

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Antidepressive Wirksamkeit und neuropsychologische Effekte einer kombinierten
Escitalopram- / Magnetstimulationstherapie: eine randomisierte, Placebo - kontrollierte
Untersuchung im add-on Design

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska van Hall

aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. Malek Bajbouj, Berlin
2. Prof. Dr. Harald Freyberger, Greifswald
3. Prof. Dr. Alexander Sartorius, Mannheim

Datum der Disputation: 22.05.2012

Datum der Promotion: 07.09.2012

1	Einleitung	7
2	Theoretischer Hintergrund	9
2.1	Antidepressive Stimulationsverfahren in der Psychiatrie	9
2.1.1	Übersicht über aktuell angewendete Verfahren	11
2.1.2	Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	13
2.1.3	Die rTMS als antidepressive Behandlungsoption	18
2.2	Depression	22
2.2.1	Symptomatik und klinischer Verlauf	22
2.2.2	Pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsformen	24
2.2.3	Die Optimierung der antidepressiven Behandlung	28
2.2.4	Das add-on Design in klinischen Studien: Vorteile und Nachteile	29
2.2.5	Neuropsychologie der Depression	30
2.3	Escitalopram in der Behandlung der Depression	31
2.3.1	Pharmakologische Eigenschaften von Escitalopram	32
2.3.2	Antidepressive Effektivität von Escitalopram	33
2.3.3	Nebenwirkungsprofil und Patientencompliance von Escitalopram	34
3	Zielstellung und Hypothesen	35
3.1	Zielstellungen der Arbeit	35
3.2	Formulierungen der Hypothesen	37
4	Methoden	38
4.1	Das Studiendesign	38
4.2	Ein- und Ausschlußkriterien der Untersuchungsstichprobe	38
4.2.1	Patienten	38
4.3	Durchführung der rTMS	39
4.4	Psychodiagnostische Testverfahren	41
4.4.1	Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)	41
4.4.2.	Die Hamilton-Depressions-Skala	41
4.5	Neuropsychologische Testbatterie	43
4.5.1.	Der Wortschatztest (WST)	43
4.5.2.	Untertest-3 des Leistungsprüfsystems (LPS-3)	44

4.5.3.	Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)	44
4.5.4.	Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	45
4.5.5.	Der Farb- Wort- Interferenztest (FWIT)	46
4.5.6	Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	47
4.6	Medikamentöse Behandlung	48
4.7.	Statistische Auswertung	48
4.8.	Ethische Aspekte	49
5	Ergebnisse	50
5.1	Demographische und klinische Charakterisierung	50
5.1.1	Patientenstichprobe mit demographischen und klinischen Parametern sowie WST und LPS-3	50
5.2	Ergebnisse hinsichtlich antidepressiver Effekte	52
5.2.1	HAMD-Verlauf von rTMS- und sham-rTMS - Behandlungsgruppe	52
5.2.2.	Responseraten von rTMS- und sham-rTMS – Behandlungsgruppe	53
5.3.	Ergebnisse hinsichtlich neuropsychologischer Effekte	54
5.3.1	Der ZVT im Vergleich und im Verlauf	54
5.3.2	Der RWT im Vergleich und im Verlauf	55
5.3.3	Der FWIT im Vergleich und im Verlauf	57
5.3.4	Der VLMT im Vergleich und im Verlauf	58
6	Diskussion	61
6.1	Zusammenfassungen der zentralen Ergebnisse der Untersuchung	61
6.2	Diskussion der Ergebnisse	62
6.2.1	Antidepressive Effektivität der rTMS im add-on Design	62
6.2.2	Kognitive Domänen nach add-on rTMS – und sham-rTMS - Behandlung	67
6.3	Einschränkungen	71
6.4	Schlussfolgerungen und Perspektiven	73
7	Zusammenfassung	76
8	Publikationen der Promovendin	78

9	Literaturverzeichnis	80
10	Danksagung	96
11	Lebenslauf	97
12	Selbständigkeitserklärung	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Zusammenstellung neuropsychologischer Ergebnisse (<i>statistisch signifikant</i>) kontrollierter rTMS - Studien vor und nach Behandlung	20
Tabelle 2	Behandlungsphasen der Depression	25
Tabelle 3	First-line Antidepressiva, deren Überlegenheit gegenüber einem Verum nachgewiesen ist	26
Tabelle 4	Psychotherapieempfehlungen in der Behandlung der Depression	26
Tabelle 5	CANMAT-Empfehlungen für die Verwendung von antidepressiv- en Stimulationsverfahren in der Behandlung der Depression	27
Tabelle 6	CANMAT-Empfehlungen für physikalische Therapieformen in der Behandlung der Depression	27
Tabelle 7	Klinische Risikofaktoren der Depression, die eine Erhaltungsbehandlung wahrscheinlich machen	29
Tabelle 8	Demographische und klinische Stichprobenbeschreibung	51
Tabelle 9	Verlauf des HAMD-17 – Wertes unter rTMS und sham-rTMS- Behandlung für jeden Messzeitpunkt	52
Tabelle 10	Responseraten gemäß HAMD-17 – Wert unter rTMS und sham- rTMS-Behandlung	54
Tabelle 11	Ergebniswerte im ZVT unter rTMS- und sham-rTMS-Behandlung	55
Tabelle 12	Ergebniswerte im RWT unter rTMS- und sham-rTMS-Behandlung	56
Tabelle 13	Ergebniswerte im FWIT unter rTMS- und sham-rTMS- Behandlung	58
Tabelle 14	Ergebniswerte im VLMT unter rTMS- und sham-rTMS- Behandlung	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Illustrierung des technischen Prinzips einer TMS	13
Abbildung 2	Variationsmöglichkeiten der rTMS in Abhängigkeit von Stromstärke, Stimulationsdauer und Frequenz der Impulse	14
Abbildung 3	Der dorsolaterale präfrontale Cortex, Zielstruktur der rTMS	15
Abbildung 4	Mögliche Verläufe (unipolarer) depressiver Störungen	24
Abbildung 5	Wirkweise von R- und S-Enantiomeren am Serotoninrezeptor	32
Abbildung 6	Verläufe der HAMD-17 – Werte im Untersuchungszeitraum bei beiden Behandlungsgruppen	53

1 EINLEITUNG

Die moderne Behandlung von depressiven Störungen erfolgt mit psychopharmakologischen, psychotherapeutischen Interventionen und in ausgewählten Fällen auch mit antidepressiven Stimulationsverfahren. Bei medikamentösen Behandlungsansätzen der Depression werden durch die Einnahme von Antidepressiva primär und direkt spezifische Veränderungen cerebraler biochemischer Verhältnisse an den Synapsen depressiv Erkrankter induziert (Holtzheimer und Nemeroff, 2008). Die neurobiologischen Wirkweisen von Psychotherapie bei der Behandlung depressiver Erkrankungen sind noch nicht eindeutig geklärt; es werden aber sowohl serotonerge Effekte als auch Einflüsse auf den cerebralen Metabolismus beschrieben (Gabbard, 2000). Antidepressive Stimulationsverfahren stellen neben medikamentösen und psychotherapeutischen Interventionen einen alternativen Ansatz zur Behandlung depressiver Störungen dar. Sie umfassen *konvulsive Verfahren* wie die Elektrokrampfbehandlung (EKT), die aufgrund der hohen Effektivität seit Jahrzehnten zum „Goldstandard“ der Behandlung therapieresistenter Depressionen zählt, *invasive Verfahren* wie die Vagusnervstimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation (DBS), die lediglich in Studien mit kleinen Fallzahlen untersucht worden sind, sowie *nicht-invasive Verfahren* wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation. Gemeinsames Wirkprinzip aller genannten antidepressiven Stimulationsverfahren ist die elektromagnetische Stimulation von neuronalen Strukturen, die in relevanter Weise an der Pathophysiologie affektiver Störungen beteiligt sind. Im Fall der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) stellt der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) die kortikale Zielstruktur dar. Systematische Untersuchungen, inwieweit die Kombination von antidepressiven Stimulationsverfahren und psychopharmakologischen Interventionen einen additiven oder augmentativen Effekt aufweisen oder sich auf die Gesamtolerabilität auswirken, fehlen bislang weitgehend.

Nach wie vor zählt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die depressiven Störungen zu den weltweit führenden Erkrankungen der Menschheit, was die Verursachung von Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit bzw. Behinderung betrifft (WHO, 2008). Diese Einschätzung basiert vornehmlich auf ausgedehnten epidemiologischen Untersuchungen hinsichtlich der Häufigkeit und des Verlaufes depressiver Störungen unter verschiedenen Gesichtspunkten (Industrieländer, klinische Verläufe, Auslöser).

Im Rahmen derartiger Untersuchungen wurden z.B. ca. 60.000 Menschen aus 14 Industrieländern mittels mehrerer Fragebögen bezüglich des Vorliegens depressiver

Störungen befragt. Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung wurden die 12 Monats-Prävalenzen depressiver Störungen auf 3.100 von 100.000 Befragten in Japan bis hin zu 9.600 von 100.000 Befragten in den USA ermittelt. Die Lebenszeitprävalenzen depressiver Störungen lagen mit 5.3% in Japan und 18.2% in den USA in beiden Industrienationen nochmals deutlich höher (Demyttenaere et al., 2004). Auch die Inzidenzraten für depressive Störungen sind im Vergleich zu anderen bedeutenden psychiatrischen Erkrankungen vergleichsweise hoch, man geht hier weltweit von 1.000-2.000 Neuerkrankten /100.000/Jahr aus (Weissman, 2009).

Es liegen auch ältere, epidemiologische Untersuchungen hinsichtlich des Verlaufes einer depressiven Störung vor. So konnte bereits 1984 gezeigt werden, dass zwar die Mehrzahl der an schweren Depressionen Erkrankten innerhalb weniger Monate einer medikamentösen antidepressiven Behandlung remittierte, aber immerhin 39% der Untersuchten innerhalb eines Jahres nach Ersterkrankung noch immer klinisch relevante Beschwerden zeigten (Berti et al., 1984). Auch bei Anwendung eines deutlich längeren Beobachtungszeitraumes, nämlich 10 Jahre nach Ersterkrankung, waren nur 20% der Untersuchten völlig frei von Symptomen, während immerhin 5% der Befragten auch 10 Jahre nach Ersterkrankung und unter Behandlung noch kontinuierlich depressive Symptome zeigten (Nystrom, 1979). Diese ungünstigen Behandlungsergebnisse, die Ende des letzten Jahrhunderts erfasst wurden, gelten auch für das neue Jahrtausend, und zwar trotz der Tatsache, dass vor allem in den 90er Jahren neue, effektivere und nebenwirkungsärmere Antidepressiva entwickelt wurden (Preskorn, 2009).

Aufgrund dieser suboptimalen klinischen Behandlungsverläufe depressiver Störungen und hierbei v.a. der so genannten therapieresistenten Depression mit einem Anteil von 33% nach vier unterschiedlichen medikamentösen Behandlungsversuchen, besteht ein großer Bedarf für weitere Behandlungsoptionen. Die Charakterisierung eindeutiger klinischer Response- und Remissionsparameter stellt dabei für die Beantwortung der Frage, inwieweit Stimulationsverfahren relevante Behandlungsoptionen der Depression darstellen können, eine unerlässliche Grundlage dar (Gaynes et al., 2008).

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Antidepressive Stimulationsverfahren in der Psychiatrie

Die Historie der antidepressiven Stimulationsverfahren, oder spezifischer, der Verfahren der Neuromodulation durch Stimulation reicht in Abhängigkeit des Verfahrens bis zu den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts zurück. Seitdem wurden die verschiedenen Verfahren bei unterschiedlichsten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern wie Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen, aber auch Schlaganfall, chronischem Schmerzsyndrom und Morbus Parkinson basierend auf strengen Indikations- und Verfahrensrichtlinien entwickelt und deren Effektivität bei den entsprechenden Erkrankungen untersucht.

Eine wissenschaftliche Erforschung der Stimulationsverfahren fand im vergangenen Jahrhundert eher in reduziertem Ausmaß statt. Dies lag daran, dass Anfang bis Mitte des 20. Jahrhunderts aus heutiger Sicht medizinisch eindeutig abzulehnende neurochirurgische Behandlungsformen an psychisch Kranken durchgeführt wurden, die im Folgenden auch den Bereich der Stimulationsverfahren kompromittierten. Stimulationsverfahren sahen sich massiven gesellschaftlichen Widerständen gegenüber, auch die Erforschung dieser Verfahren wurde deshalb „kompensatorisch“ auf ein Minimum reduziert. Erst in den letzten beiden Jahrzehnten wandten sich wieder mehr Wissenschaftler der Erforschung der stetig wachsenden Anzahl unterschiedlicher Stimulationsverfahren zu. Deren Hoffnung beruht darauf, dass antidepressive Stimulationsverfahren eine schonende und wirksame pathophysiologisch alternativ ansetzende Behandlungsform für unterschiedliche Krankheitsbilder der klinischen Psychiatrie darstellen könnten.

Untersuchungen der Effektivität von Stimulationsverfahren bei Depressionen haben bisher, in welchem Kontext sie auch immer angewandt wurden, mit Ausnahme der Elektrokrampfbehandlung bei therapieresistenter Depression, unterschiedliche und zumindest widersprüchliche Ergebnisse generiert. Dies ist nicht nur auf technische Aspekte dieser Verfahren wie Stimulationsort, angewandte Stimulationsstärke, divergierende tierexperimentelle Voruntersuchungen und eine unvollständige Kenntnis der wirksamen Mechanismen dieser Verfahren zurückzuführen, sondern nach Brunoni und Fregni auch auf folgende methodische Probleme der aktuellen Stimulationsuntersuchungen der letzten 10 Jahre: 1.) das Übergewicht exploratorischer Studien mit geringer Fallzahl, 2.) das theoretische Konstrukt Depression per se und 3.) Charakteristika des Studiendesigns von Stimulationsuntersuchungen (Brunoni und Fregni, 2011). Diese technischen und

methodischen Probleme zu beheben und zudem die Sicherheit und Tolerabilität dieser Verfahren zu belegen, ist Aufgabe der psychiatrischen Forschung der nächsten Jahre. Möglicherweise könnte es dann gelingen, langwierige und hinsichtlich der Krankheitsintensivität schwere Krankheitsverläufe zum Wohle der Patienten schnell und effektiv zu beeinflussen und neben der EKT weitere antidepressive Stimulationsverfahren als vollwertige Behandlungsoption in der Behandlung der Depression nachhaltig zu etablieren.

2.1.1 Übersicht über aktuell angewandte Verfahren

Das zeitlich erstentwickelte antidepressive Stimulationsverfahren war die Elektrokrampfbehandlung (EKT; Bini, 1938), deren gute Effektivität insbesondere bei Depressionen in verschiedenen Untersuchungen mit variablen Studiendesigns aus wissenschaftlicher Sicht mittlerweile eindeutig nachgewiesen ist, als Goldstandard für akute Effektivität in der Behandlung therapieresistenter Depressionen gilt und deshalb weltweit Berücksichtigung in den Behandlungsalgorithmen der Behandlungsleitlinien für die therapieresistente Depression gefunden hat (APA, 2001). Unterschiedliche Erklärungsmodelle werden für die positive Wirkung der EKT bei Depressionen verantwortlich gemacht. In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich die ätiologischen Hypothesen „Herstellung einer hemisphärischen Balance“, „Erhöhung der Neurogenese“ sowie „Induktion lang anhaltender Heraufregulierung serotonerger und Herabregulierung muskarinerger zentraler Rezeptoren im Rahmen der EKT“ in zunehmendem Maße bestätigt, ohne dass man aber davon sprechen kann, dass diese Erklärungsansätze bereits komplett verstanden sind (Holtzmann et al., 2007).

Die tiefe Hirnstimulation (DBS) war das nächste der Stimulationsverfahren, welches als Behandlungsoption bei neuropsychiatrischen Erkrankungen entwickelt wurde: Zunächst wurde die DBS in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen angewandt. Die DBS ist das invasivste aller bisher angewandten antidepressiven Stimulationsverfahren, rein psychiatrische Krankheitsbilder wie die Depression und die Zwangsstörungen wurden erst in den letzten 10 Jahren in offenem Untersuchungsdesign mit geringer Fallzahl und bei schwersten Krankheitsverläufen untersucht (Mayberg et al., 2005; Anderson et al., 2007). Aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht sind deshalb derzeit die meisten Fragen bezüglich der DBS noch nicht zufriedenstellend beantwortet. Kontrovers wird z.B. die klinische Auswahl der bisher behandelten Patienten diskutiert, die langfristige Stabilität der Responderaten von 50-60% ist noch nicht ausreichend evaluiert, auch neurochirurgische Fragestellungen, z.B. nach der optimalen anatomischen Lokalisation der Elektroden in Abhängigkeit von der Grunderkrankung sind Teil der wissenschaftlichen Diskussion. Hinsichtlich möglicher Erklärungsansätze für die antidepressive Effektivität des Verfahrens werden eine Reduktion der Impulsgenerierung zentraler Strukturen und eine mögliche erhöhte Erregbarkeit axonaler Strukturen diskutiert (Marangell et al., 2010).

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine Methode einer nichtinvasiven Neuromodulation, bei der schwache direkte Stromimpulse bis zu 2 mA über Kopfhautelektroden, die zu einem erhöhten kortikalen Erregungszustand führen sollen, verabreicht werden. Die Entwicklung dieser Methode reicht bis in die 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts zurück. Während Ende des letzten Jahrhunderts kontroverse Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität dieser Methode vorlagen, was nach übereinstimmender Ansicht das Ergebnis heterogener Verfahrensprotokolle mit unterschiedlichen Elektrodengrößen, variabler Anzahl an Behandlungen und abweichenden Stimulationsarealen war, zeigte eine Protokollvereinheitlichung seit Beginn dieses Jahrhunderts deutlich konsistentere Ergebnisse hinsichtlich antidepressiver Effektivität (Ferrucci et al., 2009). Interessant im Kontext der vorliegenden Promotionsschrift ist die Untersuchung von Nitsche, in der nachgewiesen werden konnte, dass die medikamentöse Dauerbehandlung mit dem Antidepressivum Citalopram deutlich ansteigende und auch verlängerte fazilitatorische Effekte der tDCS bewirkt (Nitsche et al., 2009).

In den 90er Jahren wurde das Verfahren der Vagusnervstimulation (VNS) zunächst für die Behandlung von Epilepsiepatienten entwickelt. Methodisch handelt es sich hierbei um eine wenig fokale Stimulation von Strukturen wie dem Locus coeruleus, den Raphekernen und dem Tractus solitarius durch individuell justierbare Vagusnervimpulse, die das limbische System beeinflussen. Funktionale Bildgebungsverfahren konnten zudem zeigen, dass durch die VNS Veränderungen im regionalen cerebralen Blutfluss induziert werden, die den Veränderungen unter antidepressiver Medikation ähneln. Aktuell liegt neben Fallberichten und offenen Studien aus wissenschaftlicher Sicht im Sinne antidepressiver Effektivität nur eine kontrollierte randomisierte Studie mit kontrovers diskutierten Ergebnissen vor (Übersicht: George und Aston-Jones, 2010). Trotzdem erhielt die VNS 2005 etwas überraschend die FDA-Zulassung für die Behandlung chronischer bzw. therapieresistenter Depressionen im Falle von vorher erfolglos verabreichten vier antidepressiven Substanzen (Schultz, 2005): Basierend auf der aktuellen Datenlage ist die VNS der EKT und der DBS, aber auch der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) hinsichtlich wissenschaftlich überzeugender Daten zur antidepressiven Effektivität unterlegen.

2.1.2 Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt trotz der Tatsache, dass sie eine nichtinvasive Neuromodulationstechnik darstellt, ein direkt auf die Gehirnphysiologie zielendes Verfahren dar. Die erste TMS-Anwendung datiert aus dem Jahr 1985, Barker und Kollegen aus Sheffield applizierten TMS-Impulse über dem motorischen Cortex (Hasey, 2001).

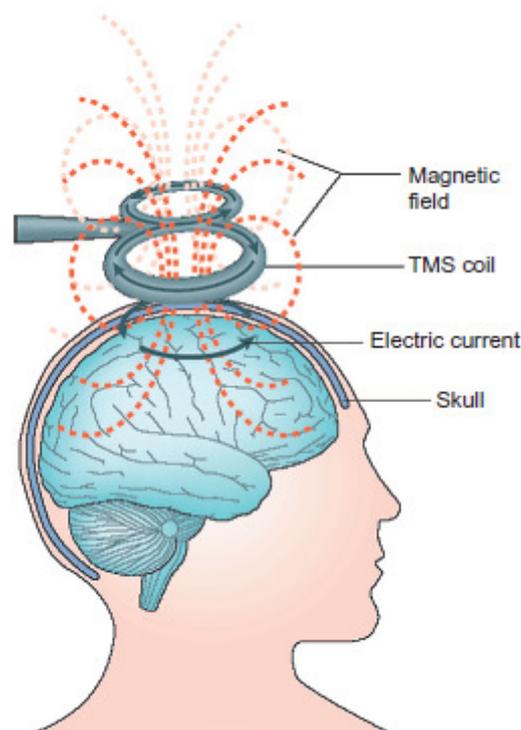


Abbildung 1: Illustration des technischen Prinzips einer TMS (Modifiziert nach Ridding und Rothwell, 2007)

Eine typische TMS-Apparatur besteht aus einem Stimulator, der einen starken elektrischen Stromimpuls generiert, und einer Spule, in der dieser elektrische Strom magnetische Impulse generiert. Wenn die magnetischen Impulse ins Gehirn abgegeben werden wird ein neuerlicher zweiter elektrischer Impuls in den Neuronen des Gehirns induziert.

Während der TMS-Prozedur sitzt der Proband bequem auf einem Stuhl; ein Mitarbeiter positioniert die Spule oberhalb der Kopfhaut des Probanden, justiert die Stimulationsparameter am Stimulator und appliziert so die magnetischen Impulse über die Spule.

Die Stimulationsfrequenz hängt von der Anzahl der abgegebenen Impulse pro Sekunde ab. Eine repetitive Verabreichung dieser Impulse stellt sicher, dass die kortikalen Effekte länger

andauern (Pascual-Leone et al., 1999). Prinzipiell gibt es zwei Anwendungsarten der repetitiven TMS (rTMS): 1) die eher niederfrequente rTMS mit < 5 Hz mit dem Ziel, cortikale Exzitabilität zu reduzieren (LTD-Effekte; *long-term decrease*), und 2.) die eher hochfrequente rTMS mit > 5 Hz, die corticale Exzitabilität langfristig erhöht (LTP-Effekte; *long-term potentiation*).

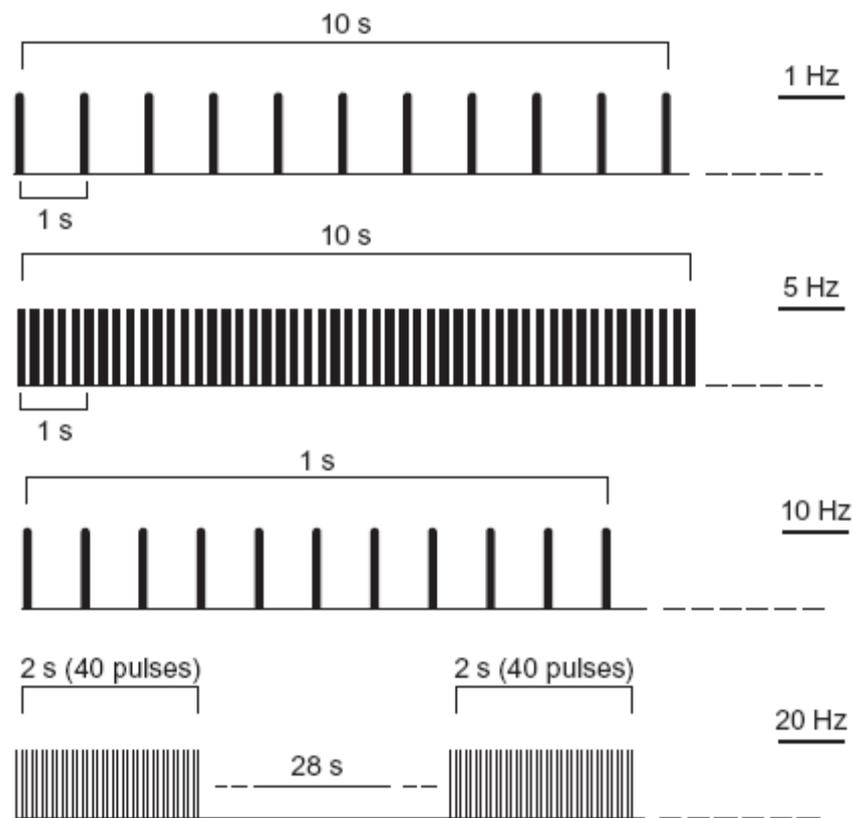


Abbildung 2: Variationsmöglichkeiten der rTMS in Abhängigkeit von Stromstärke, Stimulationsdauer und Frequenz der Impulse (Modifiziert nach Rossi et al., 2009)

Beide Stimulationsprinzipien führen zwar nachgewiesenermaßen zur Veränderung der neuronalen Plastizität der ausgewählten Zielstruktur (Ilic und Ziemann, 2005), aber es besteht eine deutliche intra- und interindividuelle Variabilität bei untersuchten Probanden, basierend auf deren unterschiedlicher basaler cortikaler Aktivität.

