

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Pilotstudie wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki zwischen Januar 2004 und Juni 2005 durchgeführt. Nach Erteilung eines schriftlichem Einverständnisses wurden Patienten mit der durch einen erfahrenen Psychiater gestellten Diagnose einer Major Depression nach DSM-IV eingeschlossen. Alle Patienten erhielten innerhalb von zwei Wochen 10 rTMS Behandlungen über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex.

3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, die die Diagnosekriterien einer Major Depression nach DSM IV erfüllten. Weitere Inklusionskriterien waren eine ausreichende Einwilligungsfähigkeit und Behandlungswilligkeit, Alter über 18 Jahre, schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie ein ausreichendes Verständnis der deutschen Sprache.

3.3 Ausschlusskriterien

Aufgrund der Sicherheitsrichtlinien wurden Patienten mit schweren internistischen Erkrankungen, Träger eines Herzschrittmachers, intrakraniellen Clips oder anderen metallischen Implantaten, Epilepsie in der Vorgeschichte oder anderen neurologischen Erkrankungen, von der Studie ausgeschlossen. **(Wassermann 1998)** Als weitere Ausschlusskriterien galten weitere psychiatrische Störungen nach DSM IV Kriterien, eine akute Suizidalität sowie relevante internistische oder neurologische Begleiterkrankungen.

3.4 Verlauf der Studie

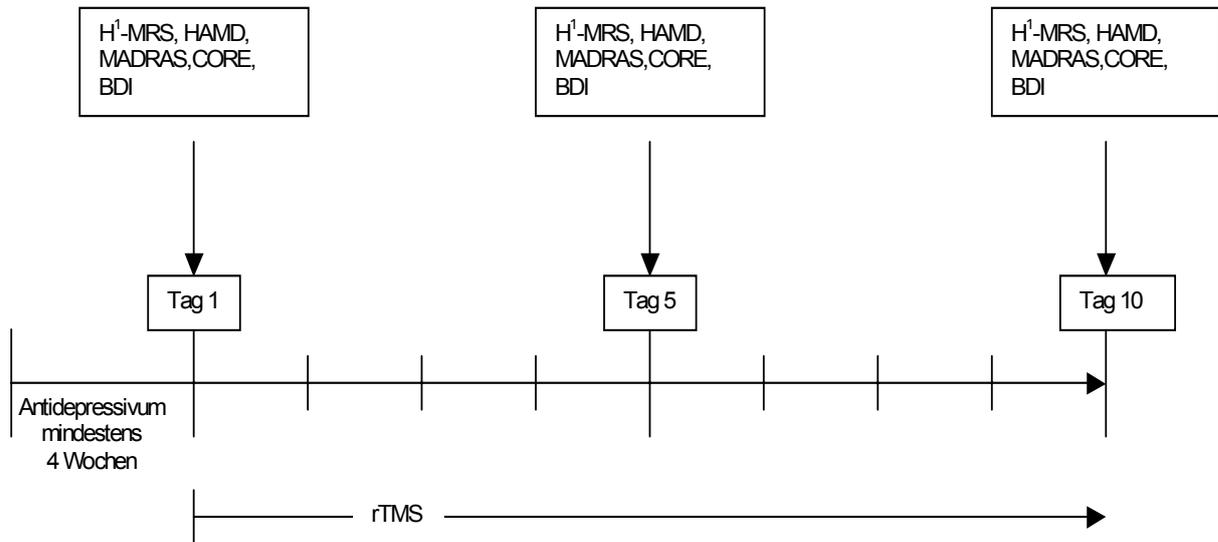
17 Patienten nahmen an der Studie teil, davon 2 Frauen und 15 Männer. Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 28 und 61 Jahren, das mittlere Alter bei 45 ± 11 Jahren. Von den 17 Patienten haben elf wiederholte depressive Episoden, die anderen sechs Patienten durchlaufen eine einzelne Episode. Mindestens 4 Wochen vor dem Studienbeginn und auch während der Studie erhielten neun der Patienten selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin. Acht Patienten waren medikationsfrei. Die klinische Indikation für eine antidepressive Therapie bestand bei allen 17 Patienten.

