gleichen Größenordnung auf die Behandlung mit rTMS (Tabelle 4).

Von den 39 Patienten sind 41.02 % (n=16) Responder, d.h. sie haben mit einer Verringerung ihres HRSD Summenscores um  $\geq 50\%$  auf die zweiwöchige rTMS-Behandlung reagiert. 20.51 % (n=8) der Probanden sind Partial Responder, d.h. sie haben ihren HRSD Summenscore im gleichen Zeitraum um mindestens 25% und weniger als 50% verringert. 10 Patienten remittierten ( $HRSD \leq 9$ ) unter der Behandlung.

**Tabelle 4: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der Summenscores des HRSD und MADRS**

	Tag 0		Tag 7		Tag 14		Diff in %	Friedman-Test t0-t3; $\alpha=5\%$		
	Mw	s1	Mw	S1	Mw	s1		X <sup>2</sup>	df	p
<b>HRSD</b>	23.33	$\pm 5.67$	19.46	$\pm 8.10$	16.28	$\pm 10.39$	30,22	23.2	2	.000
<b>MADRS</b>	27.46	$\pm 7.66$	23.23	$\pm 10.09$	19.79	$\pm 12.47$	27,93	15.6	2	.000

N=39;



**Diagramm 2: Mittelwerte der HRSD und MADRS-Summenscores N=39; HRSD-Summenscores (li.oben) und MADRS-Summenscores (re.oben) an den Tagen 0, 7 und 14 der rTMS im Vergleich**

### Verlauf der Summenscores der Befindlichkeits-Skala (Bf-S) und Depressionsskala (D-S)

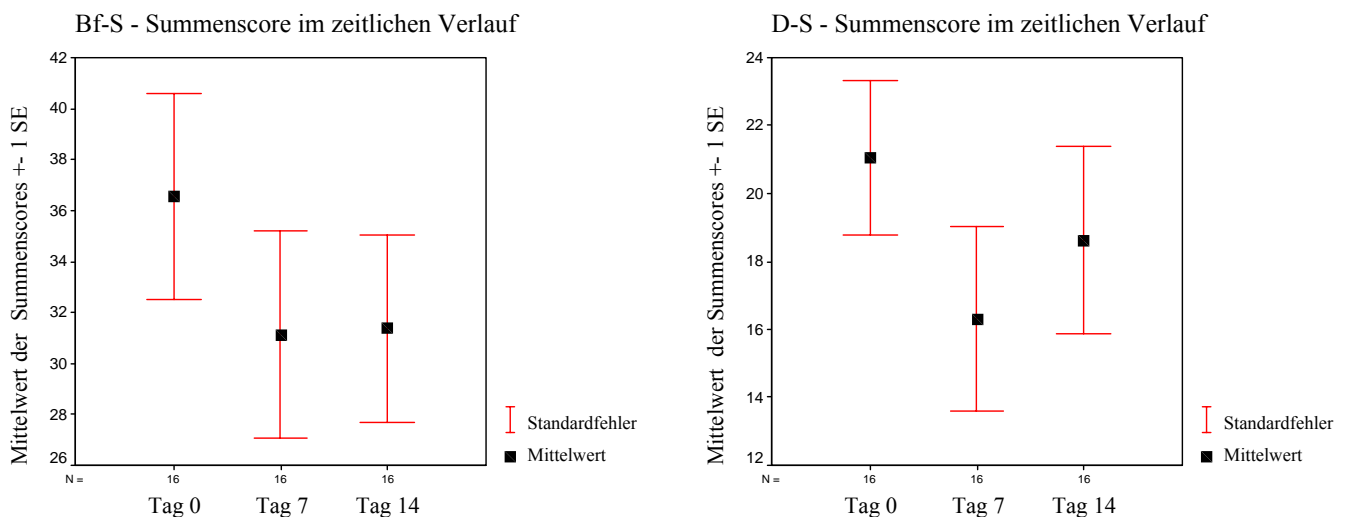
Ein erst stark abfallender und danach leicht ansteigender Verlauf der Summenscores ist auch in der Depressionsskala (D-S) ersichtlich. Nimmt der Mittelwert der Summenscores zwischen Tag 0 und 7 um 48,19 % ab, so nimmt er zwischen Tag 7 und 14 wieder um 11,02 % zu. Insgesamt verzeichnen die Mittelwerte der Summenscores der Depressionsskala (D-S) nach Testung mit dem Friedman-Test eine signifikante Abnahme unter der Behandlung mit rTMS (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der Befindlichkeitsskala (Bf-S), Depressionsskala (D-S) und Hamilton Depressionsskala (HRSD)**

	Tag0		Tag 7		Tag 14		Diff in %	Friedman-Test t0-t3; $\alpha=5\%$		
	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1		X <sup>2</sup>	df	p
<b>Bf-S</b>	36.56	±16.23	31.13	±16.34	31.38	±14.66	14.17	1.9	2	.387
<b>D-S</b>	21.06	±9,06	16.31	±10,91	18.63	±11,06	11.54	7.3	2	.025
<b>HRSD</b>	23.38	±7.01	18.69	±10.12	17.13	±11.72	26.73	9.5	2	.008

N=16;

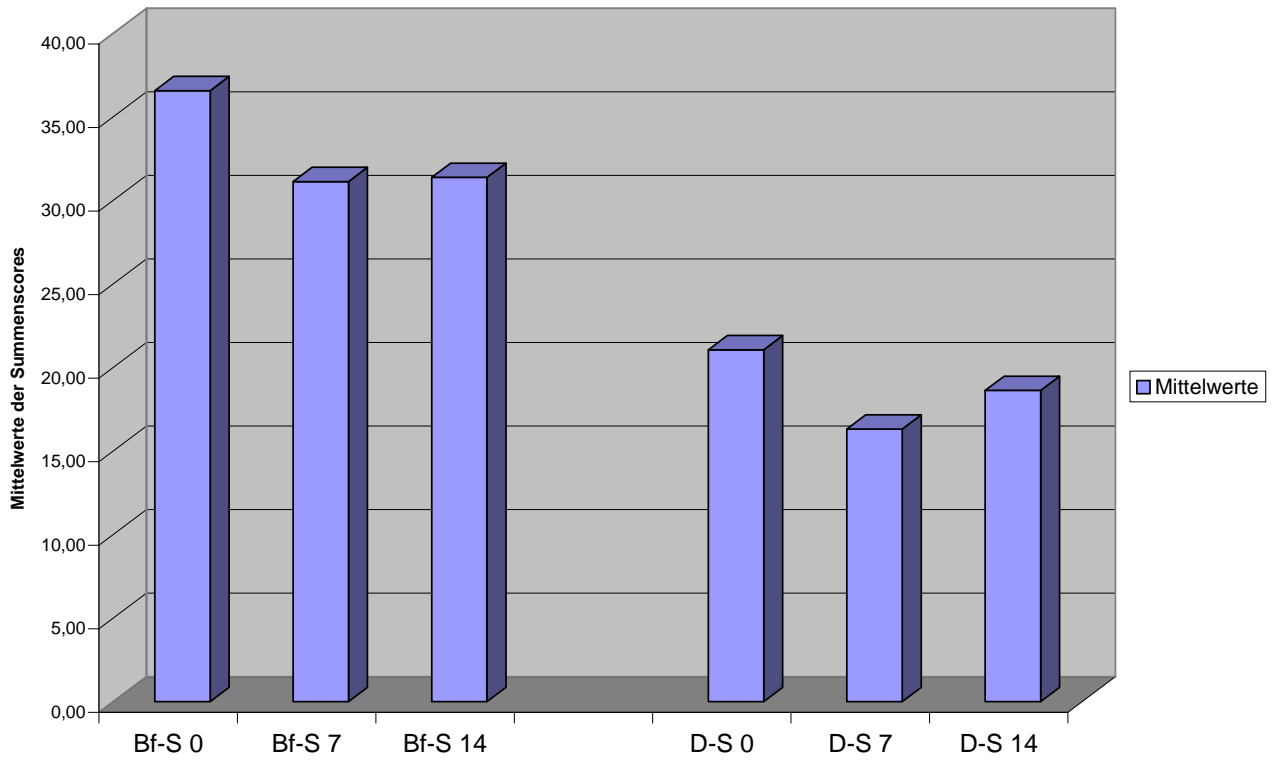
Anhand der Mittelwerte der Summenscores des Befindlichkeitstests (Bf-S) war im Verlauf der Behandlung nach Testung mit dem Friedman-Test keine signifikante Veränderung nachweisbar. Zwar nahm der Mittelwert zwischen den Tagen 0 und 7 der Behandlung um 14,85% ab, doch nahm er zwischen Tag 7 und 14 sogar um 0.78 % des Ausgangswertes zu (Tabelle 5).



**Diagramm 3: Mittelwerte der Summenscores der Befindlichkeitsskala und Depressionsskala N=16; an den Tagen 0,7 und 14 der rTMS im Vergleich.**

### Zusammenfassung

Entgegen der stetigen Abnahme der Summenscores bei den Fremdratingskalen, lässt sich bei den Selbstbeurteilungsskalen ein erst absteigender und dann wieder ansteigender Verlauf der Mittelwerte der Summenscores verzeichnen (Diagramm 3, 4). Die Mittelwerte der Summenscores der Depressionsskala (D-S) nehmen insgesamt zwischen Tag 0 und 14 signifikant ab, während dies bei der Befindlichkeitsskala (Bf-S) nicht der Fall ist (Tabelle 5).



**Diagramm 4: Mittelwerte von Bf-S und D-S im zeitlichen Verlauf  
N=16;**

### 3.2 Verlauf der Einzelitems und Subskalen der HRSD und MADRS

Tabelle 6: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der HRSD-Einzelitems

	Score (max.)	Tag 0	s1	Tag 7	s1	Tag 14	s1	Diff. t0-t14	s 1	Wilks-Lambda t0-t3; $\alpha=5\%$	
										F (2/37)	p
<b>1. Depressive Stimmung</b>	4	2.41	±0.79	1.95	±1.17	1.69	±1.24	0.72	±1.10	8.32	.001*
<b>2. Schuldgefühle</b>	4	1.08	±0.84	0.95	±0.76	0.69	±0.86	0.39	±0.88	5.33	.009*
<b>3. Suizid</b>	4	0.82	±0.69	0.49	±0.64	0.44	±0.79	0.38	±0.96	3.74	.033*
<b>4. Einschlafstörung</b>	2	1.31	±0.73	1.15	±0.63	0.85	±0.67	0.46	±0.76	8.45	.001*
<b>5. Durchschlafstörung</b>	2	1.33	±0.70	1.18	±0.64	0.97	±0.67	0.36	±0.67	5.48	.008*
<b>6. Schlafstörung morgens</b>	2	1.31	±0.73	1.10	±0.72	0.79	±0.73	0.52	±0.68	11.77	.000*
<b>7. Arbeit und sonst.Tätigk</b>	4	2.59	±1.07	2.05	±1.10	1.64	±1.18	0.95	±1.28	15.83	.000*
<b>8. Depressive Hemmung</b>	4	0.72	±0.76	0.56	±0.75	0.51	±0.76	0.21	±0.70	1.72	.193
<b>9. Erregung</b>	4	1.05	±0.79	0.95	±0.76	0.87	±0.77	0.18	±0.88	0.79	.462
<b>10. Angst - psychisch</b>	4	2.08	±0.96	1.67	±1.08	1.51	±1.23	0.57	±1.37	4.62	.016*
<b>11. Angst - somatisch</b>	4	1.62	±0.75	1.31	±0.80	1.13	±0.77	0.49	±0.94	5.08	.011*
<b>12. Körperl. Sympt.-gastroint.</b>	2	0.82	±0.68	0.59	±0.64	0.46	±0.60	0.36	±0.63	6.21	.005*
<b>13. körperl. Sympt. – allgem.</b>	2	1.54	±0.55	1.36	±0.58	1.13	±0.77	0.41	±0.72	6.33	.004*
<b>14. Genitalsymptome</b>	2	1.15	±0.84	1.10	±0.88	0.92	±0.84	0.23	±0.71	4.11	.025*
<b>15. Hypochondrie</b>	4	1.13	±0.80	1.10	±0.82	0.92	±0.87	0.21	±0.86	1.72	.193
<b>16. Gewichtsverlust</b>	2	0.31	±0.69	0.15	±0.43	0.28	±0.60	0.03	±0.66	1.99	.152
<b>17. Krankheitseinsicht</b>	2	0.18	±0.51	0.03	±0.16	0.05	±0.22	0.13	±0.52	2.47	.098
<b>18b) Tageschwankung/Stärke</b>	2	1.13	±0.77	0.97	±0.72	0.95	±0.70	0.18	±0.71	2.28	.116
<b>19. Depersonal./Derealisation</b>	4	0.18	±0.45	0.26	±0.55	0.23	±0.67	-0.05	±0.76	0.65	.528
<b>20. Paranoide Symptome</b>	3	0.15	±0.43	0.13	±0.41	0.15	±0.37	0	±0.32	0.24	.788
<b>21. Zwangssymptome</b>	2	0.15	±0.37	0.18	±0.39	0.15	±0.37	0	±0.23	1.00	.378

N=39; HRSD Einzelitems an den Tagen 0, 7 und 14 der rTMS.

\* signifikante Veränderung ( $p \leq 0.05$ ) der Mittelwerte der Einzelitems im Verlauf der rTMS- Behandlung.

### Verlauf der HRSD-Einzelitems unter rTMS

12 der 21 Items weisen nach Testung über Messwiederholungen des allgemeinen linearen Modells in den Mittelwerten der Einzelitems eine signifikante Veränderung im Verlauf der rTMS auf. Dabei lassen sich vor allem zwei Gruppen unterscheiden: Während die Items 1 (depressive Hemmung), Item 3 (Suizid), Item 7 (Arbeit u. sonst. Tätigk.), 10, 11 (Angst) und 12 (körperliche GI-Symptomatik) am meisten in der ersten Woche unter rTMS abnehmen, verbessern sich die Items 2 (Schuldgefühle), 4, 5, 6 (Schlafitems), 13 (allg. körperl. Sympt.) und 14 (Genitalsymptome) mehr in der zweiten als in der ersten Woche. Die psychotischen Items sowie das Zwangsitem (Items 19, 20, 21) ändern sich kaum unter rTMS. Ein selektiver Effekt auf die Angstitems ist aus den Daten nicht ersichtlich.

Was die Schlafstörungen angeht, so ändern sich die ‚Einschlafstörungen‘ und ‚Schlafstörungen am Morgen‘ signifikant im Verlauf der Zeit. Während zum Zeitpunkt t0 nur 6 Patienten ohne ‚Einschlafstörung‘ waren, und ebenfalls nur 6 Patienten keine ‚Schlafstörungen am Morgen‘ angaben, so waren dies zum Zeitpunkt t 14 bereits 11 bzw 14 Patienten (Tabelle 6).

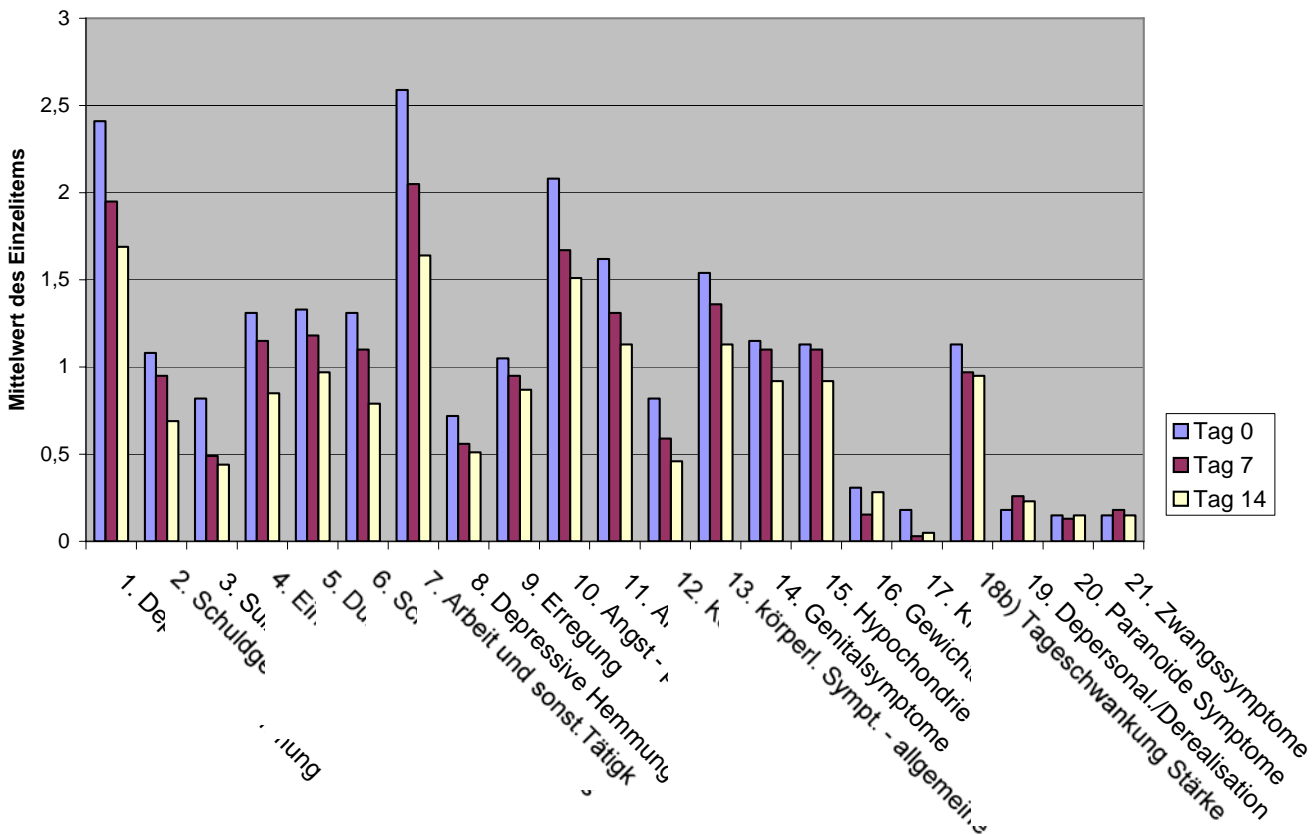


Diagramm 5: Mittelwerte der HRSD-Einzelitems im zeitlichen Verlauf

Korrigiert man das Signifikanzniveau nach Bonferroni ( $\alpha' = 0.05/21 = 0.00238$ ) so weisen nur noch die Items 1 (depressive Stimmung), 4 (Einschlafstörung), 6 (Schlafstörung morgens), 7 (Arbeit und sonstige Tätigkeiten) eine signifikante Verringerung auf (Tabelle 5).

### Verlauf der MADRS-Einzelitems unter rTMS

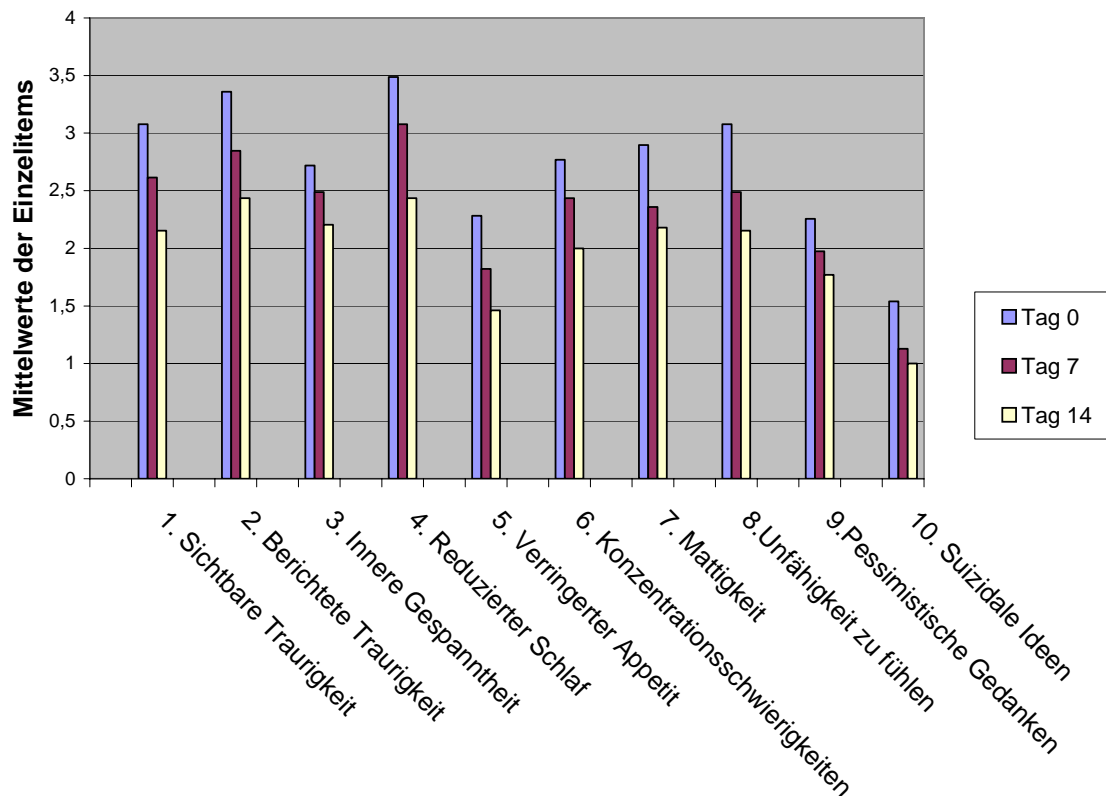
Tabelle 7: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der MADRS-Einzelitems

	Mw	s 1	Mw	s 1	Mw	s 1	Diff t0- t14	s 1	Wilks-Lambda t0-t3; $\alpha=5\%$	
	Tag 0		Tag 7		Tag 14				F(2/37)	p
<b>1. Sichtbare Traurigkeit</b>	3.08	±1.40	2.62	±1.50	2.15	±1.60	0,93	±1.53	6.95	.003*
<b>2. Berichtete Traurigkeit</b>	3.36	±0.99	2.85	±1.31	2.44	±1.59	0,92	±1.53	7.62	.002*
<b>3. Innere Gespanntheit</b>	2.72	±0.89	2.49	±0.91	2.21	±1.15	0,51	±1.34	2.81	.073
<b>4. Reduzierter Schlaf</b>	3.49	±1.35	3.08	±1.22	2.44	±1.39	1,04	±1.34	12.19	.000*
<b>5. Verringerter Appetit</b>	2.28	±1.52	1.82	±1.48	1.46	±1.52	0,82	±1.32	8.87	.001*
<b>6. Konzentrations-schwierigkeiten</b>	2.77	±1.13	2.44	±1.35	2.00	±1.62	0,77	±1.60	4.43	.019*
<b>7. Mattigkeit</b>	2.90	±1.07	2.36	±1.29	2.18	±1.39	0,72	±1.36	6.08	.005*
<b>8. Unfähigkeit zu fühlen</b>	3.08	±1.09	2.49	±1.41	2.15	±1.66	0,93	±1.63	7.71	.002*
<b>9. Pessimistische Gedanken</b>	2.26	±0.85	1.97	±1.11	1.77	±1.42	0,49	±1.21	3.32	.047*
<b>10. Suizidale Ideen</b>	1.54	±1.07	1.13	±1.08	1.00	±1.19	0,54	±1.35	3.18	.053

N=39; Mittelwerte (score max: 6)

\* signifikante Veränderung ( $p \leq 0.05$ ) der Mittelwerte der Einzelitems im Verlauf der rTMS.

In den Mittelwerten der MADRS- Einzelitems ist eine signifikante Veränderung (Messwiederholungen-Allgemeines lineares Modell;  $p \leq 0.05$ ) in allen Items ausser dem Item 3 (,innere Gespanntheit‘) und Item 10 (,suizidale Ideen‘) unter der Behandlung mit rTMS festzustellen. Die Items 3 und 10 weisen zumindest eine tendenzielle Verbesserung ( $p < 0.1$ ) auf. Nach Bonferroni-Korrektur ergibt sich ein Signifikanzniveau von  $\alpha' = 0.05/10 = 0.005$ . Damit weisen noch die Items 1, 2, 4, 5, 7 und 8 eine signifikante Veränderung der MADRS- Einzelscores unter rTMS auf (Tabelle 6). Die Abnahme der Summenscores aller Einzelitems zwischen den drei Messzeitpunkten ist stetig. Die Items 1 (sichtbare Traurigkeit), 5 (verr. Appetit), 7 (Mattigkeit), 8 (Unfähigkeit zu fühlen), 9 (pessimistische Gedanken) und 10 (suizidale Ideen) nehmen in der ersten Woche stärker ab, während die Items 3 (innere Gespanntheit), 4 (red. Schlaf) und 6 (Konzentrationschwäche) in der zweiten Woche stärker abnehmen (Diagramm 6).



**Diagramm 6: Mittelwerte der MADRS-Einzelitems im zeitlichen Verlauf.**  
N=39;

### Zusammenfassung

Auf psychotische Symptome und Zwangssymptome scheint die rTMS keinen Einfluss zu haben.

Einige Symptome verbessern sich mehr in der ersten Woche, andere in der zweiten Woche der rTMS.

Ein besonderer Effekt auf Angstitems ist nicht festzustellen.

Auffällig dabei ist, dass sich alle Schlafitems übereinstimmend in HRSD und MADRS in der zweiten Woche wesentlich mehr als in der ersten Woche verbessern, sowie signifikant in beiden Tests abnehmen.

### Verlauf der Subskalen des HRSD unter rTMS

Auch in den HRSD Subskalen ist eine konstante und signifikante Abnahme der Summenscores unter zweiwöchiger rTMS-Behandlung feststellbar. Die Signifikanz der Abnahme wurde nach Testung auf Normalverteilung entweder über Allgemeine lineare Messwiederholungen oder den Friedman-Test geprüft. Die prozentuale Abnahme der Subskalensummenscores vom Ausgangswert entspricht ungefähr der gleichen Prozentabnahme des HRSD- Summenscores (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der Subskalen der HRSD**

	Mw Tag 0	S1	Mw Tag 7	S1	Mw Tag 14	S1	Diff t0-t14 in %	Friedman-Test t0-t3; $\alpha=5\%$		
								X <sup>2</sup>	df	p
<b>zum Vergleich HRSD</b>	23.33	±5.67	19.46	±8.10	16.28	±10.39	30.22	.000 (hier: Wilks- Lambda)		
<b>Bech Melancholia Scale</b>	10.41	±3.16	8.54	±4.31	7.18	±5.17	31.03	21.546	2	.000
<b>Maier/Philipp Severity subscale</b>	9.92	±3.17	8.13	±4.31	6.92	±5.06	30.24	18.900	2	.000
<b>Gibbons et al.'s Global Depression Severity Scale</b>	12.79	±2.92	10.46	±4.91	8.90	±5.99	30.41	16.721	2	.000
<b>Somatic subscale</b>	10.38	±2.83	8.92	±3.12	7.23	±3.80	30.35	18.895	2	.000
<b>Psychic subscale</b>	10.97	±3.44	8.77	±4.72	7.64	±5.64	30.36	26.000	2	.000
<b>Retarded depres- sion factor</b>	8.90	±3.00	7.15	±3.60	5.82	±4.41	34.61	26.531	2	.000
<b>Agitation-anxiety factor</b>	8.23	±2.39	6.97	±3.36	6.03	±3.73	26.73	16.354	2	.000

N=39;

Bis auf den ‚Retarded depression factor‘ und den ‚Agitation-anxiety factor‘ liegt die prozentuale Verringerung der Mittelwerte der anderen HRSD-Subskalen zwischen 30-31%. Der ‚Retarded depression factor‘, der die psychischen Symptome einer Depression zusammenfassen soll, verändert sich mit 34,61% vom Ausgangswert am meisten unter rTMS. Der ‚Agitation-anxiety factor‘, der hauptsächlich die somatischen Symptome zusammenfasst, ändert sich mit 26,73% vom Ausgangswert zwar signifikant, prozentual aber am wenigsten von allen Subskalen.