Die rTMS wird üblicherweise täglich durchgeführt, die Anzahl der Behandlungen divergiert zwischen 10 und 30, eine Behandlungsserie dauert somit also zwischen zwei und sechs Wochen, eine Behandlungssitzung kann bis zu 45 Minuten andauern. Es gibt auch einige Untersuchungen, die mit drei Behandlungen pro Woche oder zwei Behandlungen täglich durchgeführt wurden (Loo et al., 2007; Lisanby et al., 2009).

Die Zielstruktur, die im Rahmen einer rTMS stimuliert werden soll, ist der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC). Hintergrund für die Auswahl des DLPFC ist die schon zu Beginn der 90er Jahre in bildgebenden Untersuchungen gewonnene Erkenntnis, dass eine DLPFC- Dysfunktion mit depressiven Zuständen einhergeht (Cummings et al., 1993). Niederfrequente Stimulation wird über dem rechten DLPFC, hochfrequente über dem linken DLPFC angewandt.

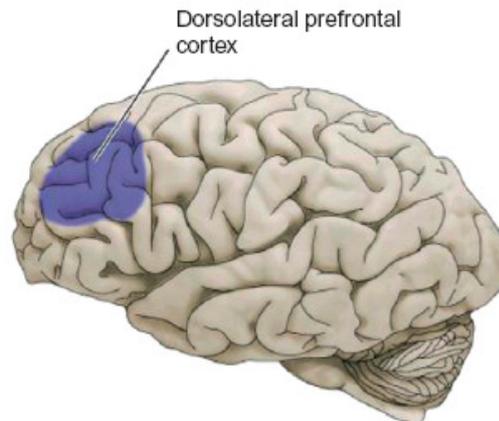


Abbildung 3: Der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC), Zielstruktur der rTMS

Hypothetisch führt somit das hochfrequente Stimulationsprinzip zu einer Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex und somit direkt zu einer Verbesserung depressiver Symptome. Die Inhibierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex durch niederfrequente Stimulation führt indirekt zu einer Aktivierung des linken präfrontalen Cortex, da dieser bei bekannter interhemisphärischer Balance auf dem Boden transcallosaler Verbindungen inhibiert ist (Steele et al., 2007).

Mittels verschiedener rTMS-Behandlungen bei gesunden Probanden wurde untersucht, inwieweit eine einmalige Stimulation des linken und des rechten DLPFC zu Veränderungen der Stimmung der Probanden führte; es konnten diesbezüglich keine Veränderungen unter Verwendung üblicher Ratingskalen der Depression festgestellt werden (Baeken et al., 2007). Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass die Stimulation des rechten DLPFC zu Veränderungen bei wichtigen neuropsychologischen Tests wie *Digit Span Forward* and *Digit Span Backward* führte (Aleman et al., 2008).

Wie bereits beschrieben, bildet die auf unterschiedlichen pathophysiologischen Überlegungen der Induktion antidepressiver Effekte begründete Strategie der Stimulationsverfahren einen wesentlichen Kontrast zu den medikamentösen Behandlungsoptionen der Depression.

Basierend auf oben dargestellter Hypothese der „interhemisphärischen Balance“ wird bei der Stimulation des linken DLPFC die Durchblutung und der Metabolismus desselben erhöht, bei Stimulation des rechten DLPFC werden Durchblutung und Metabolismus erniedrigt.

Dies haben zahlreiche fMRI, SPECT und PET/SPECT-Untersuchungen größtenteils belegen können, ebenso wie das Phänomen, dass die induzierten Veränderungen nicht auf die Region des DLPFC beschränkt blieben, sondern sich auch auf distalere cortikale und subcortikale Regionen ausweiteten (Cardoso et al., 2008; Kito et al., 2008). Dies ist insofern interessant und bedeutsam, als dass eine limbisch-cortikale Dysregulation des Glukosemetabolismus als überdauernder (=trait) Marker einer therapieresistenten Depression angesehen wird (Li et al., 2010). Aber auch sekundäre Effekte über veränderten cerebralen Blutfluss und Metabolismus hinaus werden nach rTMS berichtet. Diese nachgeschalteten Effekte beziehen sich v.a. auf Neurotransmitter- und Neurotrophinpathways des Gehirns sowie neuroendokrine Veränderungen der zentral regulierten und für die Depression relevanten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA-)-Achse.

Hinsichtlich der Affektion von Neurotransmittern steht, neben den für ihre klinische Relevanz für die Depression bekannten Neurotransmittern Serotonin und Noradrenalin, das Dopamin im Vordergrund bisheriger Untersuchungen. Interessanterweise wurden nach Stimulation des linken DLPFC striatal erhöhte Dopaminkonzentrationen bei gesunden Probanden gemessen, aber nicht wie erwartet kontralateral, sondern ipsilateral, was bedeutet, dass die Stimulationseffekte über tiefe cortico-striatale Projektionen fortgeleitet worden sein mussten (Strafella et al., 2001). Auch bei anderen cortikalen Regionen wie dem Gyrus Cinguli und dem orbitofrontalen Cortex konnten dopaminmodulierende Effekte bei Stimulation des DLPFC dargestellt werden (Cho et al., 2009).

Im Bereich der Neurotrophine stehen v.a. Veränderungen des *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), verantwortlich für synaptische Plastizität und Konnektivität im menschlichen Gehirn, im Fokus der Untersuchungen. In einem in-vitro Modell konnten erhöhte intracelluläre cAMP – und erhöhte Phosphorylierungsraten des für die BDNF-Expression relevanten Transkriptionsfaktors CREB nach rTMS – Behandlungen gezeigt werden (Hellmann et al., 2011). Die wenigen BDNF – Messungen vor und nach rTMS – Behandlungen depressiver Patienten zeigten erhöhte BDNF - Serumkonzentration nach rTMS – Behandlung nur bei Respondern, nicht bei Nonrespondern, ein Hinweis auf die Relevanz von rTMS-induzierten Effekten auf BDNF (Yukimasa et al., 2006). Da bekannt ist, dass antidepressive Medikation ebenfalls BDNF – Konzentrationen erhöht und die Neurogenese

somit stimuliert, werden somit möglicherweise Effekte von rTMS und antidepressiver Medikation auf zellulärer Ebene additiv induziert (Masi und Brovedani, 2011).

Untersuchungen zur Auswirkung der rTMS auf die HPA-Achse bei gesunden Probanden zeigten insgesamt uneinheitliche Befunde: George beschrieb bei Gesunden eine diskrete Cortisolserhöhung nach rTMS, Evans reduzierte Cortisolkonzentrationen nach rTMS (George et al., 1996; Evers et al., 2001). Baeken fand in einer sham – kontrollierten Untersuchung Gesunder ebenfalls keine Veränderungen im Speichelcortisol von Gesunden. (Baeken et al., 2009). In einer weiteren sham – kontrollierten Untersuchung konnte Baeken allerdings zeigen, dass das HPA – System gesunder Frauen mit einem hohen Ängstlichkeitsprofil (*profile of mood states*, POMS) vor Verabreichung einer rTMS nach dieser Behandlung erhöhte Speichelcortisolkonzentrationen aufwies. Dieses Ergebnis wurde als Erklärung für einige negative Ergebnisse von rTMS – Behandlungen depressiv Erkrankter herangezogen, da bei diesen Untersuchungen kein POMS der depressiven Patienten erhoben wurde (Baeken et al., 2011). Eine mögliche Beeinflussbarkeit des HPA – Systems durch rTMS wäre pathophysiologisch auch deswegen interessant, weil erhöhte Cortisolkonzentrationen zu einer Herunterregulierung der hippocampalen Neurogenese führen, und damit konträre Effekte im Vergleich zu BDNF aufweisen (Masi und Brovedani, 2011).

Hinsichtlich Sicherheit und Nebenwirkungsspektrum der rTMS konnte in einem Review aller bisher verfügbaren kontrollierten Untersuchungen mit rTMS bei depressiv Erkrankten gezeigt werden, dass dieses Verfahren sicher und nebenwirkungsarm ist (Loo et al., 2008). Allein Krampfanfälle und hypomane Zustände traten in etwas erhöhter Frequenz auf. Die Inzidenz von rTMS-induzierten Krampfanfällen wurde entsprechend vorliegender Daten auf 0.1-0.6 % geschätzt, was einer vergleichbaren Inzidenz von spontanen Krampfanfällen unter antidepressiver Medikation entspricht (Pisani et al., 2002), während die Inzidenz hypomaner Zustände auf 0.8% geschätzt wurde (Xia et al., 2008). Allerdings wurden zum einen die beschriebenen Untersuchungen nicht alle entsprechend den internationalen rTMS – Guidelines (Wassermann – Kriterien, 1998, siehe Methodenteil) durchgeführt, und zum anderen war bei den Betroffenen eine vorbestehende neurologische Erkrankung bzw. eine bipolare Störung vorbekannt. Nach weltweiter Einführung der Wassermann – Kriterien wurden keine epileptischen Anfälle unter rTMS – Behandlung mehr beschrieben.

2.1.3 Die rTMS als antidepressive Behandlungsoption

Die bisherigen Studienergebnisse zur antidepressiven Effektivität von rTMS lassen sich unterscheiden in 1) Untersuchungen zur Effektivität bei akuter depressiver Störung inklusive Untersuchungen zur Effektivität als add-on Behandlung und 2) Untersuchungen zur Effektivität als Erhaltungsbehandlung (im Sinne einer Rückfallprophylaxe) bei depressiv Erkrankten. Zudem liegen noch einige wenige Untersuchungen mit besonderer Betonung neuropsychologischer Parameter vor und nach Behandlung mit rTMS vor.

Aktuelle Metaanalysen zur generellen Effektivität bei Patienten mit einer akuten depressiven Störung aus den Jahren 2007 und 2008 zeigen, dass dieses Verfahren bei Anwendung weltweit geltender Protokollrichtlinien in einzelnen Untersuchungen im Vergleich zu antidepressiver Medikation vergleichbar positive Effekte mit Responseraten von 25-30% und Remissionsraten von 17% aufweist (Gross et al., 2007; Schutter et al., 2009; Demitrack et al., 2009; George et al., 2010). In einer vielbeachteten Studie verglichen Bares und Kollegen erstmals eine niederfrequente rTMS direkt mit einem Antidepressivum (Venlafaxin) in einem doppelblinden, randomisierten Design und konnten vergleichbare Response- (33% vs. 39%) und Remissionsraten (19% vs. 23%) erheben (Bares et al., 2009). Lisanby untersuchte, welche klinischen Prädiktoren für eine positive Response auf rTMS von Bedeutung sind und konnte als erfolgsversprechende Prädiktoren eine geringere Anzahl an Medikationsversuchen in der aktuellen depressiven Episode, deren kürzere Dauer und die generelle Abwesenheit von komorbiden Angststörungen detektieren (Lisanby et al., 2009). Es wurde auch untersucht, inwieweit eine bilaterale Anwendung von rTMS einen therapeutischen Vorteil gegenüber der unilateralen rTMS-Behandlung aufweisen könnte. Hier zeigten sich deutliche Vorteile der unilateralen Anwendung der rTMS bei depressiv Erkrankten (Pallanti et al., 2010).

Nur wenige Studien untersuchten bislang die Frage, ob die Kombination der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation und einer psychopharmakologischen antidepressiven Intervention einen additiven Effekt aufweist.: drei Untersuchungen konnten zeigen, dass rTMS unter der Medikation mit Venlafaxin, Escitalopram oder Sertralin (Rossini et al., 2005), unter Amitriptylin ((Rumi et al., 2005) und unter Escitalopram (Bretlau et al., 2008) die antidepressive Response beschleunigte. Eine Untersuchung von Betroffenen, die eine Dauermedikation mit Paroxetin oder mit Mirtazapin vs. Venlafaxin erhalten hatten, ergab keine derartige Verbesserung (Poulet et al., 2004; Herwig et al., 2007). In einer Studie von Mogg konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen zusätzlicher realer rTMS und einer scheinbaren rTMS (sham-rTMS) festgestellt werden, auch nicht während der vier

Monate andauernden Follow-up-Periode (Mogg et al., 2007). Vergleichsweise gute Responderaten konnten in einer grossen naturalistischen Untersuchung von depressiven Patienten beschrieben werden, die zusätzlich zu ihrer pharmakologischen Medikation rTMS erhielten. Die durchschnittliche Verbesserung in der Hamilton-Depression Rating Scale (HDRS-21) betrug 9,0 Punkte, es zeigte sich eine klinische Verbesserung um >50% bei 22% der Patienten (Frank et al., 2010). Es wurden auch variable Stimulationsimpulse, unterschiedliche elektrische Stromstärken und unterschiedliche Lokalisationen der Stimulation im Rahmen von add-on rTMS bzgl. ihrer antidepressiven Effektivität verglichen (Garcia-Toro et al., 2005). Die Effektivität von rTMS als add on- Behandlung wurde auch bei verschiedenen klinischen Subtypen der Depression untersucht, sowohl für so genannte psychotische, als auch für nicht-psychotische Depressionen konnten positive Effekte beschrieben werden (Ray et al., 2010). Auch spezielle Symptome der Depression, z.B. dopaminabhängige motorische bzw. psychomotorische Auffälligkeiten wie (psycho-) motorische Agitiertheit wurden nach rTMS-Behandlung in randomisierten und kontrollierten Studien untersucht. Es konnte hierbei ein Trend zur Verbesserung der Agitiertheit bei den depressiv Erkrankten festgestellt werden, bei denen eine reale rTMS angewandt wurde (Höppner et al., 2010).

Die bisher veröffentlichten Untersuchungen zur Wirksamkeit der rTMS als Rückfallprophylaxe wurden nur im Rahmen naturalistischer Studien durchgeführt. In einer Untersuchung wurden Patienten mit einer rTMS Behandlung im Langzeitverlauf untersucht; es bestand nach Remission eine durchschnittliche depressionsfreie Latenz von 5-10 Monaten bis zum Auftreten einer erneuten depressiven Episode (Fitzgerald et al., 2006; Demirtas-Tatlidede et al., 2008). Eine andere Untersuchung zeigte 6 Monate nach der letzten rTMS zwar Relapseraten von 75%, die Betroffenen respondierten danach aber auf erneute rTMS-Behandlung. Ein längerer, positiver Effekt der rTMS war negativ mit dem Alter der Betroffenen und positiv mit der vorab verabreichten Anzahl von rTMS-Behandlungen assoziiert (Cohen et al., 2009).

Einige rTMS - Untersuchungen mit heterogenem Studiendesign fokussierten auf unterschiedliche neuropsychologische Parameter depressiv Erkrankter, von denen man weiß, dass sie bei Depression eingeschränkt sind (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Abschnitt 2.2.5). Es konnten zwar vereinzelt Verbesserungen in kognitiven Funktionstests nach rTMS-Behandlung nachgewiesen werden (Fitzgerald et al., 2006, Guse et al., 2010, Hoffmann et al., 2010), in kontrollierten Studien mit einer sham-rTMS zeigten sich jedoch nur sehr wenige

statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Verfahren: In einigen, sehr wenigen Untersuchungen zeigte sich sogar eine Verschlechterung neuropsychologischer Domänen nach rTMS-Behandlung in Subtests (Loo et al., 2007). Dies lässt den Schluss zu, dass zusätzliche Faktoren neben der beschriebenen Wirkweise der rTMS für die besseren neuropsychologischen Ergebnisse nach Behandlung mit rTMS verantwortlich sein müssen, möglicherweise sind hier auch additive Effekte in Abhängigkeit der verwendeten Antidepressiva von Bedeutung.

Tabelle 1: Zusammenstellung neuropsychologischer Ergebnisse (*statistisch signifikant*) kontrollierter rTMS - Studien vor und nach Behandlung (modifiziert nach Loo et al., 2008)

Referenz	Neuropsychologische Tests	Resultat
Holtzheimer et al., 2004	RAVLT, Digit Symbol Test, Digit Span, Stroop-Test	RAVLT (Test 7): (+) verum; (-) sham (<i>Gruppe x Zeit</i>)
Jorge et al., 2004	MMSE, Stroop-Test, TMT A und B, COWAT, RAVLT, WAIS III), BNT, Token Test	Keine signifikanten Unterschiede, weder Gruppe noch Zeit
Mosimann et al., 2004	MMSE, VLT, Stroop-Test, TMT A und B, Word Fluency Test	Word Fluency-Test: (+) sham und verum (<i>Zeit</i>). Ansonsten keine signifikanten Unterschiede, weder Gruppe noch Zeit
Januel et al., 2006	Stroop-Test, TMT, WAIS-R	Keine signifikanten Unterschiede, weder Gruppe noch Zeit
Mc Donald et al., 2006	RBANS, BVMT-R, COWAT	COWAT-letter: (+) sham und verum (<i>Zeit</i>) COWAT-Kategorie: (-) sham und verum (<i>Zeit</i>)
Loo et al., 2007	RAVLT, TMT A und B, Digit Span, COWAT	TMT A: (+) sham; (-)verum (<i>Gruppe x Zeit</i>) RAVLT: (-) sham und verum (<i>Zeit</i>) TMT B: (+) sham und verum (<i>Zeit</i>)

Abkürzungen: BNT: Boston Naming Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, COWAT: Controlled Oral Word Association Test, MMSE: Mini Mental State Examination; RAVLT: Ray Auditory Verbal Learning Task, RBANS: Repeatable Battery for The Assessment of Neuropsychological Status, TMT: Trail Making Test, WAIS-R (III): Wechsler Adult Intelligence Scale (III), VLT: Verbal Learning Test

Generell ist bei der Bewertung aller rTMS-Untersuchungen zu beachten, dass erst seit 2007 eine weltweite Vereinheitlichung des TMS-Protokolls vorliegt. Vor 2007 wurden rTMS-Untersuchungen mit variabler Behandlungsanzahl und Verabreichung von Stimulationen in

verschiedenen Intervallen und unterschiedlicher Stromstärke durchgeführt, was direkte Vergleiche einzelner Studienergebnisse vor und nach 2007 erschwert. Eine weitere generelle Limitation hinsichtlich der rTMS-Effektivitätsdaten stellt bei „Placebo-kontrollierten“ Untersuchungen das „Placebo“ sham-rTMS dar, bei dem nur scheinbar eine TMS durchgeführt wird. In einer Metanalyse konnte Couturier zeigen, dass es bei geringer statistischer Power keine signifikanten Unterschiede zwischen rTMS und sham-rTMS hinsichtlich antidepressiver Effekte gibt (Coutourier et al., 2004). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 ergab, dass bei Anwendung einer Verum- rTMS 35.3% der Betroffenen respondierten, und bei sham-rTMS immerhin 13.1% der Betroffenen eine Response zeigten (Herrmann et al., 2009). Es wurde zudem relativ überzeugend dargelegt, dass auch bei sham-rTMS-Behandlungen Veränderungen des cerebralen Glukosemetabolismus und von motorisch-evozierten Potentialen auftreten können (Loo et al., 2000; Kimbrell et al., 2002). Zudem stimuliert eine aktive TMS die Kopfhaut des Probanden deutlich stärker, als dies bei der scheinbaren TMS der Fall ist, so dass bei kontrollierten Untersuchungen durchaus die Gefahr der „Entblindung“ mit allen interpretatorischen Folgen diskutiert werden muss.

Insgesamt belegt die derzeitige Datenlage, dass die rTMS als Monotherapie durchaus eine zu erwägende Option in der Behandlung der Depression und hierbei v. a. bei akuten depressiven Episoden darstellt. Die Qualität bisheriger Langzeituntersuchungen bzw. das Fehlen belastbarer Untersuchungsergebnisse in zufriedenstellender Quantität legen aber nahe, dass die rTMS- Behandlung aus wissenschaftlicher Sicht noch keine wirkliche Alternative zur längerfristigen psychopharmakologischen Behandlung darstellt.

Auch strukturelle Probleme wie die eingeschränkte Verfügbarkeit des Verfahrens, das in Deutschland z.B. nur in wenigen Zentren angeboten wird und die Notwendigkeit mehrerer Behandlungssitzungen pro Woche sind Einschränkungen nicht unerheblicher Art. Allerdings sind dem gegenüber fehlende systemische Nebenwirkungen der rTMS (keine sexuellen Funktionsstörungen, keine Gewichtszunahme) relevante Vorteile dieser Behandlung im Vergleich zu Psychopharmaka (George und Aston-Jones, 2010).

Die Kombinationsbehandlung von rTMS zusätzlich zu einer bereits bestehenden antidepressiven Dauermedikation ist bisher noch nicht in ausreichendem Maße untersucht worden, weder z.B. bzgl. struktureller Kontexte, noch in der Auswahl und Dosierung des zusätzlichen Antidepressivums. Auch hier sind weitere systematische Untersuchungen in den nächsten Jahren notwendig.

Trotz dieser insgesamt und im Vergleich zu anderen therapeutischen Verfahren wie der pharmakologischen Behandlung der Depression kontrovers diskutierten, im Studiendesign nicht durchweg überzeugenden und in der Anzahl recht relativ wenigen Belege klinischer Effektivität bei chronischen depressiven Erkrankungen hat die rTMS in Kanada, Australien, Neuseeland, Israel, in den USA und in der Europäischen Union die Zulassung zur Behandlung der therapieresistenten Depression erhalten (Marangell et al., 2009).

2.2 Depression

Die Depression gehört zu den häufigsten und in vielerlei Hinsicht beeinträchtigendsten Erkrankungen in der westlichen Welt. Trotz der Tatsache, dass kaum eine andere Erkrankung derartige Einschränkungen im täglichen Leben der Betroffenen mit sich bringt, gehen übereinstimmende Daten davon aus, dass nur ca. 1/3 der betroffenen Erwachsenen adäquate therapeutische Hilfe erhält (WHO, 2008).

2.2.1 Symptomatik und klinischer Verlauf

Die International Classification of Diseases (ICD 10) der WHO fordert für die Diagnose einer depressiven Episode, dass der depressiv Erkrankte für den Zeitraum von mindestens 14 Tagen unterschiedliche Symptome wie eine depressive Verstimmung; ein deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten; eine Antriebsstörung; Durchschlafstörungen; eine psychomotorische Verlangsamung, Müdigkeit und Energieverlust; Gefühle der Wertlosigkeit; Versagens- und Zukunftsängste und die verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren aufweist. Die depressive Episode muss hierbei in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen bewirken und darf nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückzuführen sein (Dilling et al. 2006).

Als klinische Hauptsymptome einer depressiven Episode gelten (1) eine gedrückte depressive Stimmung, (2) ein Interessenverlust bzw. Freudlosigkeit, ein Libidoverlust, ein sozialer Rückzug sowie (3) ein Antriebsmangel und eine erhöhte Ermüdbarkeit. Als klinische Zusatzsymptome werden beschrieben (1) eine verminderte Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit, (2) ein vermindertes Selbstwertgefühl bzw. Selbstvertrauen, (3) Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit, (4) negative und pessimistische Zukunftsgedanken und

Grübeln, (5) Suizidgedanken bzw. suizidale Handlungen, (6) Schlafstörungen meist mit Früherwachen und (7) verminderter Appetit.

Abhängig von Anzahl und Ausprägungsgrad der Haupt- und Zusatzsymptome wird eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer bezeichnet, wobei 90% aller depressiven Episoden mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 16 Wochen als mittelgradig bis schwer eingeschätzt werden.

Im Rahmen einer leichten depressiven Episode kann der Patient meist seine alltäglichen Aktivitäten fortsetzen. Es liegt dann vor allem eine depressive Stimmung mit Interessen- oder Freudverlust bei normalerweise noch angenehm empfundenen Aktivitäten vor, wobei 2 Hauptsymptome und nicht mehr als 2 Zusatzsymptome bei dem Betroffenen vorhanden sein müssen.

Im Rahmen einer mittelgradigen depressiven Episode hat der betroffene Patient meist große Schwierigkeiten alltägliche Aktivitäten fortzusetzen. Der Ausprägungsgrad der Symptome ist im Vergleich zum leichten Ausprägungsgrad insgesamt als schwerer einzuschätzen, wobei für die Diagnosestellung 2 Hauptsymptome und 3-5 Zusatzsymptome ausgeprägt vorhanden sein sollten.

Im Rahmen einer schweren depressiven Episode sind Basisfunktionen wie ausreichende Körperpflege und alltäglich notwendige Aktivitäten stark beeinträchtigt. Außerdem treten häufig Suizidgedanken bzw. -handlungen bei Schuldgefühlen und Verlust des Selbstwertgefühls auf. Es liegen meist auch somatische Symptome vor. Bei schweren depressiven Episoden können vereinzelt auch Symptome wie wahnhaftes Erleben (meist als Schuld oder Verarmungswahn), Ich-Störungen und Sinnestäuschungen (Halluzinationen) auftreten. Für die Diagnosestellung einer schweren depressiven Episode nach ICD 10 müssen alle 3 Hauptsymptome und mindestens 4 Zusatzsymptome ausgeprägt vorliegen.