Nach neurologischer und internistischer Untersuchung jedes Patienten zu Beginn der Studie wurden außerdem ein Routineblutlabor und ein Elektroenzephalogramm (EEG) veranlasst. Eine Erhebung der klinisch-demographischen Daten, wie die Anzahl der depressiven Episoden, die Dauer der Episoden und die Anti-Depressive Medikation, galt es ebenso zu berücksichtigen. Die klinischen Symptome der Patienten wurden vor und nach der ersten Behandlungswoche und am Ende der Behandlung in der zweiten Woche der rTMS-Therapie mittels verschiedener klinischer Ratings erhoben. Durchgeführt wurden diese klinischen Ratings von Psychiatern unter Verwendung der 28-Punkte Hamilton Depressionsskala, der Montgomery Asberg Depressionsskala, des 18-Punkte CORE Tests zur Testung der psychomotorischen Aktivität und des 21-Punkte Beck Depressionsinventar (**Hamilton 1960, Montgomery und Asberg 1979, Parker 1995, Beck 1961**).

Zeitpunkte für die Durchführung der Tests waren

1. vor der rTMS-Therapie,
2. nach den ersten fünf Behandlungen, also nach einer Woche und
3. nach der zehnten Behandlung in der zweiten Woche (*Abb. 15*)

Abb. 15: Zeitstrahl über den Verlauf der Studie



3.4.1 Hamilton Depressionsskala (HAMD)

Die Hamilton Depressionsskala ist eine Fremdbeurteilungsskala und wird in der Regel von einem Arzt ausgefüllt (**Hamilton 1960, 1967**). Bei der Auswertung des Tests werden alle zur Verfügung stehenden Informationsressourcen, wie Patient, Angehörige und das Stationspersonal, mit berücksichtigt. Die HAMD dient zur Erfassung und Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression und hat sich weltweit als Fremdbeurteilungsskala für Depressivität durchgesetzt. Normalerweise wird der Hamilton Test einmal wöchentlich durchgeführt, wobei die zurückliegenden sieben Tage ausgewertet werden. Der Hamilton Test kann entweder 17, 21, 24 oder 28 Items enthalten. Die Testung dauert ungefähr 20 Minuten.

3.4.2 Montgomery und Asberg Depressionsskala (MADRAS)

Die Montgomery und Asberg Depressionsskala (MADRAS) ist ebenfalls eine Fremdbeurteilungsskala (**Montgomery und Asberg 1979**). Der Test enthält zehn Items

in einer einheitlichen Skalierung von 0-6. Beurteilt werden mit diesem Test die letzten 1-7 Tage. Die Bearbeitungsdauer beträgt 10-15 min. Wie auch beim Hamilton Test werden hier Angaben vom Patient, von Angehörigen und dem Stationspersonal berücksichtigt. Der MADRAS ist gut für die Verlaufsuntersuchung geeignet.

3.4.3 Beck Depressionsinventar (BDI)

Das Beck Depressionsinventar ist ein Selbstbeurteilungstest und seit 30 Jahren ein oft verwendetes Diagnosewerkzeug für Depressionen ist (**Beck 1961**). Bei diesem Test beurteilen die Patienten ihre Einstellungen zu sich selbst und wie sie ihr Denken am Besten beschreiben würden. Den Test gibt es in einer 13- und 21-Item-Form, wobei die 21-Item-Form die meistgenutzte ist. Hier werden die 21 häufigsten depressiven Beschwerden behandelt, die innerhalb der letzten Woche aufgetreten sind. Die Antwortskalierung reicht von 0 bis 3. Die Bearbeitungsdauer beträgt 10-15 Minuten. Als schwierig erweist sich der BDI jedoch bei extremer Antriebshemmung und bei eingeschränkter selbstständiger Beantwortungsmöglichkeit. Wie auch der MADRAS und der Hamilton ist der BDI gut als Verlaufparameter geeignet.

