

---

## 5. Diskussion

### 5.1 Therapeutische und klinische Ergebnisse

Bei der hier vorgelegten Studie wurden die metabolischen Veränderungen im anterioren Cingulum und im dorsolateralen präfrontalen Kortex von depressiven Patienten mit Hilfe der  $^1\text{H}$ -Magnetresonanztomographie ( $^1\text{H}$ -MRS) untersucht. Alle Patienten erhielten als Behandlung eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), die aus 10 Sitzungen innerhalb von 2 Wochen bestand. Vor und nach den 10 rTMS Sitzungen wurden die metabolischen Veränderungen mit der  $^1\text{H}$ -MRS untersucht. Ausserdem wurde das klinische Befinden der Patienten vor, nach 5 Sitzungen und abschliessend nach 10 Sitzungen mittels psychologischer Tests beurteilt. Hierfür wurden der Test nach Hamilton, die Montgomery und Asberg Depressionsskala, das Beck Depressionsinventar und der CORE Test zur Testung der psychomotorischen Aktivität angewandt.

Das Patientenkollektiv bestand aus 17 Patienten, die an einer Major Depression nach DSM IV litten. Bei den Patienten handelte es sich um 2 Frauen und 15 Männer. Für ein Ansprechen auf die Therapie wurde eine Hamilton Reduktion von 50% des Ausgangswertes definiert. Eine solche Reduktion erreichten 6 Patienten, die demnach als Responder eingestuft wurden; die anderen 11 Patienten wurden als non- Responder definiert.

Bei der Magnetresonanztomographie wurden metabolische Veränderungen in zwei definierten Voxeln im Gehirn der Patienten bestimmt. Zum einem sollte der linke dorsolaterale präfrontale Kortex und zum andern das anteriore Cingulum auf vorher bestimmt Metabolite untersucht werden. Die zu untersuchenden Metabolite waren Glutamat (Glu), N-Acetyl-Aspartat (NAA), Gesamt-Cholin (tCho) und das Gesamt-Kreatin (tCr). Ziel der Studie war es, die Veränderung der Glutamat-Konzentration darzustellen. Ausserdem wurden mögliche Veränderungen der Metabolite NAA, tCho und tCr im dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem anterioren Cingulum unter der hochfrequenten rTMS Therapie mit 20Hz beobachtet. Diese Ergebnisse wurden anschließend in Zusammenhang mit einer möglichen klinischen Verbesserung der

---

Patienten gebracht. Die klinischen Veränderungen der Patienten wurden anhand der oben bereits erwähnten vier psychologischen Tests beurteilt.

Als wichtige Ergebnisse sind folgende zwei Veränderungen unter der rTMS-Therapie zu nennen

1. Es wurde eine sehr deutliche Veränderung in der Glutamat Konzentration des dorsolateralen präfrontalen Kortex gefunden. Während die Responder eine signifikant erniedrigte Glutamat-Konzentration vor der Therapie aufwiesen, war bei den Non-Respondern signifikant höhere Glutamat-Konzentrationen nachweisbar. Unter der rTMS Therapie entwickelten sich die beiden Glutamat-Konzentrationen gegensätzlich zu einander. Während es bei den Respondern es zu einem Anstieg des Glutamats kam, sank bei den Non- Respondern die Glutamat- Konzentration.
2. Als weiteres wichtiges Ergebnis ist bei den Respondern eine signifikante Korrelation zwischen der HAMD-Reduktion und dem Anstieg von Glutamat in DLPFC zu beobachten. Bei der Montgomery und Asberg Depressionsskala, dem Beck Depressioninventar und dem CORE Test zur Testung der psychomotorischen Aktivität konnte keine Korrelation zwischen der Änderung der Metabolite und den Testergebnissen festgestellt werden.

## 5.2 Glutamat-Konzentration unter rTMS-Behandlung

Analog zu den Ergebnissen unserer Studie ist in Voruntersuchungen von anderen Arbeitsgruppen Hinweise auf eine Erhöhung der Glutamat-Konzentration durch repetitive transkranielle Magnetstimulation des Kortex gefunden worden.