Die Verläufe einer depressiven Episode weisen einen variablen interindividuellen Verlauf, von einer einzelnen Episode mit vollständiger Remission bis hin zu einer chronifizierten, über 2 Jahre andauernden Episode auf (siehe Abbildung 4).

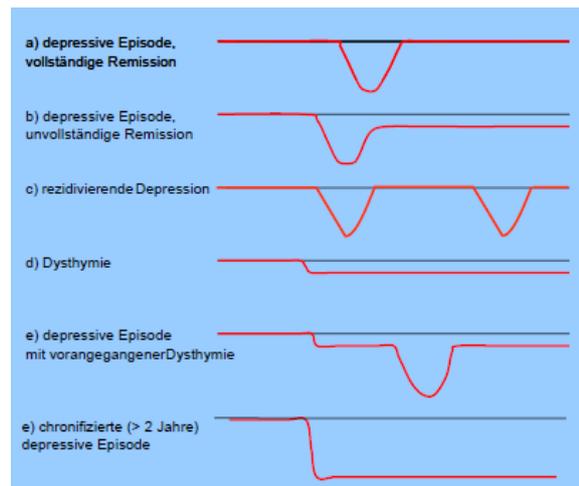


Abbildung 4 : Mögliche Verläufe (unipolarer) depressiver Störungen (modifiziert nach Kupfer, 1991)

In der vielbeachteten prospektiven epidemiologischen NEMESIS-Studie, einer Verlaufsuntersuchung aus den Niederlanden über einen Erhebungszeitraum von zwei Jahren konnte gezeigt werden, dass 50% von ca. 300 Patienten, die zu 2/3 behandelt waren, innerhalb von drei Monaten remittierten, 63% innerhalb von 6 Monaten, fast 20% waren innerhalb von 2 Jahren weiterhin depressiv erkrankt. Dies bedeutet ein beträchtliches Risiko der Chronifizierung einer Depression, wobei behandelte und nicht-behandelte Erkrankte das gleiche Risiko einer Chronifizierung aufwiesen. Determinanten für eine Persistenz einer depressiven Episode waren der Schweregrad der Depression und eine komorbide dysthyme Störung. Eine rezidivierende depressive Episode wies eine kürzere Krankheitsdauer auf (Spijker et al., 2002). Bereits 1991 konnte gezeigt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Wiedererkrankung bei einer Depression nach zweimaliger Erkrankung auf 70% und nach dreimaliger Erkrankung auf 90% erhöht (Kupfer, 1991).

2.2.2 Pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsoptionen

Die pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlung der Depression beinhaltet mehrere Optionen, die in unterschiedlicher Reihenfolge und/oder additiv entsprechend wissenschaftlich ausgearbeiteter Leitlinien durchgeführt werden. Die CANMAT-Leitlinien des „Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments“, einer wissenschaftlichen und edukativen non-profit- Organisation führender Depressionswissenschaftler basieren auf der Durchsicht aller relevanten Veröffentlichungen zum Thema in Kombination mit klinischer Expertise (Kennedy et al., 2009).

Diese Organisation hat im Jahr 2009 neue Erkenntnisse der Depressionsbehandlung der letzten 10 Jahre und die Wertigkeit der zahlreichen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen zusammengefasst und entsprechende Empfehlungen zur Anwendung dieser Therapieoptionen gegeben.

Die spezifischen Empfehlungen der jeweiligen Behandlungsoptionen der Depression nach den CANMAT- Leitlinien basieren auf zweierlei: zum einen auf Kriterien für ein „Level of Evidence“ und zum anderen auf Kriterien für eine „Line of Treatment“.

Level 1 (der Evidenz) bedeutet, dass mindestens zwei randomisierte und kontrollierte Studien (RCT) zum Verfahren vorliegen, mit ausreichenden Probandenzahlen und möglichst placebokontrolliert sowie, dass Metaanalysen vorhanden sind. Level 2 (der Evidenz) bedeutet das Vorliegen einer RCT mit ausreichenden Probandenzahlen, sowie das Vorliegen von Metaanalysen. Level 3 (der Evidenz) beinhaltet nicht-randomisierte, kontrollierte prospektive Studien oder Fallserien und Level 4 (der Evidenz) bildet die klinische Expertenmeinung ab.

First-line Behandlung entspricht Level 1 und 2 (der Evidenz) sowie der positiven klinischen Einschätzung dieser Einteilung. Second-line Behandlung entspricht Level 3 (der Evidenz), third-line Behandlung Level 4 (der Evidenz).

Generell ist anzumerken, dass es unabhängig vom gewählten Therapieverfahren unterschiedliche Therapiephasen der Depression mit unterschiedlicher Dauer und unterschiedlichen Zielen gibt (siehe Tabelle 2, Patten et al., 2009):

Tabelle 2: Behandlungsphasen der Depression (modifiziert nach Patten et al., 2009)

Behandlungsphase	Dauer	Ziele
Akut	8-12 Wochen	Remission der Symptome, Wiederherstellung einzelner Funktionen
Erhaltung	6-24 Monate (oder länger)	Volle Funktionsfähigkeit und Lebensqualität, Rückfallprävention

Es gibt zahlreiche gut wirksame und nebenwirkungsarme Antidepressiva. In der Regel sind dies Medikamente, die den pathophysiologisch in der Depression vorliegenden Neurotransmittermangel im synaptischen Spalt durch eine Wiederaufnahmehemmung dieses Neurotransmitters im synaptischen Spalt auszugleichen versuchen.

In der Mehrzahl handelt es sich hierbei um Serotoninwiederaufnahmehemmer, gefolgt von kombinierten Serotonin/Noradrenalinwiederaufnahmehemmern. In Verum-Vergleichen haben

sich einige Antidepressiva herauskristallisiert, die eine nachgewiesene Überlegenheit gegenüber anderen Substanzen dieser Substanzklasse aufweisen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: First-line Antidepressiva, deren Überlegenheit gegenüber einem Verum nachgewiesen ist

First-line Antidepressivum	Verumvergleich
Duloxetin (Level 2)	Paroxetin, „gepoolte“ SSRI
Escitalopram (Level 1)	Citalopram, Paroxetin, „gepoolte“ SSRI
Mirtazapin (Level 2)	Trazodon
Sertalin (Level 1)	Fluoxetin, „gepoolte“ SSRI
Venlafaxin (Level 1)	Duloxetin, Fluoxetin, „gepoolte“ SSRI

Hinsichtlich psychotherapeutischer Verfahren im Rahmen der Behandlung der Depression werden folgende Verfahren in der Akut- und der Erhaltungsbehandlung der Depression generell mit einem Level 1-2 (der) Evidenz empfohlen (siehe Tabelle 4, Parikh et al., 2009).

Tabelle 4: Psychotherapieempfehlungen in der Behandlung der Depression (modifiziert nach Parikh et al., 2009)

Behandlungsphase	CBT	IPT	Psychodynamische PT
Akut	First-line Level 1	First line Level 1	Third line Level 2
Erhaltung	First Line Level 1	Second line Level 2	Keine Empfehlung

Abkürzungen: CBT: Kognitive Verhaltenstherapie; IPT: Interpersonelle Psychotherapie; Psychodynamische PT: Psychodynamische Psychotherapie

In den CANMAT- Empfehlungen enthalten sind auch Einschätzungen zu den aktuell angewandten antidepressiven Neurostimulationsverfahren. Generell gibt es Empfehlungen hinsichtlich der akuten Effektivität als auch der Effekte bzgl. einer Rückfallprophylaxe (siehe Tabelle 5; Kennedy et al., 2009)

Tabelle 5: CANMAT-Empfehlungen für die Verwendung von antidepressiven Stimulationsverfahren in der Behandlung der Depression (nach Kennedy et al., 2009)

Verfahren	Empfehlung	Akute Effektivität	Rückfallprophylaxe	Sicherheit und Tolerabilität
EKT	<i>First line bei</i> Therapieresistenter Depression, akuter Suizidalität, psychotischer Depression (jeweils Level 1) <i>Second line bei</i> Katatonie (Level 3)	Level 1	Level 1	Level 1
rTMS	Second-line	Level 1	Level 3	Level 1
VNS	Third-line	Level 3	Level 2	Level 2
DBS	Investigational	Level 3	Level 3	Level 3

Abkürzungen: EKT: Elektrokrampfbehandlung; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; VNS: Vagusnervstimulation; DBS: tiefe Hirnstimulation

Weitere optionale Behandlungsformen der antidepressiven Behandlung wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer Wertigkeit untersucht. Hierzu gehören die Lichttherapie, Schlafentzug, Sport, Yoga und Akupunktur (Ravindran et al., 2009).

Tabelle 6: CANMAT-Empfehlungen für physikalische Therapieformen in der Behandlung der Depression (modifiziert nach Ravindran et al., 2009)

Therapieform	Indikation	Evidenz	Empfehlung	Kommentar
Lichttherapie	Saisonale MDD	Level 1	First-line	Monotherapie
	MDD (leicht bis mittelgradig)	Level 2	Second-line	Zusatztherapie
Schlafentzug	MDD (leicht bis mittelgradig)	Level 2	Third-line	Zusatztherapie
	Saisonale MDD	Level 2	Third-line	Zusatztherapie
	MDD in Schwangerschaft und postpartal	Level 2	Third-line	Zusatztherapie
Sport	MDD (leicht bis mittelgradig)	Level 2	Second-line	Zusatztherapie
Yoga	MDD (leicht bis mittelgradig)	Level 2	Second-line	Zusatztherapie
Akupunktur	MDD	Keine Evidenz	Keine Empfehlung	

Abkürzungen: MDD: major depressive disorder=Depression

2.2.3 Die Optimierung der antidepressiven Behandlung

Optimierungsalgorithmen der Behandlung bei therapieresistenter oder nur teilresponsiver Depression sind als Hilfestellung entwickelt worden, um bei ungenügender Response der Betroffenen (<20% Reduzierung im HAMD innerhalb von 1-4 Wochen) zeitnah evidenzbasierte (Kombinations-)Behandlungen von antidepressiver Medikation z.B. mit psychotherapeutischen Verfahren, mit zusätzlichen oder monotherapeutischen Stimulationsverfahren wie EKT und rTMS, und mit zusätzlicher Medikation oder auch einem Medikationswechsel durchführen zu können (Lam et al., 2009).

Bei letzterem bestehen als *first-line* Empfehlung Möglichkeiten des Wechsels zu einer Substanz mit evidenzbasierter Überlegenheit (Duloxetin, Escitalopram, Mirtazapin, Sertralin und Venlafaxin) und/oder zu einer add-on Behandlung mit Aripiprazol, Lithium, Olanzapin und Risperidon. Eine *second-line* Empfehlung besteht bei alleiniger medikamentöser Behandlung auch in einer add-on Behandlung mit Bupropion, Mirtazapin, Quetiapin und Schilddrüsenhormon oder zusätzlicher Gabe von Substanzen, die effektiv, aber mit nicht unwesentlichen Nebenwirkungen behaftet sind wie Amitriptylin, MAO-Hemmer und Clomipramin (Ravindran et al., 2009).

In der Kombinationsbehandlung von Antidepressiva und Psychotherapie hat die Kombination von Medikamenten mit CBT und mit IPT die Empfehlung als *second-line*- Behandlung (Level 1) erhalten, die Kombination mit psychodynamischer Psychotherapie aufgrund unzureichender Evidenz keine Empfehlung. Hinsichtlich der Kombinationsbehandlung mit Medikation und Psychotherapie haben sich folgende Erkenntnisse durchgesetzt und Vorgehensweisen bewährt: 1.) die gleichzeitige Kombinationsbehandlung von Antidepressiva und CBT bzw. IPT ist der jeweiligen Einzelbehandlung überlegen, am stärksten überlegen allerdings in Subpopulationen wie Frauen und alten Menschen (Level 1), 2.) die sequentielle Anwendung, zuerst medikamentöse Behandlung und daran anschließend bei Teilresponse psychotherapeutische Verfahren, hat in der akuten Behandlung der Depression das Level 2. 3.) Crossover- Behandlung, welche bedeutet zuerst antidepressive Medikation und nach deren Absetzen Psychotherapie als antidepressive Behandlung ist nur erfolgsversprechend, wenn die Medikation erfolgreich war (Level 2).

Es gibt zudem einige klinische Risikofaktoren, die eine Erhaltungstherapie bei depressiv Erkrankten als optimale Therapie nahelegen:

Tabelle 7: Klinische Risikofaktoren der Depression, die eine Erhaltungsbehandlung wahrscheinlich machen (modifiziert nach Lam et al., 2009)

Risikofaktoren für Erhaltungstherapie
Höheres Alter
Drei oder mehr depressive Episoden
Chronifizierung
Psychotische Episoden im Rahmen der Depression
Schwere Episoden
Therapieresistenz
Komorbiditäten (generell)
Residualsymptome
Anamnestisch Reexacerbation nach Absetzen der Medikation

2.2.4 Das add-on Design in klinischen Studien – Vorteile und Nachteile

Das add-on Design basiert auf dem Prinzip der Kombinationstherapie, das heisst der Kombination unterschiedlicher Substanzen bzw. Behandlungsverfahren mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, idealerweise ohne Ansteigen der Nebenwirkungsrate. Die Richtlinien der European Medicine Agency (EMA) besagen eindeutig, dass Kombinationstherapien ein für Zulassungsverfahren ausreichendes Studiendesign aufweisen müssen und dass „*Add on placebo therapy may also be used when study design requires placebo and allows for combination with other effective treatment*“ (CPMP/EWP/556/95 rev1/Final).

Das add-on Design in klinischen Studien stellt letztendlich einen ethischen Kompromiss dar. Dieser Kompromiss beinhaltet Strategien von aktiv kontrollierten Studien, bei denen eine Prüfsubstanz bzw. ein Behandlungsverfahren gegen eine für die Erkrankung bereits etablierte, zugelassene Substanz bzw. ein. Behandlungsverfahren auf mindestens Gleichwertigkeit bzw. Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit geprüft wird (Barbui et al., 2000) und Merkmale placebokontrollierter Studien, bei denen die Überlegenheit einer Prüfsubstanz bzw. eines Behandlungsverfahrens gegenüber Verabreichung eines Scheinmedikaments bzw. einem scheinbar durchgeführten Behandlungsverfahren untersucht wird (Baldwin et al., 2003).

Dieses „Kompromissdesign“ ist insofern wertvoll, weil auf der einen Seite der ethischen Problematik Rechnung getragen wird, dass bei placebokontrollierten Studien wirksame Therapien vorenthalten werden, auf der anderen Seite aber die Vorteile placebokontrollierter Studien wie die damit mögliche direkte Beurteilung der Effektsstärke der zu prüfenden Substanz bzw. des zu prüfenden Verfahrens und damit eine bessere Einschätzung der klinischen Relevanz dieser Substanz bzw. dieses Verfahrens mit in die Bewertung der Ergebnisse der klinischen Studie einfließen (Puzynski, 2004). Entgegen nicht seltener

Meinungen ist nämlich die Placebobehandlung keinesfalls mit einer Nichtbehandlung gleichzusetzen. In einer Analyse von Daten der Food and Drug Administration (FDA) in den USA, vergleichbar mit der deutschen Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM, konnte bei 4.500 Patienten aus placebo- und verumkontrollierten Zulassungsstudien für Antidepressiva gezeigt werden, dass 40.7% der Patienten eine Besserung depressiver Symptomatik mit der zu prüfenden Substanz aufwiesen, aber 41.7 % der Patienten mit einem bereits etablierten und zugelassenen Medikament und 30.9% der Patienten mit einem Scheinmedikament ebenso eine Besserung zeigten (Khan et al., 2000).

Dem stehen aber die Nachteile des add-on Designs gegenüber, die aufgrund der Tatsache, dass add-on Designs zunehmend im Rahmen von Zulassungsstudien verwendet werden, ernsthaft diskutiert werden müssen. Dazu gehören in der Regel 1.) die heterogene Zusammensetzung der untersuchten Population, deren einziger gemeinsamer Nenner das Nichterfüllen von Reponse-bzw. Remissionskriterien ist, die sich aber ansonsten in Variablen wie z.B. Dauer, Art und Dosierung der Dauermedikation unterscheidet, 2) die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen und bis dato unbekanntem Interaktionen, 3) und die Tatsache, dass eine Subgruppe der Studienteilnehmer trotz unzureichender Response im Rahmen der Dauermedikation optional zusätzlich ein Placebo erhalten kann; 4) zudem benötigen add-on Studien geeignete statistische Verfahren zur Beurteilung der Exaktheit der erhobenen Befunde und 5) die Ergebnisse, die im Rahmen eines solchen Studiendesigns erhoben werden, lassen keine Rückschlüsse darüber zu, ob die placebokontrollierte Substanz bzw. das Behandlungsverfahren bisherige Standardverfahren bei Nonrespondern ersetzen kann, nicht einmal, ob sie Standardbehandlungen überlegen ist, und auch nicht, welche Behandlung zuerst angewandt werden sollte (Ottolenghi et al., 2009, Hayen et al., 2010).

2.2.5 Neuropsychologie der Depression

Neuropsychologische Einschränkungen bzw. Defizite gehören zu den Hauptsymptomen einer Depression. Kontrovers wird diskutiert, ob die in zahlreichen Untersuchungen beschriebenen Defizite im Bereich der Neuropsychologie generell einen Teil der neurobiologischen Vulnerabilität für Depressionen darstellen, damit auch in depressionsfreien Zuständen vorhanden sind und prognostisch eine ungünstigere Behandlungsprognose abbilden oder, ob diese Defizite eindeutig und abgegrenzt nur in einem depressiven Verstimmungszustand auftreten. Zur Klärung dieser Fragen wurden zahlreiche Längsschnittuntersuchungen neuropsychologischer Parameter bei depressiv Erkrankten durchgeführt. In einer Metaanalyse

von ca. 30 Studien mit dem Fokus auf neuropsychologische Parameter im Längsverlauf konnten Douglas und Porter folgendes zeigen (Douglas und Porter, 2009):

Im Bereich „Exekutive/Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis“ zeigten sich die Defizite aller exekutiven Funktionen mit Ausnahme der verbalen *fluency* vergleichsweise stabil in ihrem Ausmass und unabhängig davon, ob eine antidepressive Behandlung erfolgreich war oder nicht. Allenfalls ein leichter Trend zur Abhängigkeit von depressiven Symptomen wurde in Studien beschrieben, die den Verlauf über Jahre verfolgten. Die verbale *fluency* war hingegen eindeutig depressionsabhängig eingeschränkt und verbesserte sich, sobald die Depression bei den Betroffenen repondierte bzw. remittierte.

Im Bereich „Verbales Lernen/Gedächtnis“ konnten deutliche Beziehungen zwischen Verbesserungen in diesen neuropsychologischen Domänen und Verbesserungen depressiver Symptome dargestellt werden. Allerdings ergaben sich auch Hinweise für verzögerte Verbesserungen bei älteren depressiv Erkrankten und bei Patienten, die eine lange und schwere Depression mit entsprechend langandauernder Behandlung aufwiesen.

Auch für den Bereich „Nicht-verbales Lernen/Gedächtnis“ konnten durchwegs direkte Abhängigkeiten der Besserung in diesen neuropsychologischen Domänen von Verbesserungen depressiver Symptome dargestellt werden.

Analog zum Bereich „Verbales Lernen/Gedächtnis“ zeigten sich auch im Bereich „(Psychomotorische) Geschwindigkeit“ depressions-, aber auch Hinweise für altersabhängige Unterschiede. Während bei jüngeren depressiv Erkrankten eindeutige Beziehungen zwischen Einschränkung in der Geschwindigkeit und dem Vorliegen depressiver Symptome und besseren Leistungen bei Rückgang der depressiven Symptome aufgezeigt wurden, war dies bei älteren depressiv Erkrankten nicht regelhaft der Fall. Hier zeigten sich deutlich divergierende Ergebnisse in den verschiedenen Untersuchungen. In einer weiteren, speziell für den Kontext Altersabhängigkeit designten Untersuchung konnten ebenfalls eher alters- und nicht depressionsabhängige Funktionseinschränkungen der „(psychomotorischen) Geschwindigkeit“ depressiv Erkrankter beschrieben werden (Thomas et al., 2009).

2.3 Escitalopram in der Behandlung der Depression

Escitalopram ist in Deutschland zur Behandlung depressiver Episoden, zur Behandlung von Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie, zur Behandlung von sozialer Phobie und der Zwangsstörung zugelassen.

2.3.1 Pharmakologische Eigenschaften von Escitalopram

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram weist von allen SSRI die höchste Selektivität für den Serotoninrezeptor auf. Während die „Muttersubstanz“ Citalopram ein Razemat, ein 50/50 Gemisch zweier Enantiomere, des R(-) und des S(+) Enantiomers darstellt, ist Escitalopram das optisch reine S(+) Enantiomer von Citalopram. Biochemisch ist gesichert, dass die serotonergen Effekte des S(+) Enantiomers, und hier speziell die Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt durch eine Blockade primärer und allosterischer Rezeptoren des Serotonintransporters ermöglicht werden. Das R(-) Enantiomer kann diese Effekte wieder etwas reduzieren, wodurch auch die schwächeren Effekte von Citalopram erklärt werden. Die zusätzlichen allosterischen Effekte sind bei allen SSRI und SNRI (Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) nur für Escitalopram bekannt (Lepola et al., 2004).

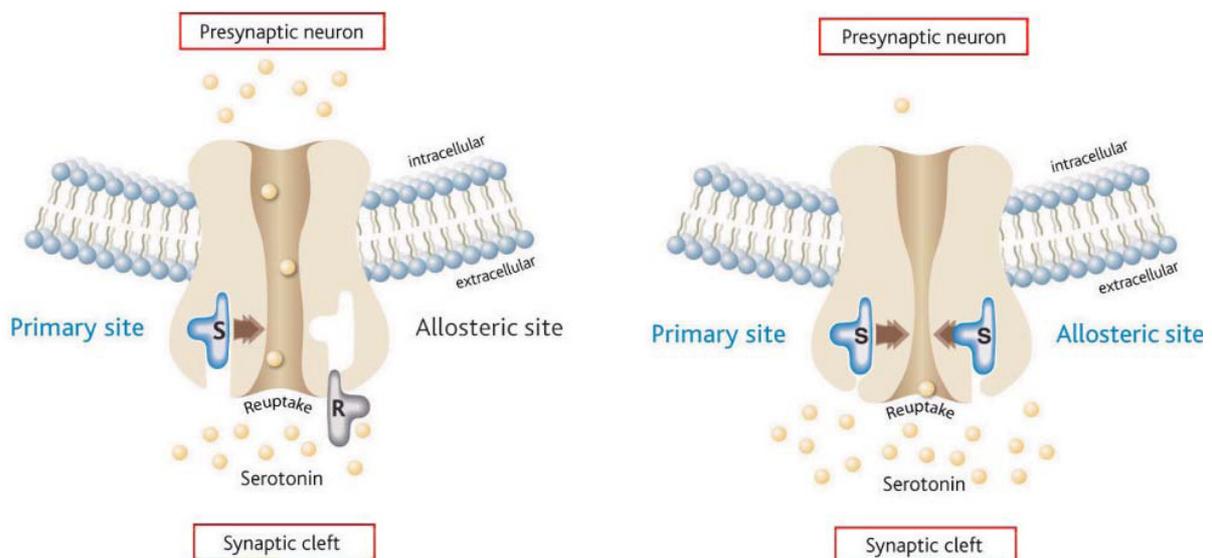


Abbildung 5: Wirkweise von R- und S-Enantiomeren am Serotoninrezeptor: Links: R-Citalopram reduziert die Bindungszeit von S-Citalopram am Transporter. Rechts: Bindung von S-Citalopram allosterisch verlängert die Bindungszeit von R-Citalopram primär, was die Wiederaufnahme durch den Transporter verhindert (modifiziert nach Sanchez, 2005)

Darüber hinaus wurden unterschiedliche Effekte von Escitalopram und Citalopram auch auf abweichende Mechanismen hinsichtlich der 5HT-1A-Autorezeptor-Desensitivierung zurückgeführt (Rossi et al., 2008).

Maximale Plasmakonzentrationen des Escitalopram werden nach 3 Stunden erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt 30 Stunden, die Metabolisierung verläuft überwiegend über CYP 3A4.

2.3.2 Antidepressive Effektivität von Escitalopram

In klinischen Studien konnte dargestellt werden, dass Escitalopram dem Citalopram überlegen ist, früh zeigten sich auch verumkontrollierte Überlegenheiten gegenüber kombinierten SNRI. In einer Metaanalyse von Kennedy wurden zunächst insgesamt 23 randomisierte und kontrollierte Studien mit Escitalopram identifiziert, von denen 7 aus unterschiedlichen Gründen wie unzureichende Dauer der Behandlung, unzureichender Dokumentation anhand von Depressionsratingskalen und fehlender Randomisierung von weiteren Analysen ausgeschlossen wurden. Die weiter ausgewerteten Studien hatten insgesamt 4602 Patienten eingeschlossen; klinische Effektivität wurde verglichen zwischen Escitalopram (N=2272) und konventionellen SSRI (N)=1750) und zwischen Escitalopram und kombinierten SNRI (N=527). Sowohl im Vergleich zu Verumkontrollen als auch im Vergleich zu Placebo zeigte Escitalopram nach 8 Wochen Behandlungsdauer statistisch signifikante Verbesserungen in der Behandlung leichter, mittelschwerer und schwerer depressiver Störungen (Kennedy et al., 2009).