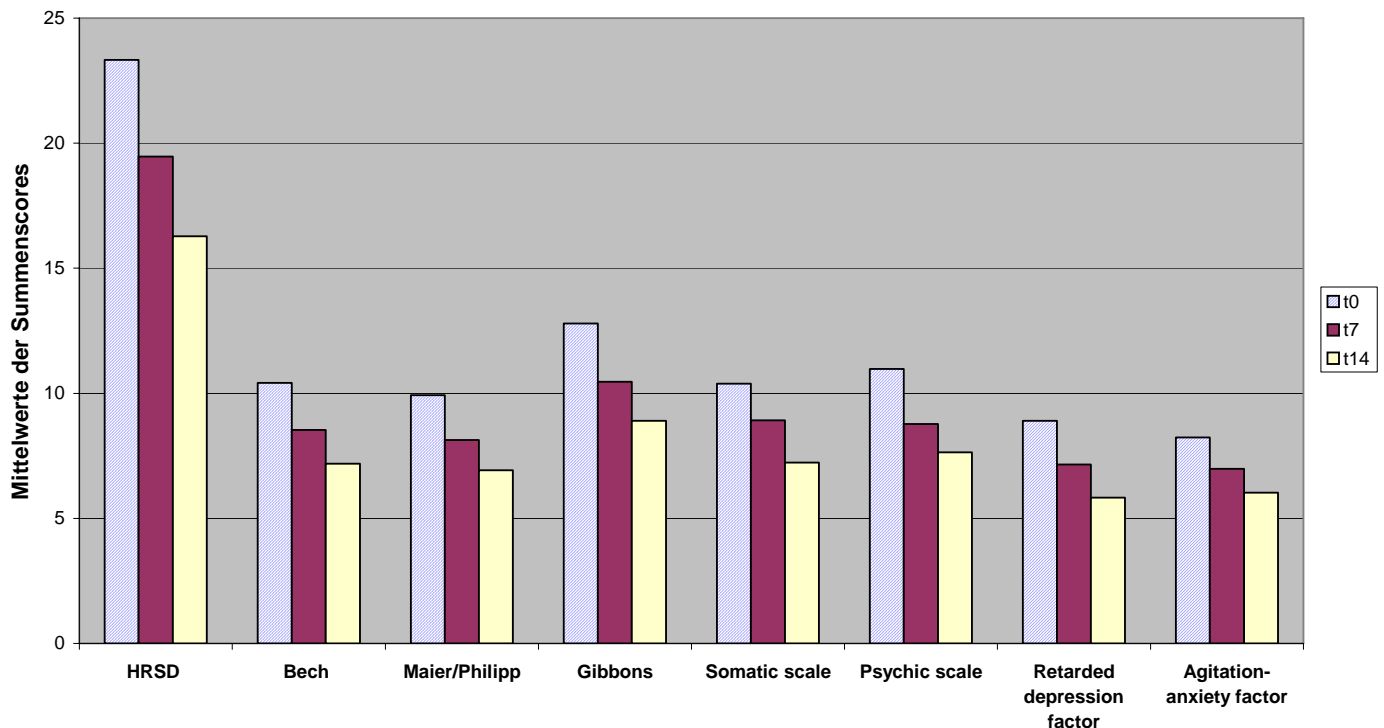
Die ‚psychic subscale‘ und ‚somatic subscale‘ schneiden beide in der gleichen Größenordnung ab, eine spezifische Wirkung auf eine der beiden Skalen ist nicht feststellbar.

Nach Bonferroni-Korrektur ( $\alpha' = 0.05/7 = 0.00714$ ) ist bei allen Subskalen immer noch eine signifikante Abnahme der Summenscores vorhanden (Tabelle 9).

### Zusammenfassung

Die Subskalen zeigen eine signifikante HRSD- Summenscoreabnahme in der gleichen prozentualen Größenordnung wie der HRSD-Gesamtscore. Keine der Subskalen zeigt eine spezifische Veränderung unter rTMS auf, die sie von den anderen abhebt (Diagramm 7).





**Diagramm 7: Mittelwerte des HRSD-Summscores und Subscales im zeitlichen Verlauf**

N=39; Mittelwerte des HRSD Summscores, der Bech Melancholia Scale (HRSD items: 1,2,7,8,10,13), Maier und Philipp Severity Subscale (HRSD items: 1,2,7,8,9,10), der Gibbons et al.'s Global Depression Severity (HRSD items: 1,2,3,7,9,10,11,14), der Psychic Subscale (HRSD items: 1,2,3,7,8,9,10,16) der Somatic Subscale (HRSD items: 4,5,6,11,12,13,14,15,17), dem Retarded Depression Factor (HRSD items: 1,2,3,4,7,8) und dem Agitation-Anxiety Factor (HRSD items: 9,10,11,12,13,15) von Angst an den Tagen 0, 7, 14 der Behandlung mit rTMS

### 3.3 Vergleich Responder/Nonresponder zum Zeitpunkt t0

#### Vergleich demographischer Unterschiede zur Baseline

Von den 39 Probanden sind 16 Responder (ca. 41%) und 23 Nonresponder. Das Durchschnittsalter bei den Respondern liegt mit 48.6 Jahren im gleichen Bereich wie das der Nonresponder mit 46.5 Jahren. Ebenso liegt das Alter der Erstmanifestation einer depressiven Episode mit 39 Jahren bei den Respondern und 41 Jahren bei den Nonrespondern im gleichen Bereich. Unter den Respondern finden sich 6 (37%) Erstmanifestationen und bei den Nonrespondern 7 (30%). Die Responder haben mit durchschnittlich 2.75 vorherigen depressiven Episoden (inkl. der jetzigen) einen ähnlichen Mittelwert wie die Nonresponder mit durchschnittlich 2.52 Phasen aufzuzeigen.

Unterschiedlicher sind jedoch die Diagnosen der Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt t0 verteilt. Die Nonresponder unterscheiden sich bezüglich der Häufigkeit somatischer Symptomatik in der Diagnose signifikant (Exakter Test nach Fischer;  $p=0.045$ ) von den Respondern. In der Gruppe der Responder weisen mit 6 Patienten wesentlich mehr Patienten somatische Symptome auf als bei den

Nonrespondern mit nur 2 Patienten. Kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern (Exakter Test nach Fischer;  $p=0.105$ ) ist bezüglich der psychotischen Symptomatik vorhanden. So weisen fünf der Responder psychotische Symptome auf, bei den Nonrespondern sind es 13. Bezüglich der Familienanamnese weisen die Responder gegenüber den Nonrespondern keine signifikant höhere Anzahl an psychiatrisch kranken Familienmitgliedern 1. und 2. Grades auf (Exakter Test nach Fischer;  $p=.523$ ) (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Demographische Unterschiede zwischen Respondern/Nonrespondern**

	Responder	Nonresponder
Patienten (Anzahl)	16	23
männlich/ weiblich (Anzahl)	7/9	6/17
Alter (Mw Jahre)	48.43 ± 15.82	46.74 ± 14.17
Alter min/max (Jahre)	24/77	20/65
Alter Erstmanifestation (Jahre)	38.88 ± 17.41	41.35 ± 15.13
Erstmanifestation (Anzahl)	6	7
Frühere Phasen inkl. jetzige (Mw Anzahl)	2.75 ± 2.41	2.52 ± 2.33
mit psychotischer Symptomatik (Anzahl)	5	13
mit somatischer Symptomatik (Anzahl)	6	2
Bipolar/Panik/Dysthymie (Anzahl)	1/0/0	0/1/1
Familienanamnese positiv (Anzahl)	9	10

### Vergleich der Fremd- und Selbstratings zur Baseline

Insgesamt fällt auf, dass der Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt  $t_0$  bei den Selbstbeurteilungsskalen größer als bei den Fremdbeurteilungsskalen ausfällt (Diagramm 8). Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen Respondern und Nonrespondern wurde anhand des Mann-Whitney-U-Testes geprüft (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Vergleich der Summenscores von Fremd – und Selbstratings zum Zeitpunkt  $t_0$**

	Responder (n=9)		Nonresponder (n=16)		Gesamt (n=25)		Test	p Exakte Signifikanz
	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1		
<b>BS-f 0</b>	27.33	±18.06	39.25	±14.20	34.96	±16.06	Mann-Whitney-U-Test	.074
<b>D-S 0</b>	18,89	±7.85	23.00	±11.37	21.52	±10.06	„	.452
<b>HRSD 0</b>	23.22	±7.14	23.94	±6.24	23.68	±6.31	„	.846
<b>MADRS 0</b>	26.33	±7.92	27.38	±7.98	27.00	±7.65	„	.760

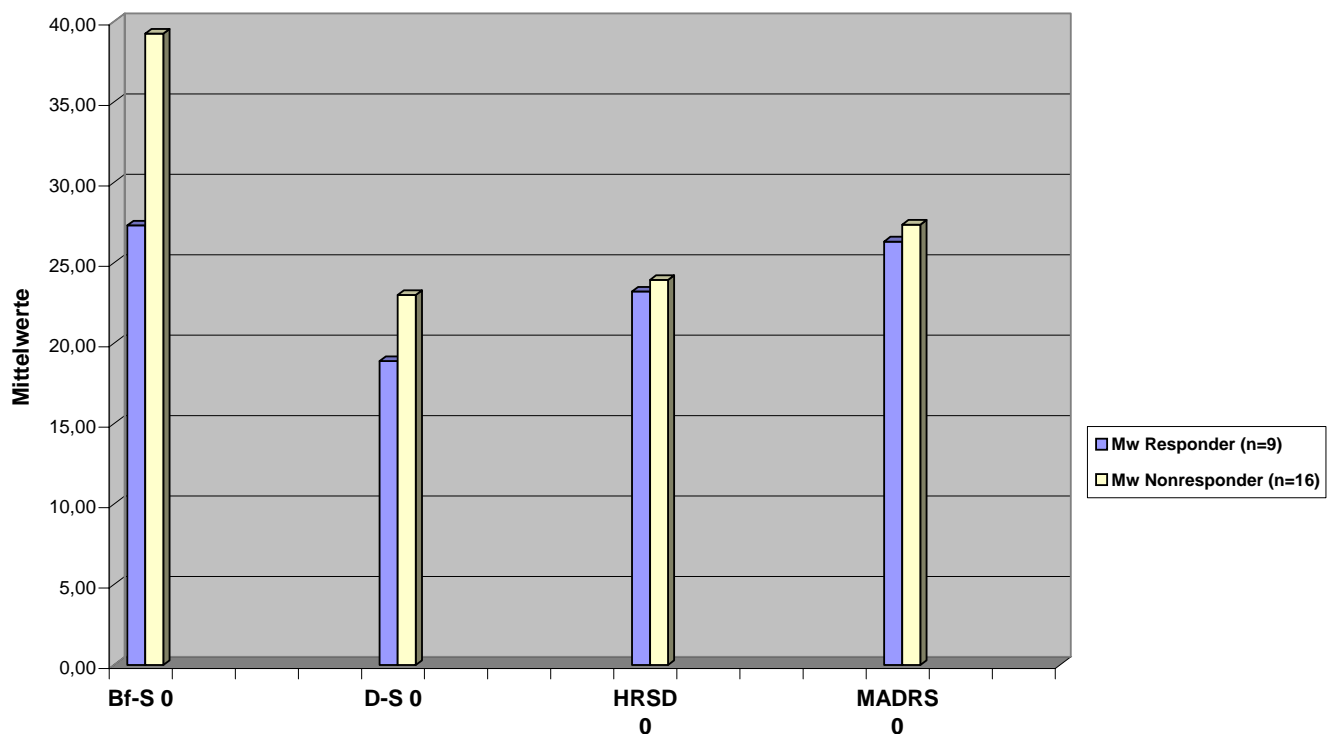
N=25;

In den Summenwerten der Befindlichkeitsskala (Bf-S) weisen die Nonresponder eine Tendenz zu ( $p < 0.1$ ) höheren Werten zum Zeitpunkt t0 auf als die Responder (Mann-Whitney-Test;  $p = .074$ ).

In den Summenwerten der Depressivitäts-Skala (D-S) weisen zum Zeitpunkt t0 die Nonresponder gegenüber den Respondern immerhin einen um 4.11 Punkten im Mittelwert höheren Wert auf, unterscheiden sich damit aber nicht signifikant von den Respondern (Mann-Whitney-Test;  $p = .452$ ).

Bei den HRSD und MADRS Summenscores zum Zeitpunkt t0 beträgt der Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern nur 0.72 bzw. 1.05 Punkte im Gesamtscore.

Insgesamt weisen die Fremd- und Selbstratings der Nonresponder höhere Mittelwerte der Summenscores zum Zeitpunkt t0 als Responder auf (Tabelle 10).



**Diagramm 8: Mittelwerte der Fremd- und Selbstratings bei Respondern und Nonrespondern zu t0**  
N=25;

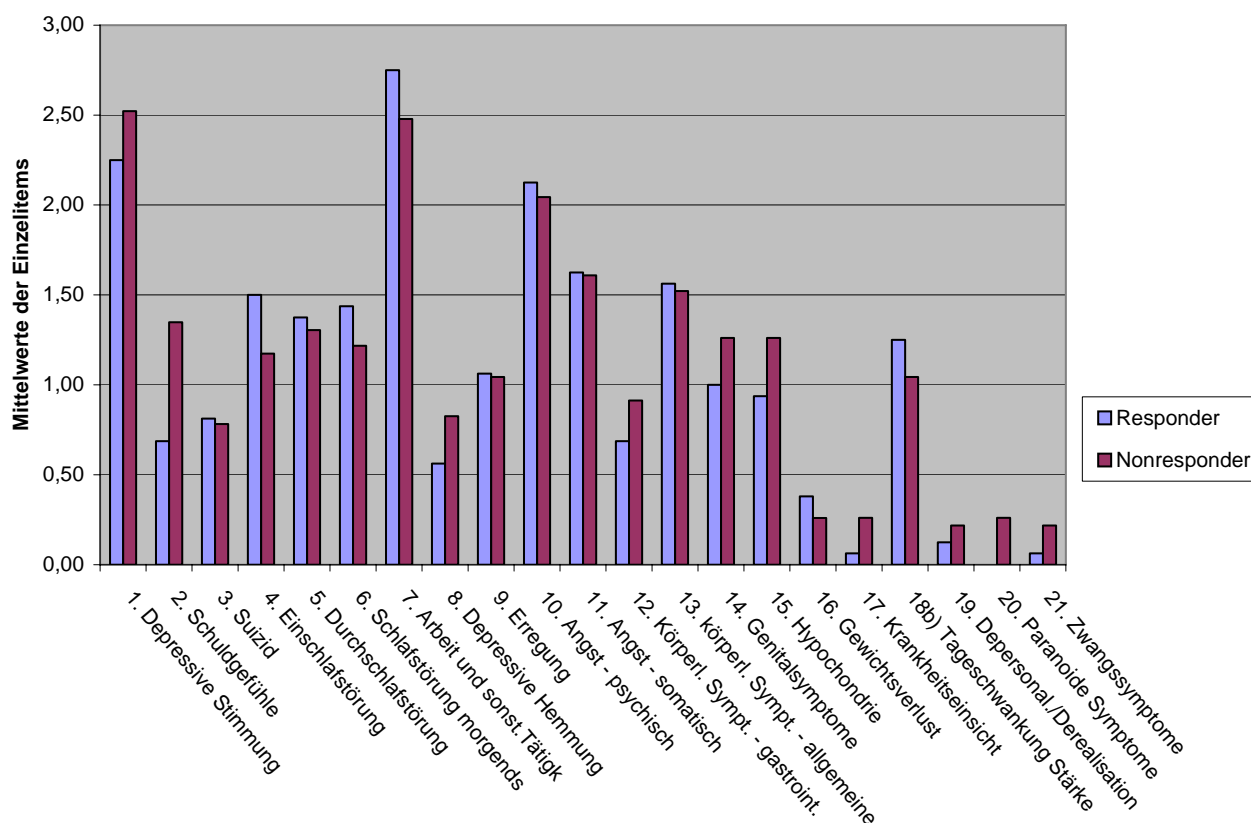
### Vergleich der HRSD Einzelitems und Subskalen zur Baseline

Tabelle 11: Vergleich der HRSD-Einzelitems von Respondern/Nonrespondern zum Zeitpunkt t0

	Score (max.)	Mw Responder (R)	s1	Mw Non-responder (NR)	s1	Mw gesamt	s1	Diff. NR-R	T-Test		
									df	T-Wert	p
1. Depressive Stimmung	4	2,25	±0,77	2,52	±0,79	2.41	±0.79	0,27	37	-1.06	.294
2. Schuldgefühle	4	0,69	±0,87	1,35	±0,71	1.08	±0.84	0,66	37	-2.59	.014
3. Suizid	4	0,81	±0,83	0,78	±0,60	0.82	±0.69	-0,03	37	0.13	.897
4. Einschlafstörung	2	1,50	±0,63	1,17	±0,78	1.31	±0.73	-0,33	37	1.39	.174
5. Durchschlafstörung	2	1,38	±0,72	1,30	±0,70	1.33	±0.70	-0,07	37	0.31	.761
6. Schlafstörung morgens	2	1,44	±0,73	1,22	±0,74	1.31	±0.73	-0,22	37	0.92	.362
7. Arbeit und sonst. Tätigkeiten	4	2,75	±1,06	2,48	±1,08	2.59	±1.07	-0,27	37	0.78	.442
8. Depressive Hemmung	4	0,56	±0,63	0,83	±0,83	0.72	±0.76	0,26	37	-1.07	.292
9. Erregung	4	1,06	±0,77	1,04	±0,82	1.05	±0.79	-0,02	37	0.073	.942
10. Angst – psychisch	4	2,13	±1,02	2,04	±0,93	2.08	±0.96	-0,08	37	0.259	.797
11. Angst – somatisch	4	1,63	±0,81	1,61	±0,72	1.62	±0.75	-0,02	37	0.066	.948
12. Körperl. Sympt. - gastroint.	2	0,69	±0,70	0,91	±0,67	0.82	±0.68	0,23	37	-1.01	.317
13. körperl. Sympt. - allgemeine	2	1,56	±0,63	1,52	±0,51	1.54	±0.55	-0,04	37	0.22	.825
14. Genitalsymptome	2	1,00	±0,89	1,26	±0,81	1.15	±0.84	0,26	37	-0.95	.349
15. Hypochondrie	4	0,94	±0,77	1,26	±0,81	1.13	±0.80	0,32	37	-1.25	.219
16. Gewichtsverlust	2	0,38	±0,78	0,26	±0,62	0.31	±0.69	-0,08	37	0.50	.620
17. Krankheitseinsicht	2	0,06	±0,25	0,26	±0,62	0.18	±0.51	0,20	31	-1.21	.177
18b) Tageschwankung Stärke	2	1,25	±0,77	1,04	±0,77	1.13	±0.77	-0,21	37	0.82	.415
19. Depersonal./ Derealisation	4	0,13	±0,34	0,22	±0,52	0.18	±0.45	0,09	37	-0.62	.537
20. Paranoide Symptome	3	0,00	±0,00	0,26	±0,54	0.15	±0.43	0,26	37	-1.92	.030
21. Zwangssymptome	2	0,06	±0,25	0,22	±0,42	0.15	±0.37	0,15	22	-1.31	.160

N=39; Vergleich der HRSD-Einzelitems Responder/Nonresponder zum Zeitpunkt t0 mit dem T-Test für unverbundene Stichproben.

### HAMD-Einzelitems: Responder/Nonresponder zum Zeitpunkt t0 im Vergleich



**Diagramm 9: HRSD-Einzelitems bei Respondern/Nonrespondern zu t0**

Die Nonresponder weisen in den Items 1 (depressive Stimmung), 2 (Schuldgefühle), 8 (depressive Hemmung), 12, (körperliche Symptome-gastroint.), 14 (Genitalsymptome), 15 (Hypochondrie), 17 (Krankheitseinsicht), 19 (Depersonalisation), 20 (Paranoide Symptome) und 21 (Zwangssymptome) zum Zeitpunkt t0 einen höheren Wert als die Responder auf.

Die Responder hingegen weisen in den Items 3 (Suizid), 4,5,6 (Schlafstörungen), 7 (Arbeit und sonst. Tätigkeiten), 9 (Erregung), 10,11 (Angst - psychisch und somatisch), 13 (körperl. Symptome-allg.),16 (Gewichtsverlust) und 18b (Tagesschwankung) höhere Werte als die Nonresponder auf.

Insgesamt kann man feststellen, dass bei 11 Items die Responder und bei 10 Items die Nonresponder zum Zeitpunkt t0 einen höheren Mittelwert der Einzelitems aufweisen (Diagramm 9).

Signifikant unterscheiden sich zu Beginn der Behandlung die Responder von den Nonrespondern nach Testung mit dem T-Test für unverbundene Stichproben nur in den Einzelitems ‚Schuldgefühle‘ ( $p=.014$ ) und ‚paranoide Symptome‘ ( $p=.030$ ) voneinander. Zu dem Item ‚paranoide Symptome‘ ist hinzuzufügen, dass insgesamt nur 4 Nonresponder überhaupt einen Punktwert zum Zeitpunkt t0 aufweisen, davon gaben drei Patienten an, sie seien misstrauisch und ein Patient gab Beziehungsideen an. Insgesamt weisen bei den psychotischen Items und Zwangssitems (Items 19, 20, 21) die Nonresponder gegenüber den Respondern zum Zeitpunkt t0 einen höheren Mittelwert auf (Tabelle 11).

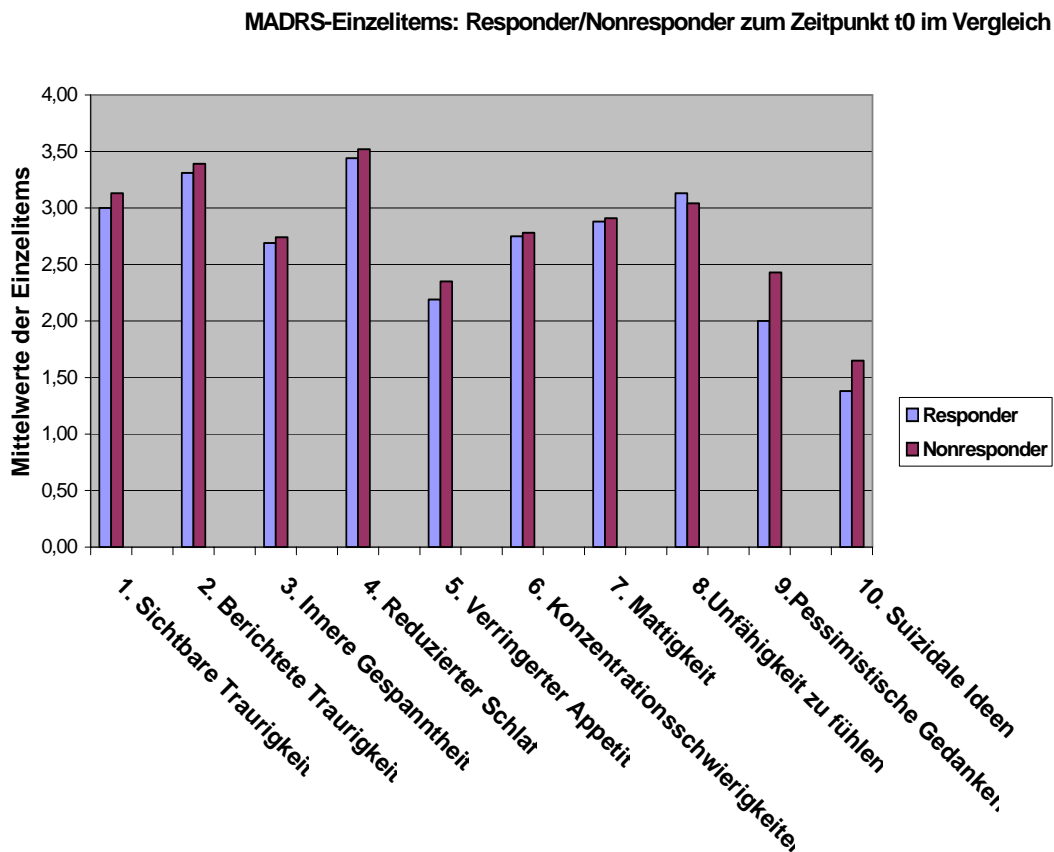
Bei allen Schlafstörungen (Items 4, 5, 6) ist zum Zeitpunkt t0 der Mittelwert der Responder erhöht gegenüber dem der Nonresponder (Diagramm 9).

Nach Bonferroni-Korrektur ( $\alpha' = 0.05/28 = 0.00238$ ) lässt sich in den HRSD-Einzelitems kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt t0 mehr feststellen (Tabelle 11).

### Vergleich der MADRS-Einzelitems zur Baseline

Bei den Mittelwerten der MADRS-Einzelitems ist zum Zeitpunkt t0 kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern zu erkennen.

Insgesamt fällt auf, dass bei allen Einzelitems zum Zeitpunkt t0 die Nonresponder einen höheren Mittelwert als die Responder aufweisen. Die Korrektur nach Bonferoni ergibt ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05/10 = 0.005$ . Damit lässt sich auch anhand der MADRS-Einzelitems zum Zeitpunkt t0 kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern nachweisen (Tabelle 12, Diagramm 10).