So ist aufgrund einer relativ hohen Konzentration an Glutamat im präfrontalen Kortex zu vermuten, dass die rTMS die glutamaterge Neurotransmission beeinflusst (**Fuster 1997**). Auch Sanacora und Mitarbeiter kommen zu dem Schluss, dass Glutamat und GABA Konzentrationen sich unterschiedlich bei der Betrachtung von Gesunden und bei

Patienten, die an einer Major Depression leiden, verhalten. In der Studie von Sanacora et al. wurden 33 Gesunde und 33 Patienten mit einer Major Depression untersucht. Mit Hilfe eines 2.1 Tesla <sup>1</sup>H-Magnetspektroskop wurde der Metabolit Glutamat im occipitalen Kortex bestimmt. Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Glutamat-Konzentration im Vergleich zu den gesunden Probanden bei den depressiven Patienten signifikant erniedrigt war ( $p < 0.01$ ) (**Sanacora 2004**).

In einer vergleichbaren Studie von Michael et al. wurde eine Gruppe gesunder Probanden mit rTMS behandelt, die andere Gruppe erhielt eine Placebo-rTMS-Behandlung (**Michael 2002**). Vor und nach der Behandlung wurde der rechte und der linke dorsolaterale präfrontale Kortex und das linke anteriore Cingulum auf die Metabolite Glutamat/Glutamin mittels Magnetspektroskopie untersucht. Zu beobachten war, dass die Änderung der Glutamat/Glutamin Konzentration abhängig von der Glutamat/Glutamin Konzentration vor der rTMS war. Je niedriger die Glutamat/Glutamin Konzentration dieser Hirnareale vor der rTMS Therapie war, desto stärker stieg die Metaboliten-Konzentration nach der Therapie an. Anhand dieser Datenlage kommen Michael et al. zu dem Schluss, dass die repetitive transkranielle Magnetstimulation eventuell über die Stimulation von glutamatergen präfrontalen Neuronen agiert.

Die Quantifizierung von metabolischen Unterschieden im Frontalhirn zwischen Depressiven und Gesunden haben Gruber et al. untersucht. 17 Depressive und 17 gesunde Probanden wurden mittels eines 3 Tesla H-MRS untersucht und folgende Metabolite wurden ermittelt: NAA, Cr, Cho und myo-Inositol. Die Ergebnisse zeigen bei Depressiven eine signifikant niedrigere Konzentration von NAA, Cholin und myo-Inositol im Vergleich zu den gesunden Probanden. Außerdem wurde bei Depressiven eine signifikant höhere Konzentration an Kreatin gefunden (**Gruber 2003**). Durch den Nachweis, dass mittels Magnetspektroskopie N-Acetyl-Aspartat nicht unter Therapie mit rTMS ansteigt, ist ein neuronaler Schaden oder eine Atrophie nicht zu erwarten (**George 1999**).

In unserer Studie erhielten wir ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Glutamat-Konzentration bei Patienten mit einer Major Depression wie auch Sanacora et al. (2004) und Michael et al. (2004) in den bereits oben erwähnten Studien. So fanden wir eine negative Korrelation zwischen den Änderungen der Glutamat-Werten und den Ausgangswerten. Die anfänglich niedrigere Glutamat-Konzentration bei den Respondern stieg, bei den Non-Respondern sank die anfänglich erhöhte Glutamat-

Konzentration. Dieses Ergebnis unterstützt vorherige Befunde von Michael et al. (2000), die beschrieben, dass eine niedrigere Glutamat-Konzentration vor der rTMS-Therapie mit einem umso stärkeren Glutamatanstieg nach Therapie einherging. In Übereinstimmung stellten auch Kimbrell et al. und Eschweiler et al. fest, dass es bei einem vermindertem Metabolismus im linken präfrontalen Kortex zu einem verbesserten Ansprechen auf eine rTMS-Therapie kommt (**Kimbrell 1999, Eschweiler 2000**). Unsere magnetresonanzspektroskopisch erhobenen Ergebnisse einer niedrigeren DLPFC Glutamatkonzentration vor sowie einem anschließenden Anstieg nach rTMS-Therapie stehen im Einklang mit diesen genannten Vorarbeiten.