In einer weiteren Metaanalyse wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Escitalopram und Citalopram bzw. Fluoxetin hinsichtlich der Effektivität bei akuten Depressionen und zwischen Escitalopram und Duloxetin bezüglich der Akzeptanz von Seiten der Patienten festgestellt. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Escitalopram und anderen Antidepressiva hinsichtlich der Effektivität nach 14 Tagen, was die Hypothese eines früheren Wirkeintritts von Escitalopram nicht stützt (Cipriani et al., 2009).

Beide Metaanalysen kamen insgesamt zu der Bewertung, dass Escitalopram als *first-line treatment* leichter bis schwerer Depressionen anzusehen ist, wobei die Tatsache, dass nur verumkontrollierte und wenige Daten im Vergleich zu Studien bezüglich anderer Antidepressiva vorliegen, berücksichtigt werden muss.

Vergleichsuntersuchungen zwischen Escitalopram einerseits und trizyklischen Antidepressiva bzw. Monoaminoxidasehemmern andererseits wurden bisher noch nicht kontrolliert und randomisiert durchgeführt.

In einer randomisierten add-on Behandlung von Escitalopram mit rTMS bzw. sham rTMS von 45 akut depressiven, behandlungsresistenten Patienten mit einer fixierten Dosis von 20

mg Escitalopram und 15 hochfrequenten rTMS-Behandlungen über dem linken DLPFC über einen Zeitraum von 3 Wochen konnten statistisch signifikante und mit einer Effektgröße von 0.70 in einer 6 Item-Subskala der Hamilton Depressions Ratingskala klinisch relevante Unterschiede gefunden werden (Bretlau et al., 2008).

2.3.3 Nebenwirkungsprofil und Patientencompliance von Escitalopram

Das Nebenwirkungsprofil von Escitalopram unterschied sich in den beschriebenen Metaanalysen nicht wesentlich von den bekannten Nebenwirkungen anderer SSRIs und wurde im Vergleich zu SNRI als deutlich günstiger beschrieben (Llorca et al., 2007). Die generellen Nebenwirkungen unter Escitalopram in Kurzzeitstudien und mit einer Inzidenz > 5% waren Übelkeit (17%), Kopfschmerzen (12%), Durchfall (6%) und Schlafstörungen (6%). Weitere relevante Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit (5%), Rhinitis (4%) und Infektionen des oberen Respirationstraktes (4%). Ejakulationsstörungen wurden nur vereinzelt beschrieben, Anorgasmie bzw. Libidoverlust traten nicht häufiger als unter Placebo auf. Die Nebenwirkungen traten in der Regel zu Beginn der Therapie auf und waren nach 14 Tagen nicht mehr vorhanden.

3 ZIELSTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

3.1 Zielstellungen der Arbeit

Depressive Störungen zählen nicht nur zu den häufigsten Erkrankungen weltweit, sondern durch epidemiologische und klinische Verlaufsuntersuchungen eindeutig belegt zu den Erkrankungen, für deren Behandlung trotz zufriedenstellender Responseraten auf psychopharmakologische und/oder psychotherapeutische Therapieoptionen alternative Therapieoptionen benötigt werden.

Antidepressive Stimulationsverfahren bieten mit ihrem veränderten Zugang auf die cerebrale Physiologie bzw. Pathophysiologie, nämlich der direkten Stimulation von Nervenzellen, die die cerebrale Durchblutung und den cerebralen Metabolismus verändert, einen alternativen und interessanten wissenschaftlichen Ansatz, depressive Symptome zu lindern. Auch die Tatsache, dass die Stimulationsverfahren in der Regel zeitlich limitiert angewendet werden, vergleichsweise nebenwirkungsarm sind und möglicherweise im Rahmen von Erhaltungsanwendungen eine von vielen Betroffenen nur schwer annehmbare Dauermedikation entbehrlich machen könnten, macht diese Verfahren zu aussichtsreichen Behandlungsoptionen.

Mit Ausnahme der EKT konnte bisher kein weiteres antidepressives Stimulationsverfahren überzeugende wissenschaftliche Effektivitätsbelege nachweisen. Dies gilt auch für die rTMS. Neben der noch unzureichenden Anzahl von quantitativ und qualitativ überzeugenden Untersuchungen zur rTMS basiert dies darauf, dass die Hypothesen zur Depressionsgenese vielfältig sind, und deren biochemischen, neuromodulatorischen und genetischen Aspekte und Interaktionen sehr komplex und noch nicht in Gänze verstanden sind. Die bisherigen antidepressiven Therapiealgorithmen beinhalten deshalb zeitlich definierte psychopharmakologische, nicht-pharmakologische und stimulatorische Therapiemaßnahmen, die bei Nonresponse in definierten Abläufen und Kombinationen angewandt werden.

Für die Untersuchung solcher Kombinationsbehandlungen, die unterschiedliche Mechanismen des Zugangs zu cerebralen und depressionsrelevanten Kreisläufen verbinden und nebenwirkungsarm sind, bietet das sogenannte add-on Design einen idealen Rahmen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einem ersten Untersuchungsschritt der Prüfung der rTMS als effektive antidepressive Behandlungsoption die Effektivität der rTMS für die Behandlung depressiver Störungen im add-on Design zu überprüfen. Dies schließt hinsichtlich des Studiendesigns Randomisierung und Placebokontrolle und hinsichtlich des

Studienprotokolls ein vereinheitlichtes Stimulationsprotokoll sowie einheitliche Comedikation der Untersuchungsteilnehmer ein.

Dabei wird erwartet, dass die medikamentös behandelten Patienten der rTMS - Behandlungsgruppe im Vergleich zur sham-rTMS - Behandlungsgruppe, möglicherweise induziert durch potenzierende Effekte von rTMS und Medikation auf zellulärer Ebene statistisch signifikant häufiger definierte Responsekriterien nach 4 Wochen Behandlung erfüllen (Hypothese I).

Es wird kontrovers diskutiert, ob neuropsychologische Defizite depressiver Patienten allein im Rahmen des akuten Krankheitsstadiums zu sehen sind oder auch in depressionsfreien Zuständen nachweisbar sind. Auch die Frage, ob diese Defizite im Langzeitverlauf möglicherweise unabhängig von erfolgreicher Behandlung sind sowie über die Bedeutung von Alterseffekten in diesem Kontext wird kontrovers diskutiert. Für die rTMS-Behandlung und deren Effekte zeigt sich ebenfalls eine uneinheitliche Datenlage hinsichtlich Veränderungen in neuropsychologischen Domänen depressiver Patienten.

Im Rahmen dieser Untersuchung wird postuliert, dass die Verbesserung depressiver Symptomatik mit einer generellen Verbesserung kognitiver Domänen der Patienten einher geht (Hypothese II).

3.2 Formulierungen der Hypothesen

Auf der Grundlage der bisherigen Überlegungen werden zwei zu überprüfende Hypothesen formuliert:

Hypothese I

Depressive Patienten, die zusätzlich zu einem Antidepressivum rTMS - Behandlungen über 4 Wochen erhalten, unterscheiden sich von depressiven Patienten mit demselben Antidepressivum aber sham-rTMS - Behandlungen über 4 Wochen durch statistisch signifikant höhere Responseraten. Daraus folgt

H₀₁: Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Responseraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Hypothese II

Die Verbesserung depressiver Symptomatik in den Behandlungsgruppen ist vergesellschaftet mit generellen Verbesserungen kognitiver Domänen.

H₀₂: Die Verbesserung depressiver Symptomatik in den Behandlungsgruppen mit rTMS und sham-rTMS geht nicht einher mit einer generellen Verbesserung kognitiver Domänen der Patienten.

4 METHODEN

4.1 Das Studiendesign

Im Rahmen einer hypothesengeleiteten Untersuchung wurden mittels einer vierwöchigen, doppelt verblindeten, randomisierten und sham-kontrollierten prospektiven Studie N=33 Patienten mit einer Major Depression gemäß DSM-IV – Kriterien in die Untersuchung eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer wurden vor Einschluss in die Studie schriftlich und mündlich mittels eines ausführlichen Gespräches mit dem Studienarzt und eines Informationsblattes („Patientenaufklärung“) über die Anwendung von rTMS zur Behandlung einer Depression, die Art und Durchführung der Untersuchungen sowie deren potentielle Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

In den 5 Tagen vor Beginn der rTMS - Behandlung erfolgte eine Wash-Out-Phase bezüglich aller bis dahin eingenommenen psychotropen Medikamente. Im Anschluss daran wurde für alle inkludierten Patienten eine antidepressive Medikation mit Escitalopram (10-20mg) implementiert. Als Comedikation waren Lorazepam und Zopiclon zugelassen.

Über eine computergenerierte Randomisierung wurden die Patienten den beiden Untersuchungsbedingungen (rTMS vs. Sham-rTMS) zugeteilt. Insgesamt erfolgten in den vier Wochen 20 rTMS- bzw. sham-rTMS- Sitzungen in einer Frequenz von 5-mal pro Woche. Sowohl die Studienärzte, die die klinischen Ratings durchführten, als auch die Patienten waren bezüglich der Behandlungsgruppe verblindet.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchungsstichprobe

4.2.1 Patienten

Die Rekrutierung der ambulant- oder in der Psychiatrischen Klinik der Charité, CBF, stationär- psychiatrisch behandelten Patienten erfolgte von September 2005 bis Dezember 2008. Das im Rahmen des Studienprotokolls festgelegte Alter sollte zwischen 18 und 70 Jahren betragen.

In einem ersten Schritt der Rekrutierung möglicher Probanden wurde das M.I.N.I. - *International Neuropsychiatric Interview* (Sheehan et al., 1998, Ackenheil et al., 1999) durchgeführt, mittels dem man in einem kurzen, standardisierten Interview screenen kann, ob

bei den Interviewten DSM-IV-kodierte diagnostische Kriterien unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen vorliegen.

Im Weiteren war dann gemäß Studienprotokoll das aktuelle Vorliegen einer *major depressive disorder* nach den Kriterien des DSM-IV für einen Einschluss in die Studie notwendig. Für das Vorliegen einer *major depressive disorder* wurde ein Wert von mindestens 13 Punkten (= leichte depressive Episode) in der Hamilton Depressions Skala (*HAMD, 17-items Version*) (Hamilton, 1996) festgelegt.

Als Ausschlusskriterien für die Untersuchung wurden manische Episoden in der Vorgeschichte der Patienten, das anamnestische Vorliegen einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven oder wahnhaften Störung sowie Hinweise auf, bzw. die Diagnose einer komorbid vorliegenden Demenz, eines Delirs oder anderer mnestischer oder kognitiver Störungen nach DSM-IV festgelegt.

Patienten mit akuter Suizidalität (gemessen an einer Punktzahl > 2 im Suizid-Item des HAMD-17) wurden gemäß des Studienprotokolls ebenfalls nicht eingeschlossen. Das Vorliegen einer Substanzabhängigkeit in den letzten 12 Monaten und relevanter neurologischer Erkrankungen, insbesondere einer erhöhten Anfallsneigung, führte ebenfalls zum Ausschluss.

Patienten mit Risikofaktoren für die Durchführung einer rTMS, wie einer positiven Anamnese für Epilepsie, intrakraniellen oder cervikalen Metallimplantaten, Z.n. Schrittmacherimplantation oder Implantation eines anderen elektronischen Gerätes wurden ebenso ausgeschlossen. Weiterhin galt eine vorangegangene rTMS- Behandlung als Ausschlusskriterium.

Auch Patienten mit potentiellen Risikofaktoren für eine medikamentöse Behandlung mit Escitalopram im Sinne einer Unverträglichkeit dieser Substanz, schwangere Frauen oder Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit insuffizienter Kontrazeption wurden ausgeschlossen.

4.3 Durchführung der rTMS

Zur Minimierung unerwünschter Nebeneffekte der rTMS wurden 1998 internationale Sicherheitsrichtlinien für die sichere Nutzung von rTMS erarbeitet, die bei der Durchführung der Stimulationsbehandlung im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift strikt eingehalten wurden: die sogenannten Wassermann - Kriterien (Wassermann et al., 1998). Diese Richtlinien umfassen ethische Aspekte, legen Grenzwerte der Stimulationsparameter

fest, beschreiben das physiologisch und neuropsychologisch notwendige Monitoring während der rTMS – Behandlung, definieren die Zusammensetzung und die erforderliche Expertise des Behandlungsteams sowie klinische Kontraindikationen für die Anwendung von rTMS und charakterisieren das klinische Management bei optional auftretenden Krampfanfällen.

Eine 8-förmige Stimulationsspule mit 70mm Durchmesser (MC-B70) wurde über dem DLPFC platziert. Die Lage des DLPFC war dabei definiert als 5cm anterior zu der Lokalisation an der Kopfoberfläche gelegen, an der der linke Musculus interosseus dorsalis in der parasagittalen Ebene optimal stimuliert wurde. Diese Methode der Spulenpositionierung gilt als hinreichend präzise für die Lokalisierung von Gebieten des DLPFC (Herwig et al., 2001).

Die Patienten erhielten über insgesamt 4 Wochen tägliche rTMS- Sitzungen an jeweils 5 aufeinander folgenden Werktagen (jeweils Montag bis Freitag). Die rTMS erfolgte über dem linken DLPFC bei 100% Intensität der individuellen Motorschwelle.

Diese „motorische Reizschwelle in Ruhe“ (*resting motor threshold*, RMT) ist dabei der prozentuale Anteil der maximalen Stimulationsintensität, der benötigt wird, um bei relaxierten Handmuskeln an der kontralateralen Hand eine motorische Antwort zu erzeugen. Sie ist definiert als die Stimulusintensität, bei der in ungefähr der Hälfte von 10 Versuchen Antworten von mindestens 0,05mV generiert werden.

Das Stimulationsprotokoll sah insgesamt 50 Stimulationsfolgen (*trains*) von 18 Sekunden (*interstimulus intervall*, ISI) unter hochfrequenter 20 Hz- Stimulation vor. Die Pause zwischen den Stimulusfolgen (*inter train interval*) betrug 2 Sekunden. Alternativ erfolgte eine sham- Stimulation.

Die Sham- Stimulation als Kontrollbedingung wurde mit Hilfe einer speziell designten Sham-Spule durchgeführt, die ebenfalls ein lautes Klickgeräusch, aber kein magnetisches Feld erzeugte (MagPro P-70).

Jede Behandlungssitzung dauerte ungefähr 15 Minuten. Alle Teilnehmer hatten bis zum Studieneinschluss noch nie rTMS erhalten und daher kein „Vorwissen“ in Hinblick auf die Unterschiede zwischen den akustischen oder taktilen Artefakten, die jeweils bei rTMS oder sham rTMS erzeugt werden.

In beiden Behandlungsgruppen trugen alle Patienten einen Ohrenschutz zur Geräuschdämmung.

Da auch der behandelnde Arzt für die Behandlungsform verblindet war, wurden sowohl die rTMS, als auch die sham rTMS von einer MTA durchgeführt.

4.4 Psychodiagnostische Testverfahren

Um die klinische Diagnose einer majoren Depression nach DSM-IV und deren Schweregrad zu verifizieren, wurden folgende psychodiagnostische und neuropsychologische Testverfahren bei allen Patienten durchgeführt:

4.4.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

Als ein Screeningverfahren zur Identifizierung diagnostischer Kriterien DSM-IV-kodierter psychischer Störungen wurde das *M.I.N.I. -International Neuropsychiatric Interview* eingesetzt. Dieses strukturierte Kurz-Interview basiert auf den Kriterien der ICD-10 und des DSM-IV und ist in insgesamt 43 Sprachen verfügbar (Sheehan et al., 1998, Ackenheil et al., 1999).

Da das M.I.N.I. neben der Anwendung in der Forschung in erster Linie zur Diagnose so genannter psychiatrischer Achse- I -Störungen entwickelt wurde, ist es in verschiedene diagnostische Module separiert, welche jeweils einer klinischen Kategorie entsprechen.

Im Rahmen präziser Screeningfragen werden beim Patienten die Hauptkriterien der Achse- I -Störungen durch Entscheidungsfragen (Antwort Ja / Nein) abgefragt. Durch Sprungregeln können nicht relevante Fragestellungen ausgelassen werden.

Die entsprechend der diagnostischen Kriterien zutreffenden Diagnose- Felder werden am Ende jedes Moduls durch den Testleiter markiert. In der vorliegenden Untersuchung wurde die deutsche Version des M.I.N.I. verwendet (Ackenheil et al., 1999).

4.4.2 Die Hamilton-Depressions-Skala

Als Hauptinstrument zur Erfassung eines möglichen antidepressiven Effektes wurde die *Hamilton-Depressions-Skala (HAMD-17-Skala)* verwendet (Hamilton, 1996).

Dieser Fremdbeurteilungsfragebogen lässt in erster Linie eine Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression zu.

Zur Beurteilung wird bei diesem Testverfahren die depressive Symptomatik der letzten sieben Tage herangezogen. Hierbei wird für jedes der 17 Items eine Punktzahl auf einer drei- bzw. vierstufigen Skala vergeben, und die Einzelwerte werden anschließend zu einer Gesamtpunktzahl, dem Rohpunktwert, addiert.

Für die Einschätzung des Schweregrades der Depression kommt folgende Kategorisierung zur Anwendung:

Bei einer Gesamtpunktzahl von unter 8 Punkten im HAMD-17 besteht keine Depression nach den Kriterien der ICD-10, 8-12 Punkte entsprechen einer „subklinischen“ Depression. Bei 13-17 Punkten liegt nach der ICD-10 eine leichte, bei 18-24 Punkten eine mittelgradige und bei 25-52 Punkten eine schwergradige Depression vor.

Für die Interrater- Reliabilität wird ein Bereich von $r = .52$ bis $r = .98$ angegeben. Die innere Konsistenz bemisst sich zwischen $r = .52$ und $r = .95$ (Hamilton, 1996). Obwohl die HAMD 17-Skala ein sowohl international anerkanntes als auch sehr häufig angewendetes Fremdbeurteilungsverfahren zur Erfassung der depressiven Symptomatik darstellt, sollte kritisch angemerkt werden, dass bis heute keine revidierte Fassung zur Verfügung steht.

Das klinische Rating während der Studie fand jeweils zur Baseline und am Ende der einzelnen Behandlungswochen statt. Die Durchführung der HAMD-17 - Ratings erfolgte ausschließlich durch zwei für den Behandlungsmodus verblindete Studienärzte, wobei jeder Studienteilnehmer kontinuierlich vom selben Rater getestet wurde.

Als Response im Sinne eines nachhaltigen antidepressiven Effektes wurde in dieser Untersuchung eine Verbesserung des HAMD-17 - Wertes nach 4 Wochen Behandlungsdauer um mindestens 50% im Vergleich zum HAMD-17 - Ausgangswert zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung festgelegt.

4.5 Neuropsychologische Test- Batterie

Weiterhin wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift geprüft, ob bei den Patienten nach vier Behandlungswochen eine Besserung oder Veränderung bezüglich ihrer kognitiven Domänen auftraten.

Um generelle Unterschiede in der kognitiven (Basis-)Kapazität zwischen den Behandlungsgruppen auszuschließen, verwendeten wir den *Wortschatztest (WST)* (Schmidt & Metzler, 1992) und den Untertest-3 des *Leistungs-Prüf-System (LPS-3)* (Horn, 1983).

Für spezielle Fragestellungen kamen der *Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)* (Helmstaedter et al., 2001), der *Farb- Wort- Interferenztest (FWIT)* (Bäumler, 1985), der *Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)* (Aschenbrenner et al., 2000) sowie der *Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)* (Oswald & Roth, 1987) als normierte Verfahren zur Anwendung.

4.5.1 Der Wortschatztest (WST)

Zur Testung der Intelligenz setzen wir bei beiden Stichproben den *Wortschatztest (WST)* ein, der seit 1992 angewendet wird und eine schnelle und ökonomische Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus als Test der kristallinen Intelligenz (prämorbid Intelligenzniveau) sowie eine Beurteilung des Sprachverständnisses zulässt (Schmidt & Metzler, 1992).

Der Test besteht aus 42 Items zur Wiedererkennung von Wörtern. Jedes Item besteht dabei aus einem realen Wort (Zielwort) und fünf Wortgebilden (Distraktoren). Die Aufgaben sind zeilenweise in aufsteigender Schwierigkeit angeordnet, wobei der Befragte das Zielwort in jeder Zeile erkennen und markieren soll. Der WST kann als Einzel- oder Gruppentest durchgeführt werden. Die Durchführung des Tests nimmt ca. 10 Minuten in Anspruch, wobei für die Bearbeitungsdauer keine Zeitbegrenzung besteht. Die Summe der richtig erkannten Zielwörter ergibt den Rohwert des Testes.

Die Split-Half-Reabilität (Spearman-Brown-Koeffizient) liegt bei $r = .95$, die interne Konsistenz (Cronbach's Alpha) beträgt $\alpha = .94$. Die Korrelation mit Außenkriterien erbrachte einen positiven Zusammenhang zwischen der Testleistung und dem Niveau des Schul- und Berufsabschlusses ($r = .60$ bis $r = .63$). Die Testleistungen sind dabei weitgehend altersunabhängig ($r = .08$) (Brickenkamp, 1997). Es liegen Normwerte für den Altersbereich von 20-90 Jahren vor.

4.5.2 Untertest-3 des Leistungsprüfsystems (LPS-3)

Im Gegensatz zu anderen Untertests des Leistungsprüfsystems fußt der Untertest-3 (LPS-3) nicht auf dem Primärfaktorenmodell der Intelligenz nach *Thurstone*, sondern auf den *Progressiven Matrizen* von *Raven* und dem *Figure Reasoning Test* von *Daniel* (Horn, 1983). Durch das Erfassen von Regelmäßigkeiten in figuralen Elementen sollen das Erkennen von Regeln und Gesetzmäßigkeiten und die Denkfähigkeit (engl. *reasoning*) abgebildet werden. Auf insgesamt 42 Zeilen sind jeweils 8 geometrische Figuren abgebildet, die innerhalb einer Zeile eine Regel und Gesetzmäßigkeit in Anordnung und Form aufweisen. Jeweils eine der Figuren pro Zeile fällt aus der Reihe und soll erkannt und gekennzeichnet werden, wobei der Schwierigkeitsgrad im Verlauf zunimmt. Der LPS-3 kann als Individual- oder Gruppentest durchgeführt werden. Für die Durchführung des Tests besteht eine Zeitbegrenzung von 5 Minuten. Der Rohwert des Testes bemisst sich aus der Summe der richtig erkannten Elemente.

Es liegt eine Validität von $r = .74$ zu anderen bekannten Intelligenztests (LPS, Intelligenz-Struktur-Test = IST) vor. Bei einer Reliabilität von $r = .90$ beträgt die Retest-Reabilität $r = .66$. Als Instrument zur Messung der fluiden Intelligenz ist der LPS-3 weitgehend unabhängig von schulischer Vorbildung. Er gilt insgesamt als sehr reliables, valides und dabei objektives Testverfahren (Horn, 1983).

4.5.3 Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) weist einen breiten Anwendungsbereich auf, kann als Einzel- oder Gruppentest durchgeführt werden und stellt ein ökonomisches Instrument zur Erfassung der basalen kognitiven Leistungsgeschwindigkeit dar. Diese gilt als genetisch bedingt, weitgehend milieuunabhängig und bildet die Grundlage für alle weiteren Intelligenzleistungen.

Mit dem ZVT lässt sich im Rahmen einer sogenannten *tracking*- Aufgabe die selektive Aufmerksamkeitsleistung überprüfen. Unter *tracking* (engl. *Zielverfolgung*) versteht man die Verfolgung eines Ziels ohne Ablenkung, inklusive aller damit verbundenen notwendigen Teil- Bearbeitungsschritte. Eine klassische *tracking*-Aufgabe stellt das Verbinden der auf einem Blatt Papier (Matrize) unregelmäßig angeordneten Zahlen 1-90 (als Teilschritte) bis hin zur letzten Zahl (als Ziel) dar (Beblo und Lautenbacher, 2006).

Die Aufgabenstellung des ZVT lautet, die Zahlen von 1-90 in der richtigen Reihenfolge und so schnell wie möglich mit einem Stift zu verbinden. Der ZVT gilt als weitgehend unabhängig von Bildungsgrad und Alter des Patienten und weist eine hohe Zuverlässigkeit auf: Die Reteststabilität liegt bei $r = .81$, die Paralleltestversionen liegen zwischen $r = .95$ und $r = .98$. Die Korrelationen mit verschiedenen Intelligenzverfahren (CFT 3, HAWIE, IST, RAVEN) liegen zwischen $r = .40$ bis $r = .83$ (Oswald und Roth, 1987).

In der vorliegenden Untersuchung wurde der ZVT pro Messzeitpunkt mit nur einer Matrize durchgeführt. Die vom Patienten benötigte Bearbeitungszeit in Sekunden bildete die Rohpunktwerte, die in die statistische Analyse eingingen.