**Diagramm 10: MADRS-Einzelitems bei Respondern/Nonrespondern zu t0**

**Tabelle 12: Vergleich der MADRS-Einzelitems von Respondern/Nonrespondern zum Zeitpunkt t0**

	Responder		Nonresponder		Diff. Nr-R	T-Test (df=37)	
	Mw	s1	Mw	s1		T-Wert	p
1. Sichtbare Traurigkeit	3,00	±1,21	3,13	±11,55	0,13	-1.5	.779
2. Berichtete Traurigkeit	3,31	±10,87	3,39	±11,08	0,08	-0.24	.810
3. Innere Gespanntheit	2,69	±10,87	2,74	±10,92	0,05	-0.18	.861
4. Reduzierter Schlaf	3,44	±11,31	3,52	±11,41	0,08	-0.19	.851
5. Verringerter Appetit	2,19	±11,60	2,35	±11,50	0,16	-0.32	.751
6. Konzentrations-schwierigkeiten	2,75	±11,00	2,78	±11,24	0,03	-0.087	.931
7. Mattigkeit	2,88	±11,02	2,91	±11,12	0,04	-0.11	.915
8. Unfähigkeit zu fühlen	3,13	±11,15	3,04	±11,07	-0,08	0.23	.821
9. Pessimistische Gedanken	2,00	±10,73	2,43	±10,90	0,43	-1.60	.117
10. Suizidale Ideen	1,38	±11,20	1,65	±10,98	0,28	-0.79	.435

N= 39; score max.=6, MADRS Einzelitems – Responder/Nonresponder am Tag 0, der rTMS; T-Test für unverbundene Stichproben;

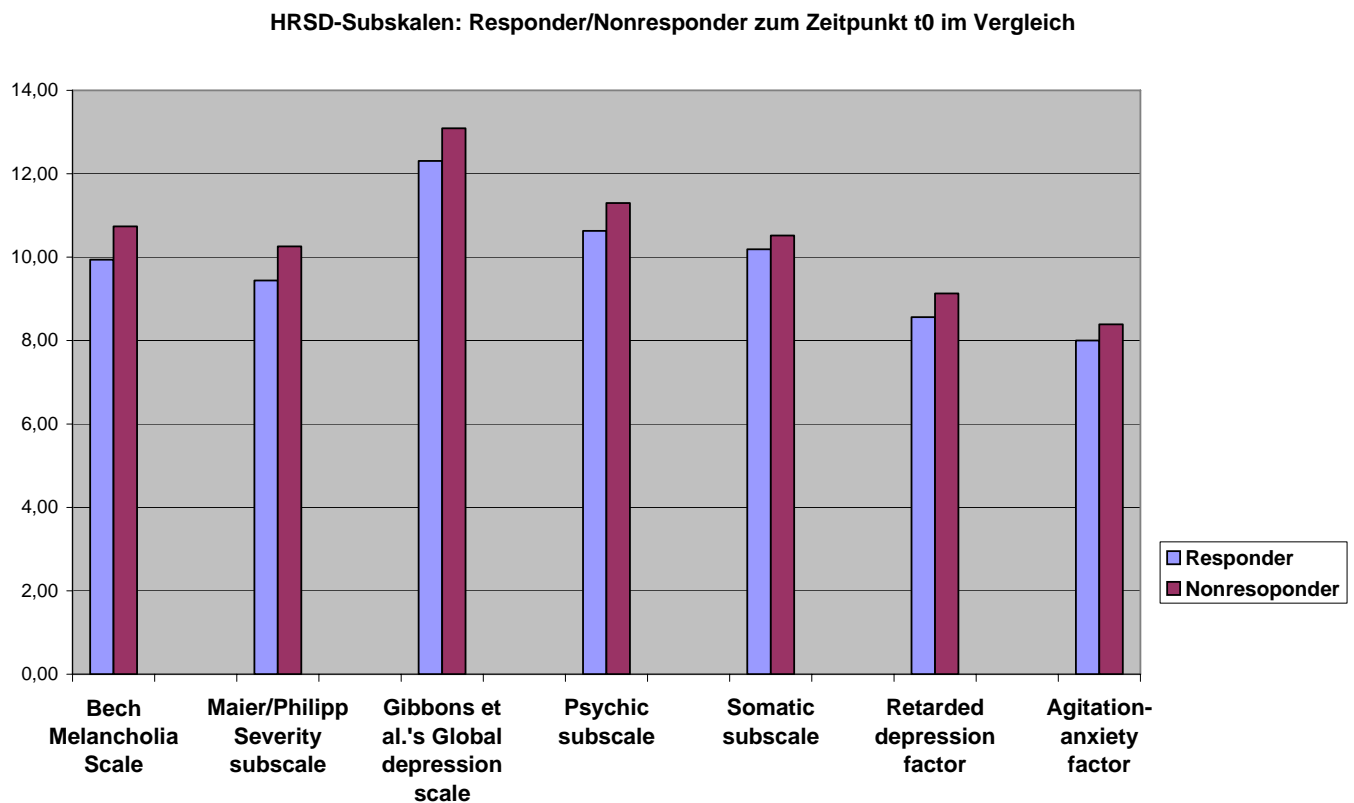
**Vergleich der HRSD-Subskalen zur Baseline**

**Tabelle 13: Vergleich der Summenwerte der Subskalen zum Zeitpunkt t0**

	Responder		Nonresponder		Gesamt		Test	p
	Mw	s1	Mw	s1	Mw	S1		
<b>Bech Melancholia Scale</b>	9.94	3.30	10.74	3.09	10.41	±3.16	Mann-Whitney-U-Test	.509
<b>Maier/Philipp Severity subscale</b>	9.44	3.31	10.26	3.09	9.92	±3.17	Mann-Whitney-U-Test	.421
<b>Gibbons et al.'s Global Depression Severity Scale</b>	12.31	3.07	13.09	2.84	12.79	±2.92	T-Test	.423
<b>Psychic subscale</b>	10.63	3.58	11.30	3.01	10.97	±3.44	Mann-Whitney-U-Test	.720
<b>Somatic subscale</b>	10.19	3.04	10.52	2.74	10.38	±2.83	Mann-Whitney-U-Test	.977
<b>Retarded depression factor</b>	8.56	2.90	9.13	3.11	8.90	±3.00	T-Test	.568
<b>Agitation-anxiety factor</b>	8.00	2.66	8.39	2.23	6.97	±3.36	Mann-Whitney-U-Test	.874
<b>HRSD</b>	22.50	5.93	23,91	5,53	23.33	±5.67	Mann-Whitney-U-Test	.586

N=39;

Anhand der Mittelwerte der HRSD-Subskalen ist zum Zeitpunkt t0 kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern nachweisbar. Allerdings sind auch in allen Subskalen die jeweiligen Summenwerte der Nonresponder bereits zum Zeitpunkt t0 gegenüber denen der Responder geringfügig, erhöht (Tabelle 13, Diagramm 11).



**Diagramm 11: HRSD-Subskalen bei Respondern/Nonrespondern zu t0**

### 3.4 Vergleich Responder/Nonresponder im Verlauf

#### Vergleich von Fremdratingskalen bei Respondern/Nonrespondern im Verlauf

Am Verlauf der Summenscores fällt auf, dass die Responder eine kontinuierliche Abnahme der Mittelwerte verzeichnen, während die Summenscores der Nonresponder nach einer Abnahme der Mittelwerte zwischen Tag 0 und 7 zwischen Tag 7 und 14 wieder zuzunehmen (Diagramm 12, Tabelle 14).

**Tabelle 14: Verlauf der Fremdratingskalen bei Respondern/Nonrespondern**

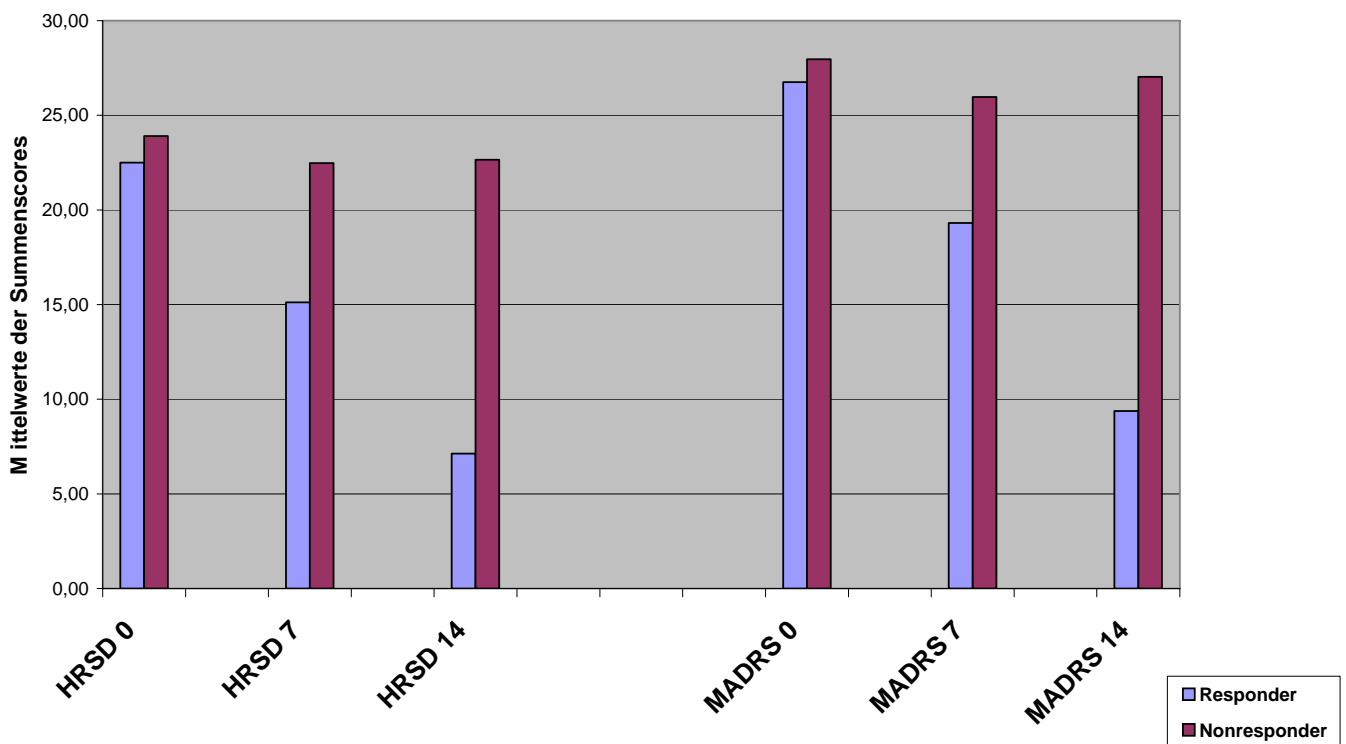
	Responder		Nonresponder		Gesamt		p (Mann-Whitney-U-Test)
	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1	
<b>HRSD 0</b>	22.50	5.93	23.91	5.53	23.33	±5.67	.586
<b>HRSD 7</b>	15.12	7.21	22.48	7.39	19.46	±8.10	.007
<b>HRSD 14</b>	7.13	4.19	22.65	8.43	16.28	±10.39	.000
<b>Diff. t0-14 in %</b>	68.31		4.01		30.22		



	Responder		Nonresponder		Gesamt		p (Mann-Whitney-U-Test)
	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1	
<b>MADRS 0</b>	26.75	7.67	27.96	7.79	27.46	±7.66	.617
<b>MADRS 7</b>	19.31	9.05	25.96	10.05	23.23	±10.09	.044
<b>MADRS 14</b>	9.38	5.40	27.04	10.70	19.79	±12.47	.000
<b>Diff. t0-14 in %</b>	64.93		3.29		27.93		

N=39; HRSD- und MADRS-Mittelwerte der Summenscores von Respondern/ Nonrespondern an den Tagen 0, 7, 14 im Vergleich

Desweiteren ist zu erwähnen, dass anhand der Hamiltonsummenscores und MADRS- Summenscores nach Prüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test bereits am Tag 7 eine signifikante Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern möglich ist (Tabelle 14).



**Diagramm 12: Verlauf der HRSD- und MADRS-Summscores bei Respondern/Nonrespondern**

**Vergleich von Selbstbeurteilungsskalen Bf-S und D-S bei Respondern/Nonrespondern im Verlauf**  
 Mehr als in den Fremdbeurteilungsskalen unterscheiden sich Responder von den Nonrespondern in den Selbstbeurteilungsskalen zum Zeitpunkt t0. Dies ist zum Zeitpunkt t0 in dem Kollektiv von 16 Patienten nicht so deutlich, wie in dem größeren Kollektiv von 25 Patienten, wird anhand des Balkendiagramms und der Summscores jedoch trotzdem deutlich (Tabelle 14,15; Diagramm 13, 14).

**Tabelle 15: Verlauf der Selbstbeurteilungsskalen Bf-S und D-S bei Respondern/Nonrespondern**

	Responder (N=7)		Nonresponder (N=9)		P (Mann-Whitney-U-Test)
	Mw	s1	Mw	s1	
<b>Bf-S 0</b>	32,14	±17,41	40.00	±15.36	.299
<b>Bf-S 7</b>	25,14	±10,56	35.78	±19.01	.174
<b>Bf-S 14</b>	24,29	±12,01	36.89	±14.73	.071
<b>D-S 0</b>	20,29	±6,70	21.67	±10.92	.918
<b>D-S 7</b>	11,43	±6,35	20.11	±12.48	.252
<b>D-S 14</b>	13.43	±7,79	22.67	±11.92	.091

N=16; Mittelwert der Summenscores und Standardabweichung der Befindlichkeits-Skala (Bf-S) und der Depressionsskala (D-S) von Respondern/Nonrespondern an den Tagen 0, 7, 14 der rTMS-Behandlung im Vergleich

Bei den Nonrespondern ist, wie bereits in den Fremdbeurteilungsskalen, ein zuerst abnehmender, ab Tag 7 wieder ansteigender Verlauf der Mittelwerte der Summenscores erkennbar. Während bei den Nonrespondern die Summenwerte zwischen den Tagen 0 und 7 noch um 10.5 % des Ausgangswertes des Bf-S und um 7.20 % des Ausgangswertes des D-S abnehmen, nehmen sie zwischen den Tagen 7 und 14 um 2.77 % im Bf-S und 11.81 % des Wertes an Tag 7 des D-S wieder zu.

Bei den Respondern ist, hier ebenfalls, ein erst abnehmender und dann wieder zunehmender Verlauf der Summenscores erkennbar. So erfolgt zwischen den Tagen 0 und 7 eine Abnahme der Summenscores um 43.67 % und zwischen den Tagen 7 und 14 eine Zunahme um 14.78 % vom Ausgangswert t0 (Tabelle 15). Die Summenscores des Bf-S nehmen zwar stetig, jedoch nicht konstant ab, d.h. mit einer größeren Abnahme zwischen Tag 0 und 7 (21.78 %) und einer geringeren Abnahme zwischen Tag 7 und 14 (2.64 %) in Bezug auf t0 (Diagramm 13). Tendenziell kann man mit einem Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern anhand der Summenscores der Befindlichkeitsskala ( $p=.071$ ) und Depressionsskala ( $p=.091$ ) erst am Tag 14 feststellen. Jedoch ist auffällig, dass sich Responder und Nonresponder zu keinem Zeitpunkt signifikant in ihren Selbstratings voneinander unterscheiden (Tabelle 15).

### Selbstbeurteilungsskalen Bf-S und D-S im zeitl. Verlauf

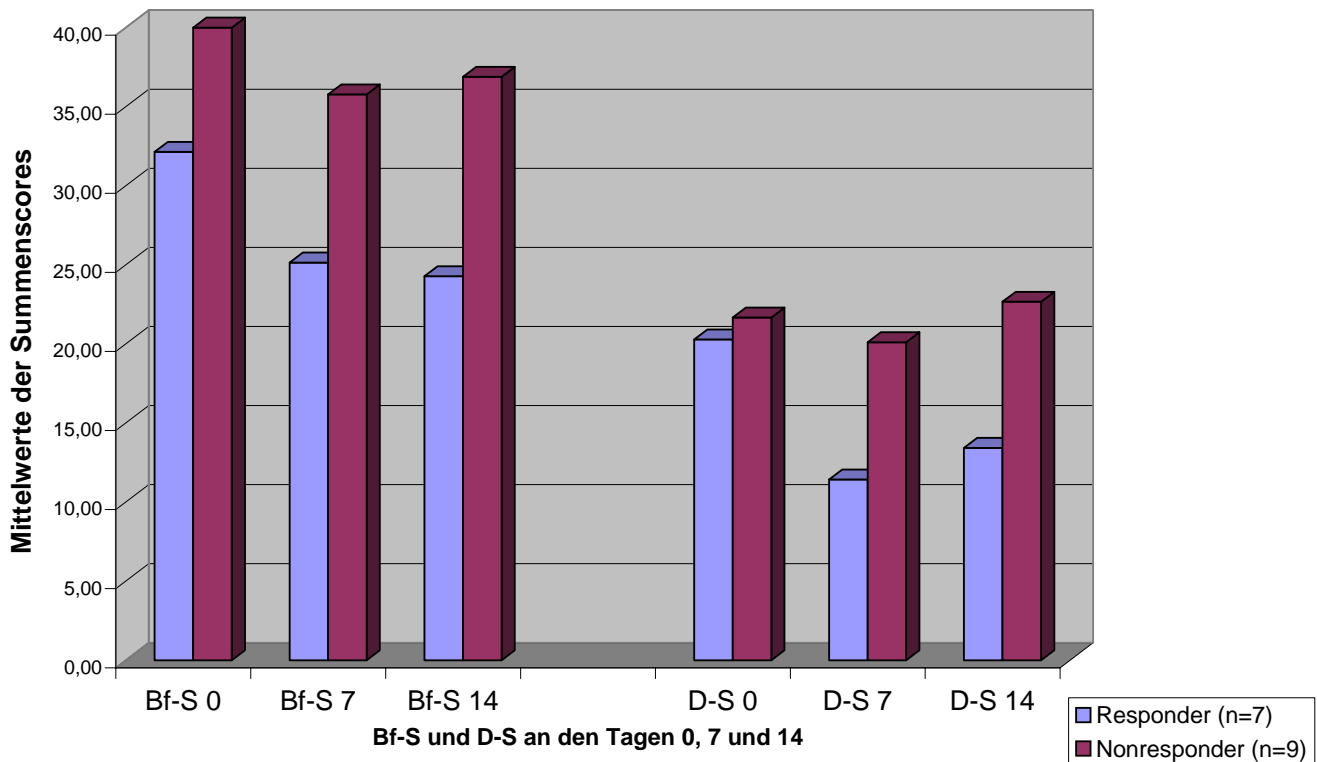


Diagramm 13: Verlauf der Selbstbeurteilungsskalen bei Respondern/Nonrespondern

### Vergleich der Fremd- und Selbstratings bei Respondern/Nonrespondern im Verlauf

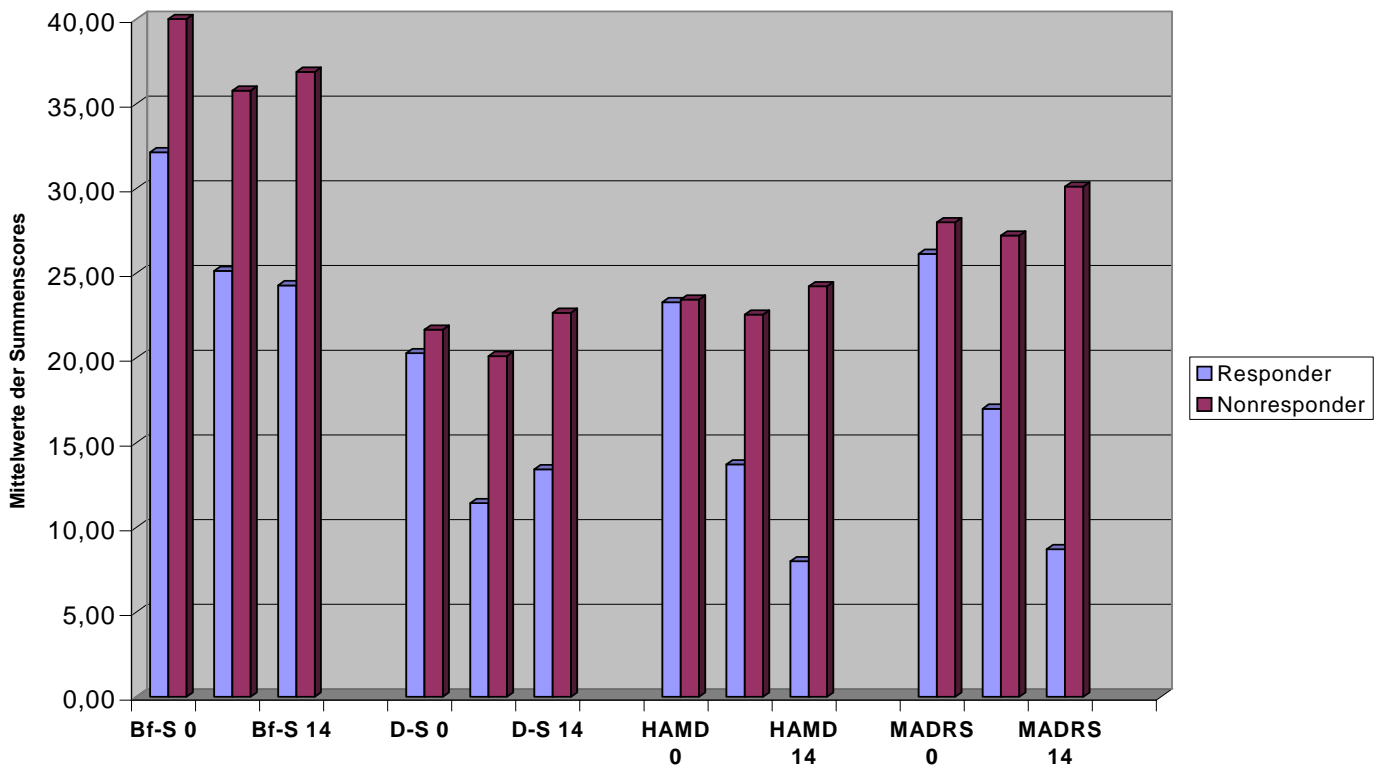
Tabelle 16: Verlauf der Fremd- und Selbstratingskalen bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich

	Responder		Nonresponder		Gesamt	
	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1
<b>Bf-S 0</b>	32,14	±17,41	40,00	±15,36	36,56	±16,23
<b>Bf-S 7</b>	25,14	±10,56	35,78	±19,01	31,13	±16,34
<b>Bf-S 14</b>	24,29	±12,01	36,89	±14,73	31,38	±14,66
<b>D-S 0</b>	20,29	±6,70	21,67	±10,92	21,06	±9,06
<b>D-S 7</b>	11,43	±6,35	20,11	±12,48	16,31	±10,91
<b>D-S 14</b>	13,43	±7,79	22,67	±11,92	18,63	±11,06
<b>HRSD 0</b>	23,29	±7,72	23,44	±6,89	23,38	±7,01
<b>HRSD 7</b>	13,71	±8,58	22,56	±9,93	18,69	±10,12
<b>HRSD 14</b>	8,00	±4,83	24,22	±10,52	17,13	±11,72
<b>MADRS 0</b>	26,14	±8,67	28,00	±8,51	27,19	±8,34
<b>MADRS 7</b>	17,00	±7,02	27,22	±13,80	22,75	±12,20
<b>MADRS 14</b>	8,71	±4,92	30,11	±14,31	20,75	±15,46

N=16 (7 Resp./9 Noresp.);

Anhand des Balkendiagramms, das die Summenwerte der Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen gegenüberstellt sowie der vorangegangenen Tabelle wird nochmals in Übersicht dargestellt, inwieweit

sich Responder von Nonrespondern im Verlauf der Summenscore der Fremd-und Selbstratings unterscheiden (Tabelle 16, Diagramm 14).



**Diagramm 14: Verlauf der Summenscores der Fremd-und Selbstratings bei Respondern/Nonrespondern**  
N=16 (7 Resp./9 Noresp)

Vergleich der Einzelitems der Fremdratingskalen und der HRSD-Subskalen bei Respondern/Nonrespondern im Verlauf

Tabelle 17: Verlauf der HRSD –Einzelitems bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich

	Score max	Tag 0				Tag 7				Tag 14				Allg Messw. (Wilks-Lambda)		Allg.Meßw. Responder (Wilks-Lambda)	
		Responder		Nonresponder		Responder		Nonresponder		Responder		Nonresponder		Innersubjkt:Zeit Zwischensubjkt: No-res/Res F(2/36)	p	Innersubjkt:Zeit F(2/14)	p
		Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1				
1. Depressive Stimmung	4	2,25	±0,77	2,52	±0,79	1,44	±0,96	2,30	±1,18	0,69	±0,70	2,39	±1,03	18.37	.000	22.97	.000
2. Schuldgefühle	4	0,69	±0,87	1,35	±0,71	0,44	±0,51	1,30	±0,70	0,00	±0,00	1,17	±0,83	2.17	.129	5.75	.015
3. Suizid	4	0,81	±0,83	0,78	±0,60	0,25	±0,45	0,65	±0,71	0,00	±0,00	0,74	±0,92	3.44	.043	7.20	.007
4. Einschlafstörung	2	1,50	±0,63	1,17	±0,78	1,19	±0,54	1,13	±0,69	0,69	±0,60	0,96	±0,71	3.58	.038	8.78	.003
5. Durchschlafstörung	2	1,38	±0,72	1,30	±0,70	1,31	±0,60	1,09	±0,67	0,75	±0,58	1,13	±0,69	4.66	.016	8.69	.004
6. Schlafstörung morgens	2	1,44	±0,73	1,22	±0,74	1,19	±0,66	1,04	±0,77	0,44	±0,51	1,04	±0,77	10.40	.000	21.00	.000
7. Arbeit und sonst. Tätigkeiten	4	2,75	±1,06	2,48	±1,08	1,94	±1,12	2,13	±1,10	0,81	±0,75	2,22	±1,09	13.54	.000	50.34	.000
8. Depressive Hemmung	4	0,56	±0,63	0,83	±0,83	0,25	±0,45	0,78	±0,85	0,19	±0,40	0,74	±0,86	1.04	.363	4.20	.037
9. Erregung	4	1,06	±0,77	1,04	±0,82	0,69	±0,70	1,13	±0,76	0,38	±0,50	1,22	±0,74	5.55	.008	4.83	.025
10. Angst – psychisch	4	2,13	±1,02	2,04	±0,93	1,19	±1,17	2,00	±0,90	0,50	±0,52	2,22	±1,09	14.93	.000	19.29	.000
11. Angst – somatisch	4	1,63	±0,81	1,61	±0,72	0,94	±0,57	1,57	±0,84	0,69	±0,60	1,43	±0,73	3.93	.028	6.50	.010
12. Körperl. Sympt. - gastroint.	2	0,69	±0,70	0,91	±0,67	0,31	±0,48	0,78	±0,67	0,13	±0,34	0,70	±0,63	7.46	.242	6.18	.012
13. körperl. Sympt. – allgemeine	2	1,56	±0,63	1,52	±0,51	1,13	±0,50	1,52	±0,59	0,63	±0,50	1,48	±0,73	11.45	.000	20.87	.000
14. Genitalsymptome	2	1,00	±0,89	1,26	±0,81	0,75	±0,86	1,35	±0,83	0,44	±0,63	1,26	±0,81	3.46	.042	4.85	.025
15. Hypochondrie	4	0,94	±0,77	1,26	±0,81	0,69	±0,79	1,39	±0,72	0,31	±0,48	1,35	±0,83	3.74	.033	7.62	.006
16. Gewichtsverlust	2	0,38	±0,78	0,26	±0,62	0,06	±0,24	0,22	±0,52	0,25	±0,56	0,30	±0,63	.90	.416	1.29	.306
17. Krankheitseinsicht	2	0,06	±0,25	0,26	±0,62	0,00	±0,00	0,04	±0,21	0,00	±0,00	0,09	±0,29	.86	.432	1.00	.333
18b) Tageschwankung Stärke	2	1,25	±0,77	1,04	±0,77	0,80	±0,68	1,09	±0,73	0,57	±0,51	1,17	±0,72	11.55	.000	21.00	.000
19. Depersonal./ Derealisation	4	0,13	±0,34	0,22	±0,52	0,19	±0,40	0,30	±0,63	0,00	±0,00	0,39	±0,84	1.58	.219	1.615	.234
20. Paranoide Sympt.	3	0,00	±0,00	0,26	±0,54	0,00	±0,00	0,22	±0,52	0,00	±0,00	0,26	±0,45	.164	.849	-	-
21. Zwangssymptome	2	0,06	±0,25	0,22	±0,42	0,06	±,25	0,26	±0,45	0,00	±0,00	0,26	±0,45	1.04	.363	1.0	.333

N=39; Test auf signifikanten unterschiedlichen Verlauf der Einzelitems zwischen Nonrespondern und Respondern mit Allg. Messwiederholung.