Zusammenfassend zu sagen, dass in allen vorliegenden Studien ein Einfluss auf die Glutamat bzw. Glutamat/Glutamin-Konzentration unter rTMS zu verzeichnen ist. Unter der rTMS Therapie stieg die Glutamat-Konzentration im Bereich des DLPFC an. Ausserdem ist bei den vorliegenden Studien zu erkennen, dass je niedriger die Baseline Glutamat-Konzentration ist, die Glutamat-Konzentration umso stärker steigt.

### 5.3 Glutamatveränderungen im Alter

Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen zerebralen Glutamatkonzentrationen und dem Patientenalter sind insgesamt inkonsistent. So fanden Michael et al., dass die Glutamat/Glutamin-Konzentration im linken Cingulum und im DLPFC mit zunehmendem Alter sank (**Michael 2002**). Analog beschrieb Schubert et al., dass es mit zunehmendem Alter zu einer signifikanten Änderung der Glutamat-Konzentration kommt ( $p < 0.04$ ) (**Schubert 2004**). Schließlich untersuchten Kaiser et al. die Glutamat-Konzentration im motorischen Kortex bei gesunden Probanden im Alter von 24 bis 68 Jahren. Bei den älteren Probanden fanden sie eine signifikant erniedrigter Glutamat-Konzentration in der grauen Substanz im Vergleich zu den jüngeren Probanden ( $p < 0.001$ ) (**Kaiser 2005**). Andererseits fanden Banay-Schwartz et al. keine Änderung der Glutamat-Konzentration in der Zeitspanne vom Erwachsenenalter bis in Greisenalter (**Banay-Schwartz 1992**). In einer Studie von Pouwels wurden sechs unterschiedliche Altersgruppen vom Säuglingsalter bis zum Erwachsenenalter anhand ihrer Änderungen von Hirnmetaboliten betrachtet. Auch hier konnte keine Änderung der Glutamatkonzentration im zunehmenden Alter festgestellt

---

werden (**Pouwels 1999**). Analog fanden auch wir in unserer Studie keine signifikante Altersabhängigkeit der zerebralen Glutamatkonzentration.

Unterschiedliche Erklärungsansätze sind für den fehlenden Nachweis einer Altersabhängigkeit denkbar:

- Ein mögliches Erklärungsmodell fasst auf der Tatsache, dass Glutamat als Neurotransmitter lediglich 30% der gesamten Glutamat-Konzentration im Körper ausmacht. Es ist daher denkbar, dass mögliche Änderungen, aufgrund der geringen relativen Menge von Glutamat als Neurotransmitter im Gehirn, diese mit der Methode der zerebralen Magnetresonanztomographie nicht ausreichend erfasst werden.
- Ein weiteres Erklärungsmodell ist, dass die von uns untersuchten Patienten ein Durchschnittsalter von 45 Jahren hatten. Es wurden Patientinnen im Alter von 28 bis 61 Jahren eingeschlossen, aber keine Patienten im Kindesalter oder in höherem Lebensalter. Demzufolge ist es denkbar, dass es aufgrund der fehlenden Betrachtung dieser beiden Altersgruppen, die beiden Altersgruppen den evtl. stärksten Veränderungen bezüglich der Glutamatkonzentration nicht erfasst wurden.

Umgekehrt, gibt es für eine Abnahme der Glutamat-Konzentration im Alter unterschiedliche Erklärungsversuche:

- Zu einem ist zu vermuten, da Glutamat in den Neuronen lokalisiert ist, es aufgrund im zunehmendem Alter zu einem Neuronenverlust kommt und somit auch zu einem Abnehmen der Glutamat-Konzentration (**Kaiser 2005**). Schubert et al. vermuten, dass ihrer Abnahme der Glutamat-Konzentration möglicherweise nicht, wie in anderen Studien vermutete wird, aufgrund einer verminderten Hirndurchblutung verursacht wird, da es zu keiner Veränderung der NAA Konzentration kommt (**Schubert 2004**). Von weiteren Erklärungsversuchen für die Abnahme der Glutamat-Konzentration äußerte sich jedoch die Forschergruppe nicht.
- Zum anderen ist zu vermuten, dass es aufgrund von arteriosklerotischen Veränderungen und daraus resultierenden verminderten Durchblutung im

---

steigendem Alter, es zu einer geringeren Stoffwechselaktivität des Gehirns kommt, somit sukzessive es auch zu einer Abnahme der Glutamatkonzentration kommt.

Bezüglich der Altersabhängigkeit in der Zusammenschau die Ergebnislage inkonsistent und somit hinweisend auf eine unzureichende Untersuchung dieser Fragestellung. Systematische Untersuchungen unterschiedlicher Hirnregionen mit großen Fallzahlen sind zur abschließenden Klärung daher dringend erforderlich.

### 5.3 Hamilton-Werte unter rTMS-Behandlung

Aber nicht nur die Änderung der glutamatergen Konzentration im linken DLPFC und ACC wurde von uns betrachtet, sondern auch die Änderung der klinischen Parametern gemessen anhand des Testes nach Hamilton, der Montgomery und Asberg Depressionsskala, dem Beck Depressionsinventar und dem CORE Test zur Testung der psychomotorischen Aktivität. Die Validität des Hamilton-Tests wird aufgrund ihrer inhaltlichen Probleme zunehmend kritisiert (**Möller 2003**).

Die Ergebnisse bei der Studie zeigen, dass es bei einer hochfrequenten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation mit 20Hz des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und des anterioren Cingulums zu günstigen Effekten bei Patienten mit der Diagnose Major Depression nach DMS IV kommt. Im Vergleich zu Ergebnissen aus vorherigen Studien hatten wir eine Verringerung des Hamiltonwertes im Vergleich zum Ausgangswert erwartet. Bei sechs von den 17 beobachteten Patienten stellte sich eine Hamilton Reduktion von 50 % des Ausgangswertes ein. Bei anderen Studien über die Effektivität der rTMS gibt es teilweise Unterschiede im Bezug auf das Design und die Stimulusparameter der Studien. So wurden bei verschiedenen Studien nicht nur der linke, sondern auch der rechte dorsolaterale Kortex präfrontale Kortex mit der rTMS behandelt. Der rTMS wurde ein antidepressiver Effekt von Burt et al. zugeschrieben, auch wenn bis jetzt noch nicht der genaue Wirkungsmechanismus aufgeklärt ist (**Burt 2002**).

So fanden Pascual-Leone et al. und George et al. bei einer gesunden Vergleichsgruppe heraus, dass es bei einer Stimulation mit rTMS über dem linken MDLPFC zu einer

---

Abnahme der Traurigkeit kam. Wenn jedoch über der Mittellinie stimuliert wurde ( 5 cm über dem vorderen Bereich des Areals M1) kam es zu keiner Änderung der Traurigkeit (**Pascual-Leone 1996a, George 1996**).

Mit der Frage, ob eine niedrigfrequente rTMS (5 Hz) dieselbe Effektivität im Bezug auf den Hamilton Wert hat, wie eine hochfrequente rTMS (20 Hz), befassten sich George et al und Nahas et al. (**George 1998, Nahas 1998**). rTMS ab 10 Hz wird als hochfrequent rTMS bezeichnet, die darunter liegenden Bereichen sind definiert als niedrigfrequente rTMS. Als Vergleichs-Gruppe diente eine Placebo-Gruppe. Hierzu wurde der linke dorsolaterale präfrontale Kortex stimuliert. Nach einer zweiwöchigen Behandlungsdauer stellte sich heraus, dass sechs von zehn Patienten mit niedrig Frequenz, drei von zehn Patienten mit hoch Frequenz rTMS und keiner von zehn Patienten der Placebo-Gruppe eine >50% Reduktion des Hamilton-Wertes hatten. Auch Padberg et al. beschäftigten sich mit der Frage, welche Art von Frequenz bei der rTMS Behandlung die effektivste sei (**Padberg 1998**). Hierbei wurde eine Gruppe von depressiven Patienten mit niedrigfrequenter rTMS (0.3Hz), eine Gruppe mit hochfrequenten rTMS (10Hz) und eine Placebo-Gruppe mit rTMS über den linken dorsolateralen präfrontalen Kortex behandelt. Nach fünf Tagen Behandlung gab es eine Verbesserung des Hamilton von 20%-30% bei fünf von sechs Patienten mit der niedrig Frequenz rTMS, bei drei von sechs Patienten in der hoch Frequenz rTMS und keine Verbesserung in der Placebo-Gruppe.

Bei zwei anderen crossover Placebo-Kontrollierten Studien von Pascual-Leone et al. und George et al. konnte gezeigt werden, dass es unter rTMS Therapie des linken DLPFC bei Patienten mit Major Depressionen zu einer signifikanten Senkung des Hamilton Wertes kam. Diese Änderung konnte hier nur bei der Stimulation des linken DLPFC nachgewiesen werden (**Pascual-Leone 1996b, George 1997**). Auch die Punktzahl des Selbstbeurteilungstests Beck-Depressionsinventar sank von 47.9 auf 25.7 während der rTMS Behandlung (**Pascual-Leone 1996a**).

Bei einer randomisierten Studie von Grunhaus et al wurde 40 Patienten mit einer medikamentenrefraktären Major Depression mittels Elektrokrampftherapie (EKT) oder rTMS behandelt. 20 Patienten erhielten EKT, die anderen 20 Patienten erhielten 20 Sitzungen rTMS über dem MDPFC bei 10 Hz. Am Ende der Behandlungsphase haben beide Patientengruppen eine statistisch signifikante Verringerung des Hamilton-Wertes erreicht. (EKT 61%, rTMS 40%). Zu beobachten war, dass Patienten mit einer Psychose besser auf die EKT ansprachen, während es bei einer Behandlung mit rTMS

---

für den Therapieerfolg keinen Unterschied machte, ob die Patienten unter einer Psychose litten oder nicht (**Grunhaus 2000**).

In einer Vergleichsstudie von Avery et al. wurde eine Datenbank von 20 Zentren ab April 2003 erstellt, in der 523 Patienten mit einer medikamentenresistenten Major Depression eine rTMS Behandlung erhielten (**Avery 2004**). Es stellte sich heraus, dass mit 88% der linke mittlere dorsolaterale präfrontale Kortex (MDLPFC) der effektivste Bereich für eine Stimulation ist. Hier wurde zu 98% mit einer mit einer Frequenz von >1 Hz stimuliert. Ausserdem war ein Behandlungszeitraum von 10 täglichen Sitzungen der häufigste therapierte Zeitraum. Insgesamt wurde der Hamilton-Wert bei den 523 therapierten Patienten um 34% gesenkt.

Klein et al. beobachteten in einer Placebo-Kontrollierten Studie 70 Patienten mit einer Major Depression. Ein Teil dieser Patienten erhielt eine rTMS im Bereich des rechten präfrontalen dorsolateralen Bereiches, der andere Teil erhielt Sham-rTMS. Zu beobachten war, dass die rechte präfrontale rTMS mit einer Niedrigfrequenz von 1 Hz einen günstigen Einfluss auf die Major Depression hat. Bei den Patienten die rTMS erhielten, verbesserte sich der Hamilton bei 46% der Patienten um <10 Punkte, bei der Placebo-Gruppe erreichten nur 19% der Patienten diesen Wert. Eine Hamilton Reduktion von 50% erreichten 49% der rTMS Gruppe, während nur 25% der Placebo Gruppe solch eine Reduktion des Hamilton erreichte. Diese Differenz war statistisch signifikant (**Klein 1999**). Mit dieser Studie konnten Klein et al. belegen, dass es durch eine langsame rTMS zu einer kurzzeitigen Wirksamkeit bei Patienten mit wiederkehrenden Major Depressionen kommt. Bei einer Studie aus dem Jahr 1998 von Figiel et al. wurden 56 Patienten mit einer medikamentresistenten Depression mittels rTMS behandelt. Das Alter reichte von 22-89 Jahre, wobei das mittlere Alter bei 60 Jahren lag (**Figiel 1998**). Nach 5 tägiger Behandlungsdauer wurde eine Responderrate (50% Reduktion des Hamilton-Wertes) von 42% beobachtet. Von den 42% waren interessanterweise 56% jüngere Patienten (unter 65 Jahre), nur 23% der älteren Patienten (über 65 Jahre) sprachen auf einen rTMS Therapie an.

## 5.4 Hamilton-Werte bei nicht-medikamentösen antidepressiven Therapieverfahren

Nicht nur die Effektivität der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) ist in zahlreichen Studien untersucht worden, sondern auch die Effektivität hinsichtlich der Hamilton-Reduktion im Vergleich zu anderen therapeutischen antidepressiven Methoden. Andere nicht-medikamentöse Verfahren zur antidepressiven Therapie sind die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) und die Vagusnervstimulation (VNS).

Die Elektrokonvulsionstherapie basiert, wie auch die rTMS, auf dem Verfahren der Depolarisation von Neuronenpopulationen mittels elektrischen Stroms. Unter der Elektrokonvulsionstherapie wird, anders als bei der rTMS, eine höhere Energie benötigt um die Schädelknochen ohne großen Energieverlust zu überwinden. Hierbei wird ein tonisch-klonischer Anfall ausgelöst. Durch diesen ausgelösten Anfall werden inhibitorische Prozesse induziert, die über bislang unbekannte Prozesse einen antidepressiven Effekt haben (**Bajbouj 2005**).

Bei der Vagusnervstimulation wird der linke Nervus vagus im Bereich des linken Halsbereiches durch eine subkutane liegende Stimulationselektrode stimuliert. Hiermit wird der linke Nervus vagus standardisiert alle 5 Minuten für eine Dauer von 30 Sekunden bei einer Stromstärke von 3,5 mA stimuliert (**Leitner 2004**). Es wird vermutet, dass diese Stimulation dazu führt, dass es bei den unter Depression hyperaktiven Hirnarealen zu einer Normalisierung der Hirnaktivität kommt. Der Nervus vagus führt nicht nur efferente vegetative Fasern zum Magen-Darm-Trakt, Herz und Lunge, sondern führt auch afferente Fasern, die über den Hirnstamm zum Amygdala, dem dorsalen Raphe-Kern und dem Hippocampus ziehen (**Bajbouj 2005**).

Einige Forschergruppen haben die Effektivität von rTMS versus EKT bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen miteinander verglichen (**Padberg 2003**). Entsprechend den dargestellten Untersuchungen gilt es als sicher, dass die Effektivität im Bezug auf eine Reduktion des Hamilton-Wertes bei der rTMS-Therapie geringer ist als bei der Therapie mit EKT. Zu bedenken ist jedoch, dass es relativ schwierig ist, die Untersuchungen im Vergleich zu Pharmakastudien zu verblenden, sodass die folgenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

---

Hier sollen 4 unterschiedliche Studien miteinander verglichen werden, bei denen jeweils ein Teil der Patienten rTMS erhielt, der andere Teil EKT. Alle Studien erfolgten in einem parallel randomisierten Design und die Studienteilnehmer erhielten während der Studien eine Begleitmedikation. Grunhaus et al. untersuchte jeweils 20 Patienten mit rTMS und EKT. Die Hamilton-Reduktion lag bei den rTMS-Patienten bei 40,3%, bei den EKT-Patienten bei 60,6% (**Grunhaus 2000**). Zu bemerken ist hierbei, dass von den insgesamt 40 Patienten, 21 psychotisch waren. Bei Betrachtung der Subgruppe der nicht-psychotischen Patienten zeigte sich jedoch das beide Therapieformen gleich effektiv sind. Drei Jahre später konnten Grunhaus et al. dieses Ergebnis replizieren (**Grunhaus 2003**). Wieder wurden 20 Patienten mit rTMS und 20 Patienten mit EKT behandelt. Bei den rTMS Patienten konnte eine Reduktion des Hamiltons von 45,5% ausgemacht werden, während bei den Patienten die mit EKT behandelt wurden, es zu einer 48,2%igen Reduktion des Hamiltons kam.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Pridmore et al. und Janicak et al. Pridmore untersuchte 32 therapieresistente Patienten und fand heraus, dass es zu einer Hamilton-Reduktion von 55,6% bei den rTMS-Patienten kam, während sich die ETK-Patienten in ihren Hamilton-Werten um 66,4% verbesserten (**Pridmore 2000, Janicak 2002**).

Janicak et al. kamen zu fast ähnlichen Ergebnissen. Dort kam es zu einer 55%igen Hamilton-Reduktion bei rTMS-Patienten und zu einer 64%igen Hamilton-Reduktion bei EKT-Patienten. (*Tabelle 7*)

In Studien von Sackeim et al. erreichen 40-70% der Patienten mit einer therapieresistenten Depression unter EKT-Therapie eine relevante Verbesserung. (**Sackeim 1994, 2000**)

In Anbetracht der schlecht zu verblendenden Ergebnisse müssen noch weitere Studien durchgeführt werden, um eine effektive Aussage darüber machen zu können, ob die repetitive transkranielle Magnetstimulation möglicherweise eine Behandlung mit der nebenwirkungsvolleren Elektrokonvulsionstherapie ersetzen kann (**Padberg 2003**).

Tab. 7: Klinische Studien zum Vergleich von rTMS und EKT bei depressiven Episoden ( modifiziert nach Burt et al. 2002). Die Unterschiede in der Reduktion der Hamilton-Werte zwischen den rTMS- und en EKT-Gruppen waren statistisch nicht signifikant (aus Padberg et al.)

Studie	Behandlungs- gruppe	Design	n	Alter in Jahren	Diagnose	Therapie- resistenz	Begleit- medikation	Hamilton- Reduktion
<b>Grunhaus et al. (2000)</b>	rTMS (10Hz, LDLPFC, 90% MT)	Parallel, randomisiert	20	58,4	MD (21 psychotisch)	5	Clonazepam (1-2 mg/d)	40,30%
	EKT (12 RUL, 8 RUL und BL)		20	63,6		10	Verschiedene	60,60%
<b>Pridmore et al. (2000)</b>	rTMS (20Hz, LDLPFC, 100% MT)	Parallel, randomisierte	16	44	26 MD 6 BP	6	Alle	Verschiedene 55,60%
	EKT (RUL)		16	41,5				66,40%
<b>Janicak et al. (2002)</b>	rTMS (10Hz, LDLPFC, 110% MT)	Parallel, randomisierte	14	42,9	10 MD 4BP (3 psychotisch)	Alle	Minimale Bedarfsmedikation	55%
	EKT (BL)		11	42,7	7 MD 4BP (6 psychotisch)			64%
<b>Grunhaus et al. (2003)</b>	rTMS (10Hz, LDLPFC, 90% MT)	Parallel, randomisierte	20	57,6	MD (nicht-psychotisch)	Alle	Lorazepam (bis 3 mg/d)	45,50%
	EKT (13 RUL, 7 RUL und BL)		20	61,4				48,20%

Abkürzungen: LDLPFC= linker dorsolateraler präfrontaler Kortex; MT= Stimulationsintensität bezogen auf die individuelle motorische Schwelle; RUL= rechts unilateral; BL= bilateral; MD= Major Depression; BP= bipolare Störung

Auch anhand der Vagusnervstimulation gibt es verschiedene Studien über deren Effektivität im Bezug auf die Reduktion des Hamilton-Wertes bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression. Somit ist festzustellen, dass die Responderrate unter einer VNS-Therapie niedriger ist als die bei einer rTMS- und EKT-Therapie. Sackheim et al. unter suchten 59 Patienten, die über 10 Wochen lang eine VNS-Therapie erhielten (**Sackheim 2001**). Die Responderrate bei Betrachtung des Hamilton-Wertes lag bei 30,5%. Des weiteren wurde bei dieser Studie beobachtet, dass Patienten, die vorher keine EKT-Behandlung erhalten hatten, 3,9 mal besser auf die Behandlung mit einer

---

Vagusnervstimulation ansprachen als Patienten, die zuvor bereits einmal mit einer Elektrokrampftherapie behandelt wurden. Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten, die bereits mehr als 7 mal erfolglos einen medikamentösen Behandlungsansatz versuchten, gar nicht auf die VNS-Therapie ansprachen. Diese Feststellung konnte auch im Bereich der EKT-Therapie gemacht werden. In Studien von Prudic et al. und Sackeim et al. wurde gezeigt, dass medikamentenresistente Patienten ein schlechteres Ansprechen auf eine EKT-Therapie haben als solche, die zuvor noch nicht alle Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie ausgeschöpft haben (**Sackeim 2000, Prudic 1990, 1996**).

Eine etwas bessere Responderrate erhielten Rush et al., die 30 ambulante Patienten über 10 Wochen hinweg mit VNS behandelten. Hier zeigte sich eine Hamilton Reduktion von 40% (**Rush 2000**).

Abschließend ist somit festzustellen, dass nicht-medikamentöse Therapieformen wie Elektrokonvulsionstherapie, repetitiven transkranielle Magnetstimulation und Vagusnervstimulation ein sehr unterschiedliches Ansprechen bei therapieresistenten Patienten mit einer Depression haben. Während bei der EKT in der Literatur eine Erfolgsrate im Bezug auf die Hamiltonreduktion von 40-70% angegeben ist, hat die rTMS eine mittleres Ansprechen von 40-50%. Die geringste Reduktion im Bezug auf den Hamiltonwert hat die VNS mit 30-40%.

## 5.5 Limitierende Faktoren

Zum Schluss sollten noch einige limitierende Faktoren unserer Studie erwähnt werden. In der Studie wurde nur eine relativ kleine Zahl an Patienten untersucht. Die kleine Fallzahl von 17 untersuchten Patienten kann möglicherweise einen Einfluss auf die Analyse der möglichen Faktoren wie der klinischen Response unter rTMS haben.

Des weiteren erhielten 9 Patienten während der Studie und seit mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer während die anderen 8 Patienten keine Medikamente erhielten. Somit können evtl. Vermutungen, dass psychotrope Pharmaka die gemessenen Hirnmetabolite beeinflussen nahezu ausgeschlossen werden, da das Patientenkollektiv aus medikamentös eingestellten wie

---

auch aus Patienten, die keine Medikament erhielten bestand. In Anbetracht der Ergebnisse ist zu vermuten, dass die medikamentöse Effekte minimal sind, da bei Betrachtung der Ergebnis es zu keinem Unterschied zwischen medizierten und unmedizierten Patienten kam. Nichts desto trotz können die vorliegenden Ergebnisse nicht als reine rTMS Therapie Ergebnisse gewertet werden, sonder eher als add-on Therapie zur Therapie mit SSRIs betrachtet werden.

Dritter limitierender Faktor für die Studie ist das fehlen einer Placebo-Gruppe sowohl zur Therapiekontrolle als auch zur Bestimmung der metabolischen Konzentration. Die Glutamat-Veränderung bei Respondern und Non-Respondern unter rTMS Therapie müsste demnach bei einer Gruppe von gesunden Probanden repliziert werden. Bei der gesunden Kontrollgruppe müssten die individuellen Differenzen der Metabolitenkonzentrationen betrachtet werden. Ausserdem gibt es noch zu wenig Vergleichsstudien über die Glutamat-Veränderung bei einer 3 Tesla Magnetspektroskopie des linken DLPFC. Des weiteren fehlt es an randomisierten Vergleichsstudien, da nicht eindeutig festzustellen ist, ob die Änderungen der Glutamat-Konzentration und des Hamilton sich nicht auch in einer Placebo-Gruppe verändern würden. Dennoch kann in Placebo-Kontrollierten Studien ein positiver antidepressiver Effekt festgestellt werden. Studien mit grösseren Fallzahlen fehlen zum jetzigen Zeitpunkt.