3.4.4 CORE Test zur Testung der psychomotorischen Aktivität (CORE)

Der CORE Test zur Testung der psychomotorischen Aktivität ist ein Fremdbeurteilungstest. Der Test wird vom Arzt nach oder während der Testung mit anderen Tests, zum Beispiel dem HAMD oder MADRAS ausgefüllt (**Parker 1995**). Erfasst werden 18 Items, die Antwortskalierung reicht von 0-3.

3.5 1H-Protonen-Magnetresonanzspektroskopie

3.5.1 Grundlagen der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie

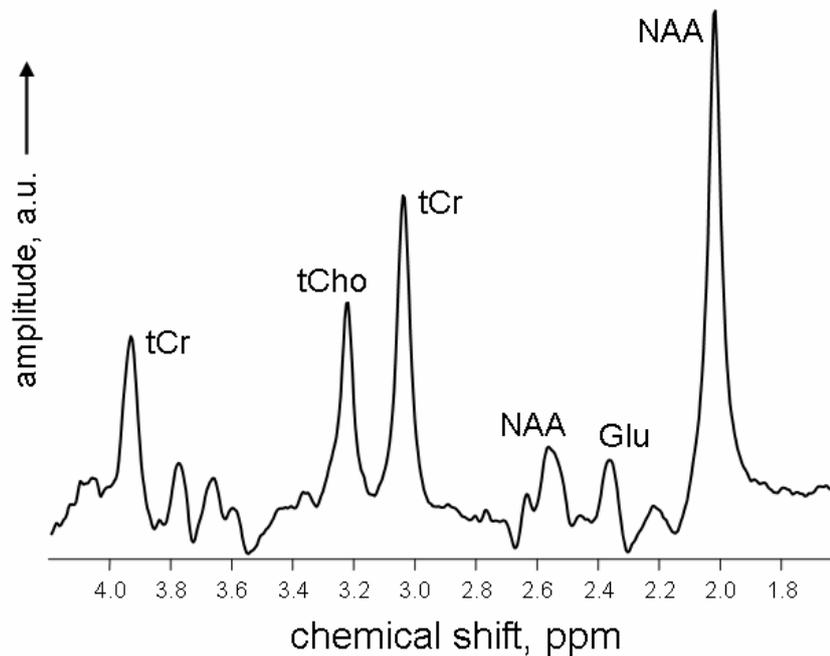
In unserer Studie werden intracerebrale Stoffwechselmetabolite mit Hilfe der Magnetresonanzspektroskopie dargestellt. Anhand dieses Verfahrens können in unterschiedlichen Hirnregionen in vivo selektiv die Membran- und Energiestoffwechsel wie auch die Stoffwechselleistungen von bestimmten Aminosäuren und Neurotransmittern quantifiziert werden (**Berger 2003**). Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) wird seit ungefähr 50 Jahren zur Untersuchung von chemischen Strukturen, Konfigurationen und Reaktionsprozessen in der Chemie und Physik benutzt (**Kauffmann 2001**). In den letzten 20 Jahren ist durch die Entwicklung der klinischen Magnetresonanztomographie (MRT) die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie auch für Diagnostik und medizinische Forschung am Lebenden dem Klinikalltag zugänglich gemacht worden. Die MRS ist ergänzend zur MRT zu betrachten. Sie erlaubt, Rückschlüsse auf verschiedene pathobiochemische Prozesse im Menschen zu ziehen. Diese Möglichkeit wurde in den letzten Jahren besonders bei psychiatrischen Erkrankungen wie affektiven Störungen, Schizophrenie, Angststörungen und Demenz genutzt (**Malhi 2002**).