Die Einzelitems des HRSD-Scores wurden nach Testung auf Normalverteilung auf einen signifikant unterschiedlichen Verlauf zwischen Respondern und Nonrespondern mit Hilfe der Allgemeinen Messwiederholung getestet (Tabelle 17). Die Innersubjektfaktoren stellten die drei Messzeitpunkte t0, t7 und t14 dar, als Zwischensubjektfaktoren wurde zwischen Nonrespondern und Respondern unterschieden. Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt  $\alpha' = 0.05/21 = 0.00238$ .

Danach ergab sich bei sechs Items ein signifikant unterschiedlicher Verlauf zwischen Respondern und Nonrespondern..

So wiesen das Item 1 (,depressive Stimmung'), Item 6 (,Schlafstörung morgens'), Item7 (,Arbeit und sonstige Tätigkeiten'), Item10 (,Angst-psychisch'), Item 18 (,Tagungsschwankung-Stärke') einen signifikant unterschiedlichen Verlauf nach Bonferoni-Korrektur auf.

Die Items 3 (,Suizid'), 4 (,Einschlafstörung'), 5 (,Durchschlafstörung'), 9 (,Erregung'), 11 (,Angst-somatisch'), 14 (,Genitalsymptome'), und 15 (,Hypochondrie') weisen eine unterschiedliche Veränderung zwischen Respondern und Nonrespondern von  $p < .05$  auf.

Betrachtet man nur den Einzelscoreverlauf der Responder, so weisen diese in denselben Items eine signifikante Veränderung/Zeit auf, wie in den Items die im zeitlichen Verlauf Responder von Nonrespondern signifikant unterscheiden. Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt auch hier  $\alpha' = 0.05/21 = 0.00238$ .

Überhaupt keinen signifikant unterschiedlichen Verlauf zwischen Respondern und Nonrespondern lässt sich anhand der Schuldgefühle, der depressiven Hemmung, der körperlichen Symptome, des Gewichtsverlustes, der Krankheitseinsicht und der psychotischen und Zwangssymptome erkennen (Tabelle 17).

**Tabelle 18: Verlauf der MADRS-Einzelitems bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich**

	Tag 0				Tag 7				Tag 14				Allg. Meßwiederholung (Wilks-Lambda) (Innersubjkt:Zeit Zwischensubjkt: No- res/Res)		Allg. Messwiederholung Responder (Wilks-Lambda) (Innersubjkt:Zeit)	
	Responder		Nonrespon- der		Responder		Nonrespon- der		Responder		Nonrespon- der		F (2/36)	p	F (2/14)	p
	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1	Mw	s1				
1. Sichtbare Traurigkeit	3,00	±1,21	3,13	±1,55	2,19	±1,33	2,91	±1,56	1,06	±0,57	2,91	±1,65	9.48	.000	22.52	.000
2. Berichtete Traurigkeit	3,31	±0,87	3,39	±1,08	2,44	±1,21	3,13	±1,32	1,19	±0,83	3,30	±1,40	14.53	.000	25.08	.000
3. Innere Ge- spanntheit	2,69	±0,87	2,74	±0,92	2,19	±0,98	2,70	±0,82	1,25	±0,77	2,87	±0,87	10.83	.000	19.93	.000
4. Reduzierter Schlaf	3,44	±1,31	3,52	±1,41	3,06	±0,93	3,09	±1,41	1,69	±0,87	2,96	±1,46	9.34	.001	23.91	.000
5. Verringerter Appetit	2,19	±1,60	2,35	±1,50	1,56	±1,36	2,00	±1,57	0,63	±1,09	2,04	±1,52	5.55	.008	8.57	.004
6. Konzentrations- schwierigkeiten	2,75	±1,00	2,78	±1,24	2,06	±1,18	2,70	±1,43	0,81	±0,91	2,83	±1,50	13.92	.000	24.90	.000
7. Mattigkeit	2,88	±1,02	2,91	±1,12	1,88	±1,20	2,70	±1,26	1,06	±0,77	2,96	±1,19	17.12	.000	25.67	.000
8. Unfähigkeit zu fühlen	3,13	±1,15	3,04	±1,07	2,00	±1,51	2,83	±1,27	0,81	±0,98	3,09	±1,38	19.55	.000	30.48	.000
9. Pessimistische Gedanken	2,00	±0,73	2,43	±0,90	1,44	±0,81	2,35	±1,15	0,81	±0,66	2,43	±1,44	5.70	.007	18.33	.000
10. Suizidale I- deen	1,38	±1,20	1,65	±0,98	0,50	±0,63	1,57	±1,12	0,06	±0,25	1,65	±1,15	5.68	.007	18.33	.002

N= 39; Test auf signifikant unterschiedlichen Verlauf der MADRS-Einzelitems von Respondern/Nonrespondern mit Allgemeiner Messwiederholung; Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $\alpha' = 0.05/10 = 0.005$ .

Bis auf drei Items (Item 5 (,Verringerter Appetit‘), 9 (,Pessimistische Gedanken‘) und 10 (,Suizidale Ideen‘) weisen alle MADRS-Einzelitems einen signifikant unterschiedlichen Verlauf zwischen Respondern und Nonrespondern nach Bonferroni Korrektur auf. Eben genannte Items weisen einen signifikanten Unterschied von  $p < .05$  auf (Tabelle 18). Damit ist anhand der Einzelitems des MADRS der unterschiedliche Verlauf der Einzelitems zwischen Respondern und Nonrespondern deutlicher zu erkennen, als anhand der HRSD-Einzelitemverläufe.

**Tabelle 19: Verlauf der Subskalen bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich**

	Tag 0				Tag 7				Tag 14				Diff. to-t14 (in %)	
	Responder		Nonresponder		Responder		Nonresponder		Responder		Nonresponder			
	Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1	Mw	±s1	Responder	Nonresponder
<b>Bech Melancholia Scale</b>	9.94	3,30	10.74	3.09	6.37	3.77	10.04	4.07	2.81	2.29	10.22	4.36	71.73	4.84
<b>Maier/Philipp Severity Subscale</b>	9.44	3.31	10.26	3.09	5.94	3.92	9.65	3.95	2.56	2.03	9.96	4.25	72.88	2.92
<b>Gibbons et al.'s Global Depression Severity Scale</b>	12.31	3.07	13.09	2.84	7.63	4.43	12.43	4.28	3.50	2.31	12.65	4.73	71.57	2.67
<b>Psychic Subscale</b>	10.63	3.58	11.22	3.40	6.25	4.07	10.52	4.39	2.81	1.87	11.00	4.87	73.56	1.96
<b>Somatic Subscale</b>	10.19	3.04	10.52	2.74	7.50	2.99	9.91	2.86	4.06	2.32	9.43	2.98	60.16	10.36
<b>Retarded Depression Factor</b>	8.56	2.90	9.13	3.11	5.50	2.92	8.30	3.64	2.37	1.75	8.22	4.10	72.31	9.97
<b>Agitation-Anxiety Factor</b>	8.00	2.66	8.39	2.23	4.94	2.82	8.39	3.00	2.63	1.59	8.30	2.82	67.12	1.07
<b>HRSD</b>	22.50	5.93	23.91	5.53	15.12	7.21	22.48	7.39	7.13	4.19	22.65	8.43	68.31	5.27

N=39; HRSD-Subskalen und HRSD-Summscores von Respondern/Nonrespondern im zeitlichen Verlauf.

Auch die Verläufe der Subskalen unterscheiden Responder von den Nonrespondern im gleichen prozentualen Ausmaß, teilweise sogar deutlicher, als die HRSD – Summscores. Geht man davon aus, dass bei Respondern eine möglichst große Veränderung der Summscores und bei Nonrespondern eine möglichst kleine prozentuale Summenveränderung stattfindet, so beschreiben die ‚Psychic Subscale‘ und ‚Maier/Philipp Subscale‘ am spezifischsten die Veränderung bei den Respondern und der ‚Agitation-Anxiety Factor‘ sowie die ‚Psychic subscale‘ bei den Nonrespondern. Die Differenz der prozentualen Veränderungen zwischen Nonrespondern und Respondern ist mit 71.6% in der ‚Psychic Subscale‘ am größten und mit 49.8% in der ‚Somatic Subscale‘ am geringsten. Die Differenzen der restlichen Skalen liegen zwischen 62% und 70%. Bezüglich der Responder unterscheiden sich die prozentualen Veränderungen der Subskalen weniger deutlich untereinander, als bezüglich der Non-



responder, bei denen die Veränderungen zwischen ca. 1% und 10% liegen und damit um das 10-fache divergieren (Tabelle 19).

### 3.5 Schmerz und Gesamteindruck – Verlauf unter rTMS

**Tabelle 20: Schmerz im Verlauf der rTMS-Behandlung**

Schmerz (während rTMS)	Mw	s1
<b>Tag 0</b>	3.23	±2.89
<b>Tag 7</b>	1.62	±2.51
<b>Tag 14</b>	1.44	±2.39
Schmerzen (nach rTMS)		
<b>Tag 0</b>	0.87	±1.41
<b>Tag 7</b>	0.90	±1.82
<b>Tag 14</b>	0.73	±1.33

N=28;

**Tabelle 21: Gesamteindruck im Verlauf der rTMS-Behandlung**

Gesamteindruck	n angenehm	n neutral	n unangenehm
<b>Tag 0</b>	1	12	15
<b>Tag 7</b>	3	16	9
<b>Tag 14</b>	4	18	6

N=28;

Insgesamt nimmt die Schmerzempfindung der rTMS im Laufe der Behandlung ab (Tabelle 20). Vor allem der Eindruck des Schmerzes ‚während rTMS‘ auf die Behandlung nimmt zwischen den Tagen 0 und 14 nach Testung mit Allgemeiner linearer Messwiederholung signifikant ( $F(2/26) = 5.54$ ;  $p = .010$ ) um 55 % ab, wobei zwischen den Tagen 0 und 7 die größte Abnahme erfolgt (50 %). Der noch empfundene Schmerz ‚nach rTMS‘, zum Zeitpunkt der Abfrage, d.h. direkt im Anschluss an die rTMS-Sitzung nimmt insgesamt zwar um 16, 10 % jedoch nicht signifikant ( $F(2/26) = 0.462$ ;  $p = .635$ ) ab. Bezüglich des Gesamteindruckes, den die rTMS auf den Patienten macht, ist im Verlauf der Behandlung eine Verschiebung von ‚unangenehm‘ zu ‚neutral‘ oder ‚angenehm‘ festzustellen.

Während am Tag 0 der Großteil der Patienten die Therapie als ‚unangenehm‘ empfindet, empfindet am Tag 7 bereits der Großteil der Patienten die rTMS als neutral (Tabelle 21).

**Tabelle 22: Verlauf der Schmerzen bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich**

Schmerz (während rTMS)	Responder (n=11)		Nonresponder (n=17)		T-Test		
	Mw	s1	Mw	s1	df	T-Wert	p
<b>Tag 0</b>	2.32	±2.67	4.04	±2.81	26	-1.93	.064
<b>Tag 7</b>	0.67	±1.29	2.24	±2.93	23.58	-1.93	.066
<b>Tag 14</b>	0.55	±1.11	2.01	±2.82	22.52	-1.91	.068

Schmerzen (nach rTMS)	Responder (n=11)		Nonresponder (n=17)		T-Test		
	Mw	s1	Mw	s1	df	T-Wert	p
Tag 0	0.89	±1.49	0.85	±1.41	26	0.068	.946
Tag 7	0.50	±0.99	1.14	±2.18	26	-0.89	.382
Tag 14	0.45	±0.89	0.91	±1.55	26	-0.89	.380

N= 28;

Schmerz - Responder/Nonresponder im Vergleich

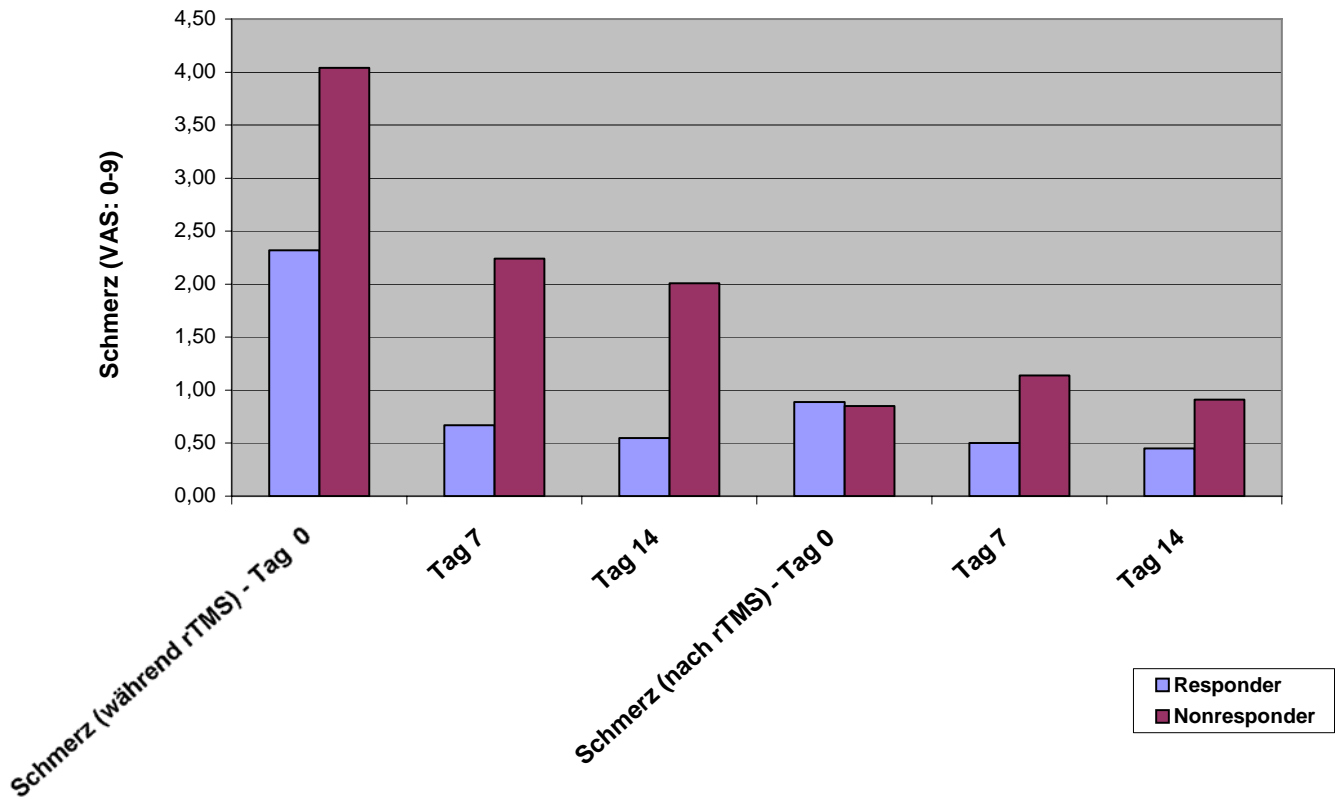


Diagramm 15: Verlauf der Schmerzen bei Respondern/Nonrespondern

Der Schmerzeindruck, den die Patienten während der rTMS empfunden haben, unterscheidet nach dem T-Test für unabhängige Stichproben tendenziell die Responder von den Nonrespondern an den Tagen 0 ( $p=.064$ ), 7 ( $p=.066$ ) und 14 ( $p=0.68$ ). Dabei erreichen die Nonresponder höhere Schmerzwerte auf der VAS-Skala als Responder, d.h. sie bewerten die Behandlung der rTMS als schmerzhafter (Tabelle 22). Bezüglich der Schmerzen, die der Patient noch zum Zeitpunkt der Abfrage, wenige Minuten nach der Behandlung mit rTMS empfindet, gibt es zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern (Tabelle 22).

Weiterhin nach Testung mit Allgemeiner Messwiederholung zu den drei Messzeitpunkten t0, t7 und t14 als Innersubjektfaktoren und der Unterscheidung Nonresponder/Responder als Zwischensubjektfaktor hat sich kein signifikanter Unterschied ( $p<.05$ ) im zeitlichen Verlauf der Schmerzwahrneh-

mung weder der Schmerzen ‚während rTMS‘ (  $F(2/25)= 0.16$ ;  $p= 0.85$ ) noch zum Zeitpunkt ‚nach rTMS‘ ( $F(2/25)= 1.79$ ;  $p= 0.187$ ) zwischen Respondern und Nonrespondern gezeigt.

**Tabelle 23: Verlauf des Gesamteindrucks bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich**

	Tag 0		Tag 7		Tag 14	
Gesamteindruck	Responder	Nonresponder	Responder	Nonresponder	Responder	Nonresponder
Angenehm	1	0	2	1	3	1
Neutral	5	7	6	10	6	12
Unangenehm	5	10	3	6	2	4

N=28;

Bei der Gesamtwahrnehmung unterschieden sich ebenfalls die Responder von den Nonrespondern. Die Responder empfanden die rTMS insgesamt als angenehmer. Im Verlauf der Behandlung bewerteten beide Gruppen die Behandlung mit rTMS als zunehmend angenehmer. Auch hier ist eine Angleichung der beiden Gruppen im Verlauf der Therapie erkennbar, so dass zum Tag 0 erst 7 Nonresponder die Therapie als neutral empfanden, während es zum Tag 14 bereits 12 Patienten waren und ein Patient die Therapie sogar als angenehm empfand. Bei den Respondern empfand mit 6 Patienten der Großteil die Therapie zum Zeitpunkt t0 als neutral oder angenehm. Diese Zahl stieg bis zum Tag 14 um drei weitere Patienten an (Tabelle 23).

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodendiskussion

#### Stimulationsparameter

Wie in der Einleitung bereits erörtert, ist ein antidepressiver Effekt unter rTMS noch nicht endgültig bewiesen, auch wenn die bisherigen Studien in diese Richtung weisen. Man geht von unterschiedlichen Wirkungen der rTMS entsprechend Lokalisation, Intensität und Frequenz der Behandlung aus. Mit den in vorliegender Studie verwandten Stimulationsparametern, d.h. einer zweiwöchigen fast rTMS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, 1500 Stimuli/d und einer Stimulationsintensität von 100% MT sind Parameter gewählt worden, unter denen immerhin schon ein antidepressiver Effekt nachgewiesen werden konnte. (Padberg et al. 2002) Ebenfalls eine aktuelle Metaanalyse zeigte einen signifikanten antidepressiven Effekt einer links präfrontalen hochfrequenten rTMS über zwei Wochen gegenüber Sham-Stimulation (Martin et al. 2002).

In der vorliegenden Studie geht es jedoch nicht um die Frage, ob und unter welchen Stimulationsparametern die rTMS eine antidepressive Wirkung besitzt. Vielmehr geht es um eine explorative Analyse der spezifischen Wirkung der rTMS auf klinische Einzelsymptome oder Symptommuster unter den gegebenen Stimulationsbedingungen, sowie um das Herausfinden potentieller klinischer Prädiktoren, ausgenommen der Stimulationsparameter, die eine Response auf rTMS bereits im Vor-

feld der Behandlung ankündigen könnten. Eine umfassende Diskussion der Stimulationsparameter ist damit in dieser offenen Studie nicht sinnvoll. Die Ergebnisse der Studie unter hier verwendeten Stimulationsbedingungen können natürlich nicht ohne weiteres auf andere Stimulationsbedingungen übertragen werden.

### **Studiendesign**

Statistisch und epidemiologisch gesehen handelt es sich mit 39 Probanden um eine eher geringe Zahl von Probanden, die dementsprechend nur beschränkt für eine Grundgesamtheit stehen kann. Die Ergebnisse sollen für größere offene und kontrollierte Studien in diesem Bereich hypothesengenerierend sein.

Die stationären Patienten, die die Kriterien für die Studie erfüllten, konnten freiwillig über eine Teilnahme an der Studie entscheiden und stellen damit ein ausgewähltes Kollektiv dar. Ob und inwieweit sich an rTMS-Studien beteiligende Patienten von denen unterscheiden, die die Teilnahme verweigern, und wie sich das auf das Testergebnis auswirken könnte, ist in noch keiner rTMS-Studie untersucht worden.

Das Fehlen einer Kontrollgruppe im Rahmen einer Studie erlaubt natürlich keine Aussage über die spezifische rTMS-Wirkung in Abgrenzung zu einem Placeboeffekt. Angesichts des nicht medizierten Patientenkollektivs wäre eine reine Placebogruppe bei mittel- bis schwer depressiven Patienten ethisch jedoch nicht unproblematisch. Abgesehen davon ist eine wirklich inaktive und gleichwertige Placebo-rTMS weiterhin noch nicht etabliert (Lisanby et al. 2001). Auch eine Kontrollgruppe mit einem medizierten Patientenkollektiv vermag aufgrund der Unterschiedlichkeit der Wirkweise von Antidepressiva auf die einzelnen Patienten und ihre Symptome keine wirklich homogene deutfähige Bezugsgruppe zu stellen. Eine Antidepressivatherapie würde ferner die neuronale Erregbarkeit verändern und somit auch die Stimulationsparameter, d.h. die motorische Schwelle, so dass eine Vergleichbarkeit der Wirkweise der rTMS auf die Patienten schwierig würde (Ziemann et al. 1997; Schwenkreis et al. 2000; Manganotti et al. 2001). Eine Zuordnung der Wirkung zur rTMS oder den Medikamenten wäre damit nicht mehr möglich. Vor dem Hintergrund dieser Gegebenheiten, dem Faktum dass mit 39 Patienten das vorliegende Kollektiv immerhin die größte offene Studie zur rTMS-Behandlung bei nichtmedizierten Patienten darstellt und der Tatsache dass die Gegenüberstellung von Respondern und Nonrespondern und nicht die von Sham- und Verum-rTMS im Mittelpunkt der Betrachtungen steht, ist die Anwendung gerade dieses Studiendesigns als ein weiterer wichtiger Schritt zu sehen, deskriptive, empirische und damit klinisch relevante Informationen über die antidepressive Wirkweise der rTMS-Therapie zu gewinnen.

Zur Dauerhaftigkeit der beschriebenen Effekte kann aufgrund des kurzen zeitlichen Rahmens der Studie keine Aussage gemacht werden. Patienten, die nach der Behandlung nicht voll remittiert waren, oder bereits vorherige depressive Episoden aufwiesen, wurden dementsprechend medikamentös weiterbehandelt, um einem Rückfall vorzubeugen (Kupfer et al. 1992; Schüle et al. 2003).

### **Operationalisierung der Konstrukte - Fragebögen**

Mit dem HRSD und der MADRS sind zwei international etablierte Fremdbeurteilungsskalen zur Depression gewählt worden (Hedlund und Vieweg 1979; Maier et al. 1988). Die Interrater- Reliabilität, Sensitivität und Validität von HRSD und MADRS erwiesen sich in Studien als ähnlich hoch (Maier et al. 1988; Schmidtke et al. 1988). Die HRSD ist zwar internationaler Goldstandard in der Verlaufskontrolle antidepressiver Therapie, jedoch oft wegen des mehrdimensionalen Ansatzes und der damit verbundenen geringen Aussagekraft als Gradmesser für die Schwere der Depression kritisiert worden (Gibbons et al. 1993; Rosenberg 2000). Die 21-item Version des HRSD erwies sich gegenüber der 17-item Version als nicht überlegen bezüglich der Messung der Schwere der Depression (Maier und Philipp 1985), ist aber die am weitesten verbreitete Version in psychopharmakologischen Studien (Faravelli et al. 1986). Damit die eindimensionale Erfassung der Schwere der Depression sowie spezifische Veränderungen der Kernitems unter Antidepressivatherapie genauer beschrieben werden können, ist in der vorliegenden Studie die Analyse der Einzelitems und einzelner Subskalen der Hamiltonskala zur Ergänzung hinzugezogen worden (Bech et al. 1984; Faries et al. 2000). Metaanalysen ergaben ferner eine Überlegenheit der Bech Melancholia Scale, der Gibbons Global Depression Severity Scale und der Philipp Severity Subscale hinsichtlich ihrer Sensitivität eine Veränderung der depressiven Symptomatik unter Therapie zu detektieren (Demyttenaere und De Fruyt 2003).

Zur Erfassung von Angstsymptomen ist keine eigene Skala, wie die ‚Hamilton Anxiety Rating Scale‘ eingesetzt worden, sondern auf die Hamilton Subskalen zurückgegriffen worden. Dies ist jedoch ebenfalls ein übliches Verfahren. Die Einzelitems 10 (‚Angst-psychisch‘) und 11 (‚Angst-somatisch‘) sowie der ‚Agitation-Anxiety-Factor‘ beziehen sich auf die im Rahmen einer Depression aufgetretene Angstsymptomatik und sind damit gerade für diese Patientengruppe geeignet (Angst et al. 1993).

Die Selbstratingsskalen (Bf-S, D-S) haben sicherlich einige methodische Schwächen. So findet man in Selbstratings besonders deutlich gewisse Antworttendenzen, (z.B. entsprechend der Tendenz zur Mitte, sozialer Erwünschtheit), eine Vulnerabilität gegenüber Verfälschungen und eine Abhängigkeit vom Bildungsgrad der Patienten. Die Tatsache, dass depressive Patienten aufgrund ihres Krankheitsbildes zum Teil nicht in der psychischen Verfassung sind, die Skalen konzentriert und motiviert auszufüllen, ist ein weiterer Einflussfaktor. Trotz der geringen Reliabilität werden die Selbstratingsskalen

als sinnvolle Ergänzung, um einen subjektiven Eindruck des Patienten zu gewinnen, in der Verlaufskontrolle der Therapie eingesetzt (Hamilton 1960; Enns et al. 2000).

Die VAS (,Visuelle Analog-Skala'), die zur Erfassung der Schmerzsymptomatik eingesetzt wurde, ist ein für die Schmerzwahrnehmung beliebtes und häufig gebrauchtes Instrument, da sie einfach und schnell zu konstruieren, einfach auszuwerten und anzuwenden ist. Während die Retest-Reliabilität mit der anderer Skalen vergleichbar ist (Fahndrich und Linden 1982), wird die Reliabilität und Validität der Skala zur Beschreibung von tatsächlich empfundenen Schmerz kontrovers diskutiert (Le Resche et al. 1988; McCormack et al. 1988). VAS sind aufgrund ihrer Konzeption weniger vor bewusster Täuschung sowie einer unbewussten Veränderung des semantischen Gehalts der Skala geschützt als Fragebögen. Die Aussagen einer VAS zur Schmerzempfindung sind demnach subjektive Aussagen, in denen die tatsächlich objektivierbaren Schmerzen von der Einstellung des Patienten zu Schmerzen nicht scharf zu trennen sind.

### **Auswertung**

Die drei Patienten, die die Studie abgebrochen haben, könnten eigentlich in der Statistik berücksichtigt werden, was einer ,intend to treat Analyse' entspräche. Eine Weiterschreibung der Werte über die anderen Messzeitpunkte erscheint statistisch allerdings auch nicht als wahrheitsgemäß. Dementsprechend werden die Abbrecher, wie in anderen Studien auch, als ,Drop-outs' behandelt und nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Eine weitere Schwierigkeit in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse scheinen die unterschiedlich großen Gruppen zu sein. Da zwar alle Patienten die HRSD- und MADRS-Skalen ausgewertet haben, weniger jedoch die Selbstbewertungsskalen, vor allem zum letzten Messzeitpunkt, liegt der Verdacht nahe, dass darüber eine gewisse Selektion der Probanden stattgefunden haben könnte. Die Annahme, dass etwa Nonresponder, aufgrund ihrer schlechten Verfassung, weniger die Selbstbeurteilungsbögen ausfüllen als Responder, bestätigt sich jedoch nicht. Während im Gesamtkollektiv 43% Responder sind, so sind es im Kollektiv von N=25 36% und im Kollektiv der 16 Patienten, die Fremd- und Selbstratings bis zum Tag 14 ausgefüllt haben 44% Responder. Ebenfalls bezüglich des Kollektivs mit vollständiger Schmerzanamnese lässt sich bei einem Responderanteil von 39% keine grundsätzlich andere Zusammensetzung vermuten.