4.5.4 Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) wird seit 2001 verwendet, besteht aus 14 einzeln normierten Untertests und gilt als umfassendes und flexibles diagnostisches Verfahren zur Erfassung aller Varianten der verbalen Wortflüssigkeit. Ziel ist dabei eine Messung der kognitiven Flexibilität (Aschenbrenner et al., 2000).

Zum Generieren der Lösungen war in der vorliegenden Untersuchung ein Bearbeitungszeitraum von 2 Minuten pro Untertest festgelegt. Es wurden jeweils 4 Untertests verwendet.

Zur Bestimmung der formallexikalischen Wortflüssigkeit wurden die Patienten zuerst aufgefordert, innerhalb von 2 Minuten so viele Wörter wie möglich zu nennen, die jeweils mit dem gleichen Anfangsbuchstaben beginnen. Nicht gewertet wurden Zahlen, Eigennamen, Wiederholungen und Wörter gleichen Wortstammes. Aus einer Auswahl an *B-, K-, M-, P- und S- Wörtern* wurden zum Messzeitpunkt 0 (=MZP-0, Baselineuntersuchung) der Untertest *M-Wörter* und zum Messzeitpunkt 4 (= 4 Wochen später) der Untertest *P-Wörter* angewendet. In Hinblick auf die Wiederholungsmessung wurde bei der Testauswahl berücksichtigt, dass die beiden Untertests einen vergleichbaren Suchraum aufweisen.

Den Rohwert bildete die Anzahl der in 2 Minuten genannten Wörter. Im zweiten Untertest (formallexikalischer Kategorienwechsel) sollten Wörter genannt werden, die alternierend mit zwei verschiedenen Buchstaben beginnen.

Zum MZP-0 wurden der Untertest *Wechsel H-Wörter/T-Wörter* und zum Zeitpunkt MZP-4 der Untertest *Wechsel G-Wörter/R-Wörter* durchgeführt. Diese Untertests beinhalten zusätzlich eine Flexibilitätskomponente. Um die kategorial-semantische Wortflüssigkeit zu erfassen, sollten die Patienten im dritten Untertest innerhalb von 2 Minuten möglichst viele

Wörter aus einer vorgegebenen Kategorie (*Berufe, Hobby, Lebensmittel, Tiere, Vornamen*) nennen. Im vierten Untertest (semantischer Kategorienwechsel) waren zwei Kategorien vorgegeben, für die alternierend passende Begriffe genannt werden sollten (*Früchte/Sportarten; Blumen/Kleidungsstücke*). Der Testleiter protokollierte die genannten Wörter. Der Rohpunktwert entstand durch die Aufsummierung der korrekt genannten Wörter unter Abzug der Fehler.

Die Interraterreliabilität beträgt $r = .99$ für alle Untertests. Die Retestreliaibilität variiert für die einzelnen Untertests zwischen $r = .72$ und $r = .89$ (Aschenbrenner et al., 2000).

4.5.5 Der Farb- Wort- Interferenztest (FWIT)

Der Farb- Wort- Interferenztest (FWIT) dient der standardisierten Messung der Fähigkeit zur Informationsverarbeitung im optisch- verbalen Funktionsbereich. Dieser Leistungstest wird seit 1985 angewendet, die Bearbeitung dauert ca. 10 Minuten.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die deutschsprachige Version eingesetzt (Bäumler, 1985). Das Verfahren erlaubt eine reliable Erfassung der kognitiven Leistungsfunktionen Benennung/Nomination, Selektivität/Interferenzleistung und Alertness (Grundgeschwindigkeit, inkl. Lesegeschwindigkeit). Diese Funktionsbereiche werden in der Literatur den sogenannten exekutiven Funktionen zugeordnet (Beblo & Lautenbacher, 2006). Mittels des Paradigmas zur Farb-Wort-Interferenz/-Inkongruenz nach J.R. Stroop wird hierbei die Stressintensität und damit die konzentrationale Anforderung variiert (Stroop, 1935).

Der Test selbst besteht aus 9 Tafeln. Auf 3 Tafeln sind die Wörter „gelb“, „rot“, „blau“ und „grün“ in schwarzer Farbe in unterschiedlicher Reihenfolge gedruckt. Auf 3 Tafeln finden sich statt der Farbwörter farbige Balken und auf 3 Tafeln sind die Farbwörter „gelb“, „rot“, „blau“ und „grün“ in inkongruenten Farben gedruckt. Der Untersuchte wird aufgefordert, so schnell wie möglich, aber dennoch möglichst korrekt die schwarz gedruckten Farbwörter auf der ersten Tafel vorzulesen (Word), dann die Farbbalken der zweiten Tafel zu benennen (Colour) und als Interferenzleistung zuletzt die die Farbe (nicht die Bedeutung) der farbig geschriebenen Farbwörter auf der dritten Tafel zu nennen (Colour-Word). Die Gesamtbearbeitungszeit des Testes in Sekunden ergibt jeweils den Rohwert.

Die Konsistenz des FWIT ist mit $r = .90$ bis $r = .98$ als hoch anzusehen, das Gleiche gilt für die Wiederholungszuverlässigkeit für die 3 erfassten, basalen kognitiven Leistungsfunktionen (Bäumler, 1985).

4.5.6 Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) dient der Erfassung des verbalen Neugedächtnisses und wird seit 2001 angewendet. Unterschiedliche Domänen des deklarativen Verbalgedächtnisses, wie die Lernleistung, das langfristige Enkodierungs- und Wiederabrufvermögen und die Wiedererkennungslleistung werden durch diesen Test abgebildet.

Das Testmaterial beinhaltet 2 Wortlisten, eine Lern- und eine Interferenzliste, welche jeweils aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern bestehen. Mittels der Interferenzliste wird der Effekt der *proaktiven Interferenz* untersucht, der darin besteht, dass zuvor Gelerntes die Reproduktion von anschließend zu Lernendem beeinträchtigen kann (Postman, 1971). Zudem existiert eine Wiedererkennungsliste, in der sich die 30 Wörter aus der Lern- und der Interferenzliste sowie 20 weitere semantisch bzw. phonematisch ähnliche Distraktorwörter finden (Helmstaedter et al., 2001).

Die Leistungsüberprüfung findet im Rahmen von 5 Durchgängen Dg(1-5) statt. Der Testleiter gibt initial die zu lernende Wortliste verbal auditiv wieder, die gleich im Anschluss durch den Patienten frei reproduziert werden soll (Supraspanne= Dg1). Nach 5-maliger Wiederholung dieses Vorgangs liegt die Gesamtleistung Dg(1-5) vor. Anschließend liest der Testleiter die Interferenzliste vor, die vom Patienten ebenfalls reproduziert werden soll. Direkt im Anschluss an die Distraction (Dg6) und 30 min nach Distraction (Dg7) wird der Patient aufgefordert, die über 5 Durchgänge erlernte Wortliste wiederabzurufen. Errechnet werden jeweils die Differenzen zwischen der Lernleistung nach dem fünften Durchgang und dem richtigen Abruf unmittelbar nach Distraction ($Dg5 - Dg6$) und zwischen D5 und der nach halbstündiger Verzögerung erneut abgefragten Wortliste ($Dg5 - Dg7$). Mit Hilfe einer Wiedererkennungsliste (W) wird abschließend geprüft, wie viele Wörter der Patient als Bestandteile der erlernten Wortliste wieder erkennt.

Das Lernen der Daten (Parameter Gesamtleistung Dg(1-5)), die Konsolidierung des Erlernten im Langzeitgedächtnis (Verlust nach Distraction / zeitlicher Verzögerung $Dg5 - Dg6 / Dg5 - Dg7$) und das Wiedererkennungsvermögen (korrigierte Wiedererkennungslleistung W-F) ließen sich im Rahmen einer Faktoranalyse als die 3 Faktoren ausmachen, die alle erfassbaren Parameter des VMLT widerspiegeln (Helmstaedter et al., 2001).

4.6 Medikamentöse Behandlung

Vor Beginn der Untersuchung erfolgte für alle psychotropen Medikamente eine 5-tägige Wash-Out-Phase. Zwei Patienten in jeder Behandlungsgruppe litten an einer erstmaligen, d.h. nicht rezidivierenden depressiven Episode, waren also Medikamenten-naiv.

Die rTMS-Behandlung wurde von einer im Anschluss an die Wash-Out-Phase neu initiierten, offenen medikamentösen Therapie mit Escitalopram begleitet, welches als Antidepressivum mit hoher therapeutischer Effektivität gilt (Möller et al., 2007).

In den ersten zwei Wochen wurde Escitalopram in einer Dosierung von 10mg/d verabreicht. Falls nach Ansicht der verantwortlichen Psychiater eine klinische Indikation vorlag, konnte die Dosis danach auf 20 mg/d erhöht werden (Bech et al., 2006).

Außer dem Benzodiazepin Lorazepam (maximal 2mg/d als Krisenmedikation, schrittweise Reduktion/Absetzen innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen) und 7,5mg Zopiclon (in der Indikation Schlafinduktion) waren keine anderen Antidepressiva oder begleitenden psychotropen Substanzen zugelassen. Nicht psychiatrische Medikamente wurden, falls notwendig, weiter verabreicht und während des Behandlungszeitraums nicht verändert.

4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programmsystem *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), Version 18 für Microsoft Windows XP®. T- Tests wurden zur Detektion potentieller Gruppenunterschiede zum Zeitpunkt ‚der Baseline‘ für die Merkmale Alter, Anzahl der vorangegangenen Episoden und Baseline-HAMD-17-Wert durchgeführt. Um Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu analysieren sowie Unterschiede in der Verteilung von Respondern und Nonrespondern zwischen den beiden Gruppen zu identifizieren, wurden χ^2 -Tests durchgeführt. Response wurde im Rahmen des Studienprotokolles definiert als Reduktion von 50 % des HAMD-17 – Baselinewertes.

Zur Bestimmung der Behandlungswirksamkeit und von Gruppenunterschieden erfolgte eine 2-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung und Faktor ‚Behandlungsgruppe‘ (rTMS vs. Sham-rTMS) x ‚Zeit‘. Dabei wurden für die Beurteilung der depressiven Symptomatik im Verlauf fünf Messzeitpunkte (Baseline vs. wöchentliche Werte), und für die Evaluation der neuropsychometrischen Test zwei Messzeitpunkte (Baseline vs. Ende der Untersuchung nach vier Wochen Behandlung) in den jeweiligen

Behandlungsgruppen berechnet. Für die Analyse von Behandlungsunterschieden nach jeder Behandlungswoche wurden t-Tests durchgeführt.

Bei der Berechnung der Kognitionsvariablen zur Bestätigung bzw. Verwerfung der Hypothese II wurde eine ANCOVA mit Covariate Alter durchgeführt, so dass der Alterseinfluss auch altersadjustiert analysiert werden konnte.

Als Signifikanzniveau wurde für alle Analysen ein p-Wert von $\alpha = 0,05$, als Trend ein p-Wert zwischen .05 und .1 festgelegt.

Im Falle von multiplen Paarvergleichen wurde eine Bonferroni- Korrektur durchgeführt; alle Mittelwerte sind \pm der Standardabweichung (standard deviation, SD) angegeben.

Die Berechnung der Patientenzahl basierte auf der Präpoweranalyse. In Anlehnung an vorhandene Studien hypothetisierten wir einen Unterschied von 4,5 Punkten in der HAMD- Skala zwischen der Gruppe mit Verumbehandlung im Vergleich zur Placebogruppe. Zudem gingen wir von einer Standardabweichung von 5 aus. Bei einer angenommenen Drop- Out- Rate von 10% war eine Gesamtzahl N von 42 Patienten (21 pro Behandlungsgruppe) ausreichend, eine Power von .8 (einseitige, d.h. gerichtete Hypothese) mit alpha-Fehler-Niveau von .05 zu erreichen (Faul et al., 2007).

4.8 Ethische Aspekte

Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen der neuesten Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die zuständige Ethik- Kommission der Charité, Campus Benjamin Franklin gab ihr Einverständnis zu einer rTMS –Behandlung mit dem Ziel der Augmentation einer pharmakologischen Depressionsbehandlung.

5 ERGEBNISSE

5.1 Demographische und klinische Charakterisierung

5.1.1 Patientenstichprobe mit demographischen und klinischen Parametern sowie WST und LPS-3

Insgesamt wurden 33 westeuropäische Patienten mit der Diagnose einer *major depressive disorder* nach DSM-IV in die Studie eingeschlossen. Die im Folgenden evaluierte Patientenstichprobe bestand jedoch nur aus 29 Patienten, 15 Männern und 14 Frauen. 16 Patienten (acht Männer und acht Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 48 Jahren) waren hierbei der rTMS - Behandlungsgruppe zu randomisiert, 13 Patienten (sieben Männer und sechs Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 46 Jahren) der sham-rTMS - Behandlungsgruppe. Diese Diskrepanz ergab sich aus der Tatsache, dass 4 Patienten (2 Patienten in jeder Gruppe) die Untersuchung nicht regelhaft abschlossen und deshalb nicht in die Evaluation einbezogen wurden. Zwei Patienten schieden nach der ersten, ein Patient nach der zweiten und ein Patient nach der dritten Behandlungswoche jeweils wegen mangelnder antidepressiver Wirkung aus der Studie aus. Eine Evaluation dieser Dropout-Nonresponder-Gruppe zeigte keine demographischen Unterschiede zur rTMS- und sham rTMS - Behandlungsgruppe und auch keine Unterschiede zu den Nonrespondern als Gesamtgruppe oder den Nonrespondern in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Die Einteilung der Schweregrade der Depression erfolgte nach der HAMD-17 Gesamtpunktzahl: leichte Depression: < 18 Punkte, mittelgradige Depression: 18-24 Punkte, schwere Depression: > 24 Punkte. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses litten die Patienten in der rTMS- Behandlungsgruppe an jeweils leichtgradigen bis schweren depressiven Episoden mit einem HAMD-17 - Mittelwert von 16,8 (SD 5,2). In der sham rTMS - Behandlungsgruppe zeigten sich ähnliche Werte mit einem HAMD-17 - Mittelwert von 16,0 (SD 4,8) bei Studienbeginn. Während der ersten beiden Behandlungswochen betrug die Escitalopram- Dosis 10mg pro Tag. Danach konnte die Dosis je nach klinischer Indikation auf 20mg pro Tag erhöht werden.

Zur Messung von verbaler Intelligenz und Sprachverständnis wurde zum Baseline- Zeitpunkt der WST als Diagnostikinstrument eingesetzt. Die konfigurale Intelligenz wurde mit dem Untertest LPS-3 ermittelt. Hierbei fanden sich zum Zeitpunkt Baseline für beide Testverfahren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der rTMS- und der sham-

rTMS- Behandlungsgruppe. Die komplette Analyse der demographischen Daten zum Baseline- Zeitpunkt ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Alter, Geschlechtsverteilung, Gesamtdauer der Erkrankung, Anzahl der vorangegangenen depressiven Episoden oder Dauer der aktuellen depressiven Episode. In Tabelle 8 sind die demographischen und klinischen Baseline-Parameter dargestellt.

Tabelle 8: Demographische und klinische Stichprobenbeschreibung

	rTMS-Gruppe (N=16)		sham rTMS-Gruppe (N=13)		t-Test
	M (±SD)	Range	M (±SD)	Range	
Alter in Jahren	49,56 (±13,71)	28-70	46,00 (±14,65)	20-69	$t_{(27)} = 0,67$; $p = 0,505$
Zeitdauer seit der ersten MDE (Jahre)	13,47 (±9,77)	0-35	11,73 (±14,33)	0-51	$t_{(24)} = 0,50$; $p = 0,716$
Dauer der aktuellen MDE (Wochen)	19,50 (±24,38)	2-96	18,09 (±15,87)	1-48	$t_{(23)} = 0,16$; $p = 0,870$
WST: Rohwert	30,50 (±7,98)		32,70 (±4,34)		$t_{(24)} = -0,79$; $p = 0,433$
WST: IQ-Wert (verbaler IQ) (M=100; s=10)	105,06 (±16,91)		108,20 (±12,30)		$t_{(24)} = -0,50$; $p = 0,617$
LPS-3: Rohwert	24,27 (±8,70)		26,18 (±6,04)		$t_{(24)} = -0,62$; $p = 0,537$
LPS-3: T-Wert	54,60 (±11,41)		56,82 (±6,43)		$t_{(24)} = -0,57$; $p = 0,568$
LPS-3: IQ-Wert (Konfiguraler IQ)	107,40 (±16,96)		112,55 (±8,25)		$t_{(24)} = -0,92$; $p = 0,364$
	Anzahl (N=16)		Anzahl (N=13)		Chi² bzw. t-Test
Geschlecht (m / w)	8 / 8		7 / 6		$\chi^2 = 0,42$; $p = 0,837$
DE vor Studie: 0-2: ≥3:	6 9		8 4		$\chi^2 = 2,12$; $p = 0,549$
Therapieresistenz (ja / nein)	1 / 12		1 / 11		$\chi^2 = 0,03$; $p = 0,953$
Schweregrad leicht mittel schwer	11 3 2		9 4 0		$\chi^2 = 2,05$; $p = 0,358$
HAMD-17 zu MZP-0	16,8 (±5,2)		16,0 (±4,8)		$t_{(26)} = 0,40$; $p = 0,692$

Abkürzungen: DE = depressive Episoden; MZP-O = Baseline; Chi² = χ^2 -Test; ^b, t = t-Test. M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQ=Intelligenzquotient; HAMD = Hamilton-Depressions-Skala; WST = Wortschatztest; LPS = Leistungsprüfsystem

5.2 Ergebnisse hinsichtlich antidepressiver Effekte

5.2.1 HAMD-Verlauf von rTMS- und sham rTMS - Behandlungsgruppe

Bezüglich des Verlaufes der HAMD-17 - Punktwerte für die Zeitpunkte nach jeder einzelnen Behandlungswoche ergaben sich nach statistischer Analyse keine Unterschiede zwischen der rTMS - Behandlungsgruppe und der sham-rTMS - Behandlungsgruppe für jeden Messzeitpunkt (MZP-0 ... MZP-4). Die Ergebnisse der einzelnen Messzeitpunkte sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verlauf des HAMD-17 – Wertes unter rTMS - und sham rTMS – Behandlung für jeden Messzeitpunkt

MZP	rTMS-Gruppe (N=16) HAMD-17 M (±SD)	Sham-rTMS-Gruppe (N=13) HAMD-17 M(±SD)	t-Test
MZP-0	16,8 (±5,2)	16,0 (±4,8)	$t_{(26)} = 0,40; p = 0,692$
MZP-1	15,4 (±4,8)	12,5 (±4,4)	$t_{(22)} = 1,54; p = 0,135$
MZP-2	14,1 (±4,2)	11,9 (±5,3)	$t_{(22)} = 1,23; p = 0,226$
MZP-3	11,5 (±4,1)	9,3 (±4,8)	$t_{(22)} = 1,28; p = 0,211$
MZP-4	9,0 (±4,9)	9,9 (±5,3)	$t_{(25)} = -0,48; p = 0,630$

Abkürzungen: MZP. Messzeitpunkt; MZP-0...MZP-4 = Messzeitpunkt Baseline...Messzeitpunkt nach 4 Wochen der Untersuchung; HAMD = Hamilton-Depressions-Skala; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung zeigte, dass über die Studienzeit von 4 Wochen der Schweregrad der Depression gemessen am HAMD-17 – Wert in beiden Gruppen signifikant niedriger war als zu Beginn der Studie (Messwiederholungseffekt $F_{(4,1)} = 19,22; p < 0,000$). Der Zwischensubjekteffekt „Behandlungsform“ (rTMS vs. sham rTMS) war allerdings nicht signifikant ($F_{(1)} = 0,66; p < 0,432$). Auch die Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ war nicht signifikant ($F_{(4,1)} = 1,09, p = 0,363$).

Bei Analyse des zeitlichen Verlaufes der depressiven Symptomatik innerhalb jeder Behandlungsgruppe (nach Durchführung einer Bonferroni Korrektur) zeigten die t-Tests keine beschleunigte Response in der rTMS - Behandlungsgruppe. Es wurden keine schwerwiegenden somatischen Nebenwirkungen in der rTMS – Gruppe beobachtet (vor allem hinsichtlich einer möglichen Provokation von Krampfanfällen oder länger anhaltenden Kopfschmerzen).

Die graphische Darstellung der HAMD-17 - Verläufe in den beiden Behandlungsgruppen während des vierwöchigen Untersuchungszeitraumes ist Abbildung 6 zu entnehmen.

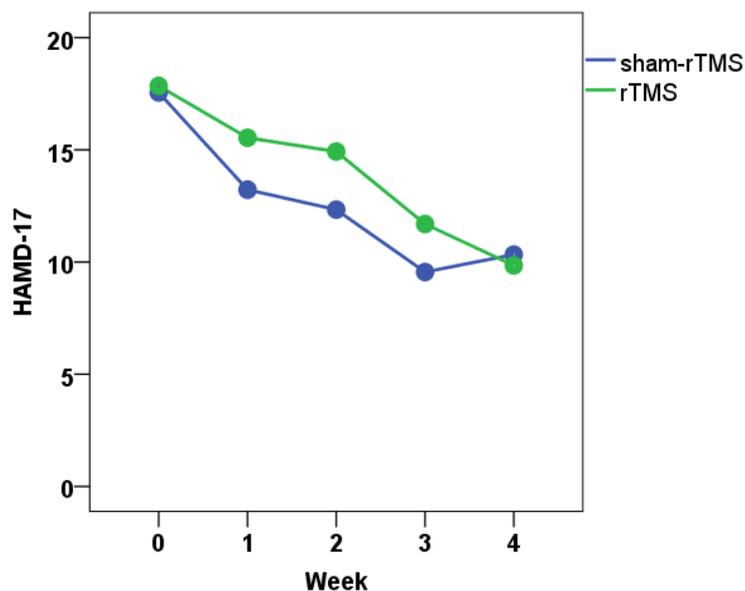


Abbildung 6: Verläufe der HAMD-17 - Werte im Untersuchungszeitraum bei beiden Behandlungsgruppen.

5.2.2 Responseraten von rTMS- und sham-rTMS-Behandlungsgruppe

In Tabelle 10 wird die Verbesserung vom Zeitpunkt der Baseline über die 4 Behandlungswochen jeweils als Responserate für die rTMS- und die sham rTMS-Behandlungsgruppe dargestellt (rTMS vs. Sham-rTMS-Gruppe). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($\chi^2_{(1)}=1,88$; $p=0,170$).

Tabelle 10: Responseraten gemäß HAMD-17 –Wert nach 20 Anwendungen r-TMS und sham-rTMS - Behandlung

	rTMS-Gruppe (N=16, in %)	sham rTMS-Gruppe (N=13, in %)	Chi²
Response (%)	9 (56, 2%)	4 (30, 8%)	
Non-Response (%)	7 (43, 8%)	9 (69, 2 %)	
Gesamt (%)	16 (100%)	13 (100%)	$\chi^2_{(1)} = 1,88$ p = 0,170

Abkürzungen: Chi² = χ^2 -Test

5.3 Ergebnisse hinsichtlich neuropsychologischer Effekte

Durch Anwendung verschiedener neuropsychologischer Testinstrumente wurden zudem die Effekte der rTMS als add- on- Therapie (zu einer antidepressiven Medikation mit Escitalopram) bezüglich möglicher Veränderungen der kognitiven Funktionen überprüft. Als zentrale Fragestellung galt dabei, ob eine rTMS- add-on Behandlung über den Untersuchungszeitraum von 4 Wochen zu einer Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt. Dazu wurden die zum Messzeitpunkt MZP-0 erhobenen Leistungsparameter der neuropsychometrischen Tests mit den nach 4 Wochen erhobenen Werten (Zeitpunkt MZP-4) auf signifikante Effekte zwischen der rTMS- und der sham-rTMS-Behandlungsgruppe untersucht. Die Analyse der Testergebnisse erfolgte dabei mit Hilfe nichtparametrischer und parametrischer Tests. Die kognitiven (Basis-) Kapazitäten zwischen den Behandlungsgruppen hatten sich im WST und im LPS-3 als vergleichbar dargestellt.

5.3.1 Der ZVT im Vergleich und im Verlauf

Im Rahmen der statistischen Analyse zeigte sich, dass die Ergebniswerte des ZVT zum Zeitpunkt der Baseline (MZP-0) keinen signifikanten Unterschied zwischen der rTMS-Gruppe und der sham-rTMS-Gruppe ergaben. Auch nach 4 Wochen (MZP-4) waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede in dieser Aufmerksamkeitsleistung detektierbar. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 11: Ergebniswerte im ZVT unter rTMS- und sham-rTMS-Behandlung

MZP	rTMS-Gruppe (N=11) M (\pm SD)	sham-rTMS-Gruppe (N=12) M (\pm SD)	t-Test
MZP-0 (ZVT in Sekunden)	101,67 (\pm 45,07)	88,00 (\pm 24,33)	$t_{(21)} = 0,89$; $p = 0,382$
MZP-0 (T-Wert des ZVT)	45,08 (\pm 13,10)	47,00 (\pm 9,61)	$t_{(21)} = -0,39$; $p = 0,696$
MZP-4 (ZVT in Sekunden)	91,85 (\pm 41,23)	72,97 (\pm 20,47)	$t_{(21)} = 1,37$; $p = 0,182$
MZP-4 (T-Wert des ZVT)	49,15 (\pm 14,08)	54,45 (\pm 12,62)	$t_{(21)} = -0,96$; $p = 0,346$

Abkürzungen: MZP = Messzeitpunkt; ZVT = Zahlenverbindungstest; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MZP-O = Baseline; MZP-4 = Ende der Untersuchung

Die nach Alter korrigierte Analyse der ZVT- Werte über die Behandlungszeit (MZP-0 vs. MZP-4) mittels 2x2 ANCOVA mit wiederholten Messzeiten ergab keine Veränderung über die Zeit ($F_{(1)} = 0,29$, $p = 0,868$). Die Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ war ebenfalls nicht signifikant ($F_{(1)} = 0,32$, $p = 0,861$).