MRS wie MRT basieren auf der Tatsache, dass sich Atomkerne mit unpaaren Protonen und Neutronen in einem starken magnetischen Feld darstellen. Anstatt eines Bildes liefert die MRS Intensitätsspektren von unterschiedlichen Frequenzsignalen. Diese spiegeln die biochemische Zusammensetzung in einer lokalisierten Hirnregion wider (**Weber-Fahr 2005**). Mit Hilfe eines Magnetresonanztomographen wird die MRS am Menschen durchgeführt. Wichtig bei der Anwendung der MRS sind Stärke und Homogenität des magnetischen Grundfeldes. So sind Substanzen, die in niedriger Konzentration vorliegen, nur in einem starken Magnetfeld detektierbar. Die Präzessionsfrequenz des Protonenspins ist jedoch nicht nur von der Feldstärke des Magnetfeldes abhängig, sondern wird auch durch die chemische Umgebung des jeweiligen Protons bestimmt. Demzufolge stellen sich die Protonen in unterschiedlichen Verbindungen bei unterschiedlichen Frequenzen dar. Dieses Phänomen wird als

chemical shift (chemische Verschiebung) bezeichnet. Der chemical shift wird in parts per million (ppm), bezogen auf das Grundmagnetfeld, angegeben. Mit Hilfe der Fourier-Transformation kann das Zeitsignal in ein Frequenzspektrum umgewandelt werden (**Weber-Fahr 2005**), dessen einzelne Resonanzlinien die Metaboliten widerspiegeln. In vivo ist es somit möglich, neurochemisch wichtige Substanzen in einem definierten Volumenelement des Gehirns nachzuweisen und zu quantifizieren, z.B. Glucose, Laktat, Cholin bzw. cholinhaltige Metabolite, Kreatin und N-Acetyl-L-Aspartat. Mit Hilfe von unterschiedlichen Methoden wird versucht, das aufgrund des hohen Wassergehalts des Organismus sehr starke Wassersignal zu unterdrücken, so dass es nicht zu einer Überlagerung von ^1H -Protonen des Wassers und ^1H -Protonen der Metabolite kommt. Ein zu detektierendes Molekül muss mit mindestens einer Konzentration von 1-2 mmol/l im Gewebe vorliegen, da sonst das Signal nicht stark genug ist, um vom Hintergrundrauschen getrennt zu werden.

Weit verbreitete klinische MRT-Geräte arbeiten bei einer Feldstärke (magnetische Flussdichte) von 1.5 T (1 Tesla entspricht etwa dem 20.000fachen des Erdmagnetfeldes). Diese Feldstärke macht es unmöglich, die Glutamat- und Glutamin-Signale spektroskopisch klar zu differenzieren, weshalb in den vorliegenden Studien beide Transmitterkomponenten als Glx zusammengefasst wurden. Bei unserer Studie wurde ein MRT-Scanner mit 3 Tesla verwandt, so dass eine genaue Differenzierung zwischen Glutamin und Glutamat möglich war. In der magnetspektroskopischen Untersuchung ist Glutamat bei 2,1-2,5 ppm detektierbar. (*Abb. 16*)

Abb. 16: Typisches Protonen-Magnetresonanzspektrum mit einem 3 T Gerät aus dem Voxelbereich des anterioren Cingulums (anterior cingulate cortex) (aus der Physikalisch Technischen Bundesanstalt Berlin)



3.5.2 Lokalisation

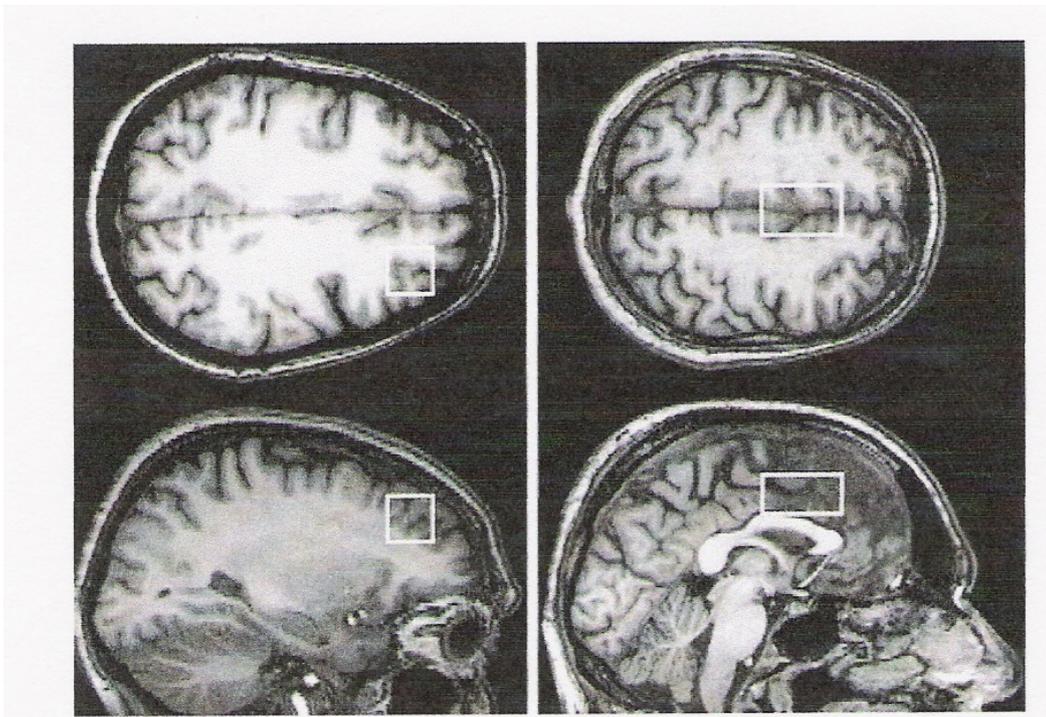
Die Lokalisation der zu untersuchenden Region erfolgt messtechnisch mit der Single-Voxel-Spektroskopie (SVS). Ein Voxel (auch Volume of Interest, VOI) ist ein genau definiertes Messvolumen bei einer bestimmten Einstellung des Magnetfeldes. Die Bezeichnung Voxel setzt sich aus den Wörtern volumetric und pixel zusammen. Um auf ausgewählte Geweberegionen zu fokussieren, wird in der Regel versucht, das Voxel möglichst klein zu halten.

Die am MR-Tomographen der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin (PTB) verwendete PRESS (Point-Resolved-Spectroscopy) ist eine Pulssequenz, die auf dem Auswahlprinzip des VOI basiert (**Sanders 1995**). Bei der PRESS-Sequenz werden ein 90° -HF-Puls und zwei 180° -HF-Pulse angewandt, um ein Spin-Echo zu erzeugen (**Weber-Fahr 2005**).

3.5.3 Magnetresonanzspektroskopiegerät der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin

Die magnetresonanzspektroskopischen Messungen wurden an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin mit einem MEDSPEC 30/100, Bruker Biospin, Ettlingen, bei einer Feldstärke von 3 Tesla durchgeführt. Mit Hilfe dieses Tomographen, der mit einer zirkulär polarisierten Kopfspule ausgerüstet ist, ist es möglich, eine hohe räumliche und spektrale Auflösung zu erhalten. In den während der Untersuchung gewonnenen MRT-Bildern können die spektroskopischen Voxel im anterioren Cingulum (ACC) und im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) platziert werden. Für die MR-Spektroskopie wurde für den DLPFC ein $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ Voxel und für den ACC ein $2.5 \times 4 \times 2 \text{ cm}^3$ Voxel positioniert. (Abb. 17) Um die Glutamat-C4-Resonanz gut auflösen zu können, wurde eine Echozeit von $T_E=80 \text{ ms}$ verwendet. Bei dieser Echozeit erscheint das Glutamat gut separiert von Interferenzen, wie dem Glutamin und dem N-Acetylaspartat (**Schubert 2004**).

Abb. 17: Voxelposition in der MR-Spektroskopie, $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ Voxel im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (links) und $2.5 \times 4 \times 2 \text{ cm}^3$ Voxel im vorderen Cingulum (rechts) (aus der Physikalisch Technischen Bundesanstalt Berlin)



Die Dauer einer Sitzung beträgt 55-60 Minuten. Die Patienten werden vor der rTMS-Behandlung und nach zehn rTMS-Sitzungen mit der MRS untersucht. Alle MRS-Darstellungen werden unter identischen Bedingungen durchgeführt. Bildrekonstruktion, Bildverarbeitung und Auswertung der MR-Spektren werden an Linux-Workstations vorgenommen.

3.6 rTMS

3.6.1 Grundlagen der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation ist ein relativ neues nicht-invasives Verfahren, bei dem zu therapeutischen Zwecken durch eine Stimulationsspule magnetische Impulse auf das Gehirn appliziert werden.

Durch eine auf der Schädelkalotte platzierte Reiz-Kupferspule wird mittels eines Kondensators ein magnetisches Feld erzeugt. Dieses hat für kurze Zeit eine Feldstärke von 2 Tesla und durchdringt ungehindert die Schädeloberfläche. Während dieser 100 bis 200 Mikrosekunden (μsec) werden elektrische Ströme im Wechselfeld von mehreren tausend Ampere entladen. Die Stärke des induzierten Stromes ist von Faktoren wie Stromstärke, Windungszahl und Spulengröße abhängig. Die Feldstärke nimmt exponentiell gemäß dem Radius der Entfernung ab, so dass tiefer gelegene Strukturen wie Basalganglien und Thalamus nicht erregt werden. Die elektrische Erregung, die überwiegend horizontal zur Schädeloberfläche hin ausgerichtet ist, wird durch das schnell veränderte Magnetfeld ausgelöst. Somit verläuft der Spulenstrom im stimulierten Kortex entgegen der Stromrichtung der Reizkupferspule. Bei Überschreitung der Reizschwelle der kortikalen Axone, wird eine neuronale Erregung im stimulierten Hirnareal ausgelöst. Hierbei werden Frequenzen bis zu 60Hz verwendet **(Barker 1985)**.

3.6.2 Anwendungsbereich

Depressionen sind eines der möglichen Einsatzgebiete der rTMS. Die Wirksamkeit bei Depressionen ist aber noch nicht genau belegt. Aus diesem Grund ist die rTMS nicht Mittel der ersten Wahl zum routinemäßigen Einsatz bei Depressionen. Anhand mehrerer Untersuchungen, mit Stimulation über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, konnte gezeigt werden, dass die rTMS eine therapeutische Wirkung bei Depressionen hat (**George 1995**). Als Stimulationsort wurde der linke dorsolaterale präfrontale Kortex ausgesucht, da in verschiedenen PET-Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass dieses Hirnareal eine besondere Bedeutung für die Entstehung von Depressionen hat.

Untersuchungen zeigten, dass es nach Stimulation im primären Kortex zu lokalen Veränderungen des neuronalen Netzes kommen kann. Dieses wurde mittels PET belegt und damit gezeigt, dass mit hoher Reizfrequenz eine höhere Erregbarkeit im kortiko-spinalen Bereich induziert wird. Bei niedrigen Frequenzen kommt es zu einer Suppression der kortiko-spinalen Aktivität. Ebenso kann durch den zeitabhängigen Stimulus eine inhibitorische oder exzitatorische Wirkung auftreten. Frequenz, Intensität und Dauer sind schlussfolgernd Einflussfaktoren auf den Effekt der rTMS. Wassermann et al. haben gezeigt, dass bei 1Hz rTMS einer Hemisphäre die Erregbarkeit der anderen Hemisphäre verringert ist. Vermutungen zufolge geht diese verminderte Erregbarkeit mit einem verminderten Blutfluss und einem verminderten Stoffwechsel einher (**Wasserman 1998**). Pascual-Leone et al. fanden bei ihren Untersuchungen heraus, dass es bei einer rTMS-Einzelsitzung über dem linken DLPFC zu einer deutlichen transistierenden Traurigkeit und einer Abnahme des Glücksgefühls kommt, während es bei einer Stimulation des rechten DLPFC zu einem kurzweiligen Glücksgefühlsgefühl bei gesunden Probanden kommt (**Pascual-Leone 1996**).

3.6.3 Sicherheit – Nebenwirkungen – Kontraindikationen

Eines der wichtigsten akuten Risiken der rTMS besteht darin, dass die Magnetstimulation einen epileptischen Anfall auslösen kann. Bis zum Jahr 1996 wurden sieben Fälle eines epileptischen Anfalls im zeitlichen Zusammenhang mit einer rTMS

beschrieben. Seit Publikation der Sicherheitsrichtlinien sind aber keine Anfälle mehr zu verzeichnen. In den Richtlinien zur TMS sind folgende Parameter festgelegt: Reizstärke, Reizfrequenz, Stimulationsdauer, Stimulationsintervalle und die Gesamtzahl der rTMS-Pulse (**Wassermann 1998**).

Auch sollte das persönliche Risiko, einen epileptischen Anfall zu bekommen, nicht außer Betracht gelassen werden. Faktoren, wie Medikation, Schlafentzug oder die Grunderkrankung, können das persönliche Risiko erhöhen. Außerdem sind durch Muskelspannungen verursachte Nebenwirkungen, beispielsweise Kopfschmerz, möglich (**Wassermann 1998**). (Abb. 18)

Abb. 18 Voraussetzung und Kontraindikation für die Durchführung der rTMS (aus Cordes 2005)

Voraussetzung für die Durchführung der rTMS (modifiziert nach Wassermann 1998)
<ul style="list-style-type: none"> - Aufklärung und Einwilligung unter Klassifizierung der Studienziele einschließlich Ethikvotum - Einhaltung der empfohlenen Stimulationsparameter - Monitoring mittels EEG und visueller Beobachtung des Patienten - EMG zur Bestimmung des Applikationsortes - Neuropsychologisches Monitoring - Vorhandensein eines geschulten medizinischen Behandlungsteams - Notfallausrüstung insbesondere für die qualifizierte Behandlung eines Krampfanfalls und dessen mögliche Komplikationen
Kontraindikationen der rTMS (modifiziert nach Wassermann 1998)
<ul style="list-style-type: none"> - Metallische Körper am Kopf (EEG-Elektrodenimplantate, intrazerebrale Stimulationselektroden, sonstige metallische Implantate). Erlaubt sind aber Metalle im Mundbereich (z.B. Zahnplomben). - Herzschrittmacher, implantierte Medikamentenpumpen - Ernsthafte Herzerkrankungen mit Komplikationsrisiko im Falle eines generalisierten Krampfanfalls - Kinder und Jugendliche ohne überzeugende Indikation - Schwangerschaft bzw. nicht auszuschließende Frühschwangerschaft - Aktuelle Medikation mit potentieller Erniedrigung der Krampfschwelle, sofern keine besondere Indikation für rTMS vorliegt - Vorgeschichte eines Schädelhirntraumas oder einer Schädeloperation, eigene Krampfanfälle oder Krampfanfälle in der Familie - Ernsthafte neurologische bzw. somatische Vorerkrankungen

Bei älteren transkraniellen Magnetstimulationsgeräten können Hörprobleme durch eine hohe Intensität und Frequenz auftreten, besonders wenn das stimulierte Areal nahe am Ohr lokalisiert ist. Dieses Problem ist aber bei den neueren Geräten, die um vieles leiser sind, nicht mehr ganz so groß. Dennoch sollten die Patienten bei der Stimulation immer Ohrstöpsel tragen. Aufgrund der Nebenwirkungen ist jeder Patient vor der rTMS über Risiken und Kontraindikationen aufzuklären. Außerdem ist bei jeder rTMS ein Arzt verpflichtet, sich bei der Therapie im Behandlungsraum aufzuhalten, so dass er bei möglichen Zwischenfällen schnell intervenieren kann.

Beim Anwenden der rTMS sollte dem Arzt bewusst sein, dass die TMS eine Spannung von bis zu 4000 Volt hat, die tödliche Folgen haben kann. Auch sollten spezielle EEG-Elektroden verwendet werden, da die konventionellen EEG-Elektroden leicht überhitzen können und es zu Verbrennungen kommen kann.

Bis zum heutigen Tag ist aus den Anwendungsbeobachtungen der TMS kein pathologischer Langzeiteffekt auf das stimulierte Hirngewebe bekannt (**George 1999**).

Als relative Kontraindikationen gelten Patienten, die eine positive Anamnese zu epileptischen Anfällen haben. Hier ist das Nutzen-Risiko sehr genau abzuwägen. Ebenso ist die Magnetstimulation für Schwangere sowie Patienten mit metallischen Implantaten wie Herzschrittmachern oder intrakraniellen Metallen absolut kontraindiziert.

Das im Rahmen dieser Studie verwendete Gerät ist ein MagPro Magnet Stimulator (Dantec Medtronic, Skovlunde, Dänemark) mit einer fokalen 70 mm Figur-8-Spule. Hier liegt unter der Spulenkreuzung das maximale Reizzentrum. Bei den zirkulären Spulen dagegen ist das Reizzentrum am größten unter der inneren Spulenwindung. Als Stimulationsort wird derjenige Bereich im linken präfrontalen Kortex empfohlen, der sich fünf cm anterior des Ortes der maximal motorischen Antwort eines Handmuskels befindet (**Cordes 2005**).

Jeder Patient wurde oberhalb des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex stimuliert. Innerhalb von zwei Wochen erhielten die Patienten zehn rTMS Sitzungen. Die achtförmige Magnetspule wurde in einem 45 Grad Winkel flach über der Kopfhaut gehalten. Der Handgriff war zum hinteren Teil des Kopfes gerichtet. Stimuliert wurde mit 2000 Stimuli am Tag bei 20 Hz und 50 Durchgängen mit einer Dauer von zwei Sekunden.

3.7 Statistische Auswertung

Für die Erstellung statistischer Parameter wurde für diese Arbeit das Programm SPSS für Windows, Version 13 (SPSS, Chicago, IL) angewandt.

Zuerst wurden 2 Gruppen definiert, die Responder und die Non-Responder. Die Gruppe der Responder wurde anhand einer mindestens 50% Reduktion des Hamilton-Wertes während der 2 wöchigen Behandlung durch eine repetitive transkranielle Magnetstimulation identifiziert. Demzufolge wurden 6 der 17 Patienten (35,29%) in die Gruppe der Responder zugeteilt.

Anhand der relativ kleinen Fallzahl wurden zur statistischen Auswertung parameterfreie Tests verwendet. Der Homogenitätstest Mann-Whitney U , bei dem Responder mit Non-Respondern verglichen wurden, diente zur Überprüfung der Signifikanz zweier Verteilungen.

Anhand des Wilcoxon Tests wurden individuelle Änderungen während des Behandlungszeitraumes getestet. Der Wilcoxon Test ist ein Vorzeichen Rang Test für Paardifferenzen.

Alle Tests wurden mit einem zweiseitigen $p < 0.05$ durchgeführt. Die Rangkorrelation nach Spearman misst den Zusammenhang einer monotonen Funktion zwischen zwei Variablen. In dieser Studie wurde eine mögliche Verbindung zwischen metabolischen Konzentrationen, klinischen Kenndaten und Stimulationsparametern berechnet und diese entsprechend zu analysieren.