Ferner muss bei der Auswertung der Einzelscores der HRSD, bzw. der Subskalen berücksichtigt werden, dass einzelne Items maximal 2 Punkte, andere wiederum 4 Punkte umfassen. Eine gleiche absolute oder auch prozentuale Veränderung der einzelnen Items, kann damit sehr unterschiedliche Veränderungen des Ausprägungsgrades beschreiben.

Die Mitberücksichtigung von Punkt 18b ‚Tagesschwankungen‘ im Summencore ist kritisch zu sehen, da sich in diesem Item der Typus der Depression widerspiegelt, die Höhe der Punktzahl allerdings keine Aussagekraft bzgl. der Schwere der Depression hat. Dieser Punkt wird, wie üblich, trotzdem in den Gesamtscore miteinbezogen.

Insgesamt muss bei der Interpretation der Summenscores beachtet werden, dass die Patienten mit hohen Ausgangswerten bei Reduktion um die gleiche Punktzahl geringere prozentuale Veränderungen aufweisen, als jene mit niedrigeren Ausgangswerten. Das heisst, dass dem tatsächlichen Ausmaß des Effektes durch reine Betrachtung der prozentualen Veränderungen nicht entsprechend Rechnung getragen werden kann.

Bezüglich der Problematik des multiplen Testens und dem damit kumulierten alpha-Fehler-Risiko in dieser Arbeit, sind soweit sinnvoll, Bonferroni-Korrekturen durchgeführt worden. Ein konservativerer Ansatz, der eine Bonferroni-Korrektur über alle durchgeführten Vergleiche beinhalten würde, würde keine Aussage bei dieser Stichprobengröße mehr ermöglichen und eine Hypothesengenerierung nicht mehr zulassen. Zudem wird bei der  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni davon ausgegangen, dass sämtliche Subtests voneinander unabhängig sind und nicht korrelieren, was bei den hier überprüften Variablen sicher nicht der Fall ist. Da es sich in der Arbeit um eine explorative Analyse mit dem Ziel der Hypothesengenerierung für weiterführende Studien handelt, bezieht sich die Diskussion größtenteils auf Signifikanzen vor Bonferroni-Korrektur. In diesem Sinne stellen Allison et al. nach Saville (1990; zit.nach (Allison 1993)) fest:

*"changing the probabilities associated with a particular hypothesis test because the researcher is testing other hypotheses seems not only irrelevant, but also punishes researchers for ambitious multi-factorial studies" (S.160).*

## 4.2 Ergebnisdiskussion

Grundsätzlich ist zur Auswertung der verschiedenen Rating-Skalen zu sagen, dass jede Skala ein in sich geschlossenes System darstellt, dem unterschiedliche Konzepte zugrundeliegen. Ein Vergleich der Skalen untereinander ist deshalb nur bedingt möglich und dient hauptsächlich der Hypothesengenerierung. Die folgende Diskussion orientiert sich am Aufbau des Ergebnisteils.

### *Zu 3.2.1. Verlauf der Summenscores der Fremd-und Selbstratings unter rTMS*

Insgesamt konnte man in der vorliegenden Studie eine prozentuale Verringerung des HRSD-Scores von 30.22 % beobachten. Die Zahl der Responder lag bei 16 (41%). Ein Teil des Gesamteffektes kann wahrscheinlich aus einem Plazeboeffekt erklärt werden. Schließlich geht man von einem Plazebo-Wirkanteil von 25 - 75% in der Antidepressivatherapie aus (Hougaard et al. 2000; Andrews

2001). Bezüglich der 26% Patienten in Remission nach rTMS muss man auch an Spontanremissionen denken. Dementsprechend hat ein Proband, der nach achtwöchiger depressiver Episode an einer Studie teilnimmt, eine Wahrscheinlichkeit von 50% in den darauffolgenden acht Wochen spontan zu remittieren (Kendler et al. 1997; Andrews 2001). Ohne Kontrollgruppe ist hier der tatsächliche Wirkanteil der rTMS vom Plazebo-Wirkanteil sowie von Spontanremissionen nicht sicher abzugrenzen.

Zur Abschätzung des antidepressiven Effekts der rTMS bleibt der vorsichtige Vergleich mit kontrollierten und anderen offenen Studien. Eine Übersicht über relevante rTMS-Studien findet sich in 1.2.4. In der vorliegenden Studie erzielte die rTMS relativ gute Ergebnisse im Vergleich zu den kontrollierten Studien von Nahas et al. (1998) (Reduktion der HRSD-Scores um 28% bzw 24%), George et al. (2000) (32% Reduktion), Padberg et al. (2002) (15% bzw. 30% Reduktion) und Höppner et al. (2003) (Reduktion der HRSD-Scores um 35%). Da die Patientengruppen dieser Studien meistens zusätzlich Antidepressiva erhielten, konnten vorwiegend nur Aussagen zur rTMS als Add-on-Behandlung gemacht werden.

Bisher liegen erst vier Studien zu nicht medizierten Patienten vor. Dabei handelt es sich um die bereits erwähnte kontrollierte Studie von George et al. (2000) mit vergleichbaren Stimulationsparametern, sowie um eine offene Studie von Triggs et al. (1999) und zwei kontrollierte Studien von Berman et al. (2000) und Manes et al. (2001), in denen allerdings mit nur 80% des MT über zwei Wochen stimuliert wurde, und die Gesamtstimulanzahl teilweise nur 4000 (Manes et al. 2001), bzw. 8000 (Berman et al. 2000) betrug. Die HRSD-Scores in der Studie von Triggs und Mitarbeitern (1999) erreichten eine Reduktion von 41% und bei Berman et al. (Berman et al. 2000) 38% in der aktiven Gruppe gegenüber 0% in der Sham-Gruppe, während bei Manes et al. (2001) kein signifikanter Unterschied zwischen der aktiven und der Sham-Gruppe nachgewiesen wurde (Reduktion der HRSD-Scores der aktiven Gruppe um 40%, der sham Gruppe um 29%). Burt et al. (2002) beschrieben in einer Metanalyse von rTMS Studien mit unterschiedlichen Stimulationsparametern bei depressiven Patienten eine durchschnittliche Reduktion von 37% der HRSD-Scores nach zweiwöchiger rTMS, was über dem Ergebnis der hier beschriebenen Studie liegt. Die Ergebnisse der HRSD-Scores in der hier vorliegenden Studie sind somit nach Vergleich mit den vorausgegangenen oben genannten offenen und kontrollierten Studien in der gleichen Größenordnung ausgefallen.

Die Verringerung der MADRS-Summenscores erreicht 28% und bewegt sich in dem Größenrahmen der HRSD-Scores. Angesichts der in Studien beschriebenen hohen Korrelation zwischen HRSD-Scores und MADRS-Summenscores bestätigt dieses Ergebnis den Verlauf der HRSD-Scores unter rTMS (Montgomery und Åsberg 1979; Maier et al. 1988).



In den Summenscores der Selbstratingskalen fällt die Veränderung unter rTMS wesentlich geringer aus. So verringert sich der Summenscore der Bf-S nicht signifikant um 14,17 % vom Ausgangswert, wobei nach einer Abnahme in der ersten Woche der Summenscore in der zweiten Woche wieder ansteigt. Die Summenscores der D-S zeigen mit 11,14 % insgesamt zwar eine signifikante Abnahme, nahmen allerdings ebenfalls in der zweiten Woche wieder geringfügig zu. In neueren rTMS Studien wurde häufiger das Beck Depression Inventory (BDI) als Selbstratingskala miteinbezogen. In den meisten dieser Studien spiegelte der Verlauf des BDI die Ergebnisse der Fremdratingskalen wider (Fitzgerald et al. 2003; Hausmann et al. 2004), wobei jedoch auch hier die Selbstratingskalen eher hinterherhinkten, bzw. nach zwei Wochen negativer ausfielen, als die Fremdratings, was die Ergebnisse vorliegender Studie ebenfalls bestätigen (Garcia-Toro et al. 2001; Höppner et al. 2003). Martin et al. (2002) konnten in ihrer Metaanalyse keine signifikante Überlegenheit einer zweiwöchigen hochfrequenten rTMS über dem linken DLPFC anhand des BDI feststellen, während sich in den HRSD-Scores ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo zeigte (Martin et al. 2002). In der Literatur wird die Diskordanz zwischen Fremd- und Selbstratings vielfach diskutiert (Möller 1991). Häufig wird ein verzögerter Verlauf in den Selbstratingskalen gegenüber den Fremdratingskalen beschrieben (Scott et al. 1992). Ferner tendieren depressive Patienten dazu, ihre Situation negativer zu bewerten als die observierenden Psychiater (Tondo et al. 1988; Möller 2000). Die rasche Abnahme der Summenscores in der ersten Woche und das erneute Ansteigen in der zweiten Woche lassen sich am ehesten im Sinne eines Placeboeffektes erklären, der früh nach Therapiebeginn eintritt und wieder nachlässt. Immerhin finden sich bei Depressionen die größten Placeboeffekte unter allen psychiatrischen Erkrankungen (Andrews 2001). Dieser Placeboeffekt spiegelt sich sicherlich stärker im Verlauf der Selbstratingskalen als in den Fremdratingskalen wider. Inwieweit sich die Ergebnisse von Fremd- und Selbstratingskalen im Verlauf der klinischen Besserung unter rTMS angleichen, müsste man über einen längeren Beobachtungszeitraum weiter verfolgen.

### *Zu 3.2.2. Verlauf d. Einzelitems und Subskalen der HRSD und MADRS unter rTMS*

Die HRSD wird aufgrund seines multidimensionalen Ansatzes als Verlaufparameter für die Schwere der Depression durchaus kontrovers diskutiert (Rosenberg 2000). Vielfach wird die Verwendung von Subskalen oder die Analyse von Einzelitems für die Verlaufsbeurteilung und eine unidimensionale Betrachtung des Ausmaßes einer Depression und Erfassung der Kernsymptomatik empfohlen (Bech et al. 1984; Faries et al. 2000; Rosenberg 2000; Demyttenaere und De Fruyt 2003).

Dementsprechend wurden in dieser Studie auch die Verläufe der Einzelitems und Subskalen analysiert.

Vier von 21 Items wiesen noch nach Bonferroni-Korrektur eine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf auf. So konnte in den HRSD-Items ‚Einschlafstörung‘ und ‚Schlafstörung morgens‘ sowie in dem Item ‚Reduzierter Schlaf‘ der MADRS eine signifikante Verbesserung auch nach Bonferroni Korrektur unter rTMS festgestellt werden. Die Veränderung des Items 18 (‚Durchschlafstörung‘;  $p = .008$ ) war nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant.

Im Allgemeinen werden bei mehr als 80% der depressiven Patienten Schlafprobleme festgestellt, wobei vor allem Früherwachen in der zweiten Nachthälfte und Durchschlafstörungen häufig sind (Moffaert 1994; Thase 1999). Dies stimmt in etwa mit der hier vorgefundenen Häufigkeit von Schlafstörungen zur Baseline überein. Ferner hat man beobachtet, dass sich eher die Non-REM Schlafphasen, im Rahmen affektiver Störungen vermindern, das heisst die REM-Schlafphasen nehmen anteilig zu. Die meisten Antidepressiva vermindern anteilig den REM-Schlaf (Benca et al. 1992; Moffaert 1994). Ein verzögertes Einsetzen des REM-Schlafes sowie eine Verlängerung der Non-REM/REM- Schlafzyklen unter rTMS, wie man auch unter anderen Antidepressiva und EKT findet, ist in einem gesunden Patientenkollektiv bereits beschrieben worden, was darauf hinweist, dass die rTMS einen ähnlichen Einfluß auf die zirkadiane und biologische Rhythmik haben könnte (Cohrs et al. 1998). Entgegen früherer Annahmen geht man heute jedoch davon aus, dass die REM Unterdrückung nicht unbedingt mit einer klinischen Besserung einhergehen muss, da gerade neuere Medikamente wie nicht sedierende SSRI und trizyklische Antidepressiva den REM-Schlaf nicht unterdrücken (Moffaert 1994; Sharpley und Cowen 1995). Heute vermutet man eher, dass die Schlafstörungen bei Depressionen durch Funktionsveränderungen im serotonergen System bedingt sind (Thase 2000). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, scheint die rTMS durchaus Effekte auf das serotonerge System zu besitzen und könnte somit dadurch eine Veränderung des Schlafverhaltens bewirken. Eine sehr rasche Verbesserung in den Schlafitems wurde durchaus auch in anderen Antidepressiva-Studien beschrieben, und es ist ebenfalls bekannt, dass eine Verbesserung des Schlafes der Stimmungsaufhellung häufig vorausgeht (Goldenberg 1993; Winokur et al. 2000). George et al. (2000) konnten unter rTMS in der ersten Woche eine parallele und signifikante Verbesserung der Schlafes und der Stimmung beobachten, während die Besserung anderer Symptome erst in der zweiten Woche folgte. In der vorliegenden Studie verbessern sich Schlafitems jedoch am deutlichsten in der zweiten Woche, während positive Stimmungseffekte bereits in der ersten nachzuweisen waren. Dies würde eher für einen positiven Effekt der Stimmungsaufhellung auf den Schlaf sprechen. Um den genauen Zusammenhang zwischen rTMS Behandlung und Schlaf bei Depression festzustellen, sind somit weitere Studien nötig, die die Veränderungen des Schlafes unter rTMS auch anhand zusätzlicher Untersuchungen wie Schlaf-EEGs oder bildgebender Verfahren untersuchen.

George et al. (2000) und Lorbeerbaum et al. (2000) beobachteten unter rTMS eine besonders deutliche Reduktion in den Angstitems der HRSD unter rTMS. Dies konnte so nicht in vorliegender Studie bestätigt werden. Zwar verbessern sich die Werte 10 (Angst-psychisch) und 11 (Angst-somatisch) um 27.40 % bzw. 30.24 % im Laufe der Behandlung, jedoch ist diese Änderung nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant. Da die rTMS nachgewiesenermaßen in den regionalen Glucosemetabolismus eingreift (Kimbrell et al. 1999) und eine Korrelation zwischen Angst bei depressiven Patienten und regionalem Glucosemetabolismus ebenfalls nachgewiesen wurde, wäre ein direkter Einfluss der rTMS auf die Angstsymptomatik depressiver Patienten jedoch durchaus denkbar (Osuch et al. 2000).

Eine spezifische Besserung der motorischen Symptomatik unter rTMS bei depressiven Patienten zeigte eine Studie von Höppner et al. (2002), während der HRSD-Summenscore sich nicht signifikant im Vergleich zur Plazebogruppe änderte. Eine signifikante Verbesserung der psychomotorischen Symptomatik fanden auch Pridmore et al. (1999) jedoch besserten sich ebenfalls die MADRS-Summenscores signifikant, was für eine Besserung der motorischen Symptome im Rahmen der allgemeinen klinischen Besserung spricht. Diese spezifische Besserung der psychomotorischen Symptomatik fand sich nicht in der vorliegenden Studie. Eine besondere Verbesserung psychomotorischer Symptome und ‚endogener Symptome‘, wie depressive Stimmung, Anorexie, Schuld, morgendliches Erwachen und Tagesschwankung könnte auch für eine spezifische Wirkung der rTMS auf den Subtyp der melancholischen Depression sprechen (Parker et al. 1995; Mallinckrodt et al. 2005). Dafür findet sich in vorliegender Studie jedoch ebenfalls kein Anhalt anhand der Veränderungen der Einzelitems, die hier signifikante Verbesserungen der Symptome der melancholischen sowie der nicht-melancholischen Depression aufweisen (Parker et al. 2003).

Die Veränderung der Summenscores der Subskalen des HRSD weisen alle eine signifikante sowie ähnliche prozentuale Reduktion unter rTMS auf wie die HRSD- und MADRS- Summenscores. Damit zeigt sich keine eindeutige selektive Wirkung der rTMS auf einzelne Subskalen. Dies kann an der geringen Gruppengröße liegen, und diskriminierende Effekte zwischen den einzelnen Skalen würden sich erst bei größerem Gruppenumfang zeigen.

Ziel der ‚Bech Melancholia Scale‘, der ‚Maier/Philipp Severity Subscale‘ sowie der ‚Gibbons et al. Global Depression Severity Scale‘ ist es, die Schwere der Kernsymptomatik der Depression zu erfassen. Diese scheint sich unter rTMS nicht spezifisch zu verändern, da sonst größere prozentuale Veränderungen in den Subskalen erscheinen müssten als in den HRSD Summenscores. Die signifikante Abnahme dieser Subskalen zeigt hingegen, dass sich auch die Kernitems der Depression signifikant unter rTMS und zwar in gleichem Umfang wie die Summenscores der HRSD und MADRS insgesamt verbessern.

Erstaunlich ist, dass sich die Summenscores der ‚Somatic Subscale‘ und ‚Psychic Subscale‘ um einen ähnlichen Prozentsatz verringern, was bedeutet, dass sich weder die psychische noch die somatische Symptomatik unter rTMS differentiell verändert. Durch weitere Faktorenanalyse ermittelten Angst et al. (1993) den ‚Retarded Depression Factor‘, der vorwiegend psychische Symptome zusammenfasst und den ‚Agitation-Anxiety Factors‘, der eher somatische Items zur Verlaufsbeurteilung der Depression heranzieht.

Der ‚Retarded Depression Factor‘ ändert sich prozentual am deutlichsten unter rTMS (34.6%), was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die rTMS besonders auf die darin beurteilte psychische Symptomatik wirkt. Ferner weist er mit fünf Kernsymptomitems und insgesamt nur sechs Werten den höchsten Anteil an depressiver Kernsymptomatik nach Faravelli auf (Faravelli et al. 1986). Einem spezifischen depressiven Subtyp werden die darin enthaltenen Items in der Literatur nicht zugewiesen (Angst et al. 1993). Jedoch könnte die größere prozentuale Veränderung der Skala darauf hinweisen, dass sich die depressive Kernsymptomatik nach Faravelli und vor allem die psychischen Symptome am deutlichsten unter rTMS ändern. Aufgrund der geringen prozentualen Überlegenheit dieser Subskala in vorliegender Studie und mangelnder Vergleichbarkeit der prozentualen Veränderungen der Subskalen, müsste man dies erneut in einem größeren Patientenkollektiv überprüfen.

Der ‚Agitation-Anxiety Factor‘ von Angst verändert sich zwar auch signifikant, prozentual (26.73%) jedoch am wenigsten von allen Subskalen unter rTMS. Da diese Skala als Angstskaala entwickelt wurde und somatische Items enthält, könnte vorliegendes Ergebnis für ein geringeres Ansprechen der Angstitems und somatischen Items auf rTMS sprechen. Dies widerspräche wiederum den bereits genannten Funden (George et al. 2000; Lorberbaum et al. 2000), die eine besonders deutliche Wirkung der rTMS auf Angstitems in Depressionen beschrieben.

### *Zu 3.2.3. Vergleich Responder/Nonresponder zum Zeitpunkt t0*

Einleitend ist zu sagen, dass bisher erst wenige spezifische Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS bei Depression herausgearbeitet wurden (Figiel et al. 1998; George et al. 2000; Lorberbaum et al. 2000; Eschweiler et al. 2001).

Eine kontrollierte rTMS Studie, die sich spezifisch der Frage nach klinischen Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS widmet, gibt es bislang nicht. Die bisherigen Untersuchungen beziehen sich vor allem auf potentielle biologische und neuropsychologische Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS (Teneback et al. 1999; Eschweiler et al. 2001). Zumeist wurden die verwendeten Depressionsskalen nur im Hinblick auf die Summenscores und nicht auf die Einzelsymptome zur Baseline untersucht. Dementsprechend gibt es erst wenige Hinweise für potentielle Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS-Behandlung. So scheinen bestimmte Muster regionaler Hirnaktivität, hirnstrukturelle Un-

terschiede, Alter, Dauer der aktuellen depressiven Phase, das Ansprechen auf partiellen Schlafentzug oder EKT, das Vorhandensein von psychotischen oder Angstsymptomen mit dem Ansprechen auf eine rTMS im Zusammenhang zu stehen (siehe 1.2.4.). Prädiktoren können zum einen Prädiktoren für ein tatsächliches Ansprechen auf die Behandlung sein, aber auch Prädiktoren für einen besonders starken Placeboeffekt oder Spontanremissionen z.B. in vorher unbehandelten Patienten (Rush et al. 2000). Die hier vorliegende Studie untersucht potentielle klinische Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS, ohne unterscheiden zu können, ob das Ansprechen auf Placebo- oder Verumeffekte beruht.

Grunhaus et al. (2000) beschrieben in einer Vergleichsstudie zwischen EKT und rTMS bei Depressiven eine vergleichbare Wirkung beider Therapieverfahren bei Depressionen ohne psychotische Symptome. Bei Patienten mit psychotischer Depression war die EKT der rTMS jedoch signifikant überlegen. Ein wahrscheinlich geringeres Ansprechen des psychotischen Subtyps auf rTMS unterstützen weiterhin neuere Erkenntnisse, die eine stimulierende Wirkung der rTMS auf das dopaminerge System bescheinigen. Wirksame antipsychotische Medikamente versuchen jedoch gerade das Gegenteil, nämlich eine Antagonisierung des dopaminergen Systems (Keck et al. 2002; Dean und Scarr 2004; Ohnishi et al. 2004).

Demzufolge müssten Patienten mit psychotischer Depression signifikant häufiger Nonresponder sein. In der vorliegenden Studie fanden sich ebenfalls Hinweise auf ein Nichtansprechen psychotischer depressiver Patienten. Zum Zeitpunkt t<sub>0</sub> wiesen in Item 20 („paranoide Symptome“) vor Bonferroni-Korrektur signifikant mehr Nonresponder paranoide Symptome auf als Responder. Insgesamt zeigten jedoch nur vier Patienten überhaupt paranoide Symptome zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, sodass die Aussagekraft dieser Beobachtung sehr eingeschränkt ist. Jedoch ist zu erwähnen, dass in der Einzelitemanalyse das Item 2 ('Schuldgefühle') zum Zeitpunkt t<sub>0</sub> vor Bonferroni-Korrektur ebenfalls signifikant höhere Werte bei den Nonrespondern als bei den Respondern aufwies. In der Literatur zur Depression gibt es keine eindeutige Zuordnung des Items ‚Schuldgefühle‘ zu einem bestimmten depressiven Subtyp, jedoch wird es häufiger dem psychotischen Subtyp zugerechnet. (Jarett und Weissenburger 1990; Berrios et al. 1992; Schatzberg und Rothschild 1992; Alexander et al. 1999). Dies spräche damit ebenfalls dafür, dass Patienten mit psychotischer Symptomatik zur Baseline weniger auf rTMS ansprechen.

In der vorliegenden Studie ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen somatischer Symptomatik zur Baseline -entsprechend der diagnostischen Einordnung der Patienten nach DSM-IV und ICD-10 - und Response. Patienten mit somatischer Symptomatik waren signifikant häufiger Responder als Patienten ohne somatische Symptome (p=0.045). Dies spiegelte sich allerdings nicht in den HRSD- und MADRS-Einzelitems, oder den Subskalen für somatische Symptome wider,

wobei man bedenken muß, daß diese ganz unterschiedliche somatische Symptome erfassen. Aufgrund der sehr lokalen und fokussierten Anwendung der rTMS wäre das Einwirken auf einen konkreten Pathomechanismus und damit das Ansprechen eines gewissen depressiven Subtypes auf rTMS jedoch durchaus denkbar. Zukünftige Studien mit einer größeren Patientenzahl sollten deshalb die Besserung somatischer Symptomatik im Rahmen eines Ansprechens auf rTMS nochmals gezielt und in die einzelnen somatischen Untergruppen aufgeschlüsselt untersuchen.

Während sich die Summenscores der HRSD und MADRS zum Zeitpunkt t0 nur geringfügig unterschieden, war die Differenz zwischen Respondern und Nonrespondern in den Selbstbeurteilungsskalen um einiges deutlicher. In der D-S hatten die Nonresponder durchschnittlich 4,1 Punkte mehr als die Responder. In der Bf-S zeigte sich tendenziell bei Nonrespondern ein höherer Summenscore zum Zeitpunkt t0 als bei den Respondern. Einschränkend hierzu ist jedoch zu sagen, dass dieser Unterschied in der Subgruppe von 16 Probanden, die zuverlässig alle Selbstbeurteilungsbögen ausgefüllt haben, nicht mehr zu sehen ist. Mehrere Studien haben bereits aufgezeigt, dass der Grad der Korrelation zwischen Selbst- und Fremdratings mit zunehmender klinischer Verbesserung zunimmt (Möller und von Zerßen 1995; Möller 2000). Es könnte somit sein, dass bereits zum Zeitpunkt t0 die Nonresponder eine aus den Summenscores der Fremdratingskalen nicht ersichtliche ausgeprägtere depressive Symptomatik als die Responder hatten und deshalb eine geringere Korrelation zwischen den Selbstratings der beiden Untergruppen aufwiesen. Ferner geht man davon aus, dass atypische Depressionen, Neurotizismus, ein geringes Selbstbewusstsein und Negatives Denken mit höheren Summenscores in den Selbstratingskalen gegenüber den Fremdratingskalen verbunden sind (Rush et al. 1987; Brown et al. 1990; Domken et al. 1994; Enns et al. 2000). Nehmen wir an, dass die Nonresponder höhere Werte in den Selbstratingskalen als die Responder aufweisen, könnte dies heißen, dass Depressionen mit den oben aufgeführten Eigenschaften schlechter auf rTMS ansprechen. Dies sollte in weiteren rTMS-Studien und einem größeren Kollektiv weiterführend untersucht werden.

In den Subskalen fand sich in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt t0 kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern, was nahelegt, dass die Patienten zum Zeitpunkt t0 den gleichen Schweregrad depressiver Kernsymptome aufwiesen. Dabei zeigte sich kein größerer Differenzierungsgrad der Subskalen in der Verlaufsbeurteilung verglichen mit dem HRSD. Hingegen muss auch erwähnt werden, dass in allen Subskalen die Nonresponder gering höhere Werte gegenüber den Respondern zeigten. Wenn auch ohne statistische Signifikanz könnte dies, ebenso wie bei den Selbstratings, ein Hinweis auf eine etwas schwerer ausgeprägte depressive Symptomatik der Nonresponder bereits bei Baseline sein.

#### *Zu 3.2.4. Vergleich zwischen Respondern/Nonrespondern im Verlauf der rTMS*

Wenn man die Summencores von Fremd- und Selbstratingskalen betrachtet, so erkennt man bei den Nonrespondern durchweg bis zum Tag 7 abnehmende und danach wieder zunehmende Werte im Verlauf. Bei den Respondern ist das gleiche Bild nur in den Selbstratingskalen erkennbar, während die Werte in den Fremdratingskalen kontinuierlich abnehmen. So könnte die anfängliche Abnahme der Summenscores von Fremd- und Selbstratings bei den Nonrespondern möglicherweise auf einen Placeboeffekt hinweisen. Dass auch bei den Respondern der Summenscore in den Selbstbeurteilungsskalen erst deutlich abnimmt, und dann wieder etwas ansteigt, könnte ebenfalls für einen anfänglichen Placeboeffekt sprechen. Im weiteren Verlauf käme eher die Tatsache zum Tragen, dass depressive Patienten sich selbst grundsätzlich negativer einschätzen als es der Fremdbeurteilung entspricht (Tondo et al. 1988; Domken et al. 1994; Möller 2000). Dies entspricht der Beobachtung, dass Selbstratingskalen in der Verlaufsbeurteilung antidepressiver Therapieeffekte den Fremdratings ‚hinterherhinken‘ (Scott et al. 1992). Inwieweit die Ergebnisse der Responder stabil und mit einer anhaltenden Verbesserung der depressiven Symptomatik verbunden sind, ist in dieser Studie nicht zu beurteilen, da hierfür der weitere Krankheitsverlauf nach rTMS hätte verfolgt werden müssen. Entsprechende längere Verlaufsuntersuchungen stehen noch aus.

Vergleicht man den Verlauf der HRSD und MADRS-Einzelitems, so fällt zuerst auf, dass die MADRS-Items den Verlaufsunterschied zwischen Respondern und Nonrespondern deutlicher zeigen, als die Items der HRSD. Dies mag damit zusammenhängen, dass die MADRS zum Verlaufsmonitoring antidepressiver Therapien entwickelt wurde, nachdem bereits kritische Stimmen zur HRSD vorlagen (Hamilton 1960; Montgomery und Åsperg 1979; Möller 2000). Ferner ist die MADRS eher auf den ehemals „endogenen Depressionstyp“ ausgerichtet, d.h. es fehlen somatische Items sowie Items zur psychotischen und Zwangssymptomatik, die in der HRSD enthalten sind. Letztere ändern sich unter rTMS offenbar kaum und tragen damit wenig zur Veränderung der HRSD-Gesamtscores im Verlauf bei.

Zum Einzelitemvergleich zwischen Respondern und Nonrespondern im Verlauf ist zu sagen, dass der Vergleich der beiden Untergruppen die tatsächliche Veränderungen bestimmter Items noch besser herausarbeitet, da die Effekte in den Untergruppen klar getrennt sind und sich nicht, wie bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs, gegenseitig ausgleichen können.

So zeigt das Item ‚Einschlafstörungen‘ zwar im Gesamtkollektiv eine signifikante Verbesserung unter rTMS, unterscheidet jedoch nicht Responder und Nonresponder im Verlauf. Die Verbesserung der Schlafstörung in beiden Gruppen könnte dabei für einen allgemeinen Entlastungseffekt oder ein verbessertes Schlafmanagement in der Klinik sprechen. Dafür spricht auch, dass man Einschlafstörungen eher mit Stressbelastung in Zusammenhang bringt und am wenigsten spezifisch für depressive

Symptomatik sieht (Jindal und Thase 2004). Dagegen ist jedoch einzuwenden, dass sich die Patienten zu Therapiebeginn bereits mindestens eine Woche in der Klinik befanden, und ein solcher Effekt bereits in diesem Zeitraum hätte zum Tragen kommen müssen. Da sich Einschlafstörungen bei Respondern und Nonrespondern im gleichen Ausmaß verbessern, spricht dies somit eher für einen direkten Effekt der rTMS auf die Schlafparameter. Dies wird auch durch die Ergebnisse von Cohrs et al. (1998) gestützt, der in einem gesunden Kollektiv unter rTMS eine Verschiebung des REM-Schlafes beobachtete, wie sie nach EKT oder antidepressiver pharmakologischer Therapie beobachtet wird. Das Item ‚Durchschlafstörung‘ ändert sich bei Respondern und Nonrespondern im Verlauf sowie im Vergleich nicht signifikant unter rTMS, was auf keine spezifische Veränderung dieser Schlafstörung unter rTMS hinweist. Inwieweit die tendenzielle Besserung dieses Items auf einem direkten physiologischen Effekt der rTMS beruht oder auf die allgemeine Entlastung im Krankenhaus oder Besserung klinischer Symptomatik zurückzuführen ist, dafür gibt die vorliegende Studie keine Hinweise. Eine Verbesserung der Schlafstörungen am Morgen war nur bei Respondern signifikant nachzuweisen und wird ferner als für Depressionen spezifischste Schlafstörung angesehen. Eine Verbesserung dieses Items bei den Respondern spricht somit für eine spezifische Schlafveränderung im Rahmen der Besserung der depressiven Kernsymptomatik unter rTMS-Therapie (Goldenberg 1993; Jindal und Thase 2004).

Die Einzelitems ‚Depersonalisation/Derealisation‘, ‚Paranoide Symptome‘ und ‚Zwangssymptome‘ sowie die Items ‚Schuldgefühle‘ und ‚Depressive Hemmung‘ bzw. ‚Erregung‘ werden dem psychotischen Symptomspektrum bei Depressionen zugeschrieben (Schatzberg und Rothschild 1992). Ihre Ausprägung unterscheidet weder im Verlauf signifikant zwischen Respondern und Nonrespondern, noch verändert sie sich signifikant im Gesamtkollektiv, bzw. bei den Respondern. Dies kann ein Hinweis sein, dass psychotische Depressionen – wie bereits weiter oben erwähnt – weniger gut auf rTMS ansprechen (Figiel et al. 1998; Grunhaus et al. 2000). Damit ähnelt die rTMS in ihrem Wirkungsspektrum nicht, wie anfänglich vermutet, der EKT, sondern sogar eher den trizyklischen Antidepressiva, die bei psychotischen Depressionen ebenfalls eine geringere Wirksamkeit besitzen (Schatzberg und Rothschild 1992).

Bezüglich der Hamiltoneinzelitems unterscheiden sich Responder und Nonresponder (nach Bonferroni-Korrektur) im Verlauf signifikant in den Items 1 (‚Depressive Stimmung‘), 6 (‚Schlafstörung morgens‘), 7 (‚Arbeit und sonst. Tätigkeiten‘), 10 (‚Angst-psychisch‘), 13 (‚körperliche Symptome-allgemeine‘) und 18b (‚Tagesschwankungen‘). Dies spiegelt sich ebenfalls in den MADRS-Einzelitemverläufen wider. Alle Items, in denen sich im Verlauf Responder und Nonresponder signifikant unterscheiden, weisen ebenfalls eine signifikante Besserung bei der Untergruppe der Responder unter rTMS auf. Dies bedeutet, dass die Unterscheidung zwischen Respondern/Nonrespondern



durch eine Verbesserung dieser Symptome bei Respondern zustande kommt, und nicht etwa durch eine Verschlechterung bei den Nonrespondern. Die Items 1, 7, 10 und 13 stellen ferner Kernitems der Depression nach Bech et al. (1981) dar und Item 6 wird als spezifischste Schlafstörung bei Depressionen angesehen (Jindal und Thase 2004). Dementsprechend verändern sich im Verlauf der rTMS offensichtlich vor allem Kernitems der Depression bei den Respondern.

Ferner kann man feststellen, dass sich unter rTMS die Werte in den Items 1 (‚Depressive Stimmung‘), 6 (‚Schlafstörung – morgens‘) und 7 (‚Arbeit und sonstige Tätigkeiten‘) sowohl im Gesamtkollektiv verbessern, als auch zwischen Respondern und Nonrespondern unterscheiden. Dies entspricht den Ergebnissen der Plazebo-kontrollierten Studie von George et al. (2000), die bei der Subitemanalyse der HRSD ebenfalls in den Items 1 und 6 bereits nach einer Woche eine signifikante Veränderung in der Verumgruppe beschrieb, wobei nach Woche zwei auch Item 7 unter anderen Items hinzukam. Item 7 misst als einziges Item des HRSD einen Aspekt des Funktionierens im Sozialgefüge, und gehört wie bereits erwähnt, zu den Kernitems (Möller 2000). Diese Ergebnisse sprechen für einen rTMS Effekt auf diese Items in der Gesamtgruppe sowie spezifisch bei den Respondern und gegen eine reine Plazebowirkung, da diese Veränderungen in den Plazebogruppen nicht zu beobachten waren (George 2000).

Die HRSD-Subskalen unterscheiden im Verlauf deutlich zwischen Respondern und Nonrespondern. Inwieweit eine Subskala besser als eine andere zwischen Respondern und Nonrespondern unterscheidet, ist aufgrund der geringen Fallzahl und der unterschiedlichen Anzahl an Items, die eine Skala umfasst, in vorliegender Studie statistisch nicht vergleichbar. Jedoch ist auffällig, dass sich die größte prozentuale Differenz zwischen Respondern und Nonrespondern in der ‚Psychic Subscale‘ ergibt. Diese Skala enthält, wie der ‚Retarded Depression Factor‘ sämtliche Kernitems der Depression nach Faravelli et al. (1986) und ist vor allem um psychische Symptome der Depression erweitert (Angst et al. 1993), was ein Hinweis darauf sein könnte, dass gerade dieser Aspekt der Depression sich unter rTMS bei Respondern bessert. Der ‚Retarded Depression Factor‘, der aus einer Weiterentwicklung der ‚Psychic Subscale‘ entstand und sich noch mehr auf die Kernitems der Depression beschränkt, ändert sich zwar in ähnlichem Ausmaß bei den Respondern wie die ‚Psychic Subscale‘, allerdings auch bei den ‚Nonrespondern‘ am deutlichsten, was damit wiederum deutlich macht, dass die Besserung der Kernitems nicht ausschließlich für die Response zuständig sind, sonst hätte diese Skala noch besser abgeschnitten. Einschränkend zu dieser Aussage muß man sagen, dass die Definition der Kernitems der Depression nur ein Konstrukt ist, nicht jedoch eine allgemeingültige Aussage beschreibt. Inwieweit die rTMS vor allem auf die psychischen Aspekte der Depression wirkt, müsste man in größeren Studien weiter untersuchen.

Die ‚Somatic Scale‘, die dahingegen nur somatische Items enthält, ändert sich prozentual am geringsten bei den Respondern, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass diese Symptome sich am wenigsten im Rahmen einer Response auf rTMS ändern. Da sie sich jedoch auch bei den Nonrespondern am meisten prozentual verändert, wäre ein direkter Effekt der rTMS auf somatische Symptome, wie etwa Schlaf denkbar, die nicht im Zusammenhang mit der allgemeinen klinischen Besserung stehen. Gegen ein geringeres Ansprechen allgemeiner somatischer Symptome im Rahmen einer Response auf rTMS spricht ferner die spezifische und signifikante Verbesserung der Responder in dem Item 13 (körperliche Symptome-allgemeine) in der HRSD Einzelitemanalyse. Aufgrund dieser jedoch nicht eindeutigen Ergebnisse zu den Veränderungen allgemeiner somatischer Symptomatik unter rTMS-Therapie, sollte bei zukünftigen Untersuchungen weiterhin eine strikte Trennung der einzelnen somatischen Aspekte wie ‚Schlaf‘, ‚körperliche‘, ‚Angst-somatisch‘ usw. erfolgen, um potentielle spezifische Änderungen der somatischen Symptomatik unter rTMS zu erfassen.

#### *Zu 3.2.5. Schmerz und Gesamteindruck – Verlauf unter rTMS-Behandlung*

Grundsätzlich zeigen Patienten mit Depressionen deutlich häufiger Schmerzen als Gesunde bzw. Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen. Bezüglich der Schmerzwahrnehmung muss berücksichtigt werden, dass sich der empfundene Schmerz aus affektiven und sensorischen Anteilen zusammensetzt. Jedoch findet in der Forschung, ebenso wie in der vorliegenden Studie, nur selten eine Trennung beider Aspekte statt (Lautenbacher et al. 1999).

Es ist bekannt, dass rTMS lokal Schmerzen durch Kontraktion von subkutaner Muskulatur und Stimulation von Hautnerven auslösen kann (Wassermann 2000). In der vorliegenden Studie wurde anhand der Ergebnisse der VAS eine signifikante Abnahme der empfundenen Schmerzen während rTMS im Gesamtkollektiv im Verlauf der Behandlung beobachtet.

Der empfundene Schmerz, wenige Minuten nach Ende der rTMS (persistierende Kopfschmerzen), verringerte sich nicht signifikant im Verlauf der Behandlung, wobei insgesamt kaum Patienten über anhaltende Schmerzen geklagt hatten. Zwischen Respondern und Nonrespondern ergab sich kein signifikant unterschiedlicher Verlauf in der Schmerzwahrnehmung im Verlauf der Behandlung. Dies spricht dafür, dass unter rTMS-Behandlung bei Respondern und Nonrespondern eine Verringerung des Schmerzes gleichen Ausmaßes vorliegt.

Wie in der Einleitung bereits ausführlich erwähnt, ergaben jüngere Studien einen Hinweis auf einen analgetischen Effekt der rTMS des motorischen Kortex bei peripheren sowie zentralen chronischen Schmerzsyndromen (Lefaucher et al. 2001; Canavero et al. 2002; Pleger et al. 2004). Dementsprechend könnte man die signifikante Abnahme des rTMS assoziierten Schmerzes (‚Schmerz während rTMS‘) auch einem anhaltenden analgetischen Effekt der rTMS zuschreiben. Während die meisten

kleinen Studien nur wenige Minuten andauernde analgetische Effekte der rTMS fanden, beschrieben Lefaucheur et al. (2001) auch einen analgetischen Effekt, der Tage oder Wochen anhielt und auch bei Patienten mit peripheren Schmerzen (Trigeminusneuralgie) zu beobachten war (Lefaucheur et al. 2001; Lefaucheur et al. 2004; Pleger et al. 2004). Hingegen wurde in der Studie von Töpper et al. (2003) kein analgetischer Effekt auf einen akuten, künstlich ausgelösten Schmerz durch rTMS gefunden. Tamura et al. (2004) dagegen konnten einen oberflächlichen Hautschmerz nach intradermaler Capsaicin Injektion mit rTMS schneller lindern, als unter der Kontrollbedingung. Da in vorliegender Studie initial auch der motorische Kortex stimuliert wird (Messstimulation), könnte der analgetische Effekt auch auf die Stimulation des motorischen Kortex zurückzuführen sein. Ein analgetischer Effekt der rTMS mit vorliegenden Stimulationsparametern wäre dabei insgesamt ein zufälliger Nebeneffekt, andererseits nach den vorherigen Ausführungen durchaus denkbar.

Da die Patienten die rTMS-assoziierten Schmerzen rückblickend direkt im Anschluss an die rTMS bewerteten, ist diese Bewertung sicherlich stärker von emotionalen und kognitiven Aspekten abhängig, als wenn sie direkt unter rTMS selbst erfolgt wäre. Da nicht gleichzeitig die sensorische Schmerzintensität gemessen wurde, fällt es schwer zu sagen, inwieweit ein sensorischer Gewöhnungseffekt oder eine affektive Veränderung eintrat, die dazu geführt haben könnte, dass die Patienten im Laufe der Behandlung die Schmerzen anders bewerteten. Lautenbacher et al. (1994) fanden bei depressiven Patienten keine Veränderung der Schmerzschwelle weder unter Naloxon noch unter Placebo. Damit scheinen Veränderungen der Schmerzschwelle weder rein über Opiatrezeptoren noch über einen Placeboeffekt vermittelt zu werden. Somit stützt vorliegende Studie die Ergebnisse der rTMS/Schmerz Studien jüngster Zeit, in denen die rTMS über dem frontalen Kortex eine mögliche analgetische Wirkung aufzeigt. Weitere Studien mit Kontrollgruppen, einer objektiveren Schmerzmessung und Trennung von sensorischer und affektiver Schmerzwahrnehmung sind nötig.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Schmerzwahrnehmung und Ansprechen auf rTMS fiel auf, dass zu allen drei Messzeitpunkten Nonresponder die rTMS als tendenziell schmerzhafter empfanden als Responder. Die Mehrzahl der Studien bei depressiven Patienten hat eine erhöhte Schmerzschwelle und geringere Schmerzsensitivität im Vergleich zu Kontrollgruppen nachgewiesen (Adler und Gattaz 1993; Dworkin et al. 1995; Lautenbacher et al. 1999). Jedoch gibt es auch ältere Studien, die eine geringere Schmerzschwelle bei depressiven Patienten beschrieben, und ein Ansteigen der Schmerzschwelle erst mit Verbesserung der klinischen Symptomatik (Moroz et al. 1990; Melnikova 1993). Da in der vorliegenden Studie der Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern im Laufe der Behandlung gleich groß bleibt, ist die Schmerzempfindung vom Therapieerfolg unabhängig und Responder und Nonrespondern unterscheiden sich hier offenbar grundsätzlich. So könnte eine positivere Sichtweise oder eine geringere Schmerzsensitivität auf einen bestimmten depressiven Subtyp

hinweisen, der besser auf rTMS anspricht. Für eine positivere Einstellung der Responder zur rTMS spricht auch die positivere Gesamtbeurteilung der rTMS. Möglicherweise trägt die positivere Einstellung zur Therapie zu einem Therapieerfolg in den Respondergruppen bei, wobei Placeboeffekte sicherlich eine wesentliche Rolle spielen können. Auf der anderen Seite könnte eine höhere Schmerzhaftigkeit bei den Nonrespondern zu einer inneren Haltung geführt haben, die eine Nonresponse, etwa im Sinne eines ‚umgekehrten Placeboeffektes‘ bedingt. Um hierzu spezifische Aussagen machen zu können, sind weitere Studien notwendig, die in einem größeren Kollektiv sensorische und affektive Aspekte der Schmerzwahrnehmung getrennt untersuchen.

Aufgrund der vorliegenden Studie kann man damit feststellen, dass sich offensichtlich, unabhängig vom momentanen Depressionsausmaß, Nonresponder und Responder in der rTMS-bezogenen Schmerzwahrnehmung tendenziell unterscheiden, wobei in beiden Gruppen die Bewertung der Schmerzhaftigkeit im Verlauf der Behandlung in gleichem Ausmaß abnimmt.

### *Ausblick*

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie motivieren zu weiteren rTMS-Studien mit größeren Patientenzahlen, vor allem in nicht-medizierten Kollektiven, um die Ergebnisse dieser Studie zu verifizieren und weiteres Wissen über klinische Prädiktoren und spezifische Effekte der rTMS-Therapie zu erwerben.

So könnte man testen, inwieweit gewisse Subskalen, die vor allem psychische Items und die depressive Kernsymptomatik umfassen, eine statistische Überlegenheit in der Verlaufsbeurteilung zur Diskriminierung von Respondern und Nonrespondern unter rTMS Therapie aufweisen.

Die Studie unterstreicht weiterhin den geringen Effekt der rTMS auf den psychotischen Subtyp der Major Depression, weshalb Patienten mit psychotischer Depression nicht ohne Begleitmedikation in rTMS Studien eingeschlossen werden sollten. Ausserdem sollte man der Frage weiter nachgehen, inwieweit eine negativere Selbstwahrnehmung zu Beginn der Behandlung mit einem schlechteren Ansprechen auf die rTMS-Therapie verbunden ist. Eine klare Aussage zu weiteren klinischen Prädiktoren für die rTMS-Therapie kann aufgrund der dargestellten Ergebnisse nicht gemacht werden. Deshalb sollte vor allem die Suche nach neurobiologischen Prädiktoren mit Hilfe der Bildgebung und Laboruntersuchungen vorangetrieben werden.

Ferner sollten zukünftige Studien einen längeren Beobachtungszeitraum untersuchen, um den anhaltenden Erfolg der Therapie und die weiteren klinischen Veränderungen zu dokumentieren. Vorliegende Ergebnisse zum klinischen Effekt der rTMS auf das Schlafverhalten sollte man in zukünftigen Studien mit Hilfe neurophysiologischer Verfahren insbesondere polysomnographischer Methoden weiter objektivieren.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von Fremd- und Selbstbewertungsskalen umfassend explorativ untersucht, wie sich eine zweiwöchige Therapie mit präfrontaler rTMS auf die Symptomatik depressiver Patienten auswirkt und inwieweit es potentielle klinische Prädiktoren gibt, die ein Ansprechen auf rTMS vorhersagen können.

In die offene Studie wurden 39 Patienten eingeschlossen (26 Frauen, 13 Männer, Alter  $47,4 \pm 14,7$  Jahre). Die Patienten erhielten eine Behandlung mit 10 Hz rTMS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (100% Intensität bezogen auf die individuelle motorische Schwelle, 1500 Stimuli/d, 10 rTMS-Behandlungen). Alle Patienten waren während der Studie medikamentenfrei. Um den klinischen Verlauf zu erfassen wurden verschiedene Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen eingesetzt.

Bei der Untersuchung des Gesamtkollektives wiesen die Summenscores der Hamilton Rating Skala für Depressionen (HRSD) und der Montgomery-Asperg Depressions Rating Skala (MADRS) eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik um ca. 30% auf, was auch in der Größenordnung der Ergebnisse anderer rTMS-Studien liegt. Die Abnahme der Summenscores der Selbstbeurteilungsskalen war hingegen nicht so deutlich wie die der Fremdbeurteilungsskalen. Die depressive Kernsymptomatik besserte sich unter rTMS ebenfalls signifikant. Eine spezifische Wirkung der rTMS auf Angstsymptomatik und psychomotorische Hemmung konnte im Gesamtkollektiv nicht bestätigt werden. Anhand der Einzelitem-Analyse der HRSD konnte man eine deutliche Besserung der Schlafitems wiederfinden, was für eine spezifische Wirkung der rTMS auf die zirkadiane Rhythmik sprechen könnte. Die HRSD-Subskalen zeigten, wie bereits der HRSD-Summenscore, eine durchschnittliche Besserung um ca. 30%. Keine der HRSD-Subskalen ergab davon deutlich abweichende Werte. Die Besserung somatischer Items fiel prozentual etwas geringer aus als die der psychischen Items.

Im Vergleich von Respondern und Nonrespondern zur Baseline zeigten die Nonresponder tendenziell höhere Werte in der Befindlichkeitsskala entsprechend einer stärkeren subjektiven Beeinträchtigung. Ferner konnten frühere Studien bestätigt werden, die zeigen, dass Patienten mit psychotischer Depression schlechter auf rTMS ansprechen. Dies unterscheidet die rTMS in ihrem Wirkspektrum von der Elektrokonvulsionstherapie, die sich bei psychotischer Depression eher durch höhere Effektivität auszeichnet. Vergleicht man Responder und Nonresponder im Verlauf der Behandlung, so erkennt man anhand der spezifischen Verbesserungen der HRSD-Einzelitems sowie der MADRS und HRSD-Summenscores und Subskalen, dass sich die klinische Besserung der Responder vor allem auf die psychische Symptomatik und die depressive Kernsymptomatik bezieht.

In der vorliegenden offenen Studie konnten somit eine Verbesserung verschiedener depressiver Symptome im Gesamtkollektiv und bei Respondern unter rTMS festgestellt werden, die jedoch bezüglich

ihrer Spezifität im Vergleich zum Verlauf unter einer Plazebobehandlung weiter untersucht werden sollten. Neue klinische Prädiktoren für ein Ansprechen auf rTMS konnten anhand der untersuchten Messskalen nicht gefunden werden. Zukünftig sollten auch neurobiologische Variablen einbezogen werden, um geeignete Verlaufparameter sowie Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine rTMS-Behandlung zu ermitteln.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- Adler G. und Gattaz W. F. (1993). "Pain perception threshold in major depression." *Biol Psychiatry* 34(10): 687-89.
- Ahrens B. (2000). *Wesentliches zur Erkrankung und Diagnostik affektiver Erkrankungen. Therapie psychiatrischer Erkrankungen*. H.-J. Möller. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag: S. 300-301.
- Akiskal H. S., Maser J. D., Zeller P. J., Endicott J., Coryell W., Keller M., Warshaw M., Clayton P. und Godwin F. (1995). "Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients." *Arch Gen Psychiatry* 52(2): 114-23.
- Albert R., Merz A., Schubert A. und Ebert D. (1998). "Sleep deprivation and subsequent sleep phase advance stabilizes the positive effect of sleep deprivation in depressive episodes." *Nervenarzt* 69(1): 66-9.
- Alexander B., Brewin C. R., Vearnals S., Wolff G. und Leff J. (1999). "An investigation of shame and guilt in a depressed sample." *Br J Med Psychol* 72(Pt 3): 323-38.
- Allison D. B. (1993). "Some of the most common questions asked of statistical consultants: Our favourite responses and recommended readings." *Genetic, Social, and General Psychology Monographs* 119(2): 153-185.
- Amassian V. E., Cracco R. Q., Maccabee P. J., Cracco J. B., Rudell A. und Eberle E. (1989). "Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989 74(6): 458-62.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV*. Washington, DC. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-DSM-IV*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Andrade L., Eaton W. W. und Chilcoat H. (1994). "Lifetime comorbidity of panic attacks and major depression in a population-based study. Symptom profiles." *Br J Psychiatry* 165(3): 363-39.
- Andrews G. (2001). "Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy." *Br J Psychiatry* 178: 192-94.
- Angst J. (1996). "Comorbidity of mood disorders: a longitudinal prospective study." *Br J Psychiatry Suppl* 30: 31-37.
- Angst J. (1997). "Fortnightly review: A regular review of the long term follow-up of depression." *BMJ* 315: 1143-46.

- Angst J., Scheidegger P. und Stabl M. (1993). "Efficacy of Moclobemide in different patient groups. Results of new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale." *Clin Neuropharmacol* 16(S2): 55-62.
- Barker A. T., Jalinous R. und Freeston I. L. (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." *Lancet* 1(8437): 1106-07.
- Bartes-Faz D., Junque C., Tormos J. M. und Pascual-Leone A. (2000). "The application of transcranial magnetic stimulation in neuropsychological investigation." *Rev Neurol* 30(12): 1169-74.
- Bastine R. H. E. (1998). *Klinische Psychologie*. Stuttgart, Berlin, Köln. Kohlhammer Verlag.
- Baudewig J., Siebner H. R., Bestmann S., Tergau F., Tings T., W. P. und Frohn J. (2001). "Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS)." *Neuroreport* 12(16): 3543-8.
- Baxter L. R. J., Schwartz J. M., Phelps M. E., Mazziotta J. C., Guze B. H., Selin C. E., Gerner R. H. und Sumida R. M. (1989). "Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression." *Arch Gen Psychiatry* 46(3): 243-50.
- Bech P., Allerup P., Gram L. F., Reisby N., Rosenberg R., Jacobsen O. und Nagy A. (1981). "The Hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models." *Acta Psychiatr Scand* 63(3): 290-9.
- Bech P., Allerup P., Reisby N. und Gram L. F. (1984). "Assessment of symptom change from improvement curves on the Hamilton depression scale in trials with antidepressants." *Psychopharmacology* 84: 276-81.
- Belmaker R. H., Fitzgerald P., George M. S., Lisanby S. H., Pascual-Leone A., Schlaepfer T. E. und Wassermann E. M. (2003). "Managing the risks of repetitive transcranial magnetic stimulation." *CNS Spectrums* 8(7): 489.
- Belmaker R. H., Fleischmann A., Prolov K. und Abarbanel J. (1996). The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *American Psychiatric Association: Annual Meeting - Syllabus & Proceedings Summary*. A. P. Association. New York City: 161.
- Benca R. M., Obermeyer W. H., Thisted R. A. und Gillin J. C. (1992). "Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis." *Arch Gen Psychiatry* 49(8): 651-70.
- Bench C. J., Frackowiak R. S. J. und Dolan R. J. (1995). "Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression." *Psychological Medicine* 25(2): 247-51.
- Ben-Shachar D., Gazawi H., Ribyad-Levin J. und Klein E. (1999). "Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain." *Brain Res* 816(1): 78-83.
- Berman R. M., Narasimhan M., Sanacora G., Miano A. P., Hoffman R. E., Hu X. S., Charney D. S. und Boutros N. N. (2000). "A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression." *Biol Psychiatry* 47(4): 332-337.



- Berrios G. E., Bulbena A., Bakshi N., Denning T. R., Jenaway A., Markar H., Marnin-Santos R. und Mitchell S. L. (1992). "Feelings of guilt in major depression. Conceptual and psychometric aspects." *Br J Psychiatry* 160(421-22).
- Blazer D. G., Kessler R. C., McGonagle K. A. und Swartz M. S. (1994). "The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey." *Am J Psychiatry* 151(7): 979-86.
- Bohning D. E., Shastri A., McConnell K. A., Nahas Z., Lorberbaum J. P., Roberts D. R., Teneback C., Vincent D. J. und George M. S. (1999). "A combined TMS/fMRI study of intensity-dependant TMS over motor cortex." *Biol Psychiatry* 45(4): 385-94.
- Bohning D. E., Shastri A., Wassermann E. M., Ziemann U., Lorberbaum J. P., Nahas Z., Lomarev M. P. und George M. S. (2000). "BOLD-fMRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS)." *J Magn Reson Imaging* 11(6): 569-74.
- Boutros N. N., Gueorguieva R., Hoffman R. E., Oren D. A., Feingold A. und Berman R. M. (2002). "Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression." *Psychiatry Res* 113: 245-254.
- Brown G. W., Bifulco A. und Andrews G. (1990). "Self-esteem and depression. III Aetiological issues." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 25(5): 235-43.
- Burt T., Lisanby S. H. und Sackeim H. A. (2002). "Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis." *Int J Neuropsychopharmacol* 5: 73-103.
- Canavero S., Bonicalzi V., Dotta M., Vighetti S., Asteggiano G. und Cocito D. (2002). "Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain." *Stereotact Funct Neurosurg* 78: 192-196.
- Carroll B. J., Feinberg M., Greden J. F., Tarika J., Albala A. A., Haskett R. F., James N. M., Kronfol Z., Lohr N., Steiner M., de Vigne J. P. und Young E. (1981). "A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility." *Arch Gen Psychiatry* 38(1): 15-22.
- Catafau A. M., Perez V., Gironell A., Martin J. C., Kulisevsky J., Estorch M., Carrio I. und Alvarez E. (2001). "SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study." *Psychiatry Res* 106: 151-160.
- Charles G., Wilmolte J. und Mendlewicz J. (1982). "The dexamethasone suppression test in affective disorders. A review." *Acta Psychiatr Belg* 82(3): 349-62.
- Chau D. T., Rada P., Kosloff R. A., Taylor J. L. und Hoebel B. G. (2001). "Nucleus accumbens muscarinic receptors in the control of behavioral depression: antidepressant-like effects of local M1 antagonist in the Porsolt swim test." *Neuroscience* 1004(3): 791-8.
- Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E. M., Hallett M. und Cohen L. G. (1997). "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation." *Neurology* 48(5): 1398-403.

- Coffey C. E., Wilkinson W. E., Weiner R. D., Parashos I. A., Djang W. T., Webb M. C. und Figiel G. S. (1993). "Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study." *Arch Gen Psychiatry* 50(1): 7-16.
- Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R. und Grisaru N. (2004). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind placebo controlled study." *Am J Psychiatry* 161(3): 515-24.
- Cohrs S., Tergau F., Riech S., Kastner S., Paulus W., Ziemann U., Ruther E. und Hajak G. (1998). "High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep." *Neuroreport* 9(15): 3439-43.
- Conca A., König P. und Hausmann A. (2000). "Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure'." *Acta Psychiatr Scand* 101: 246-249.
- Coppen, A. (1967). „The biochemistry of affective disorders.“ *Br J Psychiatry* 113(504):1237-64.
- d'Alfonso A. A. L., Aleman A., Kessels R. P., Shouten E. A., Postman A., van Linden J. A., Cahn W., Greene Y., de Haan E. H. F. und Kahn R. S. (2002). "Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1): 77-9.
- Dannon P. N., Amiaz R., Schreiber S. und Grunhaus L. (2000). Is electroconvulsive therapy effective in the treatment of patients who failed to respond to a course of repetitive transcranial magnetic stimulation. International Society of Transcranial Stimulation (ISTS): Annual Meeting, University of Illinois, Chicago.
- Dannon P. N., Dolberg O. T., Schreiber S. und Grunhaus L. (2002). "Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals- a preliminary report." *Biol Psychiatry* 51(8): 687-690.
- Dannon P. N. und Grunhaus L. (2001). "Effect of electroconvulsive therapy in repetitive transcranial magnetic stimulation non-responder MDD patients: a preliminary study." *Int J Neuropsychopharmacol* 4(3): 265-268.
- de la Fuente-Fernandez R., Schulzer M. und Stoessl A. J. (2002). "The placebo effect in neurological disorders." *Neurology* 1(2): 85-91.
- de la Fuente-Fernandez R. und Stoessl A. J. (2004). "The biochemical bases of the placebo effect." *Sci Eng Ethics* 10(1): 143-50.
- Dean B. und Scarr E. (2004). "Antipsychotic drugs: Evolving mechanism of action with improved therapeutic benefits." *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3(3): 217-25.
- Demyttenaere K. und De Fruyt J. (2003). "Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales." *Psychother Psychosom* 72(2): 61-70.
- Dilling H., Mombour W. und Schmidt M. H. (1999). WHO - Internationale Klassifikation psychischer Störungen - ICD-10 - Kapitel V. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle. Verlag Hans Huber.
- Dilsaver S. C. (1986). "Cholinergic mechanism in depression." *Biol Psychiatry* 21(11): 1093-6.

- Dolberg O. T., Schreiber S. und Grunhaus L. (2001). "Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases." *Biol Psychiatry* 49: 468-470.
- Domken M., Scott J. und Kelly P. (1994). "What factors predict discrepancies between self and observer ratings of depression?" *J Affect Disord* 31(4): 253-9.
- Dragasevic N., Potrebic A., Damjanovic A., Stefanova E. und Kostic V. (2002). "Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: An open study." *Mov Disord* 17: 528-32.
- Drevets W. C. (2000). "Functional anatomical abnormalities in prefrontal cortical structures in major depression." *Prog Brain Res* 126: 413-31.
- Dworkin R. H., Clark W. C. und Lipsitz J. D. (1995). "Pain responsivity in major depression and bipolar disorder." *Psychiatry Res* 56(173-181).
- Ella R., Zwanzger P., Stampfer R., Preuss U., Müller-Siecheneder F., Möller H.-J. und Padberg F. (2002). "Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex." *J Clin Psychiatry* 63(3): 249.
- Enns M. W., Larsen D. K. und Cox B. J. (2000). "Discrepancies between self and observer ratings of depression. The relationship to demographic, clinical and personality variables." *J Affect Disord* 60(1): 33-41.
- Epstein C. M., Lah J. J., Meador K., Weissman J. D., Gaitan L. E. und Dihenia B. (1996). "Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation." *Neurology* 47(6): 1590-3.
- Epstein C. M., Schwartzberg D. G., Davey K. R. und Sudderth D. B. (1990). "Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans." *Neurology* 40(4): 666-70.
- Eschweiler G. W., Plewnia C. und Bartels M. (2001). "Welche depressiven Patienten profitieren von präfrontaler transkranieller Magnetstimulation (rTMS)? [article in German]." *Fortschr Neurol Psychiatry* 69(9): 402-409.
- Fahndrich E. und Linden M. (1982). "Reliability and validity of the Visual Analogue Scale (VAS)." *Pharmacopsychiatria* 15(3): 90-94.
- Faravelli C., Albanesi G. und Poli E. (1986). "Assessment of depression: A comparison of rating scales." *J Affect Disorder* 11(3): 245-53.
- Faries D., Herrera J., Rayamajhi J., DeBrotta D., Demitrack M. und Potter W. Z. (2000). "The responsiveness of the Hamilton Depression Rating Scale." *J Psychiatr Res* 34(1): 3-10.
- Figiel G., Epstein C., McDonald W., Amazon-Leece J., Figiel L., Saldivia A. und Glover S. (1998). "The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10(1): 20-25.
- Fitzgerald P. B., Brown T. L. und Daskalakis Z. J. (2002). "The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research." *Acta Psychiatr Scand* 105(5): 324-340.

- Fitzgerald P. B., Brown T. L., Marston N. A., Daskalakis Z. J., De Castella A. und Kulkarni J. (2003). "Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial." *Arch Gen Psychiatry* 60(10): 1002-8.
- Fleischmann A., Hirschmann S., Dolberg O. T., Dannon P. N. und Grunhaus L. (1999). "Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats." *Biol Psychiatry* 45(6): 759-63.
- Flitman S., Grafman J., Wassermann E. M., Cooper V., O'Grady J., Pascual-Leone A. und Hallett M. (1998). "Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation." *Neurology* 50(1): 175-81.
- Francois A., Biver F., Goldman S., Luxen A., Mendlewicz J. und Lotstra F. (1995). "Decrease in the frontal-superobasal metabolic ratio in unipolar depression." *Acta Psychiatr Belg* 95(4-5): 234-45.
- Garcia-Toro M. (1999). "Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression." *Br J Psychiatry* 175: 491.
- Garcia-Toro M. a.), Mayol A., Arnillas H., Capllonch I., Ibarra O., Crespi M., Mico J., Lafau O. und Lafuente L. (2001). "Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression." *J Affect Disord* 64: 271-275.
- Garcia-Toro M. b), Pascual-Leone A., Romera M., Gonzalez A., Mico J., Ibarra O., Arnillas H., Capllonch I., Mayol A. und Tormos J. M. (2001). "Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add-on treatment in depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(4): 546-548.
- George M. S., Nahas Z., Kozel F., Xingbao L., Denslow S., Yamanaka K., Mishory A., Foust M. und Bohning D. (2002). "Mechanisms and State of the Art of Transcranial Magnetic Stimulation." *J ECT* 18(4): 170-181.
- George M. S., Ketter T. A. und Post R. M. (1993). "SPECT and PET imaging in mood disorders." *J Clin Psychiatry* 54(Suppl.): 6-13.
- George M. S., Ketter T. A. und Post R. M. (1994). "Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression." *Depression* 2: 59-72.
- George M. S., Lisanby S. H. und Sackeim H. A. (1999). "Transcranial magnetic stimulation." *Arch Gen Psychiatry* 56(4): 300-311.
- George M. S., Nahas Z., Kozel A., Xingbao L., Yamanaka K., Mishory A. und Bohning D. E. (2003). "Mechanism and the current state of transcranial magnetic stimulation." *CNS Spectrums* 8(7): 496-514.
- George M. S., Wassermann E. M., Williams W. A., Steppel J., Pascual-Leone A., Basser P., Hallett M. und Post R. M. (1996). "Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8(2): 172-80.

- George M. S., (2000). Prefrontal rTMS as a tool to understand mood regulation in healthy adults. International Society of Transcranial Stimulation (ISTS) : Annual Meeting, University of Illinois, Chicago.
- George M. S., Nahas Z., Molloy M., Speer A. M., Oliver N. C., Li X.-B., Arana G. W., Risch S. C. und Ballenger J. C. (2000). "A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression." *Biol Psychiatry* 48(10): 962-970.
- Gershon A. A., Dannon P. N. und Grunhaus L. (2003). "Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression." *Am J Psychiatry* 160(5): 835-845.
- Gibbons R. D., Clark D. C. und Kupfer D. J. (1993). "Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale Measure?" *J Psychiatr Res* 27(3): 259-73.
- Goldenberg F. (1993). "Le sommeil et les rythmes biologiques dans la dépression. Modifications induites par les antidépresseurs." *Neurophysiol Clin* 23: 487-515.
- Goodwin G. M. (1997). "Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression." *J Psychopharmacology* 11(2): 115-122.
- Greenberg B. D., George M. S., Martin J. D., Benjamin J., Schlaepfer T. E., Altemus M., Wassermann E. M., Post R. M. und Murphy D. L. (1997). "Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study." *Am J Psychiatry* 154(6): 867-9.
- Grisaru N., Amir M., Cohen H. und Kaplan Z. (1998). "Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study." *Biol Psychiatry* 44(1): 52-5.
- Grunhaus L., Dannon P. N., Schreiber S., Dolberg O. H., Amiaz R., Ziv R. und Lefkifker E. (2000). "Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study." *Biol Psychiatry* 47: 314-324.
- Grunhaus L., Schreiber S., Dolberg O. T., Polak D. und Dannon P. N. (2003). "A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression." *Biol Psychiatry* 53(4): 324-331.
- Habel U., Wild B., Topka H., Kircher T., Salloum J. und Schneider F. (2001). "Transcranial magnetic stimulation: no effect on mood with single pulse during learned helplessness." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25(3): 497-506.
- Hallet M. (2000). "Transcranial magnetic stimulation and the human brain." *Nature* 406(6792): 147-50.
- Hamilton M. (1960). "A rating scale for depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
- Hausmann A., Kemmler G., Walpoth M., Mechtcheriakov S., Kramer-Reinstadler K., Lechner T., Walch T., Deisenhammer E. A., Kofler M., Rupp C. I., Hinterhuber H. und Conca A. (2004). "No benefit derived from rTMS in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(2): 320-2.

- Hautzinger M. und Jong-Meyer R. (1998). Depressionen. Lehrbuch der Klinischen Psychologie. H. Reinecker. Göttingen, Hogrefe-Verlag für Psychologie.
- Hedges D. W., Massari C., Salyer D. L., Lund T. D., Hellewell J. L., Johnson A. C. und Lephart E. D. (2003). "Duration of transcranial magnetic stimulation effect on neuroendocrine stress response and coping behavior of adult male rats." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(4): 633-8.
- Hedlund J. L. und Vieweg B. W. (1979). "The Hamilton Rating Scale for Depression: a comprehensive review." *J Oper Psychiatry* 10: 149-65.
- Henriques J. B. und Davidson R. J. (1991). "Left frontal hypoactivation in depression." *J Abnorm Psychol* 100(4): 535-45.
- Herwig U., Lampe Y., Jüngling F. D., Wunderlich A., Walter H., Spitzer M. und Schönfeldt-Lecuona C. (2003). "Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-navigation according to PET data." *J Psych Res* 37(4): 267-275.
- Hoffman R. E., Boutros N. N., Berman R. M., Roessler E., Belger A., Krystal J. H. und Charney D. S. (1999). "Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices"." *Biol Psychiatry* 46: 130-132.
- Hoffman R. E., Boutros N. N., Hu S., Berman R. M., Krystal J. H. und Charney D. S. (2000). "Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia." *Lancet* 355: 1073-1075.
- Höflich G., Kasper S., Hufnagel A., Ruhrmann S. und H.-J. Möller (1993). "Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression- A report of two cases." *Human Psychopharmacology* 8: 361-365.
- Holsboer F. (2000). "The corticosteroid receptor hypothesis of depression." *Neuropsychopharmacology* 23(5): 477-501.
- Holtzheimer P. E., Russo J., Claypoole K. H., Roy-Byrne P. P. und Avery D. H. (2004). "Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation." *Depress Anxiety* 19(1): 24-30.
- Höppner J., Schulz M., Irmisch G., Mau R., Schläfke D. und Richter J. (2003). "Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253: 103-109.
- Hougaard E., Nielsen T. und Zachariae B. (2000). "Placebo effect in the drug therapy of depression." *Ugeskr Laeger* 162(16): 2314-7.
- Janicak P. G., Dowd S. M., Martis B., Alam D., Beedle D., Krasuski J., Strong M. J., Sharma R., Rosen C. und Viana M. (2002). "Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: Preliminary results of a randomized trial." *Biol Psychiatry* 51(8): 659-667.
- Jarett R. B. und Weissenburger J. E. (1990). "Guilt in depressed outpatients." *J Consult Clin Psychol* 58(4): 495-58.

- Jindal R. D. und Thase M. E. (2004). "Treatment of insomnia associated with clinical depression." *Sleep Med Rev* 8(1): 19-30.
- Juckel G., Mendlin A. und Jacobs B. L. (1999). "Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression." *Neuropsychopharmacology* 21(3): 391-98.
- Kanda M., Mima T., Oga T., Matsushashi M., Toma K., Hara H., Satow T., Nagamine T., Rothwell J. C. und Shibasaki H. (2003). "TMS of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception." *Clin Neurophysiol* 114(5): 860-866.
- Kanno M., Matsumoto M., Togashi H., Yoshioka M. und Mano Y. (2003). "Effects of acute rTMS on extracellular Serotonin concentration in rat prefrontal cortex." *J Pharmacol Sci* 93: 451-457.
- Kaptsan A., Yaroslavsky Y., Applebaum J., Belmaker R. H. und Grisar N. (2003). "Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study." *Bipolar Disord* 5: 36-39.
- Kauffmann C. D., Cheema M. A. und Miller B. E. (2004). "Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study." *Depress Anxiety* 19(1): 59-62.
- Keck M. E., Welt T., Müller M. B., Erhardt A., Ohl F., Toschi N., Holsboer F. und Sillaber I. (2002). "Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system." *Neuropharmacology* 43(1): 101-9.
- Kendler K. S., Walters E. E. und Kessler R. C. (1997). "The prediction of length of major depressive episodes: results from an epidemiological sample of female twins." *Psychol Med* 27(1): 107-17.
- Kimbrell T. A., Dunn R. T., George M. S., Danielson A. L., Willis M. W., Repella J. D., Benson B. E., Herscovitch P., Post R. M. und Wassermann E. M. (2002). "Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers." *Psychiatry Res* 115: 101-113.
- Kimbrell T. A., Little J. T., Dunn R. Z., Frye M. A., Greenberg B. D., Wassermann E. M., Repella J. D., Danielson A. L., Willis M. W. und Benson B. E. (1999). "Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial stimulation as a function of baseline cerebral glucose metabolism." *Biol Psychiatry* 46(12): 1603-13.
- Kirkcaldie M., Pridmore S. und Reid P. (1997). "Bridging the skull: Electroconvulsive Therapy (ECT) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Psychiatry." *Convulsive Therapy* 13(2): 83-91.
- Klein E., Kolsky Y., Puyerosky M., Koren D., Chistyakov A. und Feinsod M. (1999). "Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study." *Biol Psychiatry* 46(10): 1451-14.
- Klimek V., Schenck J. E., Han H., Stockmeier C. A. und Ordway G. A. (2002). "Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression. A postmortem study." *Biol Psychiatry* 52(7): 740-8.

- Köhler T. (1999). *Biologische Grundlagen psychischer Störungen*. Stuttgart, N.Y. Georg Thieme Verlag.
- Kole M. H., Fuchs E., Ziemann U., Paulus W. und Ebert U. (1999). "Changes in 5-HT<sub>1A</sub> and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats." *Brain Res* 826(2): 309-12.
- Komssi S., Kährkönen S. und Ilmoniemi R. S. (2004). "The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation." *Human Brain Mapping* 21: 154-164.
- Kozel A., George M. S. und Simpson K. N. (2004). "Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression." *CNS Spectrums* 9(6): 375-6.
- Kozel F. A., Nahas Z., deBrux C., Molloy M., Lorberbaum J. P., Bohning D., Risch S. C. und George M. S. (2000). "How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 376-384.
- Kupfer D. J., Frank E., Perel J. M., Cornes C., Mallinger A. G., Thase M. E., McEachran A. B. und Grochocinski V. J. (1992). "Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression." *Arch Gen Psychiatry* 49(10): 769-73.
- Lam R. W., Tam E. M., Schiah I. S., Yatham L. N. und Zis A. P. (2000). "Effects of light therapy on suicidal ideation in patients with winter depression." *J Clin Psychiatry* 61(1): 30-2.
- Lautenbacher S., Roscher S., Strian D., Fassbender K., Krumrey K. und Krieg J. C. (1994). "Pain perception in depression: relationships to symptomatology and naloxone-sensitive mechanisms." *Psychosom Med* 56(4): 345-352.
- Lautenbacher S., Sernal J., Schreiber W. und Krieg J. C. (1999). "Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder." *Psychosom Med* 61(6): 822-27.
- Laux G. (2000). *Affektive Störungen: Einleitung und Übersicht*. Psychiatrie und Psychotherapie. H.-J. Möller. Berlin, Heidelberg, N.Y., Springer Verlag: S. 1103-48.
- Le Resche L., Burgess J. und Dworkin S. F. (1988). "Reliability of visual analog and verbal descriptor scales for 'objective' measurement of temporomandibular disorder pain." *J Dent Res* 67(1): 33-6.
- Lefaucheur J. P., Drouot X. und Nguyen J. P. (2001). "Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex." *Neurophysiol Clin* 31: 247-252.
- Lefaucheur J. P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I., Zerah F., Bendib B., Cesaro P., Keravel Y. und Nguyen J. P. (2004). "Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic stimulation depends on the origin and the site of pain." *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75(4): 612-6.



- Lefaucheur J. P. b), Drouot X., Ménard-Lefaucheur I. und Nguyen J. P. (2004). "Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex." *Clin Neurophysiol.* 34(2): 91-95.
- Lepine J. P. (1994). "Comorbidity of anxiety and depression: epidemiologic perspectives." *Encephale Spec No 4*: 683-92.
- Lesser I. M., Rubin R. T., Finder E., Forster B. und Poland R. E. (1983). "Situational depression and the dexamethasone suppression test." *Psychoneuroendocrinology* 8(4): 441-5.
- Leuchter A. F., Cook I. A., Witte E. A., Morgan M. und Abrams M. (2003). "Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo." *Am J Psychiatry* 159(1): 122-129.
- Lewinsohn P. M., Rohde P., Seeley J. R. und Hops H. (1991). "Comorbidity of unipolar depression I: Major Depression with Dysthymia." *Journal of Abnormal Psychology* 100(2): 205-13.
- Liebetanz D., Fauser S., Michaelis T., Czeh B., Watanabe T., Paulus W., Frahm J. und Fuchs E. (2003). "Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain." *J Psych Res* 37(4): 277-86.
- Linden M., Maier W., Achberger M., Herr R., Helmchen H. und Benkert O. (1996). "Psychiatric diseases and their treatment in general practice in Germany. Results of a World Health Organization (WHO) study." *Nervenarzt* 67(3): 205-215.
- Lisanby S. H., Gutman D., Luber B., Schroeder C. und Sackeim H. A. (2001). "Sham TMS: Intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials." *Biol Psychiatry* 49(5): 460-63.
- Lisanby S. H., Luber B., Perera T. und Sackeim H. A. (2000). "Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology." *Int. J Neuropsychopharmacol* 3(3): 259-273.
- Lisanby S. H., Morales O., Payne N., Kwon E., Fitzsimons L., Luber B., Nobler M. S. und Sackeim H. A. (2003). "New developments in ECT and magnetic seizure therapy." *CNS Spectrums* 8(7): 529-36.
- Lisanby S. H., Schlaepfer T. E., Fisch H. U. und Sackeim H. A. (2001). "Magnetic seizure therapy of major depression." *Arch Gen Psychiatry* 58(3): 303-305.
- Little J. T., Kimbrell T. A., Wassermann E. M., Grafman J., Figueras S., Dunn R. T., Danielson A., Rpella J., Huggins T., George M. S. und Post R. M. (2000). "Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report." *Neuropsychiatry Neuropsychology Behav Neurol* 2(2): 119-24.
- 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.” *Biol Psychiatry* 55(9): 882-90.

- Loo C. K., Mitchell P., P. S., McDarmont B., Parker G. und Gandevia S. (1999). "Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression." *Am J. Psychiatry* 156(6): 946-48.
- Loo C. K., Sachdev P., Haindl W., Wen W., Mitchell P. B., Croker V. M. und 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.
- Loo C. K., Taylor J. L., Gandevia S. C., McDarmont B. N., Mitchell P. B. und Sachdev P. S. (2000). "Transcranial magnetic stimulation in controlled treatment studies: Are some 'sham' forms active?" *Biol Psychiatry* 47(4): 325-331.
- Lorberbaum J. P., Emmanuel N. P., Mintzer O., Kapp R., Crawford M., Morton A., Johnson M. R. und al. e. (2000). Changes in Anxiety after prefrontal rTMS in patients with GAD. International Society of Transcranial Stimulation (ISTS): Annual Meeting, University of Illinois at Chicago.
- Lorberbaum J. P. und Wassermann E. M. (2000). Safety concerns of TMS. *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. R. H. Belmaker. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.: S. 141-163.
- Maeda F., Gangitano M., Thall M. und Pascual-Leone A. (2002). "Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS)." *Clin Neurophysiol.* 113(3): 376-82.
- Maier W., Heuser I., Philipp M., Fomberger U. und Demuth W. (1988). "Improving depression severity assessment-II. Content, concurrent and external validity of three observer depression scales." *J Psychiatr Res* 22(1): 13-9.
- Maier W. und Philipp M. (1985). "Comparative analysis of observer depression scales." *Acta Psychiatr Scand.* 72(3): 239-45.
- Maier W., Philipp M., Buller R. und Schlegel S. (1988). "Reliability and validity of the assessment of antidepressant effects." *Pharmacopsychiatry* 21(6): 449-50.
- Malhi G. und Sachdev P. (2002). "Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders." *J Psychosom* 53(2): 709.
- Mallinckrodt C. H., Watkin J. G., Liu C., Wohlreich M. M. und Raskin J. (2005). "Duloxetine in the treatment of Major Depressive Disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features." *BMC Psychiatry* 5(1): 1.
- Mally J. und Stone T. W. (1999). "Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation." *J Neurol Sci* 162(2): 179-184.
- Manes F., Jorge R., Morcuende M., Yamada T., Paradiso S. und Robinson R. G. (2001). "A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly." *Int Psychogeriatr* 13(2): 225-231.

- Manganotti P., Bortolomasi M., Zanette G., Pawelzik T., Giacobuzzi M. und Fiaschi A. (2001). "Intravenous clomipramine decreases excitability of human motor cortex. a study with paired magnetic stimulation." *J Neurol Sci* 184(1): 27-32.
- Martin J. L., Barbanoj M. J., Perez V. und Sacristan M. (2003). "Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (CD 003387).
- Martin J. L., Barbanoj M. J., Schlaepfer T. E., Clos S., Perez V., Kulisevsky J. und Gironell A. (2002). "Transcranial magnetic stimulation for treating depression." *Cochrane Database Syst Rev* 2 (CD003493).
- Matsumiya Y., Yamamoto T., Yarita M., Miyauchi S. und Kling J. W. (1992). "Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produce cortical damage in rats." *J Clin Neurophysiol* 9(2): 278-87.
- Mayberg H. S., Liotti M., Grannan S. K., McGinnis S., Mahurin R. K., Jerabek P. A., Silva J. A., Tekell J. L., Martin C. C. und Lancaster J. L. (1999). "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness." *Am J Psychiatry* 156(5): 675-82.
- Mayberg H. S., Silva J. A., Brannan S. K., Tekell J. L., Mahurin R. K., McG S. und Jerabek P. A. (2003). "The functional neuroanatomy of the placebo effect." *Am J Psychiatry* 160(2): 389-90.
- McCann U. D., Kimbrell T. A., Morgan C. M., Anderson T., Geraci M., Benson B. E., Wassermann E. M., Willis M. W. und Post R. M. (1998). "Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder." *Arch Gen Psychiatry* 55(3): 276-279.
- McCormack H. M., Horne D. J. und Scheather S. (1988). "Clinical applications of visual analogue scales: a critical review." *Psychol Med* 18(4): 1007-19.
- Melnikova T. S. (1993). "Thresholds of pain responses to electric stimuli in patients with endogenous depression." *Patol Fiziol Eksp Ter* 4: 19-21.
- Menkes D. L., Bodnar P., Ballersteros R. A. und Swenson M. R. (1999). "Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(1): 113-15.
- Merabet L. B., Theoret H. und Pascual-Leone A. (2003). "Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function." *Optom Vis Sci* 80(5): 356-68.
- Meyer J. H., Kruger S., Wilson A. A., Christensen B. K., Goulding V. S., Schaffer A., Minifie C., Houle S., Hussey D. und Kennedy S. H. (2001). "Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression." *Neuroreport* 12(18): 4121-5.
- Michael N. und Erfurth A. (2004). "Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. Brief report." *J Affect Disord* 78(3): 253-257.

- Migita K., Uozumi T., Arita K., Monden S. (1995). "Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain." *Neurosurgery* 36(5): 1037-9.
- Moffaert v. M. M. (1994). "Sleep disorders and depression: the chicken and egg' situation." *J Psychosom Res* 38(Suppl. 1): 9-13.
- Möller H.-J. (1991). "Outcome criteria in antidepressant drug trials: self-rating versus observer-rating scales." *Pharmacopsychiatry* 24(3): 71-5.
- Möller H.-J. (1997). *Psychiatrie - Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Stuttgart. Kohlhammer Verlag.
- Möller H.-J. (2000). "Rating depressed patients: observer - vs self-assessment." *Eur Psychiatry* 15(3): 160-72.
- Möller H.-J. (2001). "Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(Suppl. 2): 13-20.
- Möller H.-J., Laux G. und Deister A. (1996). *Psychiatrie*. Stuttgart. Hippokrates Verlag.
- Möller H.-J. und von Zerssen D. (1995). "Self-rating procedures in the evaluation of antidepressants." *Psychopathology* 28(6): 291-306.
- Montgomery S. A. und Åsberg M. (1979). "A new depression scale designed to be sensitive to change." *Brit J Psychiatry* 134: 382-9.
- Moroz B. T., Nuller I. L., Ustimova I. N. und Andrev B. V. (1990). "Study of pain sensitivity based on the indicators of electro-odontometry in patients with depersonalization and depressive disorders." *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 90(10): 81-82.
- Mosimann U. P., Marré S. C., Werlen S., Schmitt W., Hess C. W., Fisch H. U. und Schlaepfer T. E. (2002). "Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the elderly - Correlation between effect size and coil-cortex distance." *Arch Gen Psychiatry* 59(6): 560-1.
- Mosimann U. P., Rihs T. A., Engeler J., Fisch H. und Schlaepfer T. E. (2000). "Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers." *Psychiatry Res* 94(3): 251-6.
- Mottaghy F. M., Keller C., Gangitano M., Ly J., Thall M., Parker J. und Pascual-Leone A. (2002). "Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients." *Psychiatry Res* 115: 1-14.
- Mottaghy F. M., Hungs M., Brugmann M., Sparing R., Boroojerdi B., Foltys H., Huber W. und Topper R. (1999). "Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation." *Neurology* 53(8): 1806-12.
- Muller M. J., Szegedi A., Wetzel H. und Benkert O. (2000). "Moderate and severe depression: Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale." *J Affect Disord* 60(2): 137-40.
- Munoz R. (1993). "The prevention of depression: current research and practice." *Applied & Preventive Psychology* 2: 21-33.

- Nahas Z., Kozel F. A., Li X., Anderson B. und George M. S. (2003). "Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy." *Bipolar Disord* 5: 40-47.
- Nahas Z., Lomarev M., Roberts D. R., Shastri A., Lorberbaum J. P., Vincent D. J., Teneback C., McConnell K., Li X. und Bohning D. E. (2000). Left prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity dependent bilateral effects as measured with interleaved bold fMRI. International Society for Transcranial Stimulation (ISTS): Annual Meeting, University of Illinois, Chicago.
- Nahas Z., Molloy M., Risch S. C. und George M. S. (2000). TMS in schizophrenia. M.S. George und R. H. Belmaker. Washington DC, American Psychiatric Press: S. 237-251.
- Nahas Z., Teneback C. C., Kozel A., Speer A. M., DeBrux C., Molloy M., Stallings L., Spicer K. M., Arana G., Bohning D. E., Risch S. C. und George M. S. (2001). "Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13(4): 459-470.
- Navarro V., Gasto C., Lomena F., Mateos J. J., Marcos T. und Portella M. J. (2002). "Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression." *Neuroimage* 16(3 Pt 1): 781-7.
- Nedjat S. und Folkerts H. W. (1999). "Induction of reversible state of hypomania by rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal lobe." *J ECT* 15(2): 166-68.
- Nemeroff C., Heim C., Thase M. E., Klein D., Rush A. J., Schatzberg A. F., Ninan P. T., McCullough J. J., Weiss P., Dunner D., Rothbaum B., Kornstein S., Keitner G. und Keller M. (2003). "Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma." *Proc Natl Acad Sci USA* 100(24): 14293-6.
- Oda K., Okubo Y., Ishida R., Murata Y., Ohta K., Matsuda T., Matsushima E., Ichimiya T., Suhara T., Shibuya H. und Nishikawa T. (2003). "Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity." *Biol Psychiatry* 53(2): 150-6.
- Ohnishi T., Hayashi T., Okabe S., Nonaka I., Matsuda H., Lida H., Imabayashi E., Watabe H. und Y. M. (2004). "Endogenous dopamine release induced by rTMS over the primary cortex: an 11-raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys." *Biol Psychiatry* 55(5): 484-9.
- Osuch E. A., Ketter T. A., Kimbrell T. A., George M. S., Benson B. E., Willis M. W., Herscovitch P. und Post R. M. (2000). "Regional cerebral metabolism associated with anxiety symptoms in affective disorder patients." *Biol Psychiatry* 48(10): 1020-23.
- Padberg F. und 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., Schüle C., Zwanzger P., Baghai T., Ella R., Mikhael P., Hampel H., Möller H.-J. und Rupprecht R. (2002). "Relation between responses to repetitive transcranial magnetic stimulation and partial sleep deprivation in major depression." *J Psychiatr Res.* 36(3): 131-135.

- Padberg F., Zwanzger P., Keck M. E., Kathmann N., Mikhael P., Ella R., Rupprecht R., Thoma H., Hampel H., Toschi N. und Möller H.-J. (2002). "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Relation between efficacy and stimulation intensity." *Neuropsychopharmacology* 27(4): 638-645.
- Padberg F., Zwanzger P., Thoma H., Kathmann N., Haag C., Greenberg B. D., Hampel H. und Möller 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): 163-71.
- Parker G., Hadzi-Pavlovic D., Austin M. P., Mitchell P., Wilhelm K., Hickie I., Boyce P. und Eyers K. (1995). "Sub-typing depression, I. Is psychomotor disturbance necessary and sufficient to the definition of melancholia?" *Psychol Med* 25(4): 815-23.
- Parker G., Hadzi-Pavlovic D., Boyce P., Wilhelm K., Brodaty H., Mitchell P., Hickie I. und Eyers K. (1990). "Classifying Depression by Mental State Signs." *Br J Psychiatry* 157(55-65).
- Parker G., Snowdon J. und Parker K. (2003). "Modelling late-life depression." *Int J Geriatr Psychiatry* 2003(18): 1102-09.
- Pascual-Leone A. und Catala M. D. (1996). "Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood." *Neurology* 46(2): 499-502.
- Pascual-Leone A., Houser C. M., Reese K., Shotland L. I., Grafman J., Sato S., Valls-Sole J., Brasil-Neto J. P., Wassermann E. M., Cohen L. G. und Hallett M. (1993). "Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89(2): 120-30.
- Pascual-Leone A., Rubio B., Pallardo F. und Catala M. D. (1996). "Rapid-rate magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression." *Lancet* 358(9022): 233-37.
- Pascual-Leone A., Valls-Sole J., Wassermann E. M. und Hallett M. (1994). "Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex." *Brain* 119(Pt 4): 847-58.
- Paus T., Jech R., Thompson C. J., Comeau R., Peters T. und 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): 3178-84.
- Pleger B., Janssen F., Schwenkreis P., Völker B., Maier C. und Tegenthoff M. (2004). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type 1." *Neuroscience Letters* 356(2): 87-90.
- Pridmore S. (2000). "Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy." *Depress Anxiety* 12(3): 118-123.
- Pridmore S. und Oberoi G. (2000). "Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain: studies in waiting." *J Neurol Sci* 182(1): 1-4.

- Pridmore S., Rybak M., Turnier-Shea Y., Reid P., Bruno R. und Couper D. (1999). "A naturalistic study of response in melancholia to transcranial magnetic stimulation (TMS)." *German J Psychiatry* 2: 13-21.
- Reid P. D. und Pridmore S. (1999). "Dexamethasone suppression test reversal in rapid transcranial magnetic stimulation-treated depression." *Aust N Z J Psychiatry* 33(2): 274-77.
- Reinecker H. (1998). *Lehrbuch der Klinischen Psychologie*. Göttingen. Hogrefe - Verlag für Psychologie.
- Reynolds C. F. (1987). "Sleep and affective disorders. A minireview." *Psychiatr Clin North Am* 10(4): 583-91.
- Ribeiro S. C., Tandon R., Grunhaus L. und Greden J. F. (1993). "The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis." *Am J Psychiatry* 150(11): 1618-29.
- Rollnik J., Wüstefeld S., Däuper J., Karst M., Fink M., Kossev A. und Dengler R. (2002). "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Pain - A Pilot Study." *Eur Neurol* 48(1): 6-10.
- Rosenberg R. (2000). "Outcome measures of antidepressive therapy." *Acta Psychiatr Scand* 101(Suppl 402): 41-44.
- Roth B. J., Saypol J. M., Hallet M. und Cohen L. G. (1991). "A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81(1): 47-56.
- Roy-Byrne P. P., Stang P., Wittchen H. U., Ustun B., Walters E. E. und Kessler R. C. (2000). "Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking." *Br J Psychiatry* 176: 229-35.
- Rush A. J., George M. S., Sackeim H. A., Marangell L. B., Husain M. M., Giller C., Nahas Z., Haines S., Simpson R. K. J. und Goodman R. (2000). "Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study." *Biol Psychiatry* 47(4): 276-286.
- Rush A. J., Hiser W. und D.E. G. (1987). "A comparison of self-reported versus clinician-related symptoms in depression." *J Clin Psychiatry* 48(6): 246-48.
- Rush A. J. (2000). "The use of placebos in unipolar major depression: the current status." *Biol Psychiatry* 47(8): 745-57.
- Sackeim H. A., Rush A. J., George M. S., Marangell L. B., Husain M. M., Nahas Z., Johnson C. R., Seidman S., Giller C., Haines S., Simpson R. K. J. und Goodman R. R. (2001). "Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome." *Neuropsychopharmacology* 25(5): 713-728.
- Schatzberg A. F. und Rothschild A. J. (1992). "Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV?" *Am J Psychiatry* 149(6): 733-45.

- Schatzberg A. F., Rothschild A. J., Stahl J. B., Bond T. C., Rosenbaum A. H., Lofgren S. B., MacLaughlin R. A., Sullivan M. A. und Cole J. O. (1983). "The dexamethasone suppression test: identification of subtypes of depression." *Am J Psychiatry* 140(1): 88-91.
- Schildkraut J. (1965). „The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence." *Am J Psychiatry* 122(5):509-22.
- Schmidtke A., Fleckenstein P., Moises W. und Beckmann H. (1988). "Studies of the reliability and validity of the german version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale." *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 139(2): 51-65.
- Schönfeldt-Lecuona C. und Herwig U. (1999). "Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) in der Psychiatrie." *Nervenheilkunde* 18: 342-52.
- Schüle C., Zwanzger P., Baghai T., Mikhael P., Thoma H., Möller H.-J., Rupprecht R. und Padberg F. (2003). "Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: an open follow-up study." *J Psychiatr Res* 37: 145-153.
- Schwenkreis P., Liepert J., Witscher K., Fischer W., Weiller C., Malin J. P. und Tegenthoff M. (2000). "Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation." *Exp Brain Res* 135(3): 293-39.
- Scott J., Eccleston D. und Boys R. (1992). "Can we predict the persistence of depression?" *Br J Psychiatry* 162: 420-21.
- Shajahan P. M., Glabus M. F., Steele J. D., Doris A. B., Anderson K., Jenkins J. A., Gooding P. A. und Ebmeier K. P. (2002). "Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 945-954.
- Sharpley A. und Cowen P. (1995). "Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients." *Biol Psychiatry* 37(2): 85-98.
- Siebner H. R. (1999). "Neues aus der Neurophysiologie: die repetitive transkranielle Magnetstimulation." *Nervenheilkunde* 18: 467-74.
- Siebner H. R., Rossmeier C., Mentschel C., Peinemann A. und Conrad B. (2000). "Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz rTMS of the primary motor hand area in Parkinson's disease." *J Neurol Sci.* 178(2): 91-4.
- Spaner D., Bland R. C. und Newman S. C. (1994). "Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder." *Acta Psychiatr Scand Suppl* 376: 7-15.
- Speer A. M., Willis M., Herscovitch P., Daube-Witherspoon M., Shelton J., Benson B., Post R.M. und Wassermann E. (2002). "Intensity-dependent regional cerebral blood flow (rCBF) during 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers studied with H2 15O PET: Effects of primary motor cortex rTMS." *Biol Psychiatr* in press.
- Speer A. M., Kimbrell T. A., Wassermann E. M., Repella J., Willis M. W., Herscovitch P. und Post R. M. (2000). "Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients." *Biol Psychiatry* 48(12): 1133-41.



- Starkstein S. E., Bryer J. B., Berthier M. L., Cohen B., Price T. R. und Robinson R. G. (1991). "Depression after stroke: the importance of cerebral hemisphere asymmetries." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991 3(3): 276-85.
- Stolk P., Ten Berg M. J., Hemels M. E. und Einarson T. R. (2003). "Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials." *Ann Pharmacother* 37(12): 1891-9.
- Strafella A. P., Paus T., Fraraccio M. und Dagher A. (2003). "Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex." *Brain* 126: 2609-2615.
- Szuba M. P., O'Reardon J. P. und Evans D. L. (2000). "Physiological effects of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in major depression." *Depress Anxiety* 12(3): 170-7.
- Tamura Y., Okabe S., Ohnishi T., Saito N., Arai N., Mochio S., Inoue K. und Ugawa Y. (2004). "Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin." *Pain* 107(1-2): 107-15.
- Teneback C. C., Nahas Z., Speer A. M., Molloy M., Stallings L. E., Spicer K. M., Risch S. C. und George M. S. (1999). "Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(4): 426-35.
- Thase M. E. (1999). "Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia." *J Clin Psychiatry* 60(Suppl. 17): 28-31.
- Thase M. E. (2000). "Treatment issues related to sleep and depression." *J Clin Psychiatry* 61(Suppl. 11): 46-50.
- Thornicroft G. und Sartorius N. (1993). "The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders." *Psychol Med* 23(4): 1023-32.
- Tondo L., Burrai C., Scamonatti L., Weissenburger J. und Rush J. (1988). "Comparison between clinician-rated and self-reported depressive symptoms in Italian psychiatric patients." *Neuropsychobiology* 19(1): 1-5.
- Töpper R., Foltys H., Meister I. G., Sparing R. und Boroojerdi B. (2003). "Repetitive TMS of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome." *Clin Neurophysiol.* 114(8): 1521-1530.
- Triggs W. J., McCoy K. J. M., Greer R., Rossi F., Browers D., Kortenkamp S., Nadeau S. E. und Heilman K. M. (1999). "Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold." *Biol Psychiatry* 45: 1440-1446.
- Tsuji S. und Akamatsu N. (2003). "Does transcranial magnetic stimulation improve the motor symptoms of Parkinson disease?" *J Neurol* 250(Suppl. 3): 47-50.

- UK ECT Review Group (2003). "Efficacy and safety of ECT in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* 8(361): 799-808.
- van Honk J., Schutter D. J. L. G., Putman P., de Haan E. H. F. und d'Alfonso A. A. L. (2003). "Reductions in phenomenological, physiological and attentional indices of depressive mood after 2 Hz rTMS over the right parietal cortex in healthy human subjects." *Psychiatry Res* 120(1): 95-101.
- Videbech P. (2000). "PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review." *Acta Psychiatr Scand.* 101(1): 11-20.
- Wassermann E. M. (1998). "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation." *Electroenceph Clin Neurophys* 108(1998): 1-16.
- Wassermann E. M. (2000). "Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation." *Depress Anxiety* 12: 124-129.
- Wassermann E. M., Cohen L. G., Flitman S. S., Chen R. und Hallett M. (1996). "Seizures in healthy people with repeated 'safe' trains of transcranial magnetic stimuli." *Lancet* 347: 825-826.
- WHO (1999). WHO - Internationale Klassifikation psychischer Störungen - ICD-10 - Kapitel V. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle. Verlag Hans Huber.
- WHO (2004). International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. The ICD-10 (Tenth Revision). Geneva. WHO.
- Wileman S. M., Andrew J. E., Howie F. L., Cameron I. M., McCormack K., Naji S. A. und Eagles J. M. (2001). "Light therapy for seasonal affective disorder in primary care: randomized controlled trial." *Br J Psychiatry* 178(4): 311-6.
- Winokur A., Sateia M. J., Hayes J. B., Bayles-Dazet W., MacDonald M. M. und Gary K. A. (2000). "Acute effects of Mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study." *Soc Biol Psychiatr* 48: 75-78.
- Wittchen H. U., Essau C. A., von Zerssen D., Krieg J. C., Zaudig M. (1992). „Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study.“ *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241(4): 247-58.
- Zangen A. und Hyodo K. (2002). "Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens." *Neuroreport* 13(18): 2401-2405.
- Zerssen D. v. (1976). *Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S). Paranoid-Depressivitäts-Skala sowie Depressivitätsskala - Manual.* Weinheim: Beltz.
- Zerssen D. v. und Koeller D.-M. (1976). *Klinische Selbstbeurteilungsskalen (KSb-S): Die Befindlichkeitsskala - Manual.* Weinheim: Beltz.

- Ziemann U., Tergau F., Bruns D., Baudewig J. und Paulus W. (1997). "Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs." *J Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105(6): 430-37.
- Zobel A. W., Nickel T., Sonntag A., Uhr M., Holsboer F. und Ising M. (2001). "Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study." *J Psychiatr Res* 35(2): 83-94.
- Zwanzger P., Baghai T. C., Padberg F., Ella R., Minov C., Mikhael P., Schüle C., Thoma H. und Rupprecht R. (2003). "The combined dexamethasone-corticotropin-releasing-hormone test (DEX/CRH test) before and after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression." *Psychoneuroendocrinology* 28: 376-385.
- Zwanzger P., Ella R., Keck M. E., Rupprecht R. und Padberg F. (2002). "Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression." *Biol Psychiatry* 51: 602-603.

## 6.2 Abbildungen

<i>Abbildung 1a: Affektive Störungen entsprechend des ICD 10.....</i>	5
<i>Abbildung 1b: Einteilung depressiver Episoden nach ICD 10.....</i>	5
<i>Abbildung 2: Einteilung affektiver Störungen nach DSM-IV.....</i>	6
<i>Abbildung 3: Kriterien einer ‚Major Depression‘ nach DSM-IV.....</i>	7
<i>Abbildung 4: Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen.....</i>	9
<i>Abbildung 5: Überblicksschema zu Therapie und Fragebogenerhebung.....</i>	36

## 6.3 Tabellen

<i>Tabelle 1: Übersicht über in der BRD im Handel befindlichen Antidepressiva und Wirkmechanismen .....</i>	14
<i>Tabelle 2: rTMS-Studien bei Major Depression.....</i>	33
<i>Tabelle 3: Demographische und diagnostische Charakteristika des Patientenkollektivs .....</i>	35
<i>Tabelle 4: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der Summenscores des HRSD und MADRS .....</i>	41
<i>Tabelle 5: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der Befindlichkeitsskala (Bf-S), Depressionsskala (D-S) und Hamilton Depressionsskala (HRSD).....</i>	42
<i>Tabelle 6: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der HRSD-Einzelitems .....</i>	44
<i>Tabelle 7: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der MADRS-Einzelitems .....</i>	46
<i>Tabelle 8: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen der Subskalen der HRSD .....</i>	48
<i>Tabelle 9: Demographische Unterschiede zwischen Respondern/Nonrespondern.....</i>	50
<i>Tabelle 10: Vergleich der Summenscores von Fremd – und Selbstrating zum Zeitpunkt t0.....</i>	50
<i>Tabelle 11: Vergleich der HRSD-Einzelitems zum Zeitpunkt t0.....</i>	52
<i>Tabelle 12: Vergleich der MADRS-Einzelitems zum Zeitpunkt t0.....</i>	55
<i>Tabelle 13: Vergleich der Summenwerte der Subskalen zum Zeitpunkt t0 .....</i>	55
<i>Tabelle 14: Verlauf der Fremd- und Selbstratingsskalen bei Respondern/Nonrespondern .....</i>	56
<i>Tabelle 15: Verlauf der Selbstbeurteilungsskalen Bf-S und D-S bei Respondern/Nonrespondern.....</i>	57
<i>Tabelle 16: Verlauf der Fremd- und Selbstratingsskalen bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich .....</i>	59
<i>Tabelle 17: Verlauf der HRSD –Einzelitems bei Nonrespondern/Respondern im Vergleich .....</i>	61
<i>Tabelle 18: Verlauf der MADRS-Einzelitems bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich .....</i>	63

<i>Tabelle 19: Verlauf der Subskalen bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 20: Schmerz im Verlauf der rTMS-Behandlung.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 21: Gesamteindruck im Verlauf der rTMS-Behandlung.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 22: Verlauf der Schmerzen bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 23: Verlauf des Gesamteindruckes bei Respondern/Nonrespondern im Vergleich.....</i>	<i>67</i>

## 6.4 Diagramme

<i>Diagramm 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs.....</i>	<i>34</i>
<i>Diagramm 2: Mittelwerte der HRSD und MADRS-Summscores.....</i>	<i>41</i>
<i>Diagramm 3: Mittelwerte der Summscores der Befindlichkeitsskala und Depressionsskala.....</i>	<i>42</i>
<i>Diagramm 4: Mittelwerte von Bf-S und D-S im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>43</i>
<i>:Diagramm 5: Mittelwerte der HRSD-Einzelitems im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>45</i>
<i>Diagramm 6: Mittelwerte der MADRS-Einzelitems im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>47</i>
<i>Diagramm 7: Mittelwerte des HRSD-Summscores und Subscales im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>49</i>
<i>Diagramm 8: Mittelwerte der Fremd-und Selbstratings bei Respondern und Nonrespondern zu t0..</i>	<i>51</i>
<i>Diagramm 9: HRSD-Einzelitems bei Respondern/Nonrespondern zu t0.....</i>	<i>53</i>
<i>Diagramm 10: MADRS-Einzelitems bei Respondern/Nonrespondern zu t0.....</i>	<i>54</i>
<i>Diagramm 11: HRSD-Subskalen bei Respondern/Nonrespondern zu t0.....</i>	<i>56</i>
<i>Diagramm 12: Verlauf der HRSD- und MADRS-Summscores bei Respondern/Nonrespondern.....</i>	<i>57</i>
<i>Diagramm 13: Verlauf der Selbstbeurteilungsskalen bei Respondern/Nonrespondern.....</i>	<i>59</i>
<i>Diagramm 14: Verlauf der Summscores der Fremd-und Selbstratings bei Respondern/Nonrespondern.....</i>	<i>60</i>
<i>Diagramm 15: Verlauf der Schmerzen bei Respondern/Nonrespondern.....</i>	<i>66</i>

## 6.5 Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen

Allg.Messw.	Allgemeine Messwiederholungen
Bf-S	Befindlichkeitsskala von Zerssen
CRH	Corticotropin-releasing hormone
Diff.	Differenz
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
D-S	Depressionsskala von Zerssen
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual IV
EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
F	Freiheitsgrade
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gammaaminobuttersäure
HF-rTMS	hochfrequente (high-frequency) repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
HRSD	Hamilton Rating Scale of Depression
5-HT	5-Hydroxytryptamin
Hz	Hertz
ICD-10	International Classification of Diseases 10
MADRS	Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MEP	motorisch evoziertes Potential
Mittel/Mw	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Motor threshold (motorische Schwelle)

N, n	Anzahl
NA	Noradrenalin
Nores(p)	Nonresponder (HRSD-Abnahme $\leq$ 50%)
p	Signifikanz(-niveau)
PET	Positronenemissionstomographie
REM	Rapid eye movement
Res(p)	Responder (HRSD-Abnahme $>$ 50%)
s1	Standardabweichung
SE	Standardfehler (standard error)
SPSS	Statistical package for the social sciences
SSRI	Selective Serotonine Reuptake Inhibitors
Std.abw.	Standardabweichung
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TSH	Thyroid stimulating hormone
VAS	Visuelle Analogskala

## 6.6 Danksagung

Herzlich danken möchte ich Herrn Dr. med. Frank Padberg für die ausserordentlich inspirierende, gute fachliche, menschliche und zudem humorvolle Betreuung meiner Doktorarbeit.

Danken möchte ich ferner Herrn Dr.med. Robin Ella für die interessante Zusammenarbeit im täglichen Kampf mit der Elektronik, sowie Herrn Dr. Peter Zwanzger für die gute Zusammenarbeit im Stationsalltag.

Frau Dipl.-Psych. Nicola Großheinrich und Herrn Dr. med. Christian Höhne sei an dieser Stelle ganz herzlich für das Korrekturlesen gedankt.

## 6.7 Curriculum vitae

<b>Name:</b>	Rodax
<b>Vorname:</b>	Silke
<b>Geburtstag:</b>	4. August 1973
<b>Geburtsort:</b>	Dresden
<b>Adresse:</b>	Ickstattstr. 10, 80469 München
<b>Telefonnummer:</b>	089/51818837
<b>Schulausbildung:</b>	1984-1993 Gymnasium Königsbrunn, Königsbrunn Juli 1993: Abschluss mit der Allgem. Hochschulreife
<b>Universität:</b>	WS 1994- SS 1995 Kultur-BWL und Kommunikationswissenschaften, Universität Mannheim und LMU München  Seit SS 1996-WS 2004 Humanmedizin, LMU München März 1998: Physikum Sept. 1999: 1. Staatsexamen Sept. 2002: 2. Staatsexamen Okt. 2004: 3. Staatsexamen
<b>Praktische Erfahrungen/ Auslandsaufenthalte:</b>	Sept. 1993-Juli 1994 Au-Pair Tätigkeit, Grenoble, Frankreich
<b>Pflegepraktika:</b>	März/April 1996: Psychiatrie Max-Planck Institut, München  März 1997: Dermatologie Charité, Berlin
<b>Famulaturen:</b>	Oktober 1999: Innere Medizin Cambridge Hospital, Cambridge (MA), USA  März 2000: Dermatologie Praxisfamulatur bei PD Dr Kölzsch, Berlin  September 2000: Psychiatrie Psychiatrische Klinik der LMU, München  August 2001: Innere Medizin und Chinesische Medizin Steigerwaldklinik, Gerolzhofen
<b>Praktisches Jahr:</b>	April 2003-Juli 2003: Neurologie Hôpital Gui de Chaulliac, Université de Montpellier, F  August 2003-November 2003: Innere Medizin Hôpital Cantonal de Genève, Université de Genève, CH  November 2003-März 2004, Chirurgie Hospital de Sant Pau, Universidad Autonoma de Barcelona, E
<b>Assistenzärztin:</b>	Mai 2005 – Dez. 2005, Innere Medizin Hôpital Cantonal de Genève, Université de Genève, CH
<b>Fremdsprachen:</b>	Englisch, Französisch: fließend, Spanisch, Italienisch: Grundkenntnisse