Zusammengefasst zeigten sich die Ergebniswerte des ZVT in beiden Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt und auch im Verlauf nicht unterschiedlich. Dies bedeutet, dass in der Gruppe, die rTMS erhielt, nach 4 Behandlungswochen im Vergleich zur sham-rTMS- Behandlungsgruppe die Aufmerksamkeitsleistung nicht signifikant verändert war. Auch die Gesamtgruppe hatte sich in ihren Ergebniswerten nach der Intervention nicht signifikant verändert.

5.3.2 Der RWT im Vergleich und im Verlauf

Zum Zeitpunkt MZP-O fand sich nur im Untertest „kategorial-semantische Wortflüssigkeit“ ein signifikanter Gruppenunterschied. Zum Messzeitpunkt MZP-4 hingegen fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied in den Untertests „Formallexikalische Wortflüssigkeit“ und „Formallexikalischer Kategorienwechsel“. Hier zeigten die Patienten der sham-rTMS-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Patienten der rTMS-Behandlungsgruppe in ihrer Leistung jeweils signifikant bessere Ergebnisse.

Die Analyse der RWT- Werte über die Behandlungszeit (MZP-0 vs. MZP-4) mittels 2x2 ANCOVA mit wiederholten Messzeiten und Alter als Covariate ergab für den Untertest „Formallexikalische Wortflüssigkeit“ in der Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ einen

Trend zur Verbesserung in der sham rTMS-Behandlungsgruppe ($F_{(1)} = 3,33$, $p = 0,088$). Die Interaktion „Zeit x Alter“ ergab keine signifikanten Effekte.

Für die anderen 3 Untertests ergab die ANCOVA hinsichtlich der ausgewählten evaluierten Interaktionen „Zeit x Alter“ oder „Zeit x Versuchsbedingung“ ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede im Verlauf über den Behandlungszeitraum von 4 Wochen.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen zum MZP-0 und zum MZP-4 der RWT-Untersuchungen sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Ergebniswerte im RWT unter rTMS- und sham-rTMS - Behandlung

MZP	RWT- Untertest	rTMS-Gruppe N= 16 M (\pm SD)	Sham-rTMS-Gruppe N=13 M (\pm SD)	t-Test
MZP-0	Formallexikalische Wortflüssigkeit	17,67 (\pm 4,70)	17,82 (\pm 4,26)	$t_{(24)} = -0,08$; $p = 0,933$
MZP-4	Formallexikalische Wortflüssigkeit	16,00 (\pm 7,81)	27,11 (\pm 13,96)	$t_{(17)} = -2,17$ $p = 0,044$
MZP-0	Formallexikalischer Kategorienwechsel	19,57 (\pm 5,11)	23,73 (\pm 8,49)	$t_{(23)} = -1,51$; $p = 0,143$
MZP-4	Formallexikalischer Kategorienwechsel	17,90 (\pm 8,10)	25,89 (\pm 6,37)	$t_{(17)} = -2,36$; $p = 0,030$
MZP-0	Kategorial- semantische Wortflüssigkeit	28,47 (\pm 7,26)	36,00 (\pm 9,47)	$t_{(23)} = -2,24$; $p = 0,034$
MZP-4	Kategorial- semantische Wortflüssigkeit	30,20 (\pm 8,92)	41,00 (\pm 12,00)	$t_{(17)} = -2,24$; $p = 0,03$
MZP-0	Semantischer Kategorienwechsel	18,47 (\pm 4,94)	21,50 (\pm 5,83)	$t_{(23)} = -1,40$; $p = 0,175$
MZP-4	Semantischer Kategorienwechsel	23,11 (\pm 3,88)	23,33 (\pm 10,86)	$t_{(16)} = -0,05$; $p = 0,955$

Abkürzungen: MZP = Messzeitpunkt; RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest; M = Mittelwerte; SD = Standardabweichung; MZP-0 = Baseline; MZP-4 = Ende der Untersuchung

5.3.3 Der FWIT im Vergleich und im Verlauf

Die Teilergebnisse der verschiedenen Testtafeln zeigten jeweils keinen signifikanten Unterschied in der Reaktionsinhibition zwischen der rTMS - und der sham-rTMS - Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt der Baseline (MZP-0) und nach 4 Wochen Behandlung (MZP-4). Die Analyse der einzelnen FWIT- Werte über die Behandlungszeit (MZP-0 vs. MZP-4) mittels 2x2 ANCOVA mit wiederholten Messzeiten und Alter als Covariate ergab für die Leistung bei der Bearbeitung der Tafeln „*Word*“ und „*Colour*“ jeweils keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Reaktionsinhibition hinsichtlich der Effekte „Zeit“ (*FWL-Word*: $F_{(1)} = 0,33$, $p = 0,574$; *FSB-Colour*: $F_{(1)} = 0,78$, $p = 0,391$); und „Zeit x Versuchsbedingung“ (*FWL-Word*: $F_{(1)} = 0,005$, $p = 0,946$; *FSB-Colour*: $F_{(1)} = 0,37$, $p = 0,552$) im Verlauf über den Behandlungszeitraum von 4 Wochen. Bei der Analyse der Tafeln der Interferenzleistung „*Colour-Word*“ zeigte sich mittels 2x2 ANCOVA ein signifikanter Zeiteffekt. (*Colour-Word*: $F_{(1)} = 5,81$, $p = 0,030$). Die Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ zeigte einen Trend für eine tendenziell bessere Testleistung bei der sham rTMS-Behandlungsgruppe ($F_{(1)} = 4,27$, $p = 0,058$). Hinsichtlich der Interaktion „Zeit x Alter“ zeigten sich wie auch bei den beiden anderen Testtafeln keine signifikanten Gruppenunterschiede über den Behandlungszeitraum.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebniswerte im FWIT unter rTMS und sham-rTMS-Behandlung

MZP	rTMS-Gruppe N=16 M (±SD)	Sham-rTMS-Gruppe N=13 M (±SD)	t-Test
MZP-0 (Word, in Sek.)	36,67 (±10,31)	35,10 (± 6,29)	$t_{(20)} = 0,41; p = 0,680$
MZP-4 (Word, in Sek.)	30,63 (±6,32)	31,00 (± 6,01)	$t_{(16)} = -0,12; p = 0,899$
MZP-0 (Coulor, in Sek.)	51,83 (±11,19)	46,60 (±8,93)	$t_{(20)} = 1,19; p = 0,246$
MZP-4 (Coulor, in Sek.)	47,38 (±15,38)	44,60 (±11,38)	$t_{(16)} = 0,44; p = 0,665$
MZP-0 (Coulor-Word, in Sek.)	86,67 (±28,28)	84,18 (±18,49)	$t_{(21)} = 0,24; p = 0,807.$
MZP-4 (Coulor-Word, in Sek.)	76,75 (±32,82)	67,20 (± 12,69)	$t_{(16)} = 0,85; p = 0,408.$

Abkürzungen: MZP = Messzeitpunkt; M = Mittelwerte; SD = Standardabweichungen; MZP-O = Baseline; MZP-4 = Ende der Untersuchung; Sek. = Sekunden

5.3.4 Der VLMT im Vergleich und im Verlauf

Die Ergebnisse der t-Tests für die unterschiedlichen, mittels des VLMT geprüften Domänen zeigten jeweils keinen signifikanten Gruppenunterschied für die Parameter „Gesamtleistung“, „Verlust nach Distraction“, „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ und „Wiedererkennung“ zum Zeitpunkt der Baseline (MZP-0) und zum Zeitpunkt nach 4 Wochen (MZP-4).

Die Einzelwerte sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Ergebniswerte im VLMT unter rTMS und sham-rTMS-Behandlung

MZP	VLMT-Parameter	rTMS-Gruppe N=16 M (±SD)	Sham-rTMS-Gruppe N=13 M (±SD)	t-Test
MZP-0	Dg(1-5) T-Wert	53,00 (±12,12)	53,91 (±8,32)	$t_{(24)} = -0,21$; $p = 0,832$
MZP-4	Dg(1-5) T-Wert	51,67 (±10,93)	56,09 (± 10,10)	$t_{(24)} = -1,05$; $p = 0,303$
MZP-0	Dg5 – Dg6	1,93 (±1,79)	1,82 (± 1,66)	$t_{(24)} = 0,16$; $p = 0,869$
MZP-4	Dg5 – Dg6	2,27 (±2,34)	2,00 (±1,67)	$t_{(24)} = 0,32$; $p = 0,751$
MZP-0	Dg5 – Dg7	1,69 (±2,01)	2,82 (±2,67)	$t_{(22)} = -1,17$; $p = 0,253$
MZP-4	Dg5 – Dg7	2,57 (±2,95)	1,80 (±2,15)	$t_{(22)} = -0,70$; $p = 0,491$
MZP-0	Wiedererken- nung	13,29 (±3,09)	13,64 (±2,65)	$t_{(23)} = -0,29$; $p = 0,768$
MZP-4	Wiedererken- nung	13,57 (±2,02)	14,09 (±1,44)	$t_{(23)} = -0,71$; $p = 0,482$

Abkürzungen: MZP = Messzeitpunkt; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MZP-0 = Baseline; MZP-4 = Ende der Untersuchung; DG1-5: Lernleistung; Dg5-Dg6: Verlust nach Interferenz; Dg5-Dg7: Verlust nach Verzögerung

Die Analyse der einzelnen Ergebnisse aus den verschiedenen VLMT-Domänen mittels 2x2 ANCOVA mit wiederholten Messzeiten und Alter als Covariate ergab für den Parameter „Gesamtleistung“ Dg(1-5) keinen signifikanten Gruppenunterschied im Verlauf über den Behandlungszeitraum von 4 Wochen ($F_{(1)} = 1,20$; $p = 0,290$). Die Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ ($F_{(1)} = 0,57$, $p = 0,460$) war nicht signifikant, ebensowenig wie die Interaktion „Zeit x Alter“ ($F_{(1)} = 1,39$, $p = 0,258$).

Für den Parameter „Verlust nach Distraction“ (Dg5-Dg6) zeigte sich nach 4 Behandlungswochen mittels 2x2 ANCOVA-Berechnung mit Alter als Covariate ein

tendenziell größerer Verlust nach Interferenz in beiden Behandlungsgruppen als zum Zeitpunkt der Baseline - Untersuchung ($F_{(1)} = 4,06$, $p = 0,056$). Die Berechnung der Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{(1)} = 0,21$, $p = 0,651$). Die Interaktion „Zeit x Alter“ zeigte einen Trend zu höherem Verlust mit zunehmendem Alter ($F_{(1)} = 3,62$, $p = 0,070$).

Für den Parameter „Verlust nach Verzögerung“ (Dg5-Dg7) zeigte sich mittels 2x2 ANCOVA mit der Covariate Alter ein Trend zu deutlichen gegensätzlichen Veränderungen bei den Behandlungsgruppen ($F_{(1)} = 4,07$, $p = 0,058$). Die Berechnung der Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ ($F_{(1)} = 3,07$, $p = 0,096$) bestätigte diesen Trend, die Berechnung der Interaktion „Zeit x Alter“ ebenso ($F_{(1)} = 4,26$, $p > 0,053$). Der Trend bestand in einer Verbesserung der Testleistungen der sham-rTMS - Behandlungsgruppe und einer Verschlechterung der Testleistungen der rTMS - Behandlungsgruppe über die Zeit.

Für den Parameter „Wiedererkennung“ ergab die 2x2 ANCOVA keinen signifikanten Gruppenunterschied im Verlauf über den Behandlungszeitraum ($F_{(1)} = 0,15$, $p = 0,701$).

Die Berechnung der Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ ($F_{(1)} = 0,01$, $p = 0,951$) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Berechnung der Interaktion „Zeit x Alter“ ($F_{(1)} = 0,34$, $p = 0,570$) ergab keine statistisch relevanten Unterschiede.

6 DISKUSSION

6.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse der Untersuchung

Die vorliegende Studie untersuchte die Bedeutung der rTMS als antidepressive Behandlungsoption im Rahmen einer randomisierten, sham kontrollierten Untersuchung im „add-on Design“ mit paralleler, vereinheitlichter antidepressiver Medikation. Die Hypothesen der vorliegenden Dissertationsschrift waren:

Hypothese I

Depressive Patienten, die zusätzlich zu einem Antidepressivum rTMS - Behandlungen über 4 Wochen erhalten, unterscheiden sich von depressiven Patienten mit demselben Antidepressivum aber sham-rTMS - Behandlungen über 4 Wochen durch statistisch signifikant höhere Responseraten. (H_{01} : *Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Responseraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen.*)

Hypothese II

Die Verbesserung depressiver Symptomatik in den Behandlungsgruppen ist vergesellschaftet mit generellen Verbesserungen kognitiver Domänen (H_{02} : *Die Verbesserung depressiver Symptomatik in den Behandlungsgruppen mit rTMS und sham-rTMS geht nicht einher mit einer generellen Verbesserung kognitiver Kapazitäten der Patienten.*)

Die zentralen Ergebnisse dieser Untersuchung sind:

1.

Die Patienten, die zusätzlich zu der festgelegten antidepressiven Medikation rTMS – Behandlungen über den Zeitraum von 4 Wochen erhalten haben, unterscheiden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich ihrer Responseraten von den Patienten, die über den gleichen Zeitraum sham-rTMS – Behandlungen erhalten haben (H_{01} nicht widerlegt).

2.

Die Verbesserung depressiver Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen geht nicht einher mit einer generellen Verbesserung kognitiver Domänen. In einzelnen Teilbereichen verschiedener Testverfahren finden sich allerdings klinisch relevante Verbesserungen in beiden Behandlungsgruppen (sham rTMS > rTMS) (H_{02} nicht widerlegt).

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Antidepressive Effektivität der rTMS im add-on Design

Die diesbezüglich negativen Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift stehen in Einklang mit den Ergebnissen anderer, ähnlich konzipierter, randomisierter, sham kontrollierter, add-on rTMS -Untersuchungen (Brunoni et al., 2009).

Im Rahmen der folgenden Diskussion der antidepressiven Effektivität der rTMS im add-on Design werden die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift mit den Untersuchungen von Bretlau (Bretlau et al., 2008) aufgrund der divergierenden Ergebnisse und Mogg (Mogg et al., 2007) aufgrund dessen sehr sorgfältiger klinischer Dokumentation verglichen.

Im Anschluss daran wird die Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift vorgenommen und die sich daraus ergebenden Rückschlüsse werden dargestellt. Die vergleichende Diskussion mit weiteren, ähnlich konzipierten add-on rTMS – Untersuchungen erfolgt aus inhaltlichen Gründen unter Punkt 6.3 („Einschränkungen“).

Bretlau et al. untersuchten insgesamt 45 Patienten mit einer *major depressive episode*, davon erhielten 22 Patienten eine rTMS – add-on Behandlung und 23 Patienten eine sham-rTMS – add-on Behandlung. Zielstruktur war ebenfalls der linke DLPFC, die hochfrequente Stimulation beinhaltete 15 Behandlungen über 3 Wochen. Nach der letzten rTMS – bzw. sham-rTMS - Behandlung wurde die medikamentöse Behandlung fortgesetzt.

Die Medikation und deren Dosierung waren festgelegt: alle Patienten erhielten Escitalopram in einer Dosierung von 10 mg in der ersten -, und fest verordnet 20 mg Escitalopram ab der zweiten Woche der Behandlung. Im Gegensatz dazu war die Medikation in der vorliegenden Dissertationsschrift folgendermaßen festgelegt: während der ersten beiden Behandlungswochen betrug die Escitalopram- Dosis 10mg pro Tag, danach konnte die Dosis je nach klinischer Indikation auf 20mg pro Tag erhöht werden.

In der Untersuchung von Bretlau hatten die Patienten beider Gruppen durchschnittlich 2,5 fehlgeschlagene Behandlungsversuche in der aktuell andauernden depressiven Episode, alle Patienten wurden als therapieresistent gewertet. Durchschnittlich hatte die gesamte Patientenpopulation einen HAMD-17 – Wert von 25 Punkten zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Kognitive Begleituntersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die HAMD-17-Verlaufswerte der Patienten, die rTMS erhalten hatten, betrugen 25,3 Punkte zur Baseline, 16,4 Punkte nach 3 Wochen (Ende der Stimulationsbehandlung) und 11,1 Punkte nach 12

Wochen. Die Verlaufswerte der Patienten mit sham-rTMS – Behandlung waren zu den gleichen Zeitpunkten 24,4 Punkte, 19,1 Punkte und 13,5 Punkte. Die Autoren berechneten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 3 Wochen ($p < 0,012$). Dieser statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hielt bis zur Woche 8 der gesamten Untersuchungsdauer von 12 Wochen an, also auch über einen Zeitraum von 4 Wochen, in denen die Patientenpopulation im Follow-up nur medikamentös behandelt wurde (Bretlau et al., 2008).

Responsekriterien wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung nicht definiert, und damit auch keine Aussagen zum Anteil von Respondern und Nonrespondern in den jeweiligen Behandlungsgruppen getroffen. Die Autoren beschrieben einzig einen Anteil von 35% „Improver“ in der rTMS - und 22,7 % „Improver“ in der sham-rTMS - Behandlungsgruppe, allerdings ohne „Improver“ – Kriterien genauer zu definieren.

Zusammengefasst lassen sich für die Untersuchung von Bretlau im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung folgende Unterschiede beschreiben: In der Untersuchung von Bretlau wurde eine grössere Patientenpopulation untersucht, die zudem durchschnittlich höhere HAMD – 17 - Werte aufwies. Die Stimulationsbehandlung vollzog sich über 3 Wochen mit insgesamt 15 Behandlungen, der Ablauf der Stimulationssitzungen und der sham-Bedingungen war ansonsten vergleichbar mit dem der vorliegenden Untersuchung. Aussagen zu Reponseraten in den Behandlungsgruppen wurden von den Autoren nicht getroffen, neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen nicht durchgeführt.

Mogg et al. untersuchten 59 Patienten mit einer *major depressive episode*, davon erhielten 29 eine rTMS - und 30 eine sham rTMS – Behandlung über 10 Tage. Zielstruktur der hochfrequenten Stimulation war der linke DLPFC. Regelmäßige Testungen von HAMD-17 - und Fremd- sowie Selbstrating kognitiver Symptome erfolgten nach einer Woche, nach 2 Wochen (Ende der Stimulationsbehandlung), nach 6 Wochen (1. Follow-up) sowie nach 3 Monaten (2. Follow-up). Die Patientenpopulation in den beiden Behandlungsgruppen bestand zu 52% (rTMS - Behandlungsgruppe) bzw. 57% (sham rTMS - Behandlungsgruppe) aus depressiv Erkrankten, die auf mindestens 3 antidepressive Behandlungsoptionen zuvor eine Nonresponse gezeigt hatten. 24% der Patienten in der rTMS - Behandlungsgruppe und 33% in der sham-rTMS - Behandlungsgruppe hatten unmittelbar vor Einschluss in die Untersuchung EKT-Behandlungen erhalten (Mogg et al., 2007).

Dies bedeutet im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung ebenfalls einen höheren Anteil an deutlich schwerer erkrankten Patienten. Dies spiegelt sich auch in den HAMD-17 -

Eingangswerten wider: diese betragen 20,5 in der rTMS - Behandlungsgruppe und 21,6 in der sham-rTMS - Behandlungsgruppe. Die parallele, antidepressive Medikation der Patientenpopulation war im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung nicht vereinheitlicht und bestand zu 34% (rTMS - Gruppe) bzw. 33% (sham-rTMS - Gruppe) aus Serotoninwiederaufnahmehemmern, zu 34% (rTMS - Gruppe) bzw. 23% (sham-rTMS - Gruppe) aus kombiniert serotonerg-noradrenergen Wiederaufnahmehemmern und zu 31% (rTMS - Gruppe) bzw. 23% (sham-rTMS - Gruppe) aus trizyklischen Antidepressiva, Mehrfachkombinationen waren erlaubt. Angaben zu Dosierungen der Antidepressiva und spezifischen medikamentösen Kombinationen wurden nicht gemacht.

Zum Ende der Stimulationsbehandlungen hatten zwar 32% der Patienten der rTMS - Behandlungsgruppe und 10% der Patienten der sham-rTMS - Behandlungsgruppe die Responsekriterien (>50% Reduktion im HAMD-17) erfüllt ($p < 0,06$), und auch die Interaktion „Zeit x Behandlungsgruppe“ ergab einen Trend ($p < 0,09$). Berechnete man jedoch nur den Effekt „Behandlungsgruppe“ zeigten sich keine relevanten Gruppeneffekte ($p < 0,850$). Im Follow-up (6 Wochen bzw. 3 Monate) zeigten sich die HAMD-17 - Werte in der rTMS - Behandlungsgruppe stabil, in der sham-rTMS - Behandlungsgruppe nicht signifikant rückläufig. Die kognitiven Untersuchungen ergaben keinerlei Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der Stimulationsbehandlung und in den Follow-up Untersuchungen. Klinische Prädiktoren für eine erfolgreiche rTMS - Behandlung konnten nicht identifiziert werden. Nebenwirkungen wurden in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls nicht beschrieben.

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse der Untersuchung von Mogg festhalten: mehr und schwerer erkrankte Patienten in beiden Behandlungsgruppen zeigten in einem technisch identischen Stimulationsdesign, welches jedoch nur 10 hochfrequente Stimulationsbehandlungen umfasste, im Trend rückläufige HAMD-17 - Werte, die sich zwischen den Behandlungsgruppen aber nicht signifikant unterschieden. Klinische Prädiktoren ließen sich in der Untersuchung von Mogg nicht identifizieren, kognitive Verlaufparameter zeigten keine statistisch signifikanten Verbesserungen.

Die höhere Patientenanzahl (bei ähnlicher Altersrange und vergleichbarer Geschlechtsverteilung), eine schwerere klinische Symptomatik der Patientenpopulation, die nicht vereinheitlichte, antidepressive Medikation, die Implementierung einer dreimonatigen Follow-up - Beobachtungsphase und eine kürzere rTMS-Behandlungsdauer von 2 Wochen sind die wesentlichen Unterschiede im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung.

Da die ersten beiden der genannten Unterschiede dazu dienen könnten, auch relativ geringe Effektstärken einer rTMS – Behandlung nachzuweisen, ist der fehlende Nachweis einer signifikanten, antidepressiven rTMS – Effektivität im Rahmen eines add-on Designs als um so gewichtiger zu interpretieren.

Analog zu der Untersuchung von Mogg et al. konnte auch in der vorliegenden Untersuchung kein Hinweis darauf gefunden werden, dass eine rTMS – Behandlung im add-on Design statistisch signifikante antidepressive Effekte gegenüber einer Behandlung mit sham rTMS – Behandlung aufweist. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Mogg wurden in vorliegender Untersuchung in der überwiegenden Anzahl leichter depressiv Erkrankte eingeschlossen (HAMD-17: durchschnittliche Baselinewerte bei Einschluss: 16,4 Punkte vs. 21,0 Punkte). Auch der Anteil an Patienten mit so genannter Therapieresistenter Depression war wesentlich geringer.

Zum Zeitpunkt der Entwicklung des Studienprotokolls der vorliegenden Untersuchung gab es Hinweise darauf, dass eine rTMS – Behandlung eher zu einem frühen Zeitpunkt der Anwendung Behandlungseffekte zeigt. In einer großen Industrie- gesponserten Multicenter-Studie wurde bei 155 rTMS - und 146 sham-rTMS – behandelten depressiven Patienten gezeigt, dass die größten Effekte in den ersten beiden Wochen auftraten (FDA Neurological Devices Panel, 2007). Zudem hatten 2 Autoren bereits 2005 in ebenfalls randomisierten und sham kontrollierten rTMS – Untersuchungen beschrieben, dass unabhängig von der Substanzklasse der Antidepressiva rTMS die Wirklatenz von Antidepressiva statistisch signifikant verkürzte (Rossini et al., 2005; Rumi et al., 2005).

Die uneinheitliche antidepressive Medikation der Patientenpopulation in der Untersuchung von Mogg entsprach deshalb einerseits in einem naturalistischen Sinne der klinischen Praxis der medikamentösen Depressionsbehandlung, war aber andererseits auch geeignet, eine optionale Verkürzung der Wirklatenz von Antidepressiva nachzuweisen, da ein beträchtlicher Anteil der verwendeten Medikamente seine vollen Wirkeffekte erst nach 4 - 6 Wochen entfaltet (Trivedi et al., 2006).

