

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Parameter

In die Studie wurden insgesamt 17 Patienten eingeschlossen, davon 2 Frauen und 15 Männer. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 28 und 61 Jahren, das mittlere Alter lag bei 45 ± 11 Jahren. Von den 17 Patienten hatten 11 wiederholte depressive Episoden; die anderen 6 Patienten hatten eine einzelne Episode. Neun der Patienten erhielten selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin seit mindestens 4 Wochen vor dem Studienbeginn und während der Studie. Acht Patienten erhielten während der Studie keine Medikamente. (Tabelle 3) Die Auswertung der Änderungen der Metaboliten wurde für die Hirnregionen DLPFC und ACC einzeln durchgeführt.

Tab. 3: Demographische und klinische Daten (Mittelwerte und Standardabweichungen) von 17 Patienten mit Major Depressionen, unterteilt in Responder und Non-Respondern

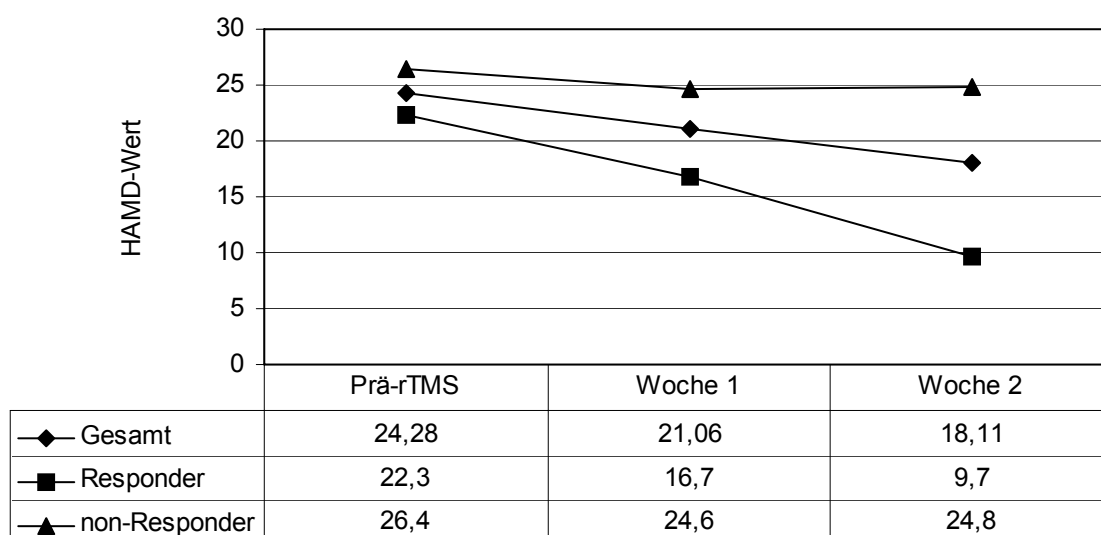
Patienten Nr.	Alter	Geschlecht	Anzahl der Episoden	Dauer der Episoden	Gesamtdauer der Episoden	ATHF	Behandlungsdosis
Non-Responder (n=11)							
1	28.0	m	1.0	30.0	30.0	6.0	0.0
2	59.0	m	4.0	24.0	96.0	15.0	6.0
3	44.0	f	1.0	12.0	12.0	10.0	6.0
4	28.0	m	1.0	60.0	60.0	18.0	0.0
5	52.0	m	3.0	9.0	18.0	10.0	0.0
6	48.0	m	6.0	3.5	60.0	6.0	3.0
7	59.0	m	2.0	11.0	32.0	12.0	3.0
8	49.0	m	1.0	72.0	72.0	18.0	0.0
9	37.0	m	3.0	1.5	12.0	3.0	0.0
10	56.0	m	2.0	12.0	20.0	8.0	0.0
11	31.0	m	1.0	48.0	48.0	19.0	3.0
Mittelwert	44.6± 11.9		2.3 ±1.6	25.7± 24.1	41.8 ±27.6	11.4 ±5.5	1.9± 2.4
Responder (n=6)							
12	39.0	m	3.0	3.0	40.0	3.0	3.0
13	43.0	f	4.0	12.0	33.0	13.0	3.0
14	50.0	m	4.0	12.0	20.0	8.0	3.0
15	54.0	m	5.0	3.0	23.0	3.0	0.0
16	38.0	m	2.0	4.0	12.0	3.0	0.0
17	61.0	m	3.0	9.0	22.0	6.0	3.0
Mittelwert	47.5 ±9.1		3.5 ±1.1	7.2 ±4.4	25.0± 10.0	6.0± 4.0	2.0± 1.6

Um einen Patienten in dieser Studie als Responder für die repetitive transkranielle Magnetstimulation einstufen zu können, muss der Patient eine 50%ige Reduktion seines baseline HAMD-Wertes erreichen. Eine solche Reduktion erreichten 6 der 17 Patienten. Die anderen 11 Patienten wurden als Non-Responder eingestuft.

Bei den sechs Respondern lag der baseline HAMD-Wert im Mittel bei 22.3 ± 4.0 , nach der rTMS Therapie bei 9.7 ± 1.1 . Somit wurde der HAMD um etwa 56.5% gesenkt.

Bei den 11 Non-Respondern lag der baseline HAMD-Wert bei 26.4 ± 8.3 , nach der Therapie bei 24.8 ± 9.7 . Demzufolge verringerte sich der HAMD Wert nur um 6%. (Abb. 19)

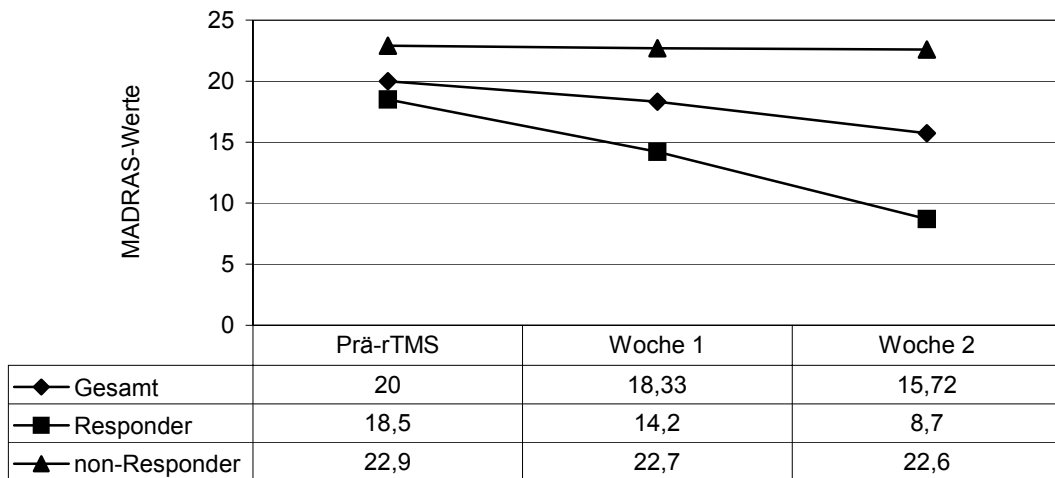
Abb. 19: HAMD-Werte der gesamten Patientengruppe und unterteilt in Responder und Non-Respondern vor der rTMS-Behandlung, nach 5 (Woche 1) und nach 10 (Woche 2) rTMS-Behandlungen



4.1.2 Montgomery Asberg Depressionsskala (MADRAS)

Bei der Montgomery Asberg Depressionsskala hatte die Responder-Gruppe einen Ausgangswert vor der rTMS von 18.5 ± 4.2 , nach der rTMS konnte ein Wert von 8.7 ± 2.7 ermittelt werden. Bei den Non-Respondern war der erhobene MADRAS-Wert vor und nach der rTMS Therapie nicht sehr unterschiedlich. Vor der rTMS lag der Wert bei 22.9 ± 9.3 , nach der Behandlung bei 22.6 ± 10.4 . (Abb. 20)

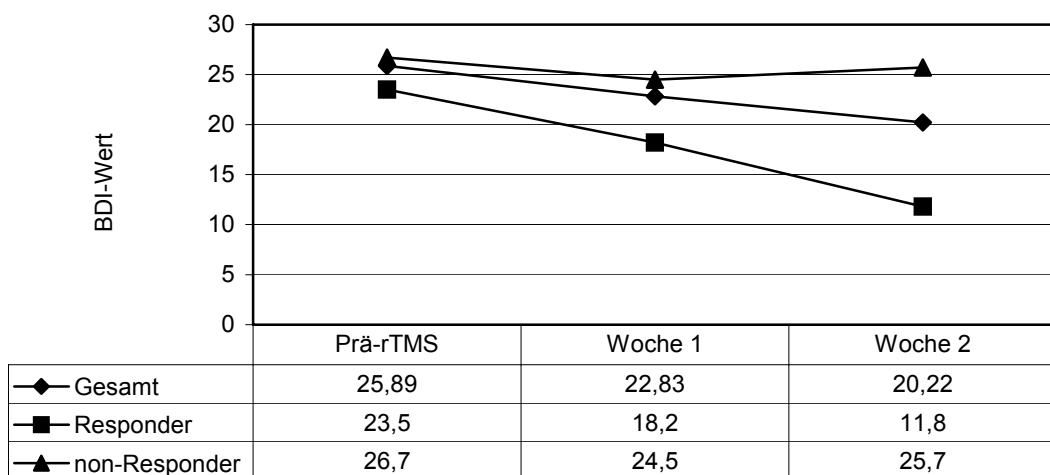
Abb. 20: MADRAS-Werte der gesamten Patientengruppe und unterteilt in Responder und Non-Respondern vor der rTMS-Behandlung, nach 5 (Woche 1) und nach 10 (Woche 2) rTMS-Behandlungen



4.1.3 Beck Depressionsinventar (BDI)

Die Responder-Gruppe hatte einen durchschnittlich ermittelten Wert von 23.5 ± 4.2 vor der Therapie und einen Wert von 11.8 ± 5.2 nach der Therapie. Weniger stark änderte sich der Wert bei den Non-Respondern. Hier lag der Ausgangswert bei 26.7 ± 7.1 , der Wert nach der rTMS Therapie erreichte einen Punktwert von 25.7 ± 8.7 . (Abb. 21)

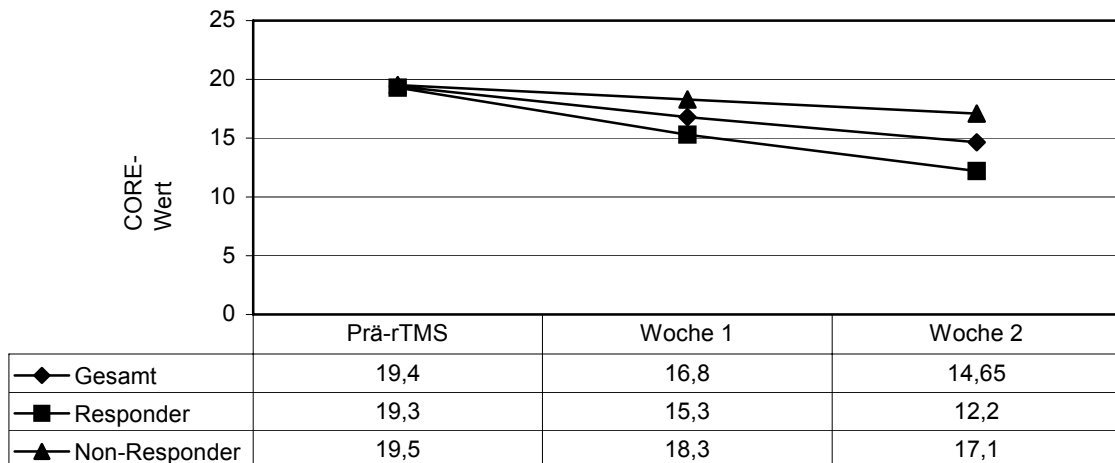
Abb. 21: BDI-Werte der gesamten Patientengruppe und unterteilt in Responder und Non-Respondern vor der rTMS-Behandlung, nach 5 (Woche 1) und nach 10 (Woche 2) rTMS-Behandlungen



4.1.4 CORE Test zur Testung der psychomotorischen Aktivität (CORE)

Auch bei dem CORE Test änderte sich bei den Respondern der erhobene baseline-Wert stärker als in der Gruppe der Non-Respondern. Bei den Respondern war vor der rTMS Therapie ein Wert von 19.3 ± 8.3 errechnet worden, nach der Behandlung lag der CORE Wert bei 12.2 ± 4.6 . Bei den 11 Non-Respondern war der Ausgangswert 19.5 ± 6.1 , der Wert nach der rTMS Behandlung lag bei 17.1 ± 6.3 . (Abb. 22)

Abb. 22: CORE-Werte der gesamten Patientengruppe und unterteilt in Responder und Non-Respondern vor der rTMS-Behandlung, nach 5 (Woche 1) und nach 10 (Woche 2) rTMS-Behandlungen



Tab. 4: Individuelle Bewertungspunkte von der Hamilton Depressions-Skala (HAMD), der Montgomery Asberg Depressions-Skala (MADRAS), dem Beck Depressionsinventar (BDI), und dem CORE Test zur Testung der psychomotorischen Aktivität bei 17 Patienten mit Major Depressionen vor und nach der Behandlung mit rTMS

Patienten Nr	HAMD		MADRAS		BDI		CORE	
	Prä-rTMS	Woche 2	Prä-rTMS	Woche 2	Prä-rTMS	Woche 2	Prä-rTMS	Woche 2
Non-Responder (n=11)								
1	21	12	18	13	25	20	12	6
2	32	32	15	12	28	16	18	12
3	30	29	14	15	15	21	13	14
4	22	23	19	19	20	21	10	12
5	24	24	17	18	28	27	20	17
6	24	24	42	42	40	42	29	27
7	44	44	28	33	36	38	26	27
8	34	35	25	24	25	23	18	18
9	19	13	36	36	29	31	19	19
10	26	20	24	24	28	29	24	20
11	14	17	14	12	20	15	25	16
Mittelwert & Standardabw.	26,4 8,3	24,8 9,7	22,9 9,3	22,6 10,4	26,7 7,1	25,7 8,7	19,5 6,1	17,1 6,3
Responder (n=6)								
12	21	10	26	12	19	21	15	15
13	18	9	20	10	27	14	27	12
14	21	10	19	7	30	6	25	14
15	25	11	16	11	23	11	28	18
16	29	8	15	5	20	9	11	9
17	20	10	15	7	22	10	10	5
Mittelwert & Standardabw.	22,3 4	9,7 1,1	18,5 4,2	8,7 2,7	23,5 4,2	11,8 5,2	19,3 8,3	12,2 4,6

4.2 Konzentration der Metabolite im DLPFC

Vor und nach den zehn rTMS Behandlungen wurden im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex die Konzentrationen von bestimmten Metaboliten mittels eines ^1H -Protonen-Magnetresonanzspektroskops gemessen. Von besonderem Interesse war hierbei die Konzentration von Glutamat, N-Acetyl-Aspartat, dem Gesamt-Cholin und dem Gesamt-Kreatin. Alle Metabolite wurden in mmol/l gemessen.

Bei den Metaboliten Glutamat und dem Gesamt-Cholin wurde beobachtet, dass die Konzentration im DLPFC der Responder vor der Behandlung signifikant niedriger war als bei den Non-Respondern. Glutamat änderte sich signifikant um $p=0.035$ und das Gesamt-Cholin um $p = 0.044$.

Bei den Respondern stieg die mittlere Glutamatkonzentration von 9.05 ± 0.98 vor der Behandlung auf 10.23 ± 1.92 nach der rTMS Behandlung. Daraus ergibt sich ein signifikanter Anstieg von Glutamat um $+1.19$ mmol/l, $p = 0.016$.

Bei den Non-Respondern hingegen sank die mittlere Glutamatkonzentration im DLPFC von 10.46 ± 1.57 auf 8.88 ± 1.20 und ergab somit eine signifikante Änderung von -1.16 mmol/l, $p = 0.007$.

Auch bei dem Gesamt-Cholin gab es signifikante Unterschiede in der Konzentration vor und nach der Behandlung. So war das tCho bei den Respondern besonders signifikant ($p = 0.028$) nach der Behandlung gestiegen. Vor der Behandlung war das tCho bei 1.50 ± 0.15 ; nach den zehn rTMS Sitzungen lag es bei 1.68 ± 0.09 . Bei den Non-Respondern gab es keine signifikanten Änderungen der tCho Konzentration. Diese änderte sich von 1.67 ± 0.19 auf 1.63 ± 0.18 nach der Behandlung.

Des Weiteren wurden keine relevanten Unterschiede in den Konzentrationen im DLPFC von N-Acetyl-Aspartat und dem Gesamt-Kreatin zwischen den Respondern und Non-Respondern festgestellt. Außerdem wurde kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Metabolite NAA und tCr vor und nach der rTMS Behandlung sichtbar.

Bei den Respondern wurde 7.59 ± 0.55 vor und 8.23 ± 0.55 nach der rTMS Behandlung an totalem Kreatin gemessen. Bei den Non-Respondern betrug dieser Wert 8.13 ± 0.78 vor und 8.16 ± 0.85 nach der Behandlung.

Auch in der Konzentration von NAA lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern zeigen. Die NAA-Konzentration bei den Respondern betrug vorher 11.24 ± 0.96 und nachher 11.63 ± 0.86 . Bei den Non-Respondern lag der Ausgangswert bei 11.79 ± 0.58 , der Wert nach der Behandlung bei 11.22 ± 1.30 .

(Tabelle 5)

Tab. 5: Die Metaboliten Spiegel (mmol/l, mit Durchschnittswerten und SDs) im dorsolateralen präfrontalen Kortex vor und nach der Behandlung mit rTMS bei Respondern (n=6) und Non-Respondern (n=11)

	Prä-rTMS		p_a	Post-rTMS		p_a	Wilcoxon-Test für paarige Stichproben	
	Responder (n=6)	Non-Responder (n=11)		Responder (n=6)	Non-Responder (n=11)		Responder	Non-Responder
tCho	1,5 ± 0,15	1,67 ± 0,19	0,044	1,68 ± 0,09	1,63 ± 0,18	ns	0,028	ns
tCr	7,59 ± 0,55	8,13 ± 0,78	ns	8,23 ± 0,55	8,16 ± 0,85	ns	ns	ns
NAA	11,24 ± 0,96	11,79 ± 0,58	ns	11,63 ± 0,86	11,22 ± 1,3	ns	ns	ns
Glu	9,05 ± 0,98	10,46 ± 1,57	ns	10,23 ± 1,92	8,88 ± 1,2	ns	ns	0,007

Signifikante Differenzen in der Behandlung wurden für Glutamat und das totale Cholin zwischen den Respondern und non-Respondern gefunden. Der totale Cholin Spiegel war signifikant erhöht bei den Respondern, der Glutamat Spiegel war signifikant erniedrigt bei den non- Respondern nach der rTMS Behandlung.

^a Mann-Whitney *U* Test

4.3 Konzentration der Metabolite in ACC

Bei der Untersuchung des anterioren Cingulums (ACC, anterior cingulate cortex) mittels der Magnetspektroskopie wurden die Konzentrationen der Metabolite N-Acetyl-Aspartat, Glutamat, das Gesamt-Cholin und das Gesamt-Kreatin bestimmt. Anhand der gewonnen Daten konnte festgestellt werden, dass sich die Metabolit- Konzentrationen bei den Respondern und bei den Non-Respondern vor und nach den zehn rTMS Sitzungen nicht signifikant verändert hatten. Somit lag das Glutamat bei den Respondern vor der rTMS Behandlung bei 11.45 ± 2.29 und nach der Behandlung bei 11.25 ± 1.86 . Bei den Non-Respondern lag der Glutamat Spiegel etwas höher, aber auch hier änderte sich die Konzentration des Metaboliten nicht. Vor der Behandlung war der Wert bei 11.67 ± 2.12 , nach den 10 Sitzungen bei 11.30 ± 1.54 . (Tabelle 6)

Tab. 6: Der Metaboliten Spiegel (mmol/l, mit Durschnittswert und SDs) im vorderen Stirnlappen (anterior cingulum) vor und nach der Behandlung mit rTMS bei Respondern (n=6) und Non-Respondern (n=11)

	Prä-rTMS		p_a	Post-rTMS		p_a	Wilcoxon-Test für paarige Stichproben: p	
	Responder (n=6)	Non-Responder (n=11)		Responder (n=6)	Non-Responder (n=11)		Responder (n=6)	Non-Responder (n=11)
tCho	2,13 ± 0,43	2,06 ± 0,23	ns	2,11 ± 0,41	2,07 ± 0,19	ns	ns	ns
tCr	8,64 ± 1,15	8,36 ± 0,82	ns	8,48 ± 1,27	8,59 ± 0,87	ns	ns	ns
NAA	11,46 ± 0,71	11,58 ± 1,05	ns	11,23 ± 0,8	11,50 ± 0,97	ns	ns	ns
Glu	11,45 ± 2,29	11,67 ± 2,12	ns	11,25 ± 1,86	11,30 ± 1,54	ns	ns	ns

4.4 Darstellung von medizierten versus unmedizierten Patienten

Bei der Betrachtung der Responder und Non-Respondern können in beiden Gruppen zwei Subpopulation unterschieden werden:

- diejenigen Patienten, die bereits seit mindestens 4 Wochen vor Therapiebeginn eine antidepressive Medikation erhalten hatten und
- diejenigen Patienten, die während der gesamten Dauer der rTMS-Therapie keine Medikamente erhielten.

Zu betrachten ist, ob es einen signifikanten Einfluß einer der beiden Subpopulationen auf ein Ansprechen unter der rTMS Therapie gibt.

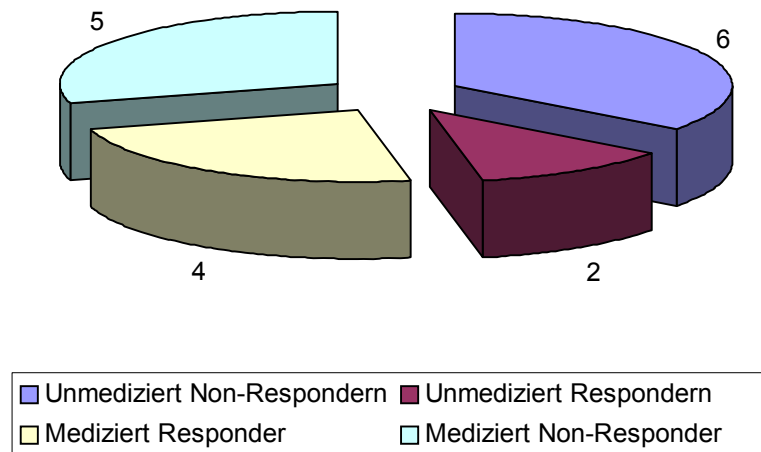
In der Responder-Gruppe erhielten 4 Patienten (66,6%) begleitend zu der rTMS eine antidepressive medikamentöse Therapie, 2 Patienten (33,3%) erhielten keine Medikamente.

Bei den Non-Respondern waren 5 Patienten (45,5%) auf Antidepressiva eingestellt, 6 Patienten (54,5%) hingegen erhielten keine Medikation.

Insgesamt erhielten 8 Patienten (47,05%) keine medikamentöse Therapie während der rTMS im Vergleich zu 9 Patienten (52,95%) die eine antidepressive medikamentöse Therapie unter der rTMS Behandlung erhielten.

Bei der Berechnung der Signifikanz der beiden Subpopulationen mediziert versus unmediziert stellt sich heraus, dass es keinen signifikanten Einfluss ($p=0.434$) auf ein Ansprechen der rTMS Therapie gibt. (Abb. 23)

Abb. 23: Darstellung der medizierten und unmedizierten Responder und Non-Responder

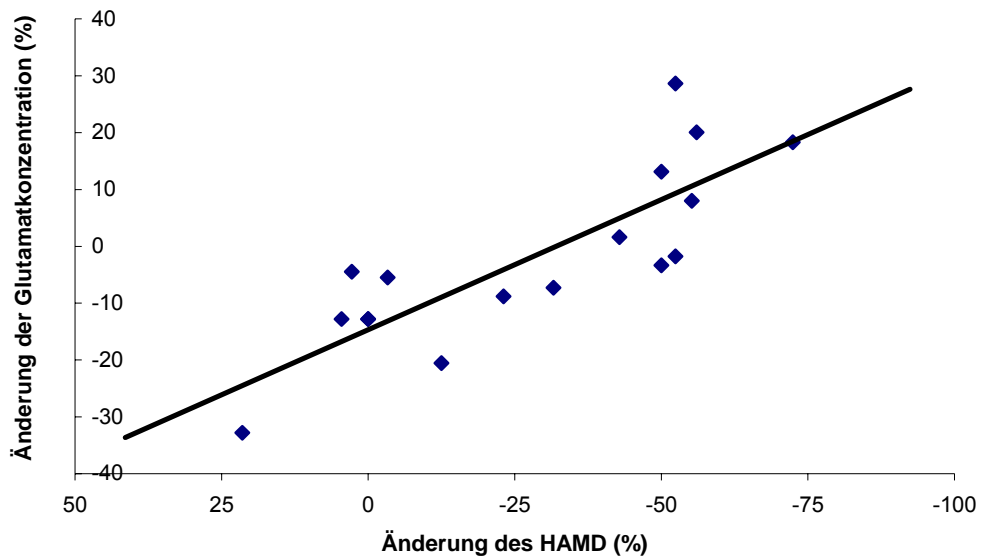


4.5. Darstellung von klinischen Daten, Stimulationsparametern und Magnetspektroskopie

Für die durch die Magnetspektroskopie dargestellten Metabolite Glutamat, N-Acetyl-Aspartat, Gesamt-Kreatin und Gesamt-Cholin wurden die signifikanten Änderungen in Wechselbeziehung zu den klinischen Daten gebracht, um die daraus resultierenden Veränderungen nach zehntägiger rTMS Behandlung zu bestimmen. Bei der Betrachtung der psychologischen Tests (HAMD, MADRAS, BDI) und dem Glutamat-Spiegel im linken DLPFC ist eine signifikante negative Übereinstimmung zu verzeichnen.

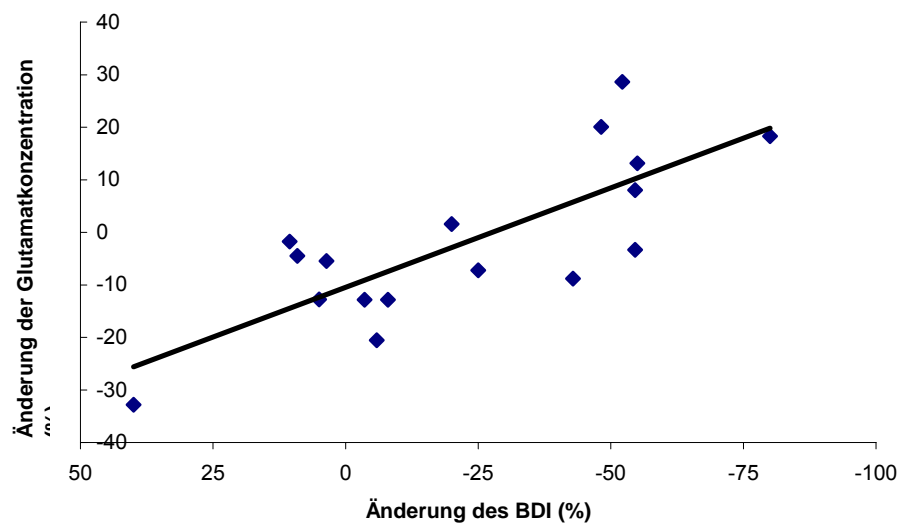
Bei dem Hamilton Test und dem Glutamat kommt es zu einer signifikanten negativen Korrelation ($r_{SP} = -0.89$, $p < 0.001$). Festzustellen ist, dass es bei steigendem Glutamat-Spiegel (%) zu einer Steigerung der Hamilton-Werte (%) kommt. So hatten die Responder eine deutlich höhere Steigerung des Glutamats (%) als die non-Responder. (Abb. 24)

Abb. 24: Darstellung der mittleren Glutamat Änderung im linken DLPFC und dem mittleren Hamiltonwert (HAMD) nach zehntägiger rTMS Behandlung.



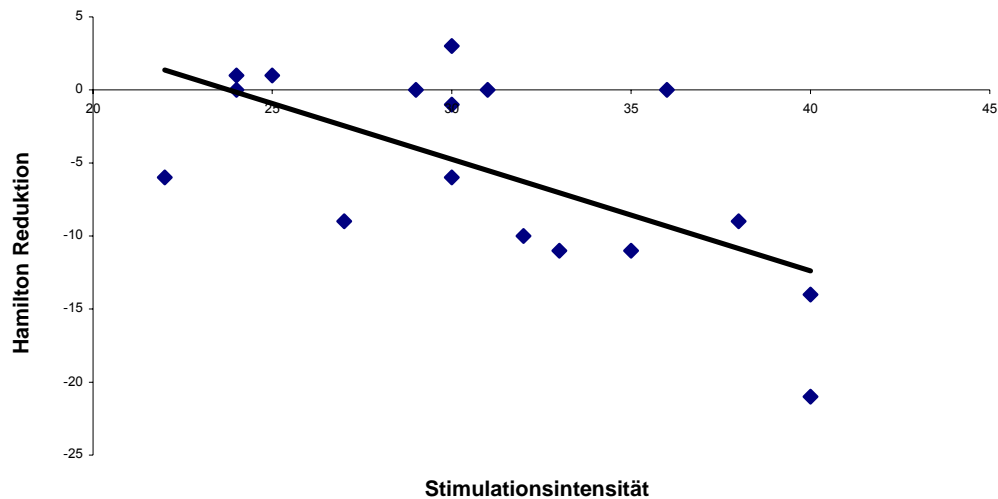
Bei der Betrachtung des Beck Depressionsinventar (BDI) und dem Glutamat Spiegel im linken DLPFC ist auch eine signifikante negative Übereinstimmung zu verzeichnen ($r_{SP} = -0.64$, $p=0.008$). In nachfolgender Grafik ist zu erkennen, dass es bei steigendem Glutamat Spiegel (%) zu einer Steigerung der BDI Werte (%) kommt. (Abb. 25)

Abb. 25: Die Übereinstimmung und Veränderungen zwischen den mittleren Glutamat- im linken DLPFC und den mittleren Beck Depressionsinventar (BDI) Werten nach zehntägiger rTMS Behandlung.



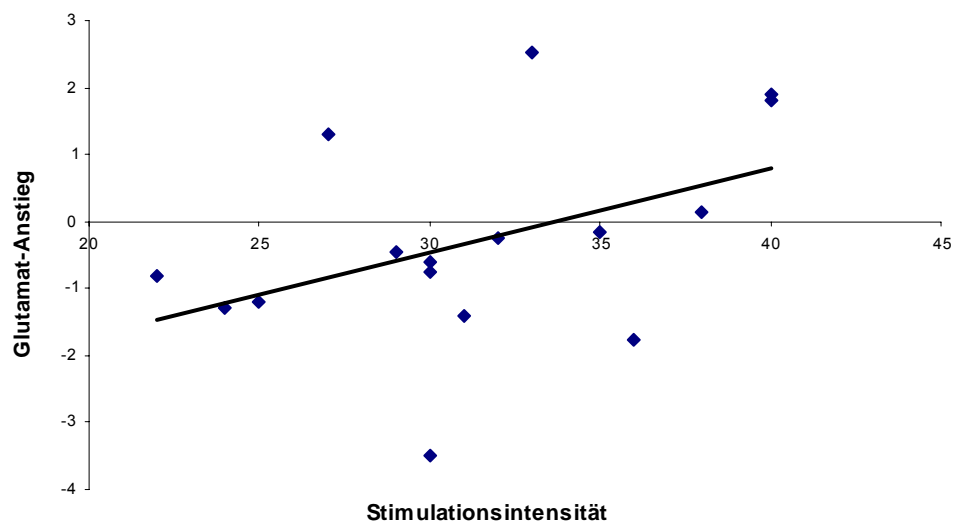
Bei der Betrachtung der Stimulationsintensität im Vergleich zu der Hamilton-Reduktion kann festgestellt werden, dass es auch hier zu einer Assoziation zwischen diesen beiden Parametern kommt. So ist bei steigender Stimulusintensität eine stärkere Reduktion zu beobachten als bei niedrigeren Stimulusintensitäten ($r_{SP}=0,47$, $p=0,008$). (Abb. 26)

Abb. 26: Assoziation zwischen Hamilton Reduktion und Stimulationsintensität nach rTMS Therapie



Auch bei dem Vergleich von Stimulationsparametern und Glutamat-Anstieg ist eine trend-like Assoziation zu erkennen ($r_{SP}=-0,64$, $p=0,064$). Der Stimulationsparameter ist definiert als maximale Stimulationsleistung in %. (Abb. 27)

Abb. 27: Assoziation zwischen dem Glutamat-Anstieg und der Stimulationsintensität nach rTMS Therapie



Alle anderen erhobenen Parameter, wie Alter oder Geschlecht zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Änderung der Metaboliten- Konzentration. In unserer Studie konnte keine signifikante Änderung der Glutamat-Konzentration bei zunehmendem Alter festgestellt werden ($r_{SP}=-0,203$, $p=0.575$). Der Mittelwert der Glutamat-Konzentration lag bei uns im linken DLPFC bei 9.96 mmol/l. (Abb. 28)

Abb. 28: Korrelation zwischen Glutamatkonzentration im DLPFC und dem Patientenalter in Jahren