Um diese möglicherweise schwachen Effekte hinsichtlich einer Verkürzung der medikamentösen Wirklatenz durch rTMS ebenfalls zu prüfen, entschloss sich unsere Arbeitsgruppe jedoch zu einer vereinheitlichten additiven Anwendung des Antidepressivums Escitalopram, welchem eine kürzere Wirkungslatenz (= höhere Effektivität in der akuten

Response) im Gegensatz zu allen anderen Antidepressiva zugeschrieben wird (Cipriani et al., 2009).

Zusätzlich wurde die Stimulationsbehandlung auch über eine längere Behandlungsdauer (20 Stimulationsbehandlungen über den Zeitraum von 4 Wochen) durchgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung konnten analog zu der Untersuchung von Mogg nicht bestätigen, dass eine rTMS – Behandlung in den ersten beiden Wochen der Behandlung deutlichere antidepressive Effekte zeigt als in späteren Behandlungswochen, auch nicht bei parallel verabreichter antidepressiver Medikation mit vergleichsweise kurzer Wirklatenz. Im Gegenteil, bei Betrachten der HAMD-17 – Verlaufswerte der rTMS – Behandlungsgruppe (16,8 Punkte – 15,4 Punkte – 14,1 Punkte - 11,5 Punkte -9,0 Punkte) und der sham rTMS – Behandlungsgruppe (16,0 Punkte - 12,5 Punkte - 11,9 Punkte - 9,4 Punkte - 9,9 Punkte) zeigen sich erste relevante Behandlungseffekte in der rTMS – Behandlungsgruppe erst nach der dritten Behandlungswoche und in der sham-rTMS – Behandlungsgruppe bereits nach der zweiten Behandlungswoche. Möglicherweise spielt hier eine bedeutende Rolle, dass in der vorliegenden Untersuchung die Patientenzahl (N=29, davon N=16 in der rTMS – Behandlungsgruppe und N=13 in der sham-rTMS - Behandlungsgruppe) unterhalb der in der Präpoweranalyse berechneten statistisch relevanten Stichprobengröße (N=42, N=21 in beiden Behandlungsgruppen) liegt und in der vorliegenden Untersuchung überwiegend Patienten mit einer leichten depressiven Episode inkludiert wurden (siehe auch Punkt 6.3. („Einschränkungen“)).

Auf der anderen Seite konnten wir in der vorliegenden Untersuchung deutlich höhere Responderaten nach rTMS – und sham rTMS – Behandlung beschreiben. Bei gleichen Responsekriterien (>50% Reduktion im HAMD-17) und unterschiedlicher Behandlungsdauer (4 Wochen vs. 2 Wochen) erfüllten in der vorliegenden Untersuchung 56,2% der Patienten der rTMS - Behandlungsgruppe und 30,8% der Patienten der sham-rTMS – Behandlungsgruppe die Responsekriterien, in der Untersuchung von Mogg waren dies respektive 32% und 10%. Burt postulierte zwar bereits 2002, womöglich auch vor dem Hintergrund erster überwiegend negativer Ergebnisse hinsichtlich der antidepressiven Effektivität von rTMS – Behandlungen, weniger die absoluten Werte im HAMD-17, als vielmehr die Responderaten als Maßstab zu verwenden.

Aber auch diesbezüglich konnten weder in der vorliegenden Untersuchung noch in der Untersuchung von Mogg statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im add-on Design festgestellt werden. In der Untersuchung von Bretlau

wurden überhaupt keine Responsekriterien angegeben, was als deutlicher Nachteil für die Einschätzung der Untersuchung von Bretlau gewertet werden muss.

Es ist bekannt, dass depressive Patienten empfänglich für Placeboeffekte sind (Schatzberg et al., 2000). Dieser Befund wurde aber vor allem in klinischen Medikamentenstudien erhoben. Die rTMS als innovative, technische Behandlungsoption könnte jedoch sui generis sogar einen noch höheren Placeboeffekt aufweisen, da vermutet wird, dass Placeboeffekte durch Verwendung hochtechnisierter Geräte und/oder elaborierter Rituale im Rahmen eines Untersuchungsdesigns vergrößert werden (Kaptchuk et al., 2000). Die Attribuierung klinischer Besserung als Resultat „realer“ Behandlung könnte zudem einen möglichen Bias für erhöhte Responderraten der rTMS – Behandlungsgruppe unabhängig von einer sham – Bedingung darstellen. Ebenso könnte eine erhöhte sham-rTMS – Responderrate auf Überzeugungen beruhen, reale rTMS – Stimulationen zu erhalten.

Brunoni et al. untersuchten deshalb in einer umfangreichen Metaanalyse die Placeboresponse bei 12 pharmakologischen (= Escitalopram) und 29 nicht-pharmakologischen (= rTMS) Depressionsstudien und stellten fest, dass beide Placebointerventionen eine hohe Effektstärke zeigten, wobei die Placebo-Medikamentenresponse noch höher lag als die sham-rTMS – Response (1,46 vs. 0,77). Subgruppenanalysen zeigten, dass in den Studien, in denen rTMS als add-on Behandlung durchgeführt wurde, die Effektstärke der sham – Response allerdings auf 1,47 anstieg (Brunoni et al., 2009).

Folglich untersuchte Mogg in seiner Untersuchung mögliche Verzerrungen seiner Resultate auf Grund erhöhter Placeboresponse und stellte fest, dass 72% der rTMS – Patienten und 60% der sham rTMS – Patienten die jeweilige Behandlung nach Entblindung richtig attribuiert hatten. In der vorliegenden Untersuchung wurden solche Befragungen nicht durchgeführt, was eine Einschränkung der Bewertung der deutlich höheren sham rTMS - Responseraten in der vorliegenden Untersuchung darstellt.

6.2.2 Kognitive Domänen nach add-on rTMS – und sham-rTMS - Behandlung

Die bisherigen Ergebnisse hinsichtlich Veränderungen kognitiver Domänen durch rTMS sind uneinheitlich. Im Rahmen eines systematischen Reviews evaluierten Guse et al. alle rTMS – und sham-rTMS - Untersuchungen von 1999 bis 2009 bei denen eine Stimulation des linken DLPFC durchgeführt worden war, bei denen psychisch kranke Patienten behandelt wurden und bei denen kognitive Domänen im Verlauf untersucht worden waren.

Die Untersuchungen beinhalteten sowohl einfache, sham-kontrollierte Untersuchungen ohne parallele Medikation als auch add-on - Untersuchungen mit paralleler, variabler oder fester antidepressiver Medikation und rTMS / sham-rTMS – Design (Guse et al., 2009).

Insgesamt wurden 19 add-on - Studien identifiziert und 17 Studien evaluiert. Bei keiner dieser 17 evaluierten Untersuchungen war es zu Verschlechterungen kognitiver Domänen gekommen. Die längste Behandlungsdauer in diesen Untersuchungen betrug 3 Wochen (= 15 Stimulationssitzungen). Zur Messung kognitiver Domänen waren insgesamt ca. 20 unterschiedliche Tests zur Anwendung gekommen, darunter zum Teil auch die Testverfahren unserer neuropsychologischen Testbatterie.

Da die Untersuchung von Guse generell rTMS - Studien bei unterschiedlichen psychischen und neurologischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie, M. Parkinson, zerebrovaskulärer Insult, MCI und Demenz evaluierte, wurden keine spezifischen Korrelationen hinsichtlich Verbesserung kognitiver Domänen und rückläufigem Schweregrad einer Depression beschrieben.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Evaluation dieser 17 Studien ergab Folgendes:

1.) bei 8 Studien keine statistisch signifikanten kognitiven Verbesserungen (weder bei rTMS noch bei sham rTMS - Behandlung) 2.) bei 7 Studien signifikante, selektive kognitive Verbesserungen (bei rTMS – Behandlungen größer als bei sham-rTMS - Behandlung), 3.) bei keiner Studie signifikante, selektive kognitive Verbesserungen (bei rTMS – Behandlungen kleiner als bei sham-rTMS - Behandlungen), und 4) bei 2 Studien Trends für – und selektive statistisch signifikante Verbesserungen (= generelle Verbesserungen) in beiden Behandlungsgruppen.

In der vorliegenden Dissertationsschrift kamen für die Untersuchungen genereller Verbesserungen kognitiver Domänen unter rTMS – und sham-rTMS – Behandlung parallel zur Verbesserung depressiver Symptomatik der *Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)* (Oswald und Roth, 1987), der *Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)* (Aschenbrenner et al., 2000), der *Farb- Wort- Interferenztest (FWIT)* (Bäumler, 1985), sowie der *Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)* (Helmstaedter et al., 2001) als normierte Verfahren zur Anwendung.

Mit dem ZVT lassen sich im Rahmen einer sogenannten *tracking-* Aufgabe *selektive Aufmerksamkeitsleistungen* überprüfen. Mittels des RWT erfolgt eine Messung *der kognitiven Flexibilität* der inkludierten Patienten. Der Farb- Wort- Interferenztest (FWIT) dient der standardisierten Messung der *Fähigkeit zur Informationsverarbeitung im optisch- verbalen*

Funktionsbereich und der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) dient der Erfassung des *verbalen Neugedächtnisses*.

Testergebnisse wurden zum Messzeitpunkt 0 (MZP-0, = Baseline) und zum Messzeitpunkt 4 (MZP-4, nach 4 Wochen Studiendauer) erhoben. Zur Vergleichbarkeit der Patienten bzgl. ihrer generellen kognitiven Kapazität wurden *der Wortschatztest (WST)* und *der Untertest-3 des Leistungsprüfsystem (LPS-3)* durchgeführt.

Kurz zusammengefasst ergaben sich folgende neuropsychologische Verlaufsergebnisse in der vorliegenden Untersuchung:

Bei Zugrundelegen eines T- transformierten Normwertes (T-Wert (SD)) = 50 (\pm 10) und Basiswerten von T = 45,08 in der rTMS – Behandlungsgruppe und T = 47,00 in der sham-rTMS – Behandlungsgruppe ergaben sich für den ZVT weder im Ausgangswert noch im Verlauf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Interaktionen „Zeit x Versuchsbedingung“ und „Alter x Versuchsbedingung“ waren ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Bei Zugrundelegen eines Normwertes 19 (18-29) für P-Wörter und mit einer Ausnahme nicht unterschiedlicher MZP-0 - Leistungen in beiden Behandlungsgruppen ergaben sich in den beiden RWT – Untertests „Formallexikalische Wortflüssigkeit“ und „Formallexikalischer Kategorienwechsel“ statistisch signifikante Leistungsverbesserungen nach Behandlung in der sham-rTMS – Behandlungsgruppe zum MZP-4. Die Berechnungen mittels ANCOVA bestätigten dies als Trend in der Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“, allerdings nur für den Subtest „Formallexikalische Wortflüssigkeit“.

Mit Ausnahme eines Trends für tendenziell bessere Interferenz Testleitungen im FWIT in der sham-rTMS – Behandlungsgruppe in der Interaktion „Zeit x Versuchsbedingung“ zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die mit ihren Testleitungen vor und nach Behandlung innerhalb der üblichen Normbereiche lagen.

Bei Zugrundelegen eines Normwertes (T-Wert (SD)) = 50 (\pm 10) und Basiswerten von T = 53,00 in der rTMS – Behandlungsgruppe und T = 53,91 in der sham-rTMS – Behandlungsgruppe ergaben sich für die VLMT –Parameter „Gesamtleistung“, „Verlust nach Distraction“, „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ und „Wiedererkennung“ weder im Ausgangswert noch im Verlauf nach 4 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Interaktionen „Zeit x Versuchsbedingung“ und „Alter x Versuchsbedingung“ waren ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Für den Parameter „Verlust nach Distraction“ zeigte sich nach vier Behandlungswochen mittels ANCOVA- Berechnung mit Alter als Covariate ein tendenziell größerer Verlust nach

Interferenz in beiden Behandlungsgruppen als zum Zeitpunkt der Baseline- Untersuchung. Auch die Berechnung der Interaktion „Zeit x Alter“ ergab hier einen Trend zu höherem Verlust mit zunehmendem Alter.

Für den Parameter „Verlust nach Verzögerung“ zeigte sich in der ANCOVA mit der Covariate Alter ein Trend zu deutlichen gegensätzlichen Veränderungen bei den Behandlungsgruppen ($(F_{(1)} = 4,07, p = 0,058)$). Die Berechnungen der Interaktionen „Zeit x Alter“ und „Zeit x Versuchsbedingung“ bestätigten diesen Trend, der in einer altersabhängigen Verbesserung der Testleistungen der sham-rTMS – Behandlungsgruppe und einer Verschlechterung der Leistungen der rTMS – Behandlungsgruppe bestand.

Versucht man die neuropsychologischen Verlaufsergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift der Einteilung von Guse (siehe oben) zuzuordnen, fällt dies schwer. Für keines der angewandten Testverfahren konnten in der Gesamtleistung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beschrieben werden. Allenfalls in einzelnen Untertests bzw. für Einzelparameter bestand ein Trend hinsichtlich besserer Leistungen in der sham rTMS – Behandlungsgruppe, was in den bisher vorliegenden Untersuchungen bisher noch nicht beschrieben wurde. Eine generelle Altersabhängigkeit der erhobenen Werte konnte auch nicht identifiziert werden.

Gerade aufgrund der vorbeschriebenen und letztlich in dieser Untersuchung bestätigten Uneinheitlichkeit der neuropsychologischen Testleistungen nach rTMS – Behandlung müssen auch in diesem Kontext noch große Anstrengungen unternommen werden, belastbare Erklärungsmodelle zu implementieren und relevante Fragestellungen zu bearbeiten.

Aufgrund fehlender Langzeituntersuchungen im Bereich (add-on) rTMS – Behandlungen existieren z.B. aktuell überhaupt keine Daten dazu, wie lange die in der Hälfte aller Veröffentlichungen beschriebenen kognitiven Verbesserungen unter rTMS – Behandlung anhalten. Einem möglichen Problem eher transienter Verbesserungen kognitiver Domänen könnte hierbei mittels neuentwickelter modifizierter Stimulationsverfahren (*theta burst stimulation*, TBS) begegnet werden (Tupak et al., 2011).

Auch über die biologischen Grundlagen kognitiver Verbesserungen unter rTMS – Behandlung kann bisher nur spekuliert werden, diese könnten z.B. auf der additiven Erregung kognitiver Aktivität in der stimulierten Region oder auch der Inhibierung kompetitiver Funktionen in dieser Region beruhen. Zudem könnte auch die synaptische Aktivität der stimulierten Region eine relevante Zielgröße darstellen (Sack und Linden, 2003).

Für die Klärung dieser bisher nicht einmal ansatzweise verstandenen Interaktionen wäre es hilfreich, parallel zu kognitiven Veränderungen unter rTMS – Behandlung strukturelle und funktionelle Bildgebungsverfahren durchzuführen, um die biologischen Grundlagen der kognitiven Verbesserungen bzw. generellen Grundlagen der kognitiven Domänen zu identifizieren. Ebenso sollten genetische bzw. parallele, elektrophysiologische Studien zur Klärung dieser Fragen beitragen können.

6.3 Einschränkungen

Die vorliegende Dissertationsschrift weist eine Reihe von Einschränkungen wie komplexes Untersuchungsdesign, mehrheitlich nur leichter depressive Patientenpopulation, nur kurze Beobachtungsdauer kognitiver Domänen u.a. auf. Die meisten dieser Einschränkungen wurden bereits in der Diskussion der Ergebnisse unter Punkt 6.2.1 („Antidepressive Effektivität der rTMS im add-on Design“) und Punkt 6.2.2 („Kognitive Domänen nach rTMS – und sham-rTMS – Behandlung“) thematisiert.

Auf die wesentlichste Einschränkung dieser Untersuchung, die zu kleine Patientenzahl soll im Folgenden etwas ausführlicher eingegangen werden.

Präpoweranalysen werden während der Planung einer Untersuchung durchgeführt, um eine ausreichende Patientenzahl festzulegen, die es gewährleistet, eine Hypothese adäquat zu untersuchen. Mit Power wird das Vermögen von Studienergebnissen beschrieben, einen Effekt bzw. eine Veränderung von Variablen z.B. durch eine Behandlung aufzudecken (Bland, 2000).

In der vorliegenden Untersuchung ergab die Präpoweranalyse, dass bei einer angenommenen Drop- Out- Rate von 10% eine Gesamtzahl N von 42 Patienten (21 pro Behandlungsgruppe) ausreicht, eine Power von .8 (einseitige, d.h. gerichtete Hypothese) mit alpha-Fehler-Niveau von .05 zu erreichen. Als klinisch relevanter antidepressiver Effekt wurde ein Unterschied von 4,5 Punkten in der HAMD- Skala zwischen der rTMS – Behandlungsgruppe und der sham rTMS – Behandlungsgruppe festgelegt.

Die in der Präpoweranalyse errechnete Patientenzahl von N=42 konnten wir nicht erreichen, wir inkludierten insgesamt nur 29 Patienten (N = 16 in der rTMS – Behandlungsgruppe, N = 13 in der sham-rTMS – Behandlungsgruppe).

Die zu geringe Anzahl untersuchter Patienten in add-on rTMS –Studien ist ein generelles Problem aller bisher veröffentlichten Untersuchungen. Da es sich bei den untersuchten Patienten in der Regel um therapieresistente Patienten handelt, die meistens eine lange

Leidenszeit frustranter Behandlungsversuche durchlitten haben, ist deren Bereitschaft, an einer aufwendigen add-on Untersuchung teilzunehmen, gering. Add-on Untersuchung bedeutete in der vorliegenden Untersuchung nämlich, zunächst Medikation auszuschleichen, dann erneut vereinheitlichte Medikation anzusetzen und parallel eine Placebo-kontrollierte Untersuchung durchzuführen, ohne die Sicherheit, auch tatsächlich die Behandlung zu erhalten.

Von Untersucherseite kann diesem Dilemma nur derartig begegnet werden, dass wie in der vorliegenden Untersuchung auch leichter depressiv erkrankte Patienten inkludiert werden und/oder die Studienmedikation nicht vereinheitlicht wird (Mogg et al., 2007; Herwig et al., 2007). Dies führt jedoch dazu, dass die wissenschaftliche Aussagekraft dieser Untersuchungen eingeschränkt wird. Gleiches gilt für so genannte Multicenterstudien (Herwig et al., 2007) oder auch das "Poolen" von Daten (Coutourier et al., 2005). Die Ergebnisse dieser Studien können aufgrund unterschiedlicher Studienbedingungen in unterschiedlichen Forschungseinheiten auch im günstigsten Fall nicht ohne Einschränkungen interpretiert werden.

Trotz dieser Einschränkungen ist es dennoch interessant, sich den Trend hinsichtlich optionaler antidepressiver Effekte von rTMS - Behandlungen im add-on Design in den bisher weltweit veröffentlichten Ergebnissen von add-on rTMS – Behandlungen zu vergegenwärtigen. Stand Ende 2009 wurden in den letzten 10 Jahren die Ergebnisse von nur fünf randomisierten, sham-kontrollierten, doppelblinden, add-on rTMS-Untersuchungen veröffentlicht:

In der Untersuchung von Mogg wurden insgesamt N = 53 Patienten, in der Untersuchung von Bretlau N = 45 Patienten, und in der Untersuchung von Poulet N = 19 Patienten inkludiert, Rumi et al. untersuchten N = 46 Patienten und die Multicenterstudie von Herwig bestand aus N=127 Patienten. Dies sind insgesamt 290 Patienten, bei denen entweder eine rTMS – oder eine sham rTMS – Behandlung im add-on Design (mit Ausnahme der Untersuchung von Bretlau bei allerdings uneinheitlicher antidepressiver Medikation) durchgeführt wurde (Mogg et al., 2007; Bretlau et al., 2008; Poulet et al., 2004; Rumi et al., 2005; Herwig et al., 2007).

Dies bedeutet, dass der Anteil der Patientenpopulation der vorliegenden Untersuchung (N= 29) immerhin 9% aller bisher veröffentlichten, randomisierten, sham-kontrollierten, doppelblinden add-on rTMS – Untersuchungen ausmacht.

Im Ergebnis konnten inklusive der vorliegenden Untersuchung 5 von 6 Untersuchungen keine antidepressiven Effekte einer rTMS – add-on Behandlung im Vergleich zur einer sham-rTMS – add-on Behandlung feststellen, allein die bereits diskutierte Untersuchung von Bretlau war dazu in der Lage.

6.4 Schlussfolgerungen und Perspektiven

Die vorliegende Dissertationsschrift untersuchte die Bedeutung der rTMS als antidepressive Behandlungsoption im Rahmen einer randomisierten, sham-kontrollierten Untersuchung im „add-on Design“ mit vereinheitlichter paralleler antidepressiver Medikation.

Vorbekannte Befunde von statistisch signifikanten antidepressiven Effekten der rTMS - Stimulation im Vergleich zur sham-rTMS – Stimulation konnten nicht bestätigt werden. In beiden Behandlungsgruppen zeigten sich signifikant rückläufige HAMD-17 – Werte über den Behandlungszeitraum.

Zudem konnten keine generellen Verbesserungen kognitiver Domänen in beiden Behandlungsgruppen analog zur Besserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden. Es zeigten sich jedoch in einzelnen Teilbereichen verschiedener Testverfahren klinisch relevante Verbesserungen bei beiden Behandlungsgruppen nach Stimulationsbehandlung.

Der wissenschaftliche Wert der vorliegenden Dissertationsschrift ergibt sich aus ihrem Beitrag zum kontinuierlich expandierenden Forschungsfeld der Evaluierung von möglichen antidepressiven Effekten der rTMS und der daraus resultierenden Festlegung der Relevanz oder des Ausschlusses einer Relevanz von rTMS für die Therapiealgorithmen der Depressionsbehandlung.

Die negativen Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass das Forschungsgebiet der rTMS in vielfältigen Bereichen noch verschiedene Fragenkomplexe klären muss. Die Frage, ob eine rTMS- Behandlung eine tatsächliche Bereicherung der Therapiealgorithmen der Depression darstellt, kann heute noch nicht beantwortet werden. Es bedarf noch beträchtlicher Anstrengungen in der Erforschung dieser Therapieoption, um eine endgültige, wissenschaftlich begründete Einschätzung abzugeben.

Zu den nach wie vor kontrovers diskutierten Fragen gehören technische bzw. topographische und Fragen hinsichtlich der Effekte der rTMS auf das serotonerge System.

Die FDA-Zulassung der rTMS in den USA im Jahre 2008 bezog sich z.B. spezifisch auf die hochfrequente Stimulation des linken DLPFC und dementsprechend wurde dieser Standard auch bei der vorliegenden Untersuchung angewendet. Es gibt aber auch einige Untersuchungen, die eine andere Lateralität und Frequenz der Stimulation untersucht haben, mit ganz ähnlichen, moderaten Effektstärken wie bei der Standardmethode (Fitzgerald et al., 2003 und 2008).

Auch Fragen nach einer möglichen Lateralität der Depression sind relevant. Es gibt zwar in Bildgebungs- und elektroenzephalographischen Untersuchungen einige Hinweise darauf, dass der Depression neurobiologisch eine linksseitige präfrontale Hypo- und eine rechtsseitige präfrontale Hyperaktivität zugrundeliegen, aber auch hier sind die Befunde nicht einheitlich (Thibodeau et al., 2006; Fitzgerald et al., 2008).

Sehr bedeutend ist auch die Frage, wie das serotonerge System, welchem ätiopathologisch und therapeutisch eine übergeordnete Rolle für die Depression zugeschrieben wird, durch eine kombinierte Escitalopram-/ rTMS-Behandlung nachhaltig modifiziert wird bzw. werden könnte. Auch hier ist die Datenlage nicht eindeutig, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass das serotonerge System spezifisch durch rTMS moduliert wird.

Baeken untersuchte das serotonerge System von 21 medikationsfreien, depressiv Erkrankten und gematchten Kontrollen, indem er den postsynaptischen 5-HT_{2a} Rezeptorbindungsindex mittels einer (serotoninaffinen) I-5-I-R 91150 SPECT –Untersuchung vor und nach rTMS – Behandlung definierte. Er konnte zunächst zeigen, dass vor Behandlung depressiv Erkrankte im Vergleich zu Kontrollen im DLPFC bilateral einen signifikant niedrigeren 5-HT_{2a} - Rezeptorbindungsindex und einen signifikant höheren 5-HT_{2a} - Rezeptorbindungsindex im linken Hippocampus aufwiesen. Eine erfolgreiche rTMS – Behandlung korrelierte positiv mit dem DLPFC - Rezeptorbindungsindex bilateral und negativ mit dem hippocampalen 5-HT_{2a} – Rezeptorbindungsindex rechts (Baeken et al., 2011). Da bekannt ist, dass die erfolgreiche Anwendung von Serotoninwiederaufnahmehemmern mit einer Heraufregulierung präfrontaler 5-HT_{2a} – Rezeptoren vergesellschaftet ist (Zanardi et al., 2001) und Antidepressiva und rTMS tierexperimentell ähnliche zelluläre Effekte z.B. auf die Expression der Long-Term Potentiation (LTP) besitzen, die wiederum einen modellhaften Mechanismus für das Lernen und die Gedächtnisleistung von Tieren darstellt (Levkovitz et al., 2001), sind die in der vorliegenden Untersuchung hypostasierten additiven antidepressiven und neuropsychologischen Effekte der Kombinationsbehandlung Escitalopram / rTMS topoanatomisch, tierexperimentell und klinisch wohlbegründet.

Die allgemeine psychiatrische Forschungsgeschichte zeigt, dass die Erforschung von Hypothesen über ätiologische Zusammenhänge der großen psychiatrischen Erkrankungen eine sehr lange Zeit benötigt und unzählige Untersuchungen beinhaltet, um belastbare Rückschlüsse ziehen zu können. Aus diesem Grund ist es wahrscheinlicher, dass in den nächsten Jahren verfeinerte rTMS - Methoden mit anderen Zielstrukturen neue Erkenntnisse bringen werden, als dass biologische bzw. biochemische Konstrukte im Rahmen psychischer

Erkrankungen restlos aufgeklärt werden können. Man weiß z.B. schon heute, dass der DLPFC wenig zur direkten Regulation affektiver Zustände beiträgt, aber zahlreiche Effekte auf die exekutiven Funktionen der Kognition hat. Deshalb erscheint es naheliegend, dass in der nächsten Zukunft eher limbisch - kortikale Zielstrukturen identifizieren werden, um mit einer Stimulation dieser tieferen Strukturen einen direkten und nicht wie bisher einen eher indirekten Zugang auf das limbische System zu generieren.

Trotz der negativen Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung bezüglich der antidepressiven Effektivität der rTMS – Behandlung im add-on Design ist es wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass andere antidepressive Behandlungsoptionen, die fester Bestandteil aller Therapiealgorithmen der add-on Depressionsbehandlung sind, auch nicht durchwegs überzeugendere Ergebnisse liefern. Herrmann und Ebmaier konnten in einer Metaanalyse von 24 Studien (randomisiert oder cross - over, sham – kontrolliert, doppelblind, mindestens 10 Patienten) darstellen, dass die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen (NNT = *numbers of patients needed to treat*), um eine klinische Response auf rTMS zu erhalten, 4-6 ist. Im Vergleich dazu ist die NNT für Lithium, ein klassisches add-on Medikament der Depressionsbehandlung 4, die NNT für add-on – kognitive Verhaltenstherapie 5, die NNT für trizyklische Antidepressiva und SSRI's in der Behandlung der Altersdepression liegt zwischen 4 und 8, und die NNT für psychiatrische Behandlungen generell liegt zwischen 3 und 6 (Herrmann und Ebmaier, 2009; Pinson und Gray, 2003; Bauer et al., 2003; Katona und Livingston, 2003). Diese Vergleichsdaten stecken den Rahmen für die psychiatrische rTMS - Forschung in den nächsten Jahren ab, damit die rTMS als relevante add-on Behandlungsoption für die Depressionsbehandlung etabliert werden kann.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Stimulationsverfahren stellen eine alternative Behandlungsoption innerhalb der Depressionsbehandlung und ihrer Therapiealgorithmen dar. Während ein Verfahren wie die Elektrokrampfbehandlung einen festen Platz in diesen Therapieleitlinien durch überzeugende wissenschaftliche Belege seiner antidepressiven Effekte vor allem bei der therapieresistenten Depression hat, stehen die überzeugenden wissenschaftlichen Belege für andere Verfahren wie z.B. die (repetitive) transkranielle Magnetstimulation (rTMS) noch aus.

Die TMS stellt eine noninvasive Methode der Gehirnstimulation dar, bei der mittels magnetischer Felder elektrische Impulse induziert werden, die im cerebralen Cortex Nervenzellen depolarisieren. Erstmals wurde eine TMS an der Universität Sheffield in England im Jahr 1985 durchgeführt, mit dem Ziel über eine Stimulation des motorischen Cortex evozierte Potentiale im Muskelgewebe zu generieren. Die erste *single-pulse* TMS als Therapieoption im Rahmen der Depressionsbehandlung wurde 1993 durchgeführt (Hayes, 2001).

Seitdem wurden mögliche antidepressive Effekte dieses Stimulationsverfahrens in unterschiedlichen Untersuchungsdesigns bei depressiv Erkrankten untersucht. Die technischen Grundlagen dieses Verfahrens wurden über die Jahre verfeinert und modifiziert. Aktuell besteht eine gewisse Einigkeit darüber, dass die *repetitive* Verabreichung eher hochfrequenter Impulse (> 5 Hz) über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) die deutlichsten antidepressiven Effekte generiert (George et al., 1995; Wasserman und Lisanby, 2001; Preskorn, 2009).

Trotz der offiziellen, spezifizierten Zulassung der rTMS zur antidepressiven Behandlung durch die FDA in den USA gibt es aber in dem Komplex „Bedeutung der rTMS für die Depressionsbehandlung“ immer noch wesentlich mehr Fragen und Unklarheiten als Antworten und gesicherte Kenntnisse. Dies beinhaltet grundlegende technisch – physikalische und anatomische Fragen, die Wertigkeit des Verfahrens in Abhängigkeit von der Schwere der depressiven Symptomatik bei den Behandelten, mögliche Interaktionen zwischen rTMS und Medikamenten, Effekte der rTMS auf die Kognition depressiv Erkrankter und vieles andere mehr.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist erstens die Darstellung antidepressiver Effekte der rTMS in einem randomisierten, sham-kontrollierten, doppelblinden, add-on Design mit vereinheitlichter, paralleler antidepressiver Medikation und zweitens die Untersuchung der

Frage, inwieweit diese antidepressiven Effekte mit generellen Verbesserungen kognitiver Domänen der Betroffenen vergesellschaftet sind.

Hierzu wurden 29 depressive Patienten, (N=16 in der rTMS – Behandlungsgruppe und N=13 in der sham rTMS – Behandlungsgruppe) unter vereinheitlichter antidepressiver Medikation mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Escitalopram über den Zeitraum von 4 Wochen in insgesamt 20 Behandlungssitzungen über dem linken DLPFC stimuliert. Zur Abschätzung der antidepressiven und kognitiven Effekte wurden Depressionsskalen und neuropsychologische Testverfahren zu relevanten kognitiven Domänen wöchentlich bzw. vor und nach Kombinationsbehandlung erhoben und durchgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich antidepressiver Effekte zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Der Schweregrad der Depression zeigt sich jedoch in beiden Behandlungsgruppen rückläufig. Es ergeben sich auch keine Hinweise auf generelle Verbesserungen kognitiver Domänen parallel zur Verbesserung der depressiven Symptomatik der Patienten. In einzelnen Untertests der Testverfahren bzw. Teilbereichen kognitiver Domänen finden sich allerdings Hinweise auf verbesserte Leistungen bei den Patienten der sham rTMS – Behandlungsgruppe.

Der wissenschaftliche Mehrwert der vorliegenden Arbeit ergibt sich aus ihrem Beitrag zur Evaluierung der Frage, ob die rTMS eine wirksame Behandlungsoption im Therapiealgorithmus der modernen Depressionsbehandlung darstellt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung liefern hierfür keine überzeugenden Hinweise. Dennoch ist die Datenlage derzeit noch nicht als derart robust anzusehen, als dass aus den bisher veröffentlichten, im Ergebnis kontroversen Untersuchungen weltweit endgültige Schlüsse gezogen werden sollten. Verfeinerungen der rTMS – Methodik, alternative Zielstrukturen und Modifizierungen der Stimulationsprotokolle sind neben der fortschreitenden Erforschung der Depression hoffnungsvolle Möglichkeiten, in der nahen Zukunft der endgültigen Klärung der Frage der antidepressiven Effektivität der rTMS näher zu kommen.

8. PUBLIKATIONEN DER PROMOVENDIN

Publikationen zum Thema / aus der Arbeitsgruppe:

Van Hall F, Bührsch NC, Luborzewski A, Zahn CA, Brakemeier EL, Heuser I, Bajbouj M. (2011). Repetitive TMS as add-on to escitalopram: a way to enhance antidepressant response? A randomized, placebo controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. [submitted]

Brakemeier EL, Merkl A, Wilbertz G, Quante A, Regen F, Bührsch NC, **van Hall F**, Kischkel E, Danker-Hopfe H, Heuser I, Kathmann N, Bajbouj M. (2011) Continuation Treatment after Electroconvulsive Therapy in Patients with Unipolar Depression. [submitted]

Jakob F, Brakemeier EL, Schommer NC, Quante A, Merkl A, Danker-Hopfe H, Angheliescu I, Heuser I, Bajbouj M. (2008) Ultrahigh frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. 28: 474-6.

Pogarell O, Koch W, Pöpperl G, Tatsch K, **Jakob F**, Mulert C, Grossheinrich N, Rupprecht R, Möller HJ, Hegerl U, Padberg F. (2007): Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Res*. 156:251-5.

Pogarell O, Koch W, Pöpperl G, Tatsch K, **Jakob F**, Zwanzger P, Mulert C, Rupprecht R, Möller HJ, Hegerl U, Padberg F. (2006) Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res*. 40:307-14.

Andere Publikationen

Quante A, **van Hall F**, Angheliescu I. (2009) Psychopharmacological combination therapy in bipolar disorder. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 77(5):252-62.

Quante A, **Jakob F**, Wolf J. (2008) Depression preceding the onset of progressive supranuclear paralysis: a case report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 20: 247-8.

Jakob F., Angheliescu I. (2007) Antidepressiva bei der unipolaren Depression. Bei der Lebensqualität sind sie gleich. *Info Neurologie und Psychiatrie* 9, 5.

Jakob F, Schindler F, Schommer NC, Bajbouj M. (2007) Psychiatrische Kasuistik. Differenzialdiagnose somatoformer Störungen. NeuroTransmitter. 6.

Jakob F, Wolf J. (2007) EPMS under antidepressive therapy with fluvoxamine and concomitant antibiotic therapy with clindamycin. Pharmacopsychiatry 40:129.

9. LITERATURVERZEICHNIS

Ackenheil G, Stotz-Ingenlath R, Dietz-Bauer R et al. (1999). M.I.N.I.: Mini International Neuropsychiatric Interview. German Version 5.0.0. München.

American Psychiatric Association (2001). The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association). 2nd Ed. APA.

Anderson WS (2006) Surgery insight: deep brain stimulation for movement disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2:310-320.

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000). Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT). Göttingen: Hogrefe.

Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W et al. (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 59, 187–194.

Baeken C, Leyman L, De Raedt R et al. (2008). Left and right High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex does not affect mood in female volunteers. *Clin Neurophysiol.* 119:568-75.

Baeken C, De Raedt R, Leyman L et al. (2009). The impact of one HF-rTMS session on mood and salivary cortisol in treatment resistant unipolar melancholic depressed patients. *J Affect Disord.* 113:100-8.

Baeken C, De Raedt R, Vanderhasselt MA et al. (2010). A "hypersensitive" hypothalamic-pituitary-adrenal system could be indicative for a negative clinical high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation outcome in melancholic depressed patients. *Brain Stimul.* 3:54-7.

- Baeken C, Vanderhasselt MA, De Raedt R (2011). Baseline 'state anxiety' influences HPA-axis sensitivity to one sham-controlled HF-rTMS session applied to the right dorsolateral prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*. 36:60-7.
- Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A et al. (2012). The impact of HF-rTMS treatment on serotonin_{2A} receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul*. 4:104-11.
- Bäumler G (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach Stroop JR*. Göttingen: Hogrefe.
- Baldwin D, Broich K, Fritze J et al. (2003). Placebo-controlled studies in depression: necessary, ethical and feasible. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:22–28.
- Barbui C, Violante A, Garattini S (2000). Does placebo help establish equivalence in trials of new antidepressants? *Eur Psychiatr*, 15:268–273.
- Bares M, Kopecek M, Novak T et al. (2009). Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord* 118:94-100.
- Bauer M, Forsthoef A, Baethge C et al. (2003). Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253: 132–39.
- Beblo T, Lautenbacher S (2006). *Neuropsychologie der Depression: Fortschritte der Neuropsychologie*. Göttingen: Hogrefe.
- Bech P, Andersen HF, Wade A (2006). Effective dose of escitalopram in moderate versus severe DSM-IV major depression. *Pharmacopsychiatry*, 39 (4), 128-134.
- Berti Ceroni G, Neri C, Pezzoli A (1984). Chronicity in major depression. A naturalistic prospective study. *Journal of affective disorders* 7:123-132.
- Bini L (1938). Experimental researches on epileptic attacks induced by the electric current. *American Journal of Psychiatry* 94(Suppl):S172-S174.

- Bland M (2000).. *An Introduction to Medical Statistics*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press.
- Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L et al. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 41:41-7.
- Brickenkamp R (1997). *Handbuch psychologischer und pädagogischer Test: 2. vollst. Überarbeitete und erweiterte Auflage*. Göttingen: Hogrefe.
- Brunoni A, Fregni F. Improving the design of non-invasive brain stimulation trials. *Int J Methods Psychiatr Res*. In press.
- Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ et al. (2009). Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 4:e4824.
- Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 5, 73–103.
- Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F et al. (2008). rTMS treatment for depression in Parkinson's Disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 11: 173 -183.
- Cho SS, Strafella AP (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*. 4:e6725.
- Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA et al. (2009). Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 :CD006532.

- Cohen RB, Boggio PS, Fregni F (2009). Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety* 26:682-688.
- Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT et al. (2006). Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psychiatry Res* 146:179–184.
- Couturier JL (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 30: 83-90.
- Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N et al. (2008). Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 110:1-15.
- Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ et al. (2008). An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry* 69:930-4.
- Demitrack MA, Thase ME (2009). Clinical significance of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant depression: synthesis of recent data. *Psychopharmacol Bull* 42:5-38.
- Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 291: 2581-2590.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH et al. (2006). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis: ICD-10 Kapitel V (F). Bern: Huber.

- Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R et al. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 71:411-8.
- Douglas KM, Porter RJ (2009). Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Aust N Z J Psychiatry* 43:1105-17.
- Evers S, Hengst K, Pecuch PW (2001). The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *J. Affect Disord.* 66, 83—88.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG et al. (2007). G* power 3: a flexible statistical power analysis program für the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 39: 175-91.
- FDA Neurological Devices Panel. Executive Summary of premarket notification (510(k)) submission, K061053, submitted by Neuronetics, Inc., to request marketing clearance for the NeuroStar™ TMS System for the proposed indications for the treatment of Major Depressive Disorder (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4273b1_01-FDAExecutiveSummary.pdf). Accessed 25 April 2007.
- Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M et al. (2009). Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 118:215-219.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1002–1008.
- Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella AR et al. (2006). Naturalistic study of the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive relapse. *Aust N Z J Psychiatry* 40:764-768.

- Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A et al. (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 163, 88–94.
- Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J et al, (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 29:683-695.
- Fitzgerald PB (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depression: lots of promise but still lots of questions. *Brain Stimul.* 2:185-7.
- Frank E, Eichhammer P, Burger J et al. (2010). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Aug 25.
- Gabbard GO (2000). A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry.* 177:117-22.
- Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J et al. (2006). High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res.* 146: 53-7.
- Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M (2008). The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med.* 75: 57-66.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A et al. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 6:1853-6.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA et al. (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 8, 172—180.
- George MS, Aston-Jones G (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS)

- and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2010 35:301-16.
- George MS, Lisanby SH, Avery D et al. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 67:507-16.
- Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A et al. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 116:165-173.
- Guse B, Falkai P, Wobrock T (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm*. 117:105-22.
- Hamilton M (1996). Hamilton Depression Scale (HAMD). In *Collegium Internationale Psychiatriae Scalarium (Hrsg.), Internationale Skalen für Psychiatrie (S. 93-94) (4. überarbeitete und erweiterte Auflage)*. Göttingen: Beltz Test.
- Hasey G (2001). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of mood disorder: a review and comparison with electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 2001; 46:720-7.
- Hayen A, Macaskill P, Irwig L et al. (2010). Appropriate statistical methods are required to assess diagnostic tests for replacement, add-on, and triage. *J Clin Epidemiol*. 63: 883-91.
- Hellmann J, Jüttner R, Roth C, Bajbouj M, Kirste I, Heuser I, Gertz K, Endres M, Kronenberg G (2011). Repetitive magnetic stimulation of human-derived neuron-like cells activates cAMP-CREB pathway. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 [Epub ahead of print].
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*. Göttingen: Beltz.
- Herrmann LL, Ebmaier KP (2009). Transcranial magnetic stimulation Physical treatment 130-134.

- Herwig U, Padberg F, Unger J et al. (2001). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 50:58-61.
- Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J et al (2007). Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 191:441-448.
- Hoffman P, Jefferies E, Lambon Ralph MA (2010). Ventrolateral prefrontal cortex plays an executive regulation role in comprehension of abstract words: convergent neuropsychological and repetitive TMS evidence. *J Neurosci* 30:15450-6.
- Holtzmann J, Polosan M, Baro P et al. (2007). ECT: from neuronal plasticity to mechanisms underlying antidepressant medication effect. *Encephale* 33:572-578.
- Holtzheimer PE, Russo J, Claypoole KH et al. (2004). Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 19, 24–30.
- Holtzheimer PE, Nemeroff CB (2008). Novel targets for antidepressant therapies. *Curr Psychiatry Rep.* 10:465-73.
- Höppner J, Berger C, Walter U et al. (2010). Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on special symptoms in depressed patients.. *Restor Neurol Neurosci.* 28:577-86.
- Horn W (1983). *Leistungsprüfsystem L-P-S. 2., erweiterte und verbesserte Auflage.* Göttingen: Hogrefe.
- Jorge RE, Robinson RG, Tateno A et al. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 55, 398–405.
- Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA et al. (2000). Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol* 53: 786–92.

- Katona C, Livingston G (2002). How well do antidepressants work in older people? A systematic review of number needed to treat. *J Affect Disord* 2002; 69: 47–52.
- Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME (2009). Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 25:161-75.
- Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*. 117 Suppl 1:S44-53.
- Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Introduction. *J Affect Disord* 117 Suppl 1:S1-2.
- Khan A, Warner HA, Brown WA (2000). Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 57:311–317.
- Kimbrell TA, Dunn RT, George MS et al. (2002). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res* 115:101–113.
- Kito S, Fujita K, Koga Y (2008). Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry and Clin Neurosci* 20:74 -80.
- Kito S, Fujita K, Koga Y (2008). Regional cerebral blood flow changes after low- frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiol* 58: 29-36.
- Kupfer DJ (1991). Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 52:28-34.

- Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M et al. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 53: 621-631.
- Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord. Suppl* 1:S26-43.
- Levkovitz Y, Grisar N, Segal M (2001). Transcranial magnetic stimulation and antidepressive drugs share similar cellular effects in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 24:608-16.
- Li CT, Wang SJ, Hirvonen J et al. (2010). Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J Affect Disord*. 127: 219-29.
- Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB et al. (2009). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 34:522-34.
- Llorca PM, Fernandez JL (2007). Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation. *Int J Clin Pract*.61:702-10.
- Loo C, McFarquhar T, Mitchell P (2007). A sham controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 37:341-9.
- Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB (2008). A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 11:131-47.

- Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA et al. (2010). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 13:217-27.
- Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA et al. (2007). Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand.* 116:174-81.
- Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE et al. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 182:480-491.
- Masi G, Brovedani P (2011). The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs.* 25(11):913-31.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-660.
- McDonald WM, Easley K, Byrd EH et al. (2006). Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2, 85–94.
- Möller HJ et al. (2007). *Psychopharmakotherapie* 2007; 14:149-56.
- Mogg A, Pluck G, Eranti SV et al. (2008). A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med.* 38:323-33.
- Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD et al. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 126, 123–133.
- Nakajima S, Suzuki T, Watanabe K et al. (2010). Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:259-64.

- Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R et al. (2009). Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 66:503-508.
- Nystrom S (1979). Depression: factors related to 10-year prognosis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 60:225-238.
- Ottolenghi L, Bertele V, Garattini S (2009). Limits of add-on trials: antirheumatic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 65:33-41.
- Oswald WD, Roth E (1987). *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT): 2., überarbeitete und erweiterte Auflage.* Göttingen: Hogrefe.
- Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A et al. (2010). Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience.* 167: 323-8.
- Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord* 117 Suppl 1:S15-25.
- Patten SB, Kennedy SH, Lam RW et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management. *J Affect Disord* 117 Suppl 1:S5-14.
- Pinson L, Gray GE (2003). Psychopharmacology: number needed to treat: an underused measure of treatment effect. *Psychiatr Serv (Washington, D.C.)* 54: 145–54.
- Pisani F, Oteri G, Costa C et al. (2002). Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf.* 25:91-110.

- Poulet E, Brunelin J, Boeue C et al. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 19:382-3.
- Postman L (1971). Transfer, interference and forgetting. In Kling JW, Riggs LA (Eds.) *Experimental Psychology*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Prasko J, Bares M, Horacek J et al. (2008). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation add on serotonin reuptake inhibitors in panic disorder. Abstracts for Poster Session I / *European Psychiatry* 23 S81e S191
- Preskorn SH (2009). Treatment options for the patient who does not respond well to initial antidepressant therapy. *J Psychiatr Pract* 15: 202-10.
- Puzynski S (2004). Placebo in the investigation of psychotropic drugs, especially antidepressants. *Sci Eng Ethics* 10:135–142.
- Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB (2009). Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol*. 13:291-302.
- Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord*. S54-64.
- Rossini D, Magri L, Lucca A et al. (2005) Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 66:1569-75.
- Ray S, Nizamie SH, Akhtar S et al. (2011). Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: a randomized sham controlled study. 128:153-9.
- Rotenberg A (2009). Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy. *Brain Topogr*. 22:257-66.

- Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP et al. (2005). Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 57:162-6.
- Sack AT, Cohen Kadosh R, Schumann T et al. (2009). Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosc*. 21: 207–221.
- Sánchez C (2006). The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 99:91-5.
- Schatzberg AF, Kraemer HC (2000). Use of placebo control groups in evaluating efficacy of treatment of unipolar major depression. *Biol Psychiatry*. 47: 736–44.
- Schmidt KH, Metzler P (1992). *Wort-Schatz-Test (WST)*. Weinheim: Beltz.
- Schultz D (2005). Approval Letter: VNS therapy system - P970003s050. Rockville: Food and Drug Administration; Available from: <http://www.fda.gov/cdrh/PDF/p970003s050a.pdf>
- Schutter DJ (2009). Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 39:65-75.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 (20), 22-23.
- Spijker J, de Graaf R, Bijl RV et al. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 181:208-13.
- Sperling W, Kornhuber J, Wiltfang J et al. (2007). Combined VNS-rTMS treatment in a patient with therapy resistant depression. *Pharmacopsychiatry*. 40:39-40.

- Steele JD, Currie J, Lawrie SM et al. (2007). Prefrontal cortical function at abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord* 101:1-11.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J et al. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, 21: RC157.
- Stroop JR (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, 18, 643-662.
- Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol*. 115:715-729.
- Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, Porter et al. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med*. 39: 725-33.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163, 28–40.
- Tupak SV, Dresler T, Badewien M et al. (2011). Inhibitory transcranial magnetic theta burst stimulation attenuates prefrontal cortex oxygenation. *Hum Brain Mapp*. In Press
- Uher R (2008). The implications of gene-environment interactions in depression will cause inform cure? *Mol Psychiatry* 13:1070-8.
- Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108:1–16.
- Wassermann EM, Lisanby SH (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiology* 112:1367-77.

Weissman M (2009). *Ann Epidemiol* 19: 264-7.

World Health Organization (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. World Health Organization Press. Geneva.

Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE et al. (2008). Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11:119-30.

Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A et al. (2006). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 39: 52 -59.

Zanardi R, Artigas F, Moresco R et al. (2001). Increased 5-hydroxytryptamine-2 receptor binding in the frontal cortex of depressed patients responding to paroxetine treatment: a positron emission tomography scan study. *J Clin Psychopharmacol.* 21:53-8.

10. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Malek Bajbouj danken, der mir die Durchführung dieses Projekts ermöglichte und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herzlich danken möchte ich besonders der Direktorin der Klinik, Frau Prof. Dr. Isabella Heuser, für die Möglichkeit, an ihrer Klinik zu arbeiten und eine solche wissenschaftliche Untersuchung durchzuführen.

Weiterhin gehört mein herzlicher Dank den Mitgliedern der Gruppe „*Affective Neuroscience and Emotion Modulation*“ (ANEM) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, die mich bei der Durchführung der Studie und Erstellung dieser Arbeit unterstützten. Insbesondere gilt dieser Dank Dr. Alexander Luborzewski, Dr. Nicole C. Buehrsch und Frau Stephanie Marquardt.

Danken möchte ich weiterhin meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Petra und Reinhard Jakob sowie meinem Bruder Leonhard Jakob und meiner Freundin Frau Dr. Claudia Bachmann- Olinger, die meine Motivation auch in schwierigen Phasen aufrechterhielten.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meinem Mann, Tim van Hall für seine liebevolle Unterstützung und sein fortwährend vorhandenes Verständnis für die Zeitintensität wissenschaftlicher Arbeit.

11. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

„Ich, Franziska van Hall, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Antidepressive Wirksamkeit und neuropsychologische Effekte einer kombinierten Escitalopram- / Magnetstimulationstherapie: eine randomisierte, Placebo - kontrollierte Untersuchung im add-on Design“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift