

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Repetitive transkranielle Magnetstimulation des dorsolateralen  
präfrontalen Kortex und kortikale Exzitabilität bei Patienten mit  
Major Depression**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Christina Constance Alice Schindowski  
aus Frankfurt/Main**

Datum der Promotion: 30.05.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1	Depression.....	9
1.1	Klassifikation.....	10
1.2	Epidemiologie .....	12
1.3	Ätiopathogenese.....	13
1.4	Neurotransmitter-Hypothesen.....	15
2	Der präfrontale Kortex (PFC).....	17
3	Die transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	23
3.1	Historie und Prinzip der TMS.....	23
3.2	Sicherheitsaspekte und Monitoring der repetitiven TMS.....	25
4	Andere Neuromodulationstechniken (Stimulationsverfahren).....	27
5	Kortikale Exzitabilität.....	31

<b>II</b>	<b>HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG DIESER STUDIE</b> .....	36
<b>III</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	37
1	Studiendesign (Versuchsaufbau, Versuchsablauf).....	37
2	Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien.....	38
3	Verlauf der Studie.....	38
3.1	Hamilton Depression Rating (HAMD).....	39
3.2	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	40
4	Transkranielle Magnetstimulation .....	40
4.1	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS).....	41
4.2	Einzelpuls- TMS und kortikale silent period (CSP).....	41
4.3	Doppelpuls-TMS und intrakortikale Inhibition (ICI).....	42
5	Statistische Methoden.....	42
<b>IV</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	44
1	Studiendesign.....	44

2	Klinische Parameter.....	44
2.1	Erhebung der neurophysiologischen Parameter .....	47
2.1.1	Motorische Schwelle (RMT, „resting motor threshold“).....	47
2.1.2	Kortikale silent period (CSP).....	48
2.1.3	Intrakortikale Inhibition (ICI) und intrakortikale Faszilitation (ICF).....	48
2.2	Gruppierung in Responder und Non-Responder anhand des Hamilton Depression Rating Score (HAMD).....	50
2.3	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	51
2.4	Einteilung der neurophysiologische Parameter in Subgruppen der Responder und der Non-Responder .....	53
2.4.1	Kortikale silent period (CSP).....	55
2.4.2	Intrakortikale Inhibition (ICI).....	56
2.4.3	Intrakortikale Faszilitation (ICF).....	57
3	Darstellung von medizierten versus unmedizierten Patienten.....	58
4	Darstellung der klinischen Daten im Verhältnis zu den neurophysiologischen Parametern.....	60

<b>V</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	64
1	Klinische und physiologische Ergebnisse.....	64
1.1	Kortikale silent period (CSP) und intrakortikale Inhibition (ICI) unter der rTMS-Behandlung.....	64
1.2	HAMD-Veränderungen unter rTMS-Behandlung.....	73
1.3	Veränderungen der HAMD-Subitems unter rTMS.....	76
2	Limitationen und Ausblick.....	84
<b>VI</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	86
1	Zusammenfassung.....	86
2	Summary.....	87
<b>VII</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b> .....	88
1	Abbildungsverzeichnis.....	88
2	Tabellenverzeichnis.....	91

<b>VIII</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	92
<b>IX</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	94
<b>X</b>	<b>Anhang</b> .....	115
1	Eidesstattliche Erklärung.....	115
2	Lebenslauf.....	117
3	Publikationsliste.....	119
4	Danksagung.....	120

„No matter how much suffering you went through,  
you never wanted to let go of those memories.“

**Haruki Murakami**

## I EINLEITUNG

In der Historie wählte man viele Ansätze der Definition von Depression und mit ihnen Ansätze zur Ursachenforschung. Die Grundlagen des heutigen Verständnisses des Begriffs der Depression wurden zum Ende des 19. Jahrhunderts als der Begriff des „depressiven Zustandes“ durch den Psychiater Emil Kraepelin (1856-1925) entscheidend geprägt. Anfang des 20. Jahrhunderts hat der Tübinger Persönlichkeitsforscher und Psychiater Ernst Kretschmer in der Tradition der Typenlehre unter anderem den Körperbau mit psychischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Ursachen von Depressionen intensiv zu erforschen, war Gegenstand der letzten Jahrzehnte. Entgegen der älteren Erklärungsmodelle geht man heutzutage von einer multifaktoriellen Genese der Depression aus.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) hat sich in den letzten zwei Dekaden als ein nicht-invasives Untersuchungsmittel der Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex etabliert. Vor allem zentral inhibitorische Mechanismen werden zunehmend in der Ätiopathogenese der Depression bestätigt. Der inhibitorische Neurotransmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), aber auch Veränderungen der Glutamat- und Dopamintransmission scheinen hier eine besondere Rolle zu spielen. Mittels unterschiedlicher TMS-Anwendungen ist es möglich, neurophysiologische Parameter zu erheben, denen bekanntermaßen inhibitorische oder exzitatorische Mechanismen zu Grunde liegen. Neuroplastizität, worunter die Eigenschaft von Synapsen und Neuronen, sich an individuelle Veränderungen anzupassen, zusammengefasst wird, kann neben moderner funktioneller Bildgebung auch mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation abgebildet werden.

Zudem stellt die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) zusammen mit anderen antidepressiven Stimulationsverfahren einen alternativen Ansatz in der Behandlung depressiver Erkrankungen dar. Der gemeinsame Wirkmechanismus der



antidepressiven Stimulationsverfahren ist die elektromagnetische Stimulation von neuronalen Strukturen, die in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen beteiligt sind. Im Rahmen der intensivierten Depressionsforschung konnten verschiedene Neurotransmissions-Pfade zwischen dem präfrontalen Kortex und limbischen Strukturen identifiziert werden. Vor allem seit der Weiterentwicklung der rTMS ist der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) als eine wichtige kortikale Zielstruktur bekannt.

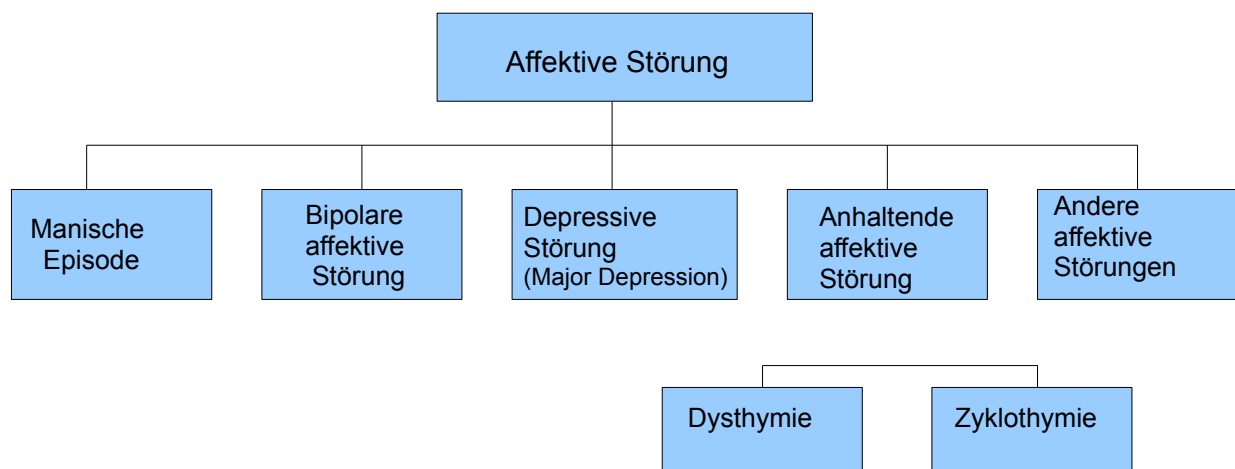
Die Inzidenz, die die Anzahl von Neuerkrankungen an depressiven Störungen innerhalb eines Jahres beschreibt, liegt bei ein bis zwei Erkrankungen auf 100 Personen. Die Lebenszeitprävalenz, das Risiko im Laufe des Lebens an einer alle Formen einschließenden Depression zu erkranken, liegt bei 16-20% (Ebmeier, Donaghey, & Steele, 2006, Jacobi et al., 2004, S3-Leitlinie unipolare Depression, DGPPN, 2011; DGPPN 2012). Zudem sind psychische Erkrankungen oft Ursache für den Verlust von Erwerbstätigkeit, Invalidität und Tod (u.a. Suizid) (Bundesgesundheitsblatt, 2013).

Aufgrund der Häufigkeit, sowie der gesundheitlichen Komplikationen und psychosozialen Folgen von Depression werden der hohe Stellenwert von gesundheitspolitischen und gesundheitsökonomischen Aspekten der Erkrankung deutlich. Verbesserte, effektive und kostengünstige Behandlungsoptionen unabhängig von psychopharmakologischen Therapien zu finden ist von herausragender Bedeutung. Es ist außerdem ein Anliegen unterschiedliche Prädiktoren und Biomarker für depressive Störungen zu identifizieren, um eine möglichst spezifische Therapie zu erzielen.

## 1 Depression

In der Psychiatrie wird die Depression den affektiven Störungen zugeordnet und bildet gegenwärtig die häufigste psychiatrisch Erkrankung, die jedoch hinsichtlich ihrer individuellen und gesellschaftlichen Bedeutung meist unterschätzt wird.

Ca. 80% der depressiven Patienten sind unipolar depressiv. Diese Patienten haben im Vergleich zu den bipolar Depressiven eine rein depressive Episode. Die bipolare Form der Depression beinhaltet eine Mischung aus manischen, hypomanischen und gemischten Episoden, wobei die Erstmanifestation der Depression meist mit einer hypomanen Phase einhergeht. Aktuell geht man davon aus, dass derzeit ca. 3,1 Millionen Menschen an einer behandlungsbedürftigen unipolaren Depression allein in Deutschland erkrankt sind (Wittchen, 2000), wovon ein Viertel ein schweres Krankheitsbild entwickelt.



**Abbildung 1:** Einteilung affektiver Störungen (nach G. Laux, 2001).

## 1.1 Klassifikation

Im internationalen Klassifikationssystem ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) wurden durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2010) alle Depressionen, Manien, Dysthymien und Zykllothymien unter dem Begriff der affektiven Störungen zusammengefasst. Die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsbilder basiert auf den Kategorien der Symptomatik, des Schweregrades, der Dauer und des Rückfallrisikos. Laut ICD-10 wird die Depression als Veränderung der Stimmung entweder als depressiv (mit oder ohne Angstsymptome) oder zur gehobenen Stimmung als Hauptsymptom definiert (WHO, 1992). Im DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association (1994) werden Depressionen, Manien, Dysthymien und Zykllothymien unter dem Begriff der „mood disorder“ zusammengefasst (APA, 1994; Wittchen & Pittrow, 2002). Hiernach wird eine Depression, die zwei Wochen hinweg kontinuierlich andauert, nach ICD-10 als depressive Episode und synonym im DSM-IV als Major Depression bezeichnet. Gemäß ICD-10 wird die depressive Episode als eine psychische Störung, die durch den Zustand gedrückter Stimmung, vermindertem Interesse, Antrieb, Affekt, Konzentration, Freude und Libido über einen längeren Zeitraum klassifiziert. Zudem kann eine Verminderung des Schlafes, des Appetits und des Selbstwertgefühles sowie des Selbstvertrauens auftreten. Außerdem können o.g. Symptome zusätzlich von verschiedenen körperlichen Symptomen wie neurologischen, kardiovaskulären und gastrointestinalen Symptomen begleitet werden (Cassano & Fava, 2002). Die Gesamtheit der oben geschilderten Symptome bilden eine erhebliche Beeinträchtigung für die gesamte Lebensführung der Patienten. Die Depression geht in einem hohem Maß mit einem hohem Leidensdruck einher (Wittchen, 2000; Wittchen & Pittrow, 2002). Als Komorbidität können eine Angst- oder Panikstörung, die Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Zwangs- oder Essstörungen sowie Persönlichkeitsstörungen auftreten, die wiederum meist eine ungünstige Prognose des Krankheitsverlaufs mit sich bringen.

ICD-10	DSM-IV
<p><b>Manische Episode (F30)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypomanien (F30.0)</li> <li>• Manie ohne psychotische Symptome (F30.1)</li> <li>• Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2)</li> </ul>	
<p><b>Bipolare affektive Störung (F31)</b></p> <p>Unterteilung nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Episode depressiv/manisch/gemischt</li> <li>• Schweregrad</li> <li>• Verlauf (remittiert)</li> </ul>	<p><b>Bipolare Störungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bipolar I (Manie, Depression/Manie)</li> <li>• bipolar II (Depression/Hypomanie)</li> <li>• zyklotome Störung</li> </ul>
<p><b>Depressive Episode (F32)</b></p> <p>Unterteilung nach Schweregrad</p> <p>± psychotische Symptome</p> <p>± somatische Symptome</p>	<p><b>Depressive Störung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Major Depression (einzeln/rezidivierend)</li> <li>• dysthyme Störung</li> </ul>
<p><b>Rezidivierende depressive Störung (F33)</b></p> <p>Unterteilung nach Schweregrad</p> <p>± psychotische Symptome</p> <p>± somatische Symptome</p> <p>Verlauf remittiert</p>	
<p><b>Anhaltende affektive Störung (F34)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklotymie (F34.0)</li> <li>• Dysthymie (F34.1)</li> </ul>	
<p><b>Andere affektive Störung (F38)</b></p>	<p><b>Andere affektive Störung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• affektive Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Mb. Parkinson, Hypothyreose, Lupus erythematodes, Apoplex)</li> <li>• substanzinduzierte affektive Störung (Drogen, Medikamente, Intoxikation, Entzug)</li> </ul>
	<p><b>Zusatzkodierungen</b> (u.a. Schweregrad, Verlauf)</p>

**Tabelle 1:** Internationale Klassifikation von affektiven Störungen (nach G. Laux, 2001).

## 1.2 Epidemiologie

Depressionen treten in jedem Lebensalter auf, sowohl der Zeitpunkt der Ersterkrankung als auch der Verlauf der Depression sind individuell sehr verschieden. Früher wurde ein durchschnittliches Alter bei depressiver Ersterkrankung zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr angenommen (Weissman et al., 1996). Die Ergebnisse des Bundesgesundheitsurvey 2012 belegen jedoch die neuere Annahme, dass 50% aller Patienten in Deutschland bereits vor ihrem 31. Lebensjahr erstmalig an einer Depression erkranken (DGPPN, 2012). Besonders in den jüngeren Altersgruppen nehmen die Erkrankungsraten tendenziell zu, ein hoher Anteil der Patienten erkrankt bereits in der Kindheit oder der Adoleszenz an der ersten depressiven Episode (Fava & Kendler, 2000), was eine 10-Jahres-Längsschnittstudie bei an unipolarer Depression erkrankten Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 18 Jahren belegen konnte (Hankin et al., 1998).

Im höheren Lebensalter sind Depressionen die häufigste psychische Störung, wobei eine hohe Komorbidität mit somatischen Erkrankungen besteht (Katon, Lin, Russo & Unutzer, 2003). Die komplexen Zusammenhänge zwischen genetischer Disposition, frühkindlicher Erfahrung, somatischer Erkrankung (insbesondere vaskulärer Erkrankungen) und psychosozialen Faktoren (Gesellschaftlicher Status, Armut, Vereinsamung, Verwitwung) sind im höheren Lebensalter für die Entstehung aber auch für den Verlauf depressiver Störungen von besonderer Relevanz (Beekman et al., 2002; Jansson et al., 2004; Oslin et al., 2002). Sowohl Familienstand als auch das Vorhandensein bzw. das Fehlen persönlicher und vertrauensvoller Beziehungen sind als Protektiv- bzw. Risikofaktoren bei der unipolaren Depression gesichert (Jenkins & Meltzer, 1995).

Im Verhältnis neigen Frauen zu einem früheren Beginn einer unipolaren Depression (Winkler, Pjrek & Kasper, 2005), einer längeren Episodendauer (Winkler et al., 2005) sowie einer erhöhten Rückfallgefahr für erneute depressive Episoden (Kuehner, 2003). Ob sich die Geschlechterunterschiede im mittleren oder höheren Lebensalter angleichen, kann aufgrund der schlechten Datenlage aktuell noch nicht mit letzter Sicherheit belegt werden.

Die Rate der Suizide (vollendete Suizide) steigt kontinuierlich mit dem Lebensalter an und ist bei finanziell Abgesicherten und reicheren Bevölkerungsschichten tendenziell am höchsten. Etwa 15-30% der Patienten mit einer Depression begehen einen Suizidversuch, wobei die Suizidmortalität bei hospitalisierten Patienten 15% beträgt (Berger, 2004).

### **1.3 Ätiopathogenese**

Aufgrund der Heterogenität der Symptome kann die Depression nicht monokausal erklärt werden. Derzeit wird zum überwiegenden Teil ein „multifaktorielles Erklärungskonzept angenommen, die von einer Wechselwirkung aus biologischen und psychosozialen Faktoren ausgehen“ (DGPPN, 2012).

Es existieren verschiedene Modelle, die versuchen die Depression ätiopathogenetisch genauer einzugrenzen. Nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell soll das Auftreten einer affektiven Störung mit hoher Wahrscheinlichkeit mit verschiedenen auslösenden Faktoren (z.B. hormonelle Dysbalancen, somatische Erkrankungen und psychosoziale Faktoren) in Zusammenhang stehen und sich gegenseitig bedingen, was durch einige große Studien belegt wird (Bertelsen, Harvald & Hauge 1977; Drevets, 1998; Hammen 2005; Sullivan, Neale & Kendler, 2000).

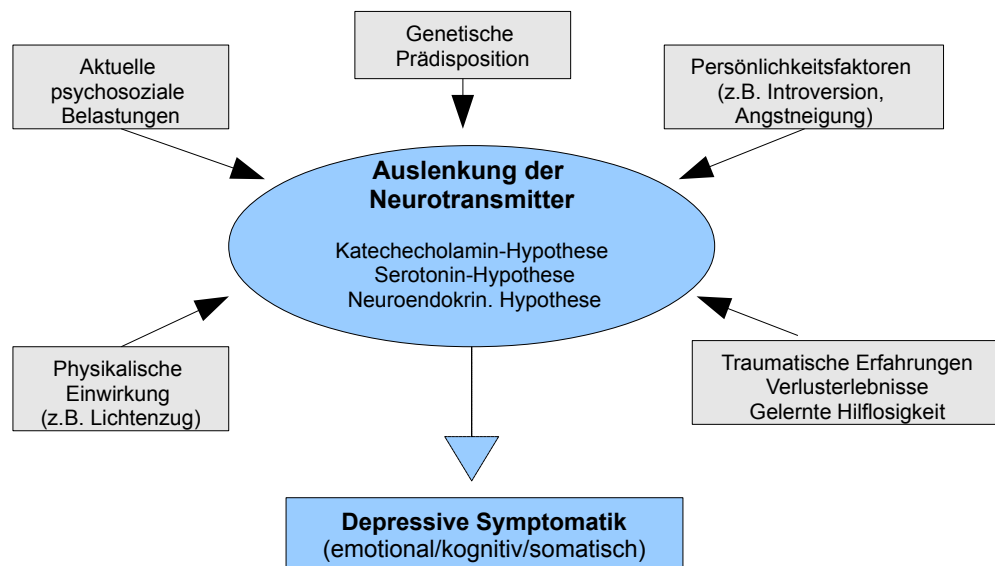
Im Vergleich zu Gesunden gehen bei depressiv erkrankten Patienten eine zwei- bis dreimal so hohe Anzahl von Verlusterlebnissen in der Kindheit der Entwicklung einer Depression voraus. Aufgrund dessen wird hier eine erhöhte Vulnerabilität durch Trennungs- und Verlusterlebnissen angenommen (Agid et al., 1999; Rumsfeld et al., 2003; Lara & Klein 1999). In einem Erklärungsmodell, das verstärkungstheoretisch und interpersonell orientiert ist, wird davon ausgegangen, dass vor dem Auftreten einer Depression potenziell verstärkende Faktoren, sowohl qualitativ als auch quantitativ nachlassen (z.B. Armut, soziale Isolation, Trennung, Konflikte) (Lewinsohn, 1979). Im Rahmen von kognitionspsychologischen Hypothesen wird eine Assoziation von kognitiven Störungen und der Entstehung einer Depression nahe gelegt. So sollen situative Auslöser mit realitätsfremden, verzerrten und/oder negativen Kognitionen verarbeitet werden, die mit gelernter Hilflosigkeit und Verhaltensdefiziten sowie einem

Mangel an positiv verstärkenden Aktivitäten gepaart sind (Brakemeier, Normann & Berger, 2008).

Eine familiäre Häufung depressiver Störungen belegen genetisch epidemiologische Studien wonach „Angehörige ersten Grades ein etwa 50 % höheres Risiko tragen an einer unipolaren depressiven Störung zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung“ (DGPPN, 2012). Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen eine genetische Disposition, die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge beträgt ca. 40 %. Zudem scheinen Regulationsstörungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- bzw. Schilddrüsen-Achse bei Entstehung und Entwicklung einer Depression mit beteiligt zu sein (Beblo, 2006). Chronobiologische Faktoren (saisonale vs. zirkadiane Rhythmik) sind außerdem zu erwähnen (Beblo, 2006).

In tierexperimentellen Studien zur Depression konnte der Einfluss der Stressreaktion bzw. dessen Bewältigung auf verschiedene Neurotransmittersysteme (siehe Abschnitt 1.4.), die bei einer affektiven Störung beteiligt sind, bewiesen werden. Kann ein Stressor nach dem Prinzip der erlernten Hilflosigkeit nicht ausreichend kontrolliert werden, können hierdurch bei anhaltender Stressexposition die zentralen Möglichkeiten der Stressadaption erschöpft werden, woraus ein depressionsäquivalentes Verhalten entsteht (Ehlers, 1997). Verschiedenartiger Stress, der insbesondere durch Kortikosteroide vermittelt auf das Neuron wirkt, induziert eine Zunahme von erregender (exzitatorischer) Reizvermittlung und wahrscheinlich auch einen extrasynaptischen Glutamat-Überschuß mit einer reduzierten glialen Glutamat-Wiederaufnahme, sowie einer veränderten synaptischen Transmission in limbischen und kortikalen Hirnarealen (Sanacora, Treccani, & Popoli 2012). Aus neurohistologischen Untersuchungen wurde bekannt, dass Stress Auswirkungen auf den Umbau von Dendriten, das Aussprossen von Synapsen, zu Gliaverlust und wahrscheinlich auch zu einer Verringerung des Volumens einer Nervenzelle führt, was unter dem Begriff der Neuroplastizität einzuordnen ist. Die Effekte von Stress, Glukokortikoiden und antidepressiven Substanzen auf die synaptische Aussprossung und Dendriten wurden langjährig im Tierexperiment untersucht. Am häufigsten zeigte sich eine morphologische Veränderung im Bereich des Hippocampus, dicht gefolgt vom präfrontalem Kortex und den Amygdala. Rajkowska et al. veröffentlichten hierzu Daten einer Postmortem-Studie von

bipolar erkrankten Patienten, in der sich eine deutliche Volumenminderung der Frontalhirnregionen insbesondere des anterioren Cingulums, des orbitofrontalen und des präfrontalen Kortex depressiver Patienten fanden (Rajkowska, 2002).



**Abbildung 2:** Multifaktorielle Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen (nach Laux, Möller, *Psychiatrie und Psychotherapie*, 2010 Georg Thieme Verlag KG).

#### 1.4 Neurotransmitter-Hypothesen

Wie bereits erwähnt ist einer der ätiopathogenetischen Erklärungsansätze einer Depression eine Störung der Transmission in verschiedenen Neurotransmittersystemen. Bereits in den 60er Jahren wurde dieser Ansatz als „Monoaminhypothese“ (Schildkraut, 1965; Schildkraut, Gordon & Durell, 1965) als Mangel an einem oder mehreren Monoaminen diskutiert (Klimek, Schenck, Han, Stockmeier & Ordway, 2002; Nutt, 2002; Nutt, Ballenger, Sheehan & Wittchen, 2002; Stahl, 1998) wonach ein Mangel an Noradrenalin in den zentral-noradrenergen Systemen vermutet wurde, die für die Stimmungsregulation verantwortlich ist. In der Entstehung einer Depression werden Noradrenalin, Dopamin und Serotonin miteinander in Verbindung gebracht



(Klimek et al., 2002). Inzwischen hat die Amin-Hypothese einige Modifikationen erfahren. Heute geht man a.e. von einer Dysbalance von Transmitter-Konzentration als von einem Mangel einzelner Amine aus. Entscheidend scheinen hier auch die Dichte und die Empfindlichkeit von Rezeptoren zu sein.

Unter anderen ist eine Hypothese die  $\beta$ -Rezeptor-Hypothese, die im Rahmen von tierexperimentellen Untersuchungen entstanden ist. Demnach soll es zu einer Veränderung der Anzahl und der Bindungskapazität von  $\beta$ -Rezeptoren kommen, nachdem regelmäßig Antidepressiva appliziert wurden. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Zeitspanne der Down-Regulation der  $\beta$ -Rezeptoren genauso lange dauert, wie der Nachweis eines therapeutischen Effekts („Wirklatenz der Antidepressiva“). Dies legt nahe, dass die Sensitivität der  $\beta$ -Rezeptoren eine entscheidende ätiopathogentische Rolle in der Depression innehat und das therapeutische Ziel der Antidepressiva in der Korrektur der  $\beta$ -Rezeptoren zu vermuten ist. Da diese Überlegungen ausschließlich aus dem Tiermodell entstanden sind und derzeit nur wenige Untersuchungen am menschlichen Nervensystem stattgefunden haben, ist die Übertragbarkeit dieser Hypothese kritisch zu bewerten.

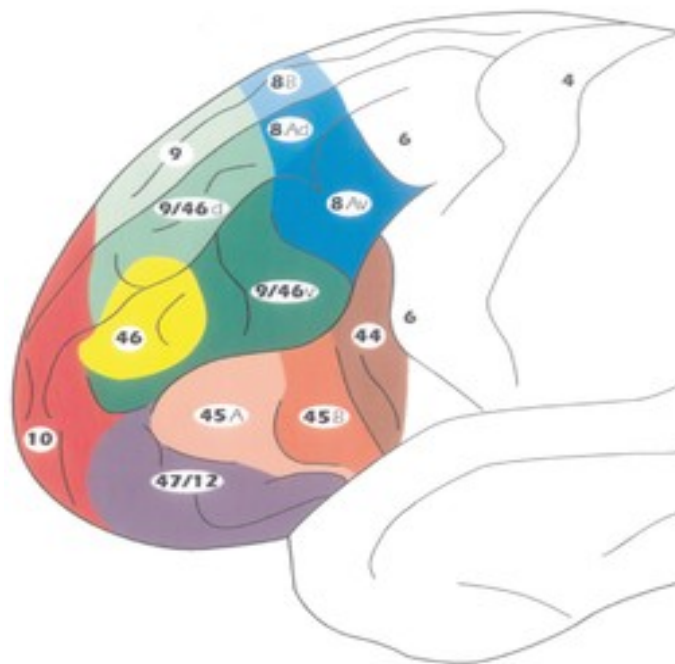
In den vergangenen drei Jahrzehnten wurde die Monoaminhypothese durch die Glutamat-Hypothese modifiziert. Die Wurzeln dieser Glutamat-Hypothese gehen bis in die frühen 90er Jahre zurück als Trullas und Skolnick (Trullas & Skolnick, 1990) den über den Glutamatrezeptor wirkenden N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-(NMDA-Rezeptor)-Antagonisten eine antidepressive Wirkung zuwiesen. Seither wurde die Wirkung des Glutamat mit multimodalen Studienansätzen extensiv untersucht. Es ist bewiesen, dass eine überwältigende Anzahl von Neuronen und Synapsen eine glutaminerge Wirkung im Gehirn haben und dass glutaminerge synaptische Übertragung sowohl Kognition als auch Emotion vermittelt. Ca. 85% der Neurone des menschlichen Gehirns bilden den Neokortex, der wiederum zu über 80% exzitatorische Synapsen beinhaltet, die über Glutamat wirken. Ca. 20% sind inhibitorische Synapsen und wirken überwiegend über Gammaminobuttersäure (GABA). Verschiedene Studien haben über einen erhöhten Glutamat-Gehalt bei Gesunden bzw. einen Trend für einen

erniedrigten Glutamin-Glutamat-Index (auch Glx genannt) im Plasma von depressiven Patienten berichtet (Kucukibrahimoglu et al., 2009). Zudem ergeben sich verstärkt Hinweise dafür, dass die Behandlung mit antidepressiven Medikamenten zu erniedrigten Plasma-Glutamat-Spiegeln führt (Kucukibrahimoglu et al., 2009; Maes, Verkerk, Vandoolaeghe, Lin & Scharpe, 1998).

Unter anderem ergaben bildmorphologische Studien Zusammenhänge zwischen abnormaler Glutamat-Übertragung und ungenügend angepaßtem (maladaptiven) Veränderungen in strukturellen und funktionell erregenden Kreisläufen, wie z.B. zytoarchitektonische und volumetrische Veränderungen bei Patienten mit einer affektiven Störung (Konarski et al., 2008; Lorenzetti, Allen, Fornito & Yucel, 2009). In einer jüngeren Postmortem-Studie fanden Hashimoto et al. im Gewebe des frontalen Kortex bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung oder einer Major Depression wesentlich erhöhte Glutamat-Spiegel, was wiederum für den starken Einfluss des Glutamats in der Pathophysiologie der Depression spricht (Hashimoto, Sawa & Iyo, 2007). Wie bereits zuvor erwähnt fanden sich auch erhebliche Volumenminderungen bei depressiv Erkrankten, unter anderem auch im präfrontalem Kortex.

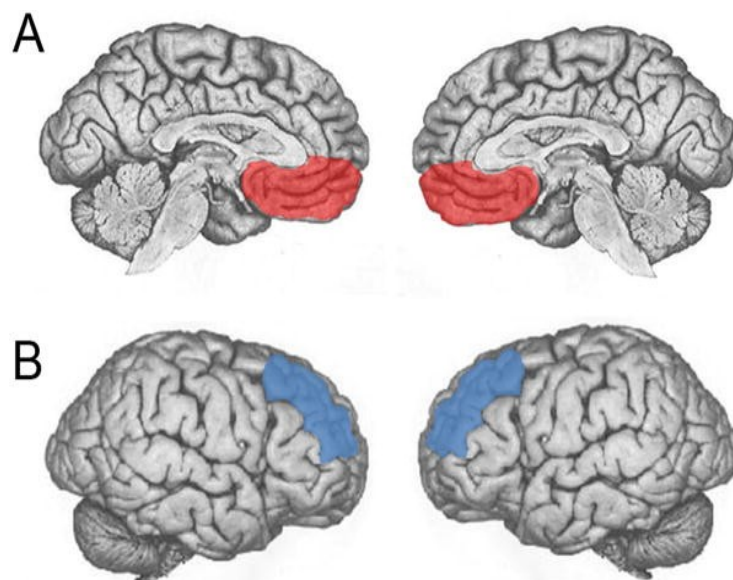
## **2 Der präfrontale Kortex (PFC)**

K. Brodmann begründete 1909 die bis heute gebräuchliche anatomische Beschreibung und Klassifikation der Gehirnregionen (Brodmann, 1909 und 1912). Vereinfacht kann der Frontallappen in den Bereich, der ventral des Sulcus centralis liegt eingeordnet werden und ist der verhältnismäßig größte Teil des menschlichen Gehirns (Kolb, 1996). Der am weitesten posterior gelegene Teil ist der Gyrus precentralis, der unmittelbar vor dem Sulcus centralis liegt. Dieser beinhaltet die Brodmann-Area 4 (primärer motorischer Kortex) und spiegelt im Wesentlichen in der Funktion den motorischen Homunculus der kontralateralen Körperhälfte wider.



**Abbildung 3:** Architektonische Anordnung des menschlichen präfrontalen Kortex, laterale Ansicht (aus Petrides M, Pandya DN, 2009).

Als präfrontaler Kortex werden die Abschnitte des Frontallappens benannt, die rostral des Sulcus precentralis liegen. Dieser ist im typischen Muster der 6-Schicht-Struktur aufgebaut. Die wahrscheinlich am weitesten verbreitete Einteilung des frontalen Kortex, die auf anatomischer Konnektivität und funktioneller Spezialisierung basiert, ist die in den dorsolateralen und in den ventromedialen Anteile (Rosenkilde, 1979; Zald, 2007). Projektionsfasern aus dem ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC) ziehen in den Hypothalamus und zum periaquäduktalen Grau, was eine viszerale autonome Aktivierung durch affektive Ereignisse, sowie ventralen Striatum, was Belohnung und Motivation vermittelt (Koenigs & Grafman, 2009). Zudem besitzt der VMPFC reziproke Fasern zu den Amygdala, deren Verbindungen für die Wahrnehmung von Bedrohung und u.a. Angst verantwortlich sind (Ongur & Price, 2000). Im Gegensatz hierzu beinhaltet der dorsoalaterale präfrontale Kortex (DLPFC) Teile der mittleren und superioren Gyri des lateralen Frontallappens und erhält Afferenzen von spezifischen sensorischen Kortexen. Zudem weist der DLPFC starke Konnektionsfasern zu prämotorischen Gebieten, dem frontalen Augenfeld und dem lateralen parietalen Kortex auf (Barbas, 2000).



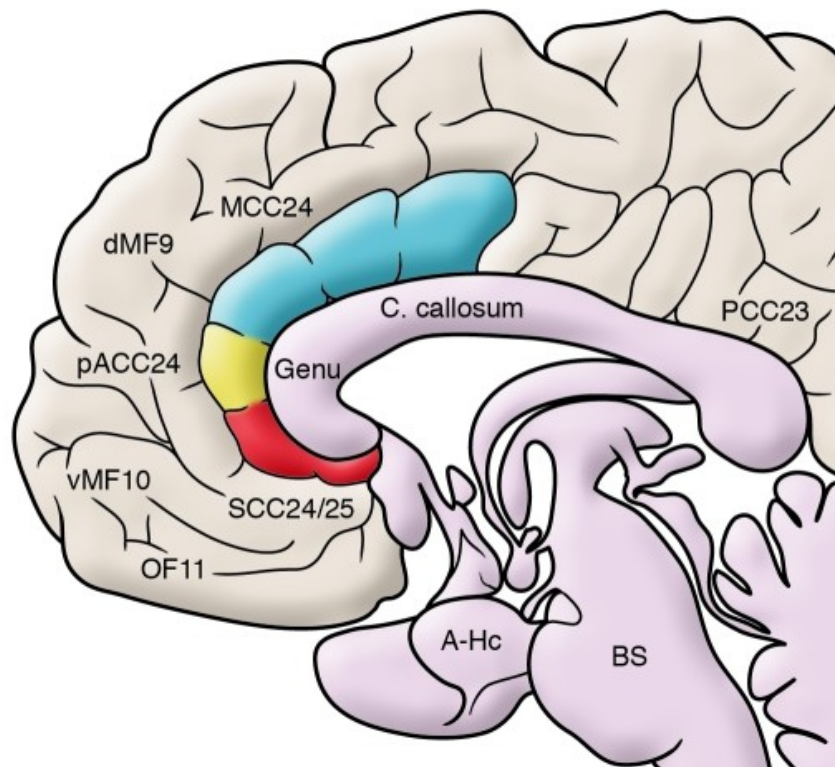
**Abbildung 4:** A. Darstellung des VMPFC (rot) in medialer Ansicht jeder Hemisphäre. B. Darstellung des DLPFC (blau) in lateraler Ansicht jeder Hemisphäre (nach M. Koenigs, 2009).

Die Region des dorsolateralen präfrontalen Kortex wurde schon frühzeitig als eine der Schlüsselregionen in der Pathophysiologie der Depression diskutiert (George et al., 1995). In einigen funktionellen Bildgebungsstudien wurde der Ruhezustand des Gehirns und somit z.B. Blutfluss und der Glucose-Metabolismus bei Patienten mit einer Depression und einer gesunden Vergleichsgruppe untersucht. Hierbei fanden sich regionale Veränderungen i.S. eines pathologisch erniedrigten Glucose-Metabolismus im DLPFC (Baxter et al., 1989; Biver et al., 1994). Zudem konnte eine Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses und des Glucose-Metabolismus in der Region des DLPFC bei Besserung der Depression (im Zuge von Psychotherapie und/oder medikamentöser Behandlung) beobachtet werden (Brody et al., 2001; Mayberg et al., 2005). Umgekehrt hierzu fand sich eine Aktivitätsminderung VMPFC. Zusammenfassend kann hier eine Hypoaktivität des DLPFC bei depressiven Patienten aufgezeigt werden, was auf eine Dysfunktion oder zumindest eine Ineffizienz dieser

Hirnregion bei Depression suggeriert (Koenigs & Grafman, 2009) und Rückschlüsse auf eine Dysbalance der VMPFC-/DLPFC-Aktivität erlaubt. Studien bei Patienten mit Läsionen im Bereich des VMPFC und des DLPFC, die z.B. durch Kriegsverletzungen oder durch neurochirurgische Interventionen einen Hirninfarkt oder Hirnblutung erlitten haben, belegen, dass bilaterale Läsion des dorsalen präfrontalen Kortex (inklusive des DLPFC) zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Depression prädisponieren. Zudem belegen zahlreiche Stimulationsstudien, wobei hier insbesondere die transkranielle Magnetstimulation und die tiefe Hirnstimulation erwähnenswert erscheint, die Bedeutung beider Hirnregionen in der Pathophysiologie der Depression.

In einer Arbeit von Mayberg et al. wurden die unterschiedlichen anatomischen Strukturen, die für die Depression relevant erscheinen, als ein Netzwerk zwischen präfrontalem Kortex und Subcortex zusammengefasst. Im Gegensatz zu bisherigen Erklärungsmodellen, die eher wenige Hirnregionen in dem funktionellen Zusammenspiel bei Depressionen einbezogen, wird hier auf die reziproken Interaktionen zwischen ventralen limbischen Regionen (interozeptiv) mit erhöhter limbischer Aktivität und dorsalen kortikalen Regionen mit verringerter kortikaler Aktivität (exterozeptiv) als Kennzeichen von negativen Gemütszuständen eingegangen (Mayberg, 2009), vgl. Abbildung 5.

Zusammenfassend wird der Region des DLPFC eine „kognitive“ und „exekutive“ Funktion wie z.B. Erhaltung und Manipulation des Arbeitsgedächtnisses, Intentionsformation, zielgerichtetes Handeln, Abstraktion und Aufmerksamkeitskontrolle zugeschrieben (Miller & Cohen, 2001).



**Abbildung 5:** Anatomische Strukturen der Schlüsselregionen der Depression. Mittelschnitt, sagittale Ansicht auf das Gehirn, das anteriore Cingulum ist farblich unterlegt. A-Hc: Amygdala, Hippocampus. Bs: Hirnstamm. dMF9: dorsomedialer frontaler Kortex BA 9. MCC24: mittlerer cingulärer Kortex BA 24 (blau). OF11: orbitofrontaler Kortex BA 11. pACC24: prägenualer anteriorer cingulärer Kortex BA 24 (gelb). PCC23: posteriorer zingulärer Kortex BA 23. SCC24/25: sugallosales Cingulum BA 24 und BA 25 (rot). vMF10: ventromedialer frontaler Kortex BA 10. (aus Mayberg 2009).

Es wird angenommen, dass die durch den DLPFC vermittelte kognitive Kontrolle auch die Emotionen mit einbezogen werden (Ochsner, Bunge, Gross, & Gabrieli 2002). Es konnte in neueren Studien belegt werden, dass es zu einer Rekrutierung der Region des DLPFC kommt wenn negative Emotionen durch Unterdrückung oder Neubewertung verarbeitet werden (Ochsner et al., 2004).

Noradrenalin und Dopamin scheinen für den DLPFC sensitive Transmitter zu sein, wobei entweder zu hohe oder zu niedrige Konzentrationen entscheidend die Funktion des DLPFC beeinflussen. Noradrenalin stimuliert  $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptoren, stärkt die

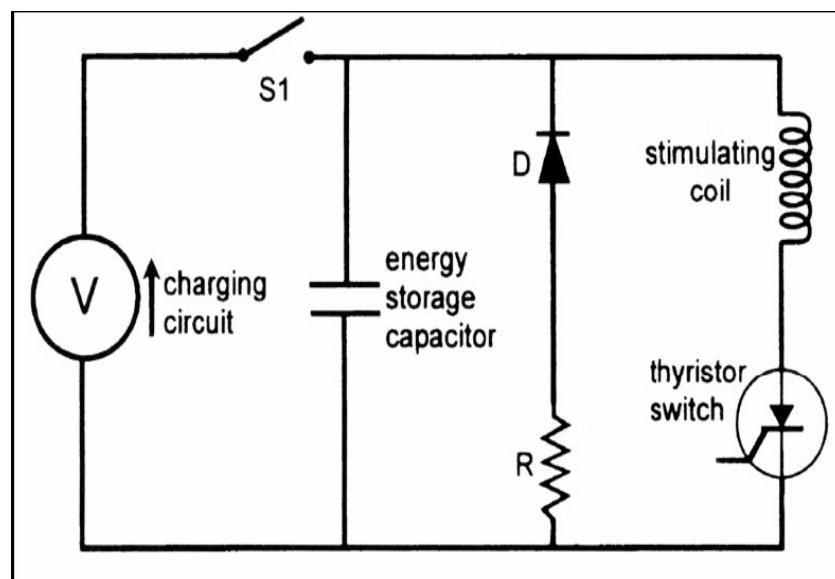
Konnektivität des präfrontalen Kortex und unterhält ein kontinuierliches „Feuern“ der Neurone während der Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses. Umgekehrt wirkt Dopamin an den D1-Rezeptoren des DLPFC durch eine Verbesserung der räumlichen Abstimmung der Interneurone (Arnsten, 2011). Darüber hinaus konnten durch Frodl et al strukturelle Veränderungen u.a. in der grauen Substanz des dorsolateralen präfrontalen Kortex in MRT-Untersuchungen bei depressiv Erkrankten bewiesen werden. Hier wurden erstmals für homozygote Träger des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR) eine Korrelation zwischen verminderten Volumina der in der Depression relevanten Schlüsselstrukturen (u.a. dem DLPFC) und einer erhöhten Vulnerabilität für eine Depression beschrieben (Frodl et al., 2008).

Hasler et al belegten verminderte Glutamat-Metabolite sowohl im frontalen Kortex als auch im Cingulum bei Patienten mit einer akuten Episode einer Major Depression (Hasler et al., 2007). Im Gegenteil zu diesen Ergebnissen konnten erhöhte Glutamat-Metabolite im Bereich des frontalen Kortex zum Beispiel bei Untersuchungen von Patienten mit einer Post-Stroke Depression nachgewiesen werden (Wang et al., 2012). Aufgrund dessen sind die exzitatorische Aminosäure Glutamat und deren Speicherform der Gliazellen, dem Glutamin, sowie der Glutamat-Glutamin-Index (Glx) in den letzten Jahren zunehmend in das Zentrum unterschiedlicher Studien gerückt. So konnte man bei MRT-Untersuchungen bei schwer depressiven Patienten eine Reduktion des Glx u.a. im DLPFC feststellen, was für eine gestörte Gliazell-Funktion in diesem Bereich bei einer Major Depression spricht (Michael et al., 2003). Diese funktionellen Glia-Veränderungen werden aber auch mit biochemischen Veränderungen u.a. durch andere Neurotransmitter in Verbindung gebracht. Eine signifikante Reduktion der Dichte und der Größe von GABAergen Interneuronen, wurde vorwiegend in der Region DLPFC gefunden (Rajkowska, O'Dwyer, Teleki, Stockmeier, & Miguel-Hidalgo, 2007). Zusammenfassend wird hiermit deutlich, dass der präfrontale Kortex und dessen Untereinheit, der dorsolaterale präfrontale Kortex von ausgesprochener Bedeutung in der Entstehung, Verarbeitung und Behandlung einer Depression ist.

### 3 Die transkranielle Magnetstimulation (TMS)

#### 3.1 Historie und Prinzip der TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (kurz TMS) ist heutzutage eine weit verbreitete, etablierte und nicht-invasive Methode zur Behandlung der Depression. Entwickelt wurde die TMS von A.T. Barker und 1985 erstmalig als Methode vorgestellt. Das neurophysiologische Prinzip beruht auf einer elektromagnetischen Induktion. Hierbei wird eine aus Kupferwindungen bestehende Spule tangential an den Kopf des Probanden gehalten und ein Magnetfeld erzeugt. In den darunter gelegenen Hirnregionen wird ein elektrisches Feld und ein Strom mit einer Stärke von mehreren Kiloampère und einer Spannung von bis zu 1000 Volt für etwa 0,1-0,6 Millisekunden generiert. Hierfür werden neben der Spule eine Kapazität zur Speicherung des Stroms und ein so genannter Thyristor (Hochleistungsschalter), welcher bei Auslösung des Stimulus den Strom abgibt, benötigt (Walter, 2005). Abbildung 6 zeigt den schematischen Aufbau eines typischen TMS-Schaltkreises.

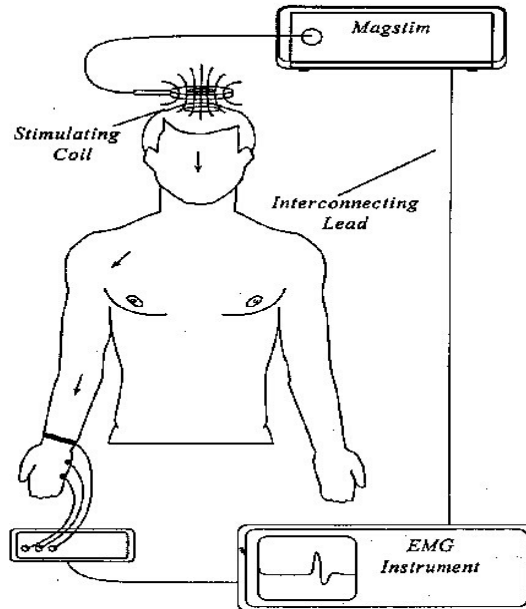


**Abbildung 6:** Schematische Darstellung eines TMS-Schaltkreises (Walsh & Pascual-Leone, 2003).



Abhängig von der Frequenz und Intensität der Stimulation durch die Spule kann eine kortikale Erregung (Exzitabilität) erzeugt werden. Der gepulste Stromfluss hat ein elektromagnetisches Feld mit einer Feldstärke von ca. 2 Tesla zur Folge, welches exponentiell (Kubikwurzel  $\sqrt[3]{}$ ) gemäß dem Radius der Entfernung abnimmt. Die Eindringtiefe bleibt auf ca. 1-3 cm begrenzt. Tiefer gelegene Strukturen wie Basalganglien und Thalamus können mit dieser Methode nicht direkt erregt werden sondern werden lediglich transneuronal beeinflusst. Anhand des Farady'schen Gesetz vermag dieses elektromagnetische Feld wiederum einen Stromfluss in den kortexnahen Neuronen auszulösen bzw. diese zu depolarisieren. Die Fortleitung der Depolarisation vom Ort der Entstehung erfolgt sowohl orthodrom als auch antidrom (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985).

Werden nun spezifische motorische Areale des Kortex mit entsprechender Intensität stimuliert, so ist eine makroskopische sichtbare Muskelkontraktion im kontralateralen somatotopen Gebiet zu beobachten. Anhand eines Oberflächen-Elektromyogramms (EMG) kann ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) nicht nur visualisiert, sondern auch qualifiziert werden. Die folgende Abbildung zeigt den typischen TMS-Versuchsaufbau.



**Abbildung 7:** Schema der TMS-Stimulation und der EMG-Ableitung (aus "Magstim-Guide to Magnetic Stimulation").

### 3.2 Sicherheitsaspekte und Monitoring der repetitiven TMS

Anhand des aktuellen Kenntnisstandes und unter Berücksichtigung bestimmter Sicherheitsvoraussetzungen stellt die Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation eine gut verträgliche Methode ohne wesentliches Risiko für Probanden und Patienten dar. Im Verhältnis zu anderen Depressions-Studien (v.a. zu Medikamenten-Studien) ist die Abbruchrate in rTMS-Studien deutlich geringer (George et al., 2010). Wesentliche Nebenwirkungen der rTMS sind leichte Schmerzen und Parästhesien der Kopfhaut im Stimulationsbereich und Kopfschmerzen, die während oder nach der Stimulation entstehen können und meist selbstlimitierend sind. Diese können z.B. durch Veränderungen der Spulenposition und Minimierung der Stimulationsintensität reduziert werden. Die antidepressiven Effekte der rTMS werden bei 90 bis 120 % der Motorschwelle beobachtet und werden auch weiterhin bei

Verminderung der Stimulationsintensität von einem höheren Ausgangsniveau der Motorschwelle aus produziert (Fitzgerald & Daskalakis, 2012). Bei Patienten, die sowohl eine höhere Motorschwelle aufzeigen, als auch bei ängstlichen Patienten ist es ratsam, mit einer niedrigeren Stimulationsintensität zu beginnen und diese im Verlauf sukzessive zu steigern. Ferner können durch die rTMS auch Hörstörungen ausgelöst werden (Walter, 2005).

Das Hauptrisiko der rTMS stellt die Auslösung eines epileptischen Anfalls dar. Aufgrund dessen wurden 1998 von Wassermann et al. Sicherheitsrichtlinien und Limitationen der rTMS etabliert (Wassermann, 1998). Um das Risiko einen Anfall zu induzieren zu minimieren, ist eine strikte Beschränkung auf ausreichend niedrige Stimulationsintensitäten und das Meiden der bislang nicht ausreichend untersuchten unterschweligen repetitiven Reizung zu nennen. Zudem sind ausreichende Ruheintervalle zwischen den einzelnen Stimulationsblöcken einzuhalten. Eine enge klinische und neurophysiologische Kontrolle des Probanden ist obligat. Die rTMS sollte darüber hinaus nur von geschultem medizinischem Personal, das im Ausnahmefall auch die Nebenwirkungen zu beherrschen weiß (Wassermann, 1998), durchgeführt werden. Wie Fitzgerald et al 2012 in den modifizierten Sicherheitsrichtlinien feststellten, sollte die Stimulationsparameter individuell festgelegt werden und die Stimulationsintensität im Verhältnis zur RMT (Motorschwelle) gewählt werden (Fitzgerald & Daskalakis, 2012). Als Ausschlusskriterien der TMS sind eine bekannte Epilepsie, Z.n. Schädel-Hirn-Trauma, nach stattgehabtem Hirninfarkt, -blutung, -tumor, sowie Z.n. Herzschrittmacher-Implantat und sonstig stark leitfähige Implantate (Cochlea) zu benennen. Die Voraussetzungen zur Durchführung der rTMS und deren Kontraindikationen sind nach Wassermann et al. und modifiziert nach Fitzgerald et al in der untenstehenden Tabelle 2 dargestellt.

<b>Voraussetzung für die Durchführung der rTMS (in Anlehnung an Wassermann et al 1998 und Fitzgerald et al 2012)</b>
- Aufklärung und Einwilligung unter Klassifizierung der Studienziele einschließlich Ethikvotum
- Ausreichende Compliance für Behandlungskontinuität
- Dosierung der rTMS in Abhängigkeit von der individuellen Motorschwelle
- Monitoring mittels EEG und visueller Beobachtung des Patienten
- EMG zur Bestimmung des Applikationsortes
- Neuropsychologisches Monitoring
- Vorhandensein eines geschulten medizinischen Behandlungsteams
- Notfallausrüstung insbesondere für die qualifizierte Behandlung eines Krampfanfalls und dessen mögliche Komplikationen
<b>Kontraindikationen der rTMS (in Anlehnung an Wassermann et al 1998 und Fitzgerald et al 2012)</b>
- Intrazerebrale metallische Implantate (EEG-Elektrodenimplantate, intrazerebrale Stimulationselektroden, sonstige metallische Implantate). Erlaubt sind aber Metalle im Mundbereich (z.B. Zahnfüllung).
- Herzschrittmacher, implantierte Medikamentenpumpen
- Ernsthafte Herzerkrankungen mit Komplikationsrisiko im Falle eines generalisierten Krampfanfalls
- Kinder und Jugendliche ohne überzeugende Indikation
- Schwangerschaft bzw. nicht auszuschließende Frühschwangerschaft
- Aktuelle Medikation mit potentieller Erniedrigung der Krampfschwelle, sofern keine besondere Indikation für rTMS vorliegt
- Vorgeschichte eines höhergradigen Schädelhirntraumas, einer Schädeloperation oder schwere neurologische Vorerkrankungen, sowie bekannte Epilepsie oder positive Familienanamnese für Epilepsie

**Tabelle 2:** Voraussetzungen und Kontraindikationen der rTMS (nach Wassermann et al 1998 und Fitzgerald et al 2012).

#### 4 Andere Neuromodulationstechniken (Stimulationsverfahren)

Ca. 30% aller Patienten leiden an einer therapieresistenten Depression und zeigen keine Response auf eine pharmakologische Standard-Therapie. In diesen Fällen kann ein Stimulationsverfahren überlegt werden. Neben der gut etablierten transkraniellen Magnetstimulation wurden in den letzten Jahren unterschiedliche antidepressiv wirksame Neuromodulationstechniken fortentwickelt.

Für die tiefe TMS, auch deep-TMS genannt, werden veränderte Spulensorten verwendet, wodurch eine kortexvermittelte Erregung bis zu einer Eindringtiefe von bis zu 6 cm induziert werden kann. Hierdurch werden nicht nur kortikale sondern auch tiefer gelegene neuronale Strukturen erreicht (Bersani et al., 2013).

Eines der wirksamsten und am besten untersuchten antidepressiven Stimulationsverfahren ist die Elektrokrampftherapie (EKT). Die durch die Neuropsychiater Cerletti und Bini 1938 etablierte Methode erlangte in den letzten Jahrzehnten zunehmende Bedeutung in der Behandlung therapieresistenter Depressionen (Bajbouj, 2003; Merkl, Heuser & Bajbouj, 2009). Unter Vollnarkose und nach Gabe von Muskelrelaxantien wird über an den Schläfenlappen aufgesetzte Elektroden ein elektrischer Strom auf den Kortex übertragen, der einen generalisierten epileptischen Anfall auslöst. Auch hier ist der antidepressive Wirkmechanismus derzeit noch nicht exakt geklärt. Der früheren antikonvulsiven Hypothese (Sackeim, 1999) zufolge, führe der durch die EKT ausgelöste epileptische Anfall zu einer Induktion zentral-inhibitorischer Prozesse. Ein häufig beobachtetes Phänomen ist eine Erhöhung der Krampfschwelle und Verkürzung der Krampfdauer im Verlauf einer EKT-Serie, was die Annahme einer erhöhten Aktivität inhibitorischer Mechanismen und deren Neuronen nahe legt. Nach der neueren Annahme geht man davon aus, dass die EKT die funktionelle Konnektionsverbindungen insbesondere von dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zu tiefer gelegenen neuronalen Strukturen (limbische Strukturen) reduziert (Perrin et al., 2012). Abgesehen davon konnte eine signifikante Erhöhung von verschiedenen Neurotransmittern (u.a. NMDA, das anscheinend als Reservoir für Glutamat fungiert) im anterioren Cingulum und im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Respondern der EKT nachgewiesen werden (Merkl et al., 2011). Positive Prädiktoren für eine erhöhte Ansprechrate auf die EKT bei einer therapie refraktären Depression sind ein höheres Lebensalter, psychomotorische Retardierung, psychotische Symptome, kurze Episodendauer, sowie fehlende psychiatrische Komorbidität (Black, Bell, Hulbert & Nasrallah, 1988; Heijnen, Birkenhager, Wierdsma & van den Broek, 2010; Parker, Roy, Hadzi-Pavlovic & Pedic, 1992; Sobin, Prudic, Devanand, Nobler & Sackeim, 1996). Die EKT zieht einige potenzielle, wenn auch nur kurzfristig auftretende Nebenwirkungen wie kardiale

Arhythmien, Kreislaufdysbalancen, ein Anstieg des intrazerebralen Drucks sowie generalisierte Muskel- und Kopfschmerzen nach sich. In seltenen Fällen tritt ein postiktuales Delir auf. Ein weiterer unerwünschter Effekt der EKT sind möglicherweise länger anhaltende kognitive Defizite (Moreines, McClintock, & Holtzheimer, 2011). Da jedoch eine länger andauernde und unbehandelte depressive Episode zu erheblichen kognitiven Defiziten durch Verringerung der Zellvolumina im Bereich des Hippocampus im Langzeitverlauf führen kann (Sheline, Gado, & Kraemer, 2003), ist dieses Risiko mit den möglichen Nebenwirkungsrisiko der EKT aufzuwiegen.

In der letzten Dekade wurde außerdem die Magnet-Konvulsionstherapie („Magnetic Seizure Therapy“, folgend auch MST genannt), gut untersucht und als ein weiteres antidepressives Therapieverfahren eingesetzt. Hierzu werden die gleichen Stimulationsgeräte wie für die rTMS benutzt, um mit einer hochfrequenten Serie von rTMS-Impulsen, einen generalisierten epileptischen Anfall zu induzieren. Auch hier wird eine Vollnarkose und die Applikation von Muskelrelaxantien benötigt (Moreines et al., 2011). Im Gegensatz zur EKT zeigt dieses Stimulationsverfahren jedoch deutlich geringere Nebenwirkungen, insbesondere kognitive Beeinträchtigungen wie Gedächtnisstörungen scheinen durch dieses Verfahren vermindert aufzutreten (Hoy & Fitzgerald, 2011). In einer kleinen Studie mit sieben therapieresistenten depressiven Patienten von Kayser et al konnte darüber hinaus eine raschere Erholung und Reorientierung nach MST im Vergleich zur EKT dargestellt werden (Kayser, Bewernick, Hurlemann, Soehle & Schlaepfer, 2013). Im Verhältnis stellten sich die iktalen neurophysiologischen Charakteristika des ausgelösten Krampfanfalles gleich dar. Die fokale Krampfeinleitung durch die MST scheint für das eher verträgliche Nebenwirkungsprofil des Verfahrens verantwortlich zu sein. Aktuell sind jedoch noch Studien mit einem größerem Patienten-Pool ausstehend.

Weitere Stimulationsverfahren, die durch überwiegend inhibitorische Effekte eine antidepressive Wirkung vermitteln sollen, sind die Vagusnervstimulation und die tiefe Hirnstimulation. Die Vagusnervstimulation, auch VNS genannt, wurde Ende der 1990er Jahre in der Depressionsforschung eingeführt. Hierbei wird eine bipolare Elektrode um den zervikalen N. Vagus, meist dem linken, „gewickelt“, die niedrigfrequente elektrische

Impulse abgibt. Auch bei diesem Verfahren ist bisher der exakte antidepressive Wirkmechanismus derzeit noch nicht geklärt. Der N. Vagus beinhaltet nicht nur vegetative Fasern zu den inneren Organen, sondern auch Afferenzen zu Gebieten des limbischen Systems und somit zu stimmungsrelevanten Arealen. Afferenzen projizieren über den Hirnstamm über Nucleus tractus solitarius zu den Amygdala, den dorsalen Raphe-Kern und den Hippokampus. In SPECT-Studien zeigten sich bei depressiven Patienten nach einer 10-wöchigen VNS-Behandlung ein erhöhter Blutfluss im Bereich des linken dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Kortex (Brodmann Area 46 und 47), sowie ein reduzierter Blutfluss im Bereich des rechten posterioren Cingulum, dem Gyrus lingualis und im Bereich der linken Lingula (Kosel, Brockmann, Frick, Zobel, & Schlaepfer, 2011), was auf eine neuronale Modulation dieser Regionen schließen lässt. Als absolute Kontraindikation der VNS stehen derzeit schwerwiegende und klinisch symptomatische Herzrhythmusstörungen im Vordergrund. Das Nebenwirkungsprofil der VNS beinhaltet eher perioperative Komplikationen und stimulationsassoziierte Effekte wie Heiserkeit (60%), sowie Schluckbeschwerden, Husten und Halsschmerzen. Aktuell existieren jedoch leider wenige Placebo-kontrollierte Studien zur VNS. Nach der bisherigen Datenlage sprechen jedoch signifikante positive Langzeiteffekte für dieses Verfahren.

Die bereits erwähnte tiefe Hirnstimulation (DBS = „deep brain stimulation“) erreicht tiefer gelegene Hirnstrukturen und verändert v.a. die Aktivität des ventromedialen präfrontalen Kortex. Dieses Verfahren initiiert an komplexen Konnektionen des menschlichen Belohnungssystems, wozu u.a. das ventrale tegmentale Areal (VTA), das mediale Vorderhirnbündel (MFB), der Nucleus accumbens (Nacc) und der präfrontale Kortex (PFC) gehören. In einer ersten Studie wurden sechs Patienten mit schwerer therapierefraktärer Depression mit dieser Methode untersucht. Es wurden Stimulationselektroden im Bereich des subgenualen Cingulum (mittlerweile auch als Area Cg25 bekannt), das Konnektionsfasern zum VMPFC besitzt, stereotaktisch neurochirurgisch implantiert. Bei zwei Drittel dieser Patienten konnte eine Remission der Depression unmittelbar nach Beginn der DBS (Mayberg et al., 2005) festgestellt werden. In einer neueren Studie von Schlaepfer et al. konnte mittels der bilateralen Stimulation des VTA bei therapieresistenten depressiven Patienten schon innerhalb von

Tagen eine Verbesserung der depressiven Symptome nach Implantation der Stimulationselektroden beobachtet werden (Schlaepfer, Bewernick, Kayser, Madler, & Coenen, 2013). Im Vergleich zu vorherigen Arbeiten waren hier geringere Stimulationsintensitäten von Nöten. Die Nebenwirkungen der DBS liegen v.a. im peri- und postoperativen Risiko, insbesondere dem Risiko einer iatrogenen Blutung im Bereich der Stimulationselektroden. Die Gesamtzahl der Patienten, die bisher mit einer DBS behandelt wurden, ist wahrscheinlich aufgrund der Invasivität des Verfahrens im Vergleich zu anderen Neuromodulationsverfahren gering und es bedarf weiterer Studien mit einer größeren Patientenzahl, um die positiven Effekte in der Behandlung von Depressionen ausreichend beurteilen zu können.

## **5 Kortikale Exzitabilität**

Die transkranielle Magnetstimulation ermöglicht anhand von erregenden und hemmenden Reizeffekten die Untersuchung der Exzitabilität des motorischen Kortex sowie der Reizfortleitung über direkte und indirekte Neurone über kortikospinale und kallosale Verbindungen. Die im weiteren verwendeten Darstellungen zu den Reizeffekten beziehen sich auf das Handrepräsentationsgebiet v.a. des Musculus abductor pollicis brevis. Aufgrund der Größe des motorischen Areals ist die Erregung durch TMS gut durchführbar (Rothwell, Thompson, Day, Boyd, & Marsden, 1991). Durch die TMS werden kortikospinale Neurone aktiviert, die mit einer Geschwindigkeit von 50-70m/s die am schnellsten leitenden Neurone des Körpers sind. Diese Neurone stehen in monosynaptischen Kontakt mit spinalen Motoneuronen, die eine exzitatorische Muskelantwort vermitteln. Die kortikalen Repräsentationsgebiete der Handmuskulatur sind über kallosale Fasern miteinander verbunden (Gould, Cusick, Pons & Kaas, 1986; Rouiller et al., 1994), diese projizieren auf inhibitorische Interneurone des kontralateralen motorischen Kortex, die wiederum kortikospinale Neurone hemmen (transcallosale Inhibition). Die Reizschwelle für die interhemisphärische Inhibition liegt jedoch über der Schwelle zur Auslösung exzitatorischer Muskelantworten (Ginsberg et al., 1997). Die über den Balken vermittelte Hemmung basiert möglicherweise auf einer „Deaktivierung“ des ipsilateralen



sensomotorischen Kortex (z.B. bei Fingerbewegung), was in Studien mit fMRT gezeigt werden konnte (Allison, Meador, Loring, Figueroa & Wright, 2000; Nirkko et al., 2001) und dient u.a. den schnellen koordinierten bimanuellen Bewegungen (Geffen, Jones & Geffen, 1994).

Zur Untersuchung der kortikalen Exzitabilität durch die TMS werden folgende Parameter genutzt:

- motorische Reizschwelle zur Auslösung kortikospinal vermittelter exzitatorischer Muskelantworten (motor threshold - MT) und Antwortamplitude bei der TMS mit Einzelreizen
- Postexzitatorische Inhibition tonischer EMG-Aktivität in kontralateralen Muskeln ("silent period") nach transkranieller Einfachreizapplikation
- Intrakortikale Inhibition und Faszilitation bei transkranieller Doppelreizapplikation

Die motorische Reizschwelle (MT) ist als die Reizstärke definiert, bei der mindestens die Hälfte der applizierten Reize durch TMS eine Muskelantwort von mindestens 0,05 mV hervorrufen (Rossini et al., 1994). Bis auf geringe interhemisphärische Differenzen (Mills & Nithi, 1997; Triggs, Calvanio, Macdonell, Cros & Chiappa, 1994) zeigen sich bei Untersuchungen von gesunden Subpopulationen sehr geringe intraindividuelle Schwankungen der MT. Darüber hinaus konnten verschiedene pharmakologische Studien einen medikamentösen Effekt auf die MT zeigen (Ziemann, Lonckecker & Paulus, 1995). Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin wirken über spannungsabhängige Natrium- oder Calcium-Kanäle membranstabilisierend und erhöhen die motorische Reizschwelle (Chen, Samii, Canos, Wassermann & Hallett, 1997; Manganotti, Bongiovanni, Zanette, Turazzini & Fiaschi, 1999; Ziemann, Lonckecker, Steinhoff & Paulus, 1996b).

Die postexzitatorische Inhibition oder auch kortikale „silent period“ (CSP) genannt, ist eine mindestens 100 ms andauernde Hemmung der tonischen Willküraktivität, die

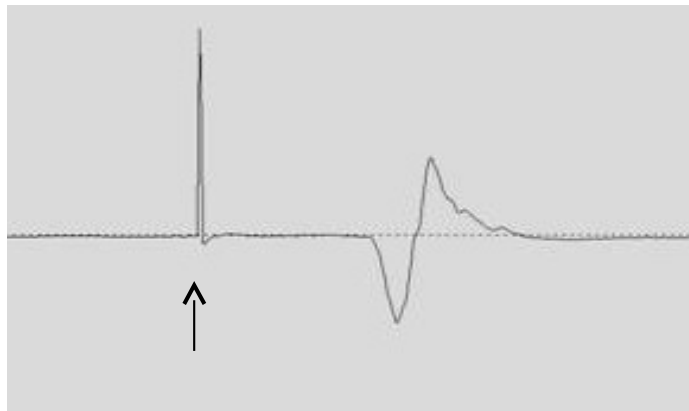
unmittelbar im Anschluss an eine durch TMS ausgelöste exzitatorische motorische Antwort auftritt (Amassian, Quirk, & Stewart, 1990; von Giesen, Roick, & Benecke, 1994). Die Dauer ist durch die Reizstärke limitiert und nur gering vom Grad der willkürlichen Vorinnervation abhängig (Cantello, Gianelli, Civardi & Mutani, 1992; Classen & Benecke, 1995; Inghilleri, Berardelli, Cruccu & Manfredi, 1993).

Die silent period, die im primären motorischen Kortex generiert wird, ist als Folge der Aktivierung hemmender kortikaler Mechanismen zu diskutieren, die von thalamokortikalen und kortikokortikalen Afferenzen moduliert werden. Wesentlich in der Entstehung der CSP scheinen GABAerge kortikale Interneurone zu sein, die einen hemmenden Effekt auf kortikospinale Neurone insbesondere durch Aktivierung postsynaptischer GABA-B Rezeptoren vermitteln (George et al., 1995; Hallett, 1995; Werhahn, Kunesch, Noachtar, Benecke & Classen, 1999). Darüber hinaus modulierend scheint sowohl das dopaminerge System als auch die modifizierenden Kreisläufe innerhalb der Basalganglien auf die CSP zu wirken (Priori, Berardelli, Inghilleri, Accornero & Manfredi, 1994). Eine deutliche Verlängerung der der CSP ergibt sich z.B. nach intrathekaler Applikation von Baclofen, der als GABA-B Rezeptoragonist fungiert (Siebner, Dressnandt, Auer & Conrad, 1998). Pharmakologische Studien ergaben, dass jedoch nicht alle GABA-erg vermittelten Substanzen zu einer Zunahme der silent period führen (Chen et al., 1998). Aber auch kallosale Afferenzen schienen die CSP zu modifizieren. Es konnte festgestellt werden, dass ein durch TMS applizierter Reiz durch einen 10 bis 20 ms später erfolgten Testreiz über den kontralateralen Motorkortex zu einer signifikanten Verkürzung der silent period zur Folge hat (Schnitzler, Kessler & Benecke, 1996).

Um die intrakortikale Inhibition (ICI) und Faszilitation (ICF) zu untersuchen wird die Dopplereiztechnik angewendet. Hierbei wird ein monophasischer erster Stimulus (konditionierender Reiz) mit einem zweitem biphasischen Puls kombiniert, der im Abstand von 1 bis 20 ms Interstimulusintervall) über dem Motorkortex appliziert wird (Cadet, Kujirai, Carlson & Epstein, 1993; Kujirai, Caramia, et al., 1993; Kujirai, Sato, Rothwell & Cohen, 1993). Abhängig von der Dauer der Interstimulusintervalle (ISI) wird eine Inhibition des Testreizes bei kurzen ISI (< 5 ms) und eine Faszilitation bei längeren

ISI (7-20 ms) hervorgerufen (Cadet et al., 1993; Kujirai, Caramia, et al., 1993; Kujirai, Sato, et al., 1993; Nakamura, Kitagawa, Kawaguchi & Tsuji, 1997; Sato et al., 1997; Ziemann, Lonnecker, Steinhoff & Paulus, 1996a; Ziemann, Lonnecker, et al., 1996b; Ziemann, Rothwell & Ridding, 1996). Wenn die Stimulusintensität des konditionierenden Reizes unterhalb der motorischen Schwelle liegt kommt es nicht zu einer Aktivierung kortikospinaler oder spinaler Neurone (Cadet et al., 1993; Di Lazzaro et al., 1998; Kujirai, Caramia, et al., 1993; Kujirai, Sato, et al., 1993).

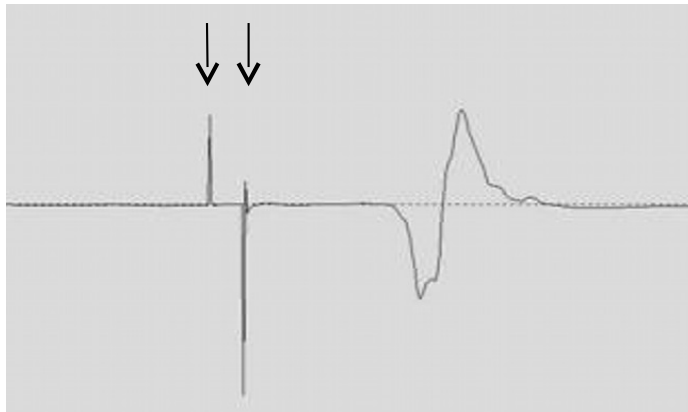
Die unten stehenden Abbildungen zeigen schematisch die typische EMG-Ableitungen bei Einzel- und Doppelpulsableitungen, die abhängig vom Interstimulus-Intervall inhibiert oder faszilitiert werden.



**Abbildung 8:** Einzelpuls (Pfeil: Testreiz).



**Abbildung 9:** Inhibition bei Doppelpuls mit ISI = 1.5 – 5 ms (1. Pfeil: konditionierender Reiz, 2. Pfeil: überschwelliger Reiz).



**Abbildung 10:** Faszilitation bei Doppelpuls mit ISI = 6 – 20 ms (1. Pfeil: konditionierender Reiz, 2. Pfeil: überschwelliger Reiz).

Limitiert wird die Verwertbarkeit der Messungen dadurch, dass minimale Kontraktionen des Zielmuskels zu signifikanten Veränderungen der Messwerte führen können (Ridding, Taylor, & Rothwell, 1995).

Im Rahmen von neuropharmakologischen Studien konnte der Effekt von GABA-A Rezeptoragonisten im Sinne einer Zunahme der Inhibition und Suppression der intrakortikalen Faszilitation festgestellt werden (Di Lazzaro et al., 2000; Ziemann, Lonnecker, et al., 1996a, 1996b; Ziemann, Rothwell, et al., 1996). Einen ähnlichen Effekt haben anscheinend Glutamat-Antagonisten auf die ICI zu haben (Liepert, Schwenkreis, Tegenthoff & Malin, 1997). Hingegen scheinen Dopamin-Antagonisten zu einer Verringerung der Inhibition und Zunahme der Faszilitation zu haben (Ziemann, Lonnecker, et al., 1996a, 1996b; Ziemann, Rothwell, et al., 1996). Zusammenfassend zeigt die aktuelle Datenlage, dass sowohl die intrakortikalen Inhibition als auch die Faszilitation Ausdruck einer Aktivierung unabhängiger hemmender und erregender kortikaler Mechanismen sind (Chen et al., 1998; Jacobi, Klose & Wittchen, 2004; Merikangas et al., 1998; Offenbaecher, Glatzeder & Ackenheil, 1998) und v.a. die exzitatorischen Regelkreise unter einer starken inhibitorischen Kontrolle stehen.

## II HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG DIESER STUDIE

Die transkranielle Magnetstimulation wurde in den vergangenen Jahrzehnten zur umfangreichen Beurteilung der menschlichen motorischen kortikalen Exzitabilität genutzt. Zahlreiche Studien demonstrieren einen therapeutischen Effekt der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit einer Major Depression. Zudem werden zentral inhibierende Mechanismen durch die rTMS moduliert (Sanacora et al., 2012).

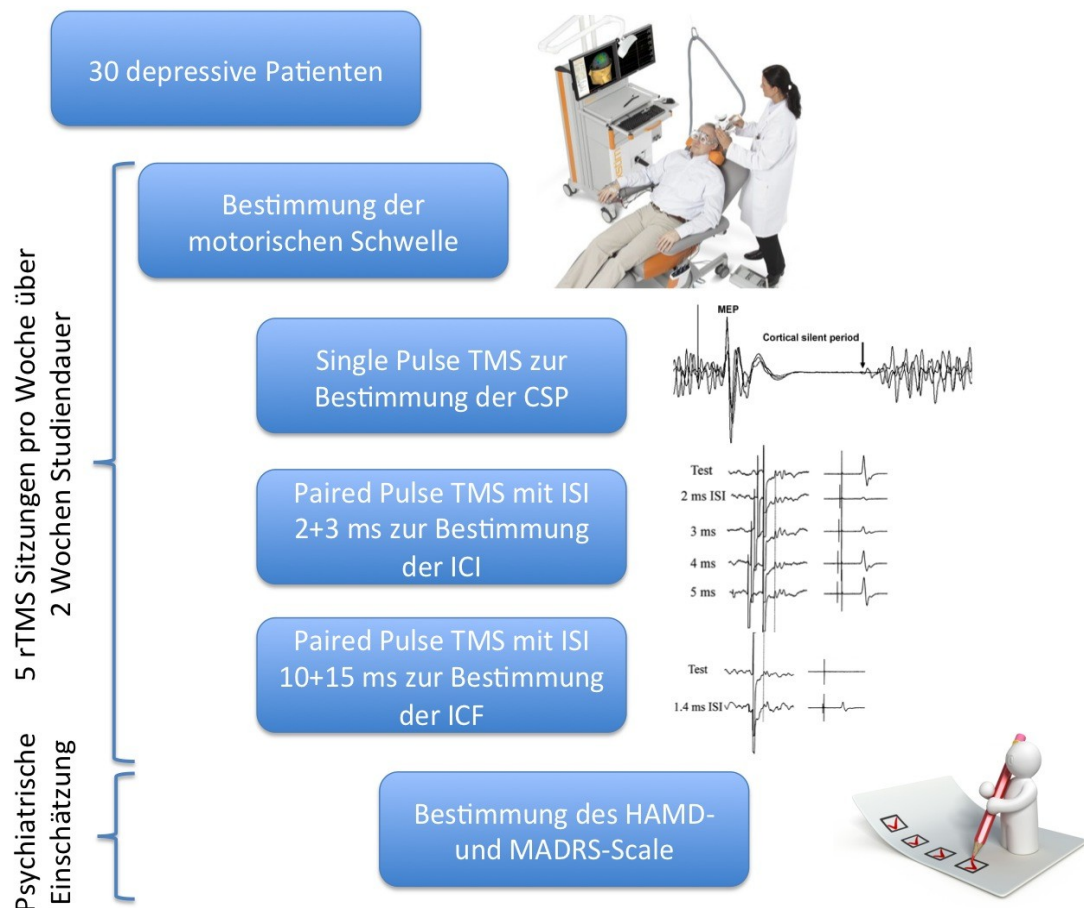
In der vorliegenden Studie wurden die Veränderungen der neurophysiologischen Parameter der kortikalen Exzitabilität durch die TMS-Behandlung über beiden dorsolateralen präfrontalen Kortizes untersucht und der klinische Effekt mit Hilfe von Depressions-Fremdbeurteilungsskalen evaluiert.

Folgende Fragen sollen durch die vorliegende Studie geklärt werden:

1. Welche klinischen Veränderungen ergeben sich durch die repetitive transkranielle Magnetstimulation des DLPFC?
2. Wie verändern sich die neurophysiologischen Parameter im Rahmen einer rTMS-Behandlung im Studienverlauf und gibt es Verbindungen zwischen den Veränderungen der neurophysiologischen Parameter untereinander?
3. Werden bei der rTMS des DLPFC zentral inhibitorische Mechanismen aktiviert?
4. Lässt eine Veränderung der Sub-Items der Depressionskalen Rückschlüsse auf die Effektivität und den gezielteren Einsatz der rTMS zu?

### III MATERIAL UND METHODEN

#### 1 Studiendesign (Versuchsaufbau, Versuchsablauf)



**Abbildung 11:** Studienaufbau.

Die vorliegende Studie wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki von 1975 von 2002 bis 2003 durchgeführt.

## **2 Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen in die Studie wurden rechtshändige Patienten, die die Diagnosekriterien einer Major Depression nach DSM IV, die durch einen erfahrenen Psychiater gestellt wurde, erfüllten. Zudem wurden eine ausreichende Einwilligungsfähigkeit und Behandlungswilligkeit, ein Alter von mindestens 18 Jahren sowie ein ausreichendes Verständnis der deutschen Sprache vorausgesetzt. Alle Patienten wurden eingehend über den Studienablauf und deren Risiken aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme ab.

Ein weiteres Einschlusskriterium war ein minimaler Punktwert von 14 im Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), wobei 12 Patienten anhand dieser Depressionsskala an einer moderaten Depression (HAMD 14-17 Punkte) und 18 Patienten an einer schweren Depression (HAMD > 18) litten. Alle Teilnehmer hatten bisher keine transkranielle Magnetstimulation erhalten.

Die Ausschlusskriterien wurden anhand der zuvor benannten nach Fitzgerald et al. modifizierten Sicherheitsrichtlinien für die repetitive transkranielle Magnetstimulation bemessen (Fitzgerald & Daskalakis, 2012; Wassermann, 1998). Weiterhin wurden Patienten mit einer koinzidenten psychiatrischen Erkrankung nach DSM IV Kriterien und akuter Suizidalität ausgeschlossen.

## **3 Verlauf der Studie**

An der Studie nahmen 30 Patienten teil, darunter waren 18 männliche und 12 weibliche Personen. Der älteste Patient war 69, der jüngste 27 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug  $46.0 \pm 11.6$ . Die mittlere Dauer der aktuellen depressiven Episode betrug  $13.6 \pm 17.9$  Monate, wobei die Patienten im Durchschnitt bereits  $4.7 \pm 4.4$  depressive Episoden in der Vergangenheit durchgemacht haben. 25 Patienten hatten wiederholte depressive Episoden, nur fünf der Patienten hatten eine einzelne depressive Episode zuvor. Von den medizierten Patienten erhielten 12 selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin ( $n = 4$ ), Paroxetin ( $n = 3$ ), Sertralin ( $n = 2$ ), Fluvoxamin ( $n = 2$ ) und

Citalopram (n = 1). Die Medikation waren mindestens 4 Wochen vor Einschluss in die Studie nicht mehr verändert worden und blieben in Dosis und Einnahmefrequenz über die gesamte Studiendauer konstant. 18 Patienten erhielten während der Studie keine psychopharmakologischen Medikamente (vgl. Tabelle 3).

Im Aufnahmegespräch wurden die klinischen demographischen Daten, wie z.B. die Anzahl und Dauer der depressiven Episoden und eine Medikamentenanamnese aufgenommen. Nach initialer neurologischer und internistischer Untersuchung jedes Patienten, wurde neben einem Routineblutlabor auch ein Elektroenzephalogramm (EEG) durchgeführt. Die depressiven Symptome der Patienten wurden mit Hilfe klinischer Fremdbeurteilungsskalen erhoben. Hierbei wurde der 28-Punkte Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) sowie der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) verwendet (Hamilton, 1960; Montgomery & Asberg, 1979). Darüber hinaus wurden die neurophysiologischen Parameter wie die CSP, die ICI und die ICF zu den u.g. Zeitpunkten ermittelt.

Die Zeitpunkte für die Durchführung der Tests wurden wie folgt gewählt:

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

### **3.1 Hamilton Depression Rating (HAMD)**

Die Hamilton Depressionsskala, auch kurz HAMD genannt, ist eine Fremdbeurteilungsskala, die durch einen dem Test erfahrenen Arzt exploriert wird (Hamilton, 1960). Dieser Test dient zur Erfassung und Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression und kann entweder 17, 21, 24 oder 28 Items enthalten.



### **3.2 Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Die Montgomery Asberg Depressionsskala (MADRS) ist ebenfalls eine Fremdbeurteilungsskala (Montgomery & Asberg, 1979) und dient wie der HAMD der Einschätzung und Beurteilung des Schweregrades einer Depression. Der Test enthält zehn Items in einer einheitlichen Skalierung von 0-6. Die Durchführung des Testes dauert ca. 10-15 Minuten. Der MADRS eignet sich gut als Verlaufsuntersuchung.

## **4 Transkranielle Magnetstimulation**

Die transkranielle Magnetstimulation wurde mit dem Gerät MagPro Magnetstimulator der Firma Dantec Medtronic (Skovlunde, Dänemark) mit einer 70 mm Schmetterlingsspule („figure-of-8-coil“) mit der Modellbezeichnung MC-B70 durchgeführt. Die erhobenen EMG-Amplituden wurden verstärkt, gefiltert (20 Hz bis 2 kHz), mit einer Abtastfrequenz von 5 kHz digitalisiert und computerisiert erfasst. Die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale erfolgte über Silberchlorid-Oberflächenelektroden. Als Kennmuskel zur Ableitung wurde der Musculus interosseus dorsalis I gewählt.

Die Studienteilnehmer wurden zunächst gebeten, auf einem Stuhl in bequemer Haltung Platz zu nehmen. Nach Entfettung der Haut wurde die aktive Elektrode auf den Muskelbauch des M. interosseus dorsalis I fixiert, die Referenzelektrode wurde im Bereich der oberen Handgelenkslinie angebracht. Die Erdungselektrode wurde im Bereich der Ellenbeuge befestigt. Die Probanden wurden angewiesen, den verkabelten Arm in Pronationsstellung zu bringen und die Hand entspannt und möglichst ohne willkürliche Muskeleigenaktivität auf dem Schoß abzulegen. Die Schmetterlingsspule wurde tangential zur Kopfoberfläche gehalten und der Handgriff nach okzipital und im 45-Grad-Winkel von der Mittellinie gerichtet (Ziemann, Tergau, Bruns, Baudewig & Paulus, 1997). Hiernach wurde das korrespondierende Areal des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) aufgesucht. Aus vielseitigen Studien ist dieses Zielareal als 5 cm anterior der Position zur Stimulation des M. interosseus dorsalis I in der

Parasagitalebene definiert (Berman et al., 2000; George et al., 1997; George et al., 1995; Grunhaus et al., 2000; Padberg et al., 2002). Dann wurde die individuelle motorische Schwelle als die Stimulusintensität bestimmt, die eine motorische Antwort von mindestens 0.05 mV in mindestens fünf von 10 Versuchen bewirkte.

#### **4.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)**

Die Patienten erhielten an 10 verschiedenen Tagen in zwei Wochen eine hochfrequente rTMS über beiden DLPFC. Es wurde eine Stimulationsintensität von 100% korrespondierend zur motorischen Schwelle gewählt. Die Patienten erhielten 2000 Stimuli/Tag mit 20 Hz und 50 Durchläufen von 2 Sekunden Dauer. Zu Beginn und nach einem rTMS-Durchlauf wurde zunächst ein Muskeleigenpotential (MEP) zur Kontrolle der adäquaten Spulenpositionierung ausgelöst und erneut die motorische Schwelle bestimmt.

#### **4.2 Einzelpuls- TMS und kortikale silent period (CSP)**

Der im Folgenden dargestellte Ablauf der Messungen der neurophysiologischen Parameter wurde an allen Untersuchungstagen exakt beibehalten. Unter maximaler tonischer Vorinnervation des M. Interosseus dorsalis I wurde eine Einzelreiz-Stimulation bihemisphäriell über dem handassoziierten Kortex durchgeführt. Dieser wurde individuell als die Region ermittelt, deren Stimulation ein maximales motorisches Antwortpotential der Handbewegung zur Folge hat. Im Mittel lag das Gebiet 6 cm lateral des Vertex und 1 cm anterior der interauriculären Linie. Die Stimulationsintensität lag bei > 40% über der motorischen Schwelle.

Die ausreichend hohe Vorinnervation des Zielmuskels ist wie aus Studien bekannt, zur Stabilisierung der Mittelwerte der kortikalen silent period (CSP) notwendig (Mathis, de Quervain, & Hess, 1998). Die CSP wurde als die Dauer vom Anfang der kortikospinal vermittelten EMG-Antwort bis zu dem Punkt, an dem die mittlere EMG-Aktivität die Amplitude des Ausgangswertes vor TMS erreicht hat, definiert. Es wurden 20

Einzelpulse ausgelöst. Die insgesamt Dauer jedes Durchlaufs wurde peak to peak vermessen und gemittelt.

### **4.3 Doppelpuls-TMS und intrakortikale Inhibition (ICI)**

Mit Hilfe der bereits erläuterten Doppelreiz-Technik, wurde die intrakortikale Inhibition (ICI) und Faszilitation (ICF) untersucht (Cadet et al., 1993; Kujirai, Caramia, et al., 1993; Kujirai, Sato, et al., 1993). Bei einem kurzem zeitlichem Abstand (ISI-Werte von 1-5 ms) ist die Amplitude der motorischen Antwort auf den Testpuls geringer als auf einen Einzelstimulus der gleichen Intensität. Die Amplitude ist vom Konditionierungspuls inhibiert und dient als Hinweis für inhibitorische Effekte. Bei einem längeren Interstimulusintervall (ISI von 7-20 ms) ist die EMG-Amplitude des Testpulses höher als die des Einzelstimulus, sie ist faszilitiert und impliziert die faszilitierenden Effekte (Maeda & Pascual-Leone, 2003). Die Intensität des konditionierenden Reizes lag bei 80% der motorischen Schwelle. Die Intensität des Teststimulus wurde so gewählt, dass die Amplitude ca. 1 mV (wieder peak to peak berechnet) in der motorischen Antwort erbrachte. Es folgten 10 Durchläufe mit Teststimuli. Es wurden 10 Doppelreizimpulse mit unterschiedlichen Interstimulus-Intervallen appliziert, die in Abständen von 10 Sekunden in willkürlicher Folge aufgezeichnet wurden. Die peak to peak-Amplituden des konditionierenden Reizes wurden gemittelt und als Prozentsatz des mittleren Testreiz-Amplitude wiedergegeben.

## **5 Statistische Methoden**

Zur Erstellung der statistischen Parameter wurde das Programm SPSS für Windows, Version 16 (IMB SPSS Statistics) angewandt. Rechts-Links-Unterschiede wurden für alle Parameter durch einen gepaarten t-Test untersucht und ergaben keine statistische Signifikanz. Im weiteren wurde das arithmetische Mittel beider Hemisphären genutzt. Es wurden 2 Gruppen definiert, die der Responder und die der Non-Respondern. Die Responder-Gruppe wurde anhand einer mindestens 50%-igen Reduktion der HAMD-Werte nach 2 wöchiger rTMS-Behandlung definiert. Dementsprechend wurden 10 der

30 Patienten, also 33,3% als Responder eingeteilt. Beide Subgruppen wurden mittels eines ungepaarten Student's t-Test miteinander verglichen.

Alle Veränderungen der RMT, der CSP, der ICI und der ICF, sowie der klinischen Beurteilungsskalen (HAMD und MADRS) wurden jeweils einzeln zum Ausgangswert vor Beginn der Studie (T1), nach einer Woche und nach der zweiwöchigen r-TMS-Behandlung (T2) mittels eines gepaarten t-Tests analysiert. Um die Veränderungen der o.g. Parameter über den gesamten Beobachtungszeitraum darzustellen, wurde eine one-way-Anova modelliert. Zur Darstellung der Veränderungen der Parameter in der Subgruppe der Responder wurde eine two-way-Anova erstellt. Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests  $p \leq 0.05$  gewählt.

Die Rangkorrelation nach Spearman stellt den Zusammenhang einer monotonen Funktion zwischen zwei Variablen dar. In der vorliegenden Studie wurde diese benutzt, um eine mögliche Verbindungen zwischen der prozentualen Veränderung in den klinischen Bewertungsskalen und der prozentualen Veränderung der neurophysiologischen Parameter zu berechnen und diese Effekte untereinander zu analysieren.

## **IV ERGEBNISSE**

### **1 Studiendesign**

In der vorliegenden Studie wurden 30 an einer diagnostisch gesicherten Major Depression leidende Patienten in zehn aufeinander folgenden Sitzungen mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation bihemisphäriell über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex behandelt. Vor Beginn und zum Ende der Studie wurden die Patienten mit Hilfe verschiedener Depressionsskalen zu dem antidepressiven Effekt der Therapie bewertet (vgl. Abbildung 11). Es wurden zudem verschiedene neurophysiologische Parameter wie die RMT, die CSP, die ICI und die ICF ermittelt.

### **2 Klinische Parameter**

Ein positives Ansprechen eines Patienten auf die rTMS-Behandlung wurde als Response determiniert. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurden diese beiden Gruppen miteinander verglichen. Hier werden zunächst die demographischen Daten dieser beiden Gruppen gegenübergestellt.

Nr.	Alter [Jahre]	Geschlecht	Anzahl der Epi- soden	Dauer der aktuellen Episoden [Monate]	Gesamtdauer der Episoden [Monate]	Medikation
Responder (n=10)						
1	37	m	2	3	6	0
2	50	m	5	3	12	0
3	29	w	4	6	10	Fluoxetin
4	38	m	2	4	12	0
5	37	m	3	1,5	12	0
6	32	w	4	2,5	10	Fluoxetin
7	28	m	1	30	30	0
8	63	w	12	3	72	Fluvoxamin
9	54	m	5	3	23	0
10	63	w	13	2	74	Fluvoxamin
Non-Responder (n=20)						
11	49	w	18	1	50	Cipramil
12	53	m	2	2	20	0
13	51	w	5	2	22	Fluoxetin
14	32	m	2	6	20	0
15	27	m	2	48	96	0
16	69	m	6	13	40	0
17	51	m	10	1,5	20	0
18	56	m	2	12	20	0
19	62	w	15	9	70	Sertralin
20	47	m	2	12	23	0
21	37	m	1	18	20	0
22	46	m	1	30	30	0
23	46	w	6	3	30	Sertralin
24	51	m	2	2	16	0
25	43	w	4	12	33	Paroxetin
26	59	w	4	24	96	Paroxetin
27	44	w	3	12	21	Paroxetin
28	49	m	1	72	72	0
29	28	m	1	60	60	0
30	50	w	4	12	20	Fluoxetin

**Tabelle 3:** Demographische und klinische Daten von 30 Patienten mit Major Depression unterteilt in Responder und Non-Responder.

In Tabelle 4 sind die gemittelten demographischen Parameter der Patientenkohorten bereits unterschieden nach Respondern und Non-Respondern dargestellt. Es werden auch die Dauer der aktuellen depressiven Episode, Gesamtanzahl aller bisherigen depressiven Episoden, ICD-10-Diagnose, Medikation und Ausgangswerte der Depressionsskalen berücksichtigt.

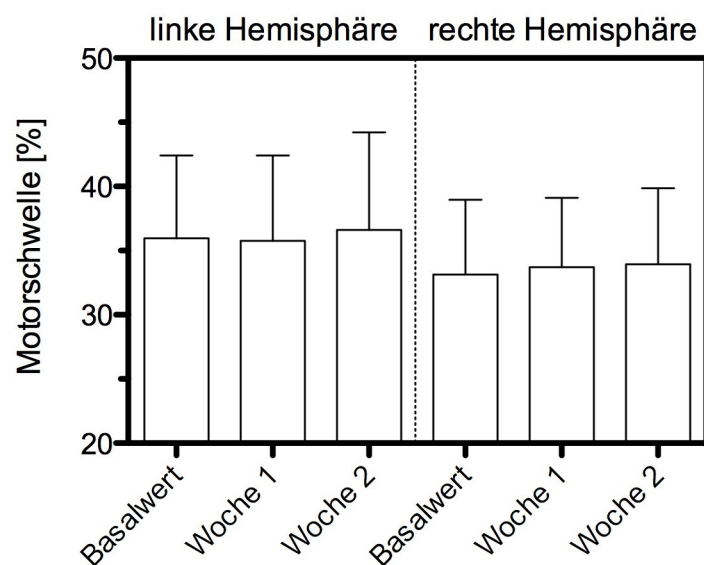
	Alle (n = 30)		Responder (n = 10)		Non-Responder (n = 20)			
	Mittelwert SD	± P	Mittelwert SD	± SD P	Mittelwert SD	± SD P		
Alter (Jahren)	46.0	± 11.6	43.1	± 13.4	ns	47.5 ± 10.6	ns	
Geschlecht (m/f)	18/12		6/4 (60/40%)		ns	12/8 (60/40%)	ns	
Dauer der aktuellen depressiven Episode	13.6	± 17.9	5.8	± 8.6	ns	17.6 ± 20.2	<0,05	
Anzahl der depressiven Episoden	4.7	± 4.4	5.1	± 4.1	ns	4.6 ± 4.7	ns	
ICD10 Diagnose vor rTMS								
• 296.22	15	(50%)	5	(50%)	ns	10	(50%)	ns
• 296.32	10	(33%)	3	(30%)	ns	7	(35%)	ns
• 296.89	5	(17%)	2	(20%)	ns	3	(15%)	ns
ATHF Score	7.1	± 4.4	3.9	± 1.5	ns	8.6 ± 4.6	ns	
Medikation (SSRI)	12	(40%)	4	(40%)	ns	8	(40%)	ns
HAMD								
• Ausgangswert	25.6	± 7.2	25.1	± 5.5	ns	25.8 ± 8.1	ns	
MADRS								
• Ausgangswert	21.4	± 6.5	20,5	± 4,1	ns	21,90 ± 7,5	ns	

**Tabelle 4:** Mittlere demographische und klinische Variablen der Studie zum Ausgangszeitpunkt und nach 2 Wochen rTMS-Behandlung SD = Standardabweichung, P = statistische Signifikanz (Responder gegenüber Non-Responder (ungepaarter Student's t-Test), ns = statistisch nicht signifikant.

## 2.1 Erhebung der neurophysiologischen Parameter

### 2.1.1 Motorische Schwelle (RMT, „resting motor threshold“)

Mit Hilfe von Oberflächen-EMG-Elektroden wurde über der relaxierten Handmuskulatur ein Muskeigenpotential (MEP) abgeleitet und die RMT bestimmt.



**Abbildung 12:** Entwicklung der Motorschwelle über den Verlauf der Studie für alle Studienteilnehmer.

Wie aus Tabelle 5 und Abbildung 12 ersichtlich stellt sich keine statistische Signifikanz zwischen der Motorschwelle der rechten und der linken Hemisphäre dar (exemplarisch:  $p=0,25$  für beidseitige Stimulation nach 2 Wochen; ungepaarter Student's t-Test), d. h. die Motorschwelle hat sich im Verlauf der Studie nicht signifikant verändert.

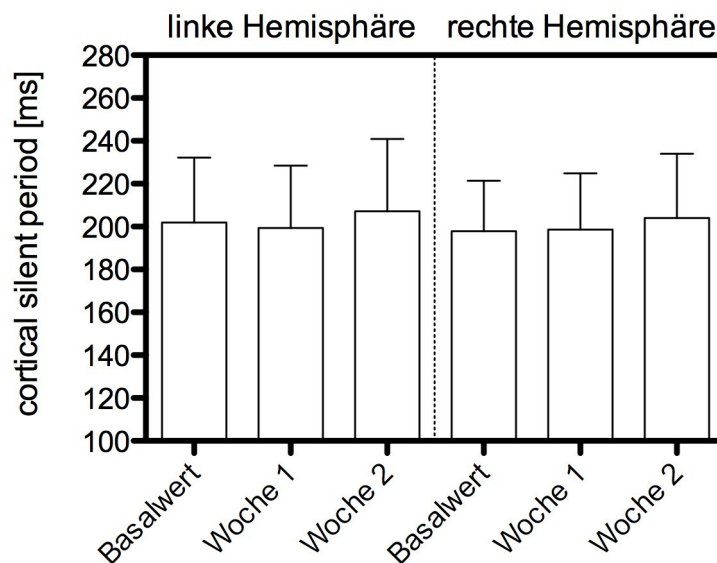
	beide Hemisphären		linke Hemisphäre		rechte Hemisphäre	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
RMT [%]	34.6 ± 5.8	35.3 ± 6.4	35.9 ± 6.5	36.6 ± 7.6	33.1 ± 7.6	33.9 ± 5.9

**Tabelle 5:** Motorische Schwelle im Mittel mit SD (RMT = Resting motor threshold in %).



### 2.1.2 Kortikale silent period (CSP)

Die kortikale silent period wurde durch eine Einzelpuls-TMS beider Hemisphären ermittelt.

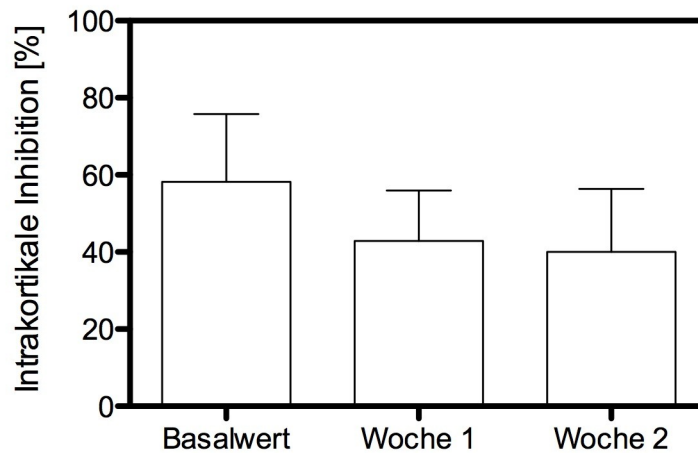


**Abbildung 13:** Entwicklung der CSP über den Verlauf der Studie für alle Studienteilnehmer.

Es zeigte sich keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede oder Veränderungen der CSP über die gesamte Studiendauer (One-way ANOVA). Beim Betrachten der Abbildung fällt allerdings auf, dass einige Patienten eine Verlängerung der CSP nach 2 Wochen aufweisen. Hierauf wird folgend (Kapitel 2.4.1.) genauer eingegangen.

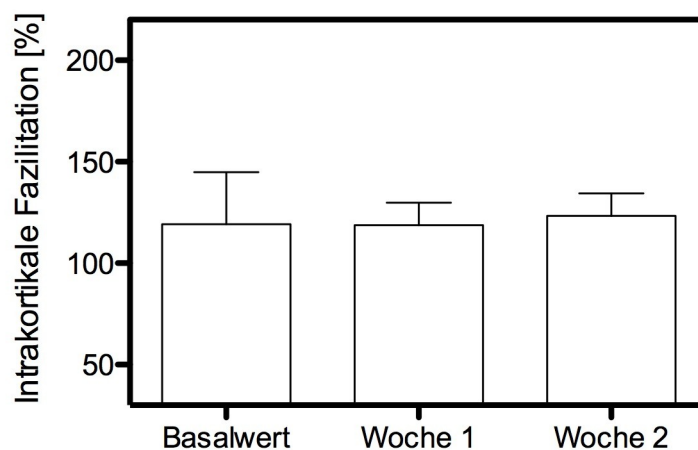
### 2.1.3 Intrakortikale Inhibition (ICI) und intrakortikale Faszilitation (ICF)

Die intrakortikale Inhibition (ICI) und die intrakortikale Faszilitation (ICF) wurde mit Hilfe der Doppelpuls-Technik untersucht. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Hemisphäre ermittelt werden.



**Abbildung 14:** Verlauf der ICI über den Verlauf der Studie und alle Studienteilnehmer.

Eine One-way ANOVA zeigt eine hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Abnahme der ICI im Verlauf der 2-wöchigen Studie.



**Abbildung 15:** Entwicklung der ICF für alle Studienteilnehmer über 2 Wochen rTMS-Behandlung.

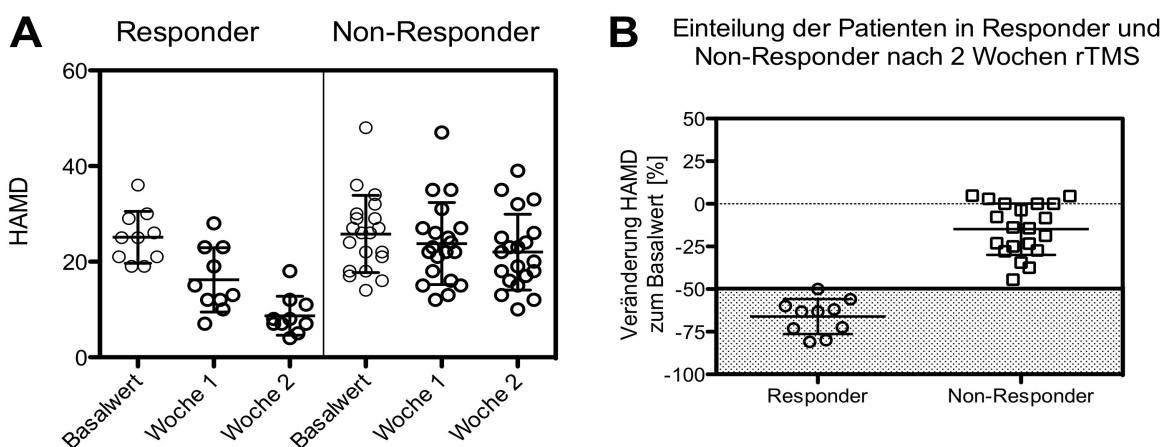
Die ICF hat sich über die 2 Wochen Behandlungs- und Beobachtungsdauer nicht signifikant verändert.

	beide Hemisphären		linke Hemisphäre		rechte Hemisphäre	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
CSP	199.9 ± 23.6	205.6 ± 29.7	199.4 ± 25.0	205.3 ± 29.4	198.5 ± 26.7	205.9 ± 31.2
ICI	58.2 ± 17.6	40.1 ± 16.4	58.4 ± 17.4	39.0 ± 16.0	58.3 ± 18.2	41.0 ± 17.0
ICF	119.3 ± 25.6	123.4 ± 11.1	118.7 ± 25.5	122.6 ± 11.7	119.9 ± 25.8	123.7 ± 11.2

**Tabelle 6:** Mittlere Werte der neurophysiologischen Parameter (CSP, ICI und ICF) bei Stimulation beider Hemisphären.

## 2.2 Gruppierung in Responder und Non-Responder anhand des Hamilton Depression Rating Score (HAMD)

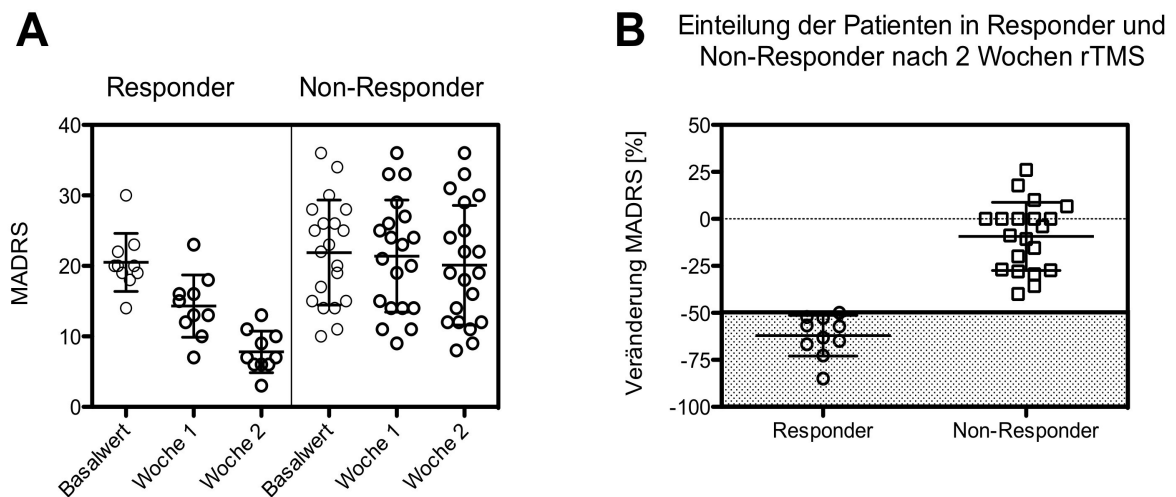
Bei den 10 Respondern lag der HAMD-Ausgangswert bei  $25.1 \pm 5.4$  Punkten, nach zwei Wochen lag dieser bereits bei  $8.7 \pm 4.1$ . Das heißt hier konnte eine Verbesserung des HAMD-Wertes um 66 % ( $\pm 10.2$ ) durch die 2-wöchige Behandlung mit rTMS festgestellt werden. Bei den Non-Respondern lag der Ausgangswert des HAMD im Mittel bei  $25.8 \pm 8.1$ , am Ende der Studie lag dieser noch immer bei  $22.0 \pm 7.9$  Punkten, was eine Reduktion des HAMD-Wertes von nur 14.9% ( $\pm 15.1$ ) zeigte (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Veränderung der HAMD-Werte im Verlauf der Studie (A) und prozentuale Veränderung im Vergleich zum Basalwert (B).

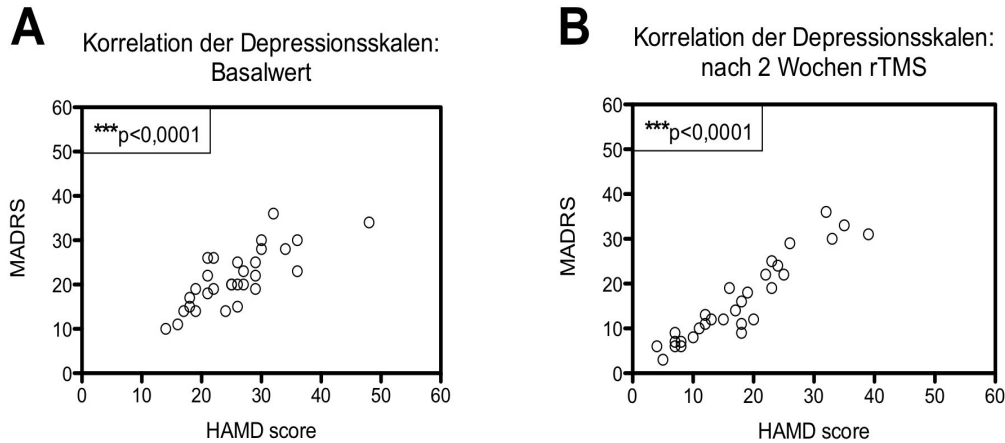
### 2.3 Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die Responder-Gruppe zeigte als Ausgangswert  $20.0 \pm 4.1$  Punkte, nach der rTMS lag dieser Wert bei  $7.0 \pm 2.9$ . Hieraus ist eine Verbesserung des MADRS von  $62.1 \pm 10.8$  % in dieser Gruppe ersichtlich. In der Gruppe der Non-Responder wurde ein MADRS-Ausgangswert von  $22.5 \pm 7.5$  Punkten ermittelt. Nach der rTMS-Therapie lag dieser bei  $19.0 \pm 8.5$  Punkten, was einer Verbesserung von  $9.3 \pm 18.3$  % entspricht.



**Abbildung 17:** Veränderung der MADRS-Werte im Verlauf der Studie (A) und prozentuale Veränderung im Vergleich zum Basalwert (B).

Wie bereits erwähnt und aus der Literatur bekannt korrelieren die Ausgangswerte des Hamilton Depression Ratings Scale mit der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (Heo, Murphy & Meyers, 2007). In der Studie konnte diese Korrelation bestätigt werden, sowohl für den Ausgangswert als auch nach erfolgter zweiwöchiger rTMS-Therapie.



**Abbildung 18:** Korrelation des HAMD und MADRS vor und nach der Studie für alle Studienteilnehmer:  
zu Beginn der Studie (A) zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,0001$ ) ebenso  
wie zum Ende der Studie (B;  $p < 0,0001$ ).

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Fremdbeurteilungsskalen, die nach der zweiwöchigen rTMS-Behandlung erhoben wurden, so ist eine signifikante Verbesserung des HAMD-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in der Gruppe der Responder zu vermerken ( $p < 0,0001$ ). Aber auch in der Gruppe der Non-Responder kann eine signifikante, wenn auch weniger stark ausgeprägte, Veränderung der Punktwerte, insbesondere im HAMD festgestellt werden ( $p < 0,0002$ ).

	Alle (n = 30)		Responder (n = 10)		Non-Responder (n = 20)	
	Mittelwert ± SD	P	Mittelwert ± SD	P	Mittelwert ± SD	P
HAMD						
• Ausgangswert	25.6 ± 7.2	<0.0001	25.1 ± 5.4	<0.0001	25.8 ± 8.1	<0,002
• nach 2 Wochen	17.6 ± 9.3		8.7 ± 4.1		22.0 ± 7.9	
MADRS						
• Ausgangswert	21.4 ± 6.5	<0.0001	20,5 ± 4,1	<0,0001	21,90 ± 7,5	<0,03
• nach 2 Wochen	16.0 ± 9.2		7,8 ± 2,9		20,1 ± 8,5	

**Tabelle 7:** Veränderung der Depressionsskalen im Verlauf der Studie (unterteilt nach gesamter Patientenkohorte, Responder, Non-Responder). *P* = Signifikanz Ausgangswert gegenüber 2 Wochen rTMS-Behandlung (gepaarter Student's *t*-Test).

Die obenstehende Tabelle stellt die Punktwertveränderung der Depressionsskalen vor und nach rTMS-Therapie in den Gruppen der Responder und Non-Responder dar.

## 2.4 Einteilung der neurophysiologische Parameter in Subgruppen der Responder und der Non-Responder

Im Kapitel 2.1 sind die Daten aller Studienteilnehmer der gesamten Studienkohorte gegen die Beobachtungszeit beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass es eine Gruppe von Patienten gab, die besonders gut auf die Behandlung ansprach, die Responder. Im folgenden Abschnitt werden die neurophysiologischen Parameter der Responder denen der Non-Responder bezogen auf beide Hemisphären gegenüber gestellt. Zum Ausgangszeitpunkt T1 zeigte keine der neurophysiologischen Variablen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern (vgl. Tabelle 8). Da auch hier keine signifikanten Unterscheide zwischen der rechten und der linken Hemisphäre eruiert werden konnten, wurden die Ergebnisse der elektrophysiologischen Daten gemittelt.

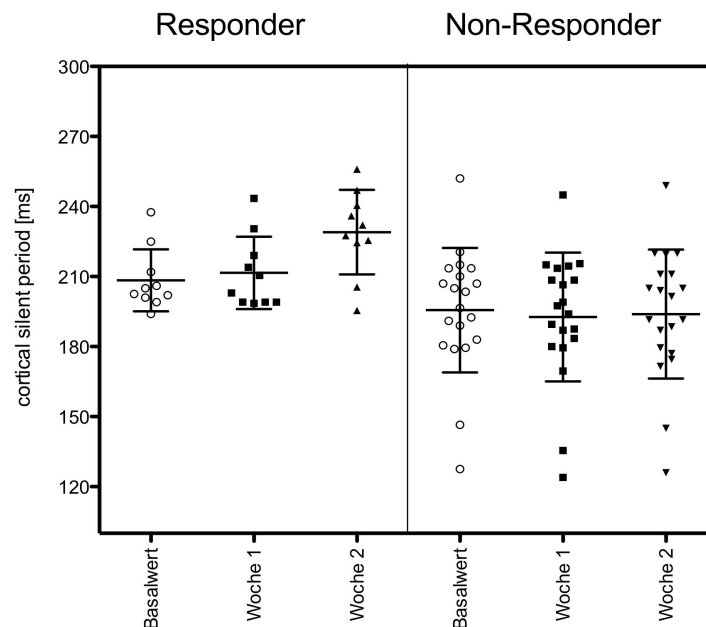
Die unten dargestellte Tabelle zeigt diese Daten unterschieden nach Respondern und Non-Respondern. Auch RMT und ICF zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern.

		beide Hemisphären		linke Hemisphäre		rechte Hemisphäre	
		T1	T2	T1	T2	T1	T2
RMT	Responder	33.7 ± 6.2	34.1 ± 5.9	35.1 ± 6.4	35.5 ± 6.7	32.4 ± 6.4	32.7 ± 5.5
	Non-Responder	34.9 ± 5.7	35.8 ± 6.8	36.4 ± 6.6	37.1 ± 8.1	33.5 ± 5.7	34.6 ± 6.2
	P	ns	ns	ns	ns	ns	ns
CSP	Responder	208.4 ± 13.2	229.0 ± 18.1	211.4 ± 18.0	229.6 ± 19.1	211.7 ± 14.7	228.5 ± 18.9
	Non-Responder	195.6 ± 26.6	193.9 ± 27.6	193.4 ± 26.2	193.1 ± 26.2	191.8 ± 29.2	194.6 ± 30.1
	P	ns	0.0011	ns	<0.001	ns	0.001
ICI	Responder	58.3 ± 13.9	23.7 ± 7.8	59.4 ± 14.9	22.8 ± 6.8	58.0 ± 13.9	24.6 ± 9.0
	Non-Responder	58.2 ± 19.4	48.2 ± 13.0	57.9 ± 18.9	47.2 ± 12.7	58.5 ± 20.3	49.3 ± 13.7
	P	ns	<0.0001	ns	<0.001	ns	<0.001
ICF	Responder	110.8 ± 25.11	124.4 ± 11.1	109.7 ± 24.9	122.9 ± 11.1	111.8 ± 25.7	124.8 ± 11.8
	Non-Responder	123.5 ± 25.3	122.9 ± 11.3	123.2 ± 25.2	122.5 ± 12.3	123.9 ± 25.6	123.2 ± 11.2
	P	ns	ns	ns	ns	ns	ns

**Tabelle 8:** Neurophysiologische Parameter gemessen durch Einzelpuls- und Doppelpuls-TMS dargestellt nach Respondern und Non-Respondern zum Ausgangszeitpunkt (T1) und nach der 10. rTMS-Behandlung (T2). P = Signifikanz nach ungepaarten t-Test.

### 2.4.1 Kortikale silent period (CSP)

Nach zweiwöchiger rTMS-Behandlung konnten signifikante Unterschiede der Dauer der kortikalen silent period (CSP) in der Gruppe der Responder festgestellt werden ( $p = 0.001$ ; Bonferroni post-test einer two-way ANOVA), wie auch der Tabelle 8 zu entnehmen ist. Betrachtet man die individuellen Veränderungen der Differenz der CSP vom Ende der Behandlung nach 2 Wochen (T2) minus dem Ausgangszeitpunkt (T1), so zeigte sich eine mittlere Differenz von  $20.6 \pm 14.1$  ms in der Gruppe der Responder. Das ist eine signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ( $p = 0,0012$ ). Sowohl die Subgruppe der Non-Responder als auch die Gesamtgruppe der Patienten ergaben ansonsten keine statistisch signifikanten Unterschiede der CSP (gepaarter Student's t-Test, vgl. auch Tabelle 10).

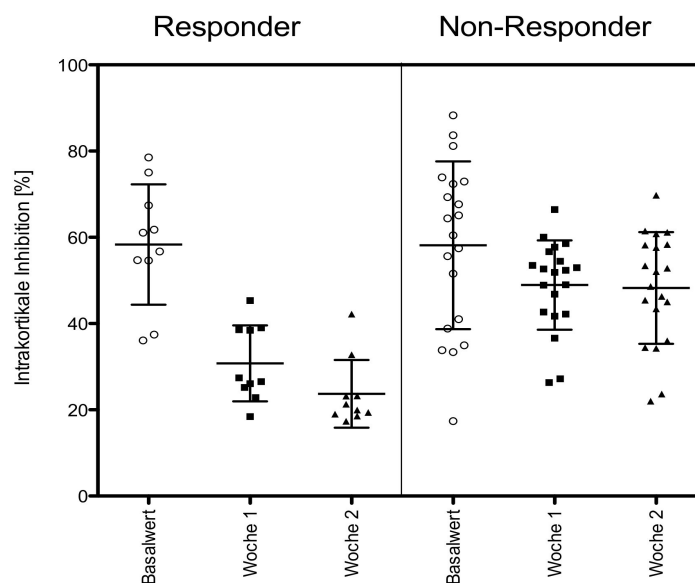


**Abbildung 19:** Messwerte der CSP unter rTMS bei Respondern und Non-Respondern vor und nach rTMS.



## 2.4.2 Intrakortikale Inhibition (ICI)

Nach der zweiwöchigen rTMS-Behandlung zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede der ICI in der Gruppe der Responder im Vergleich zu den Non-Respondern (Abbildung 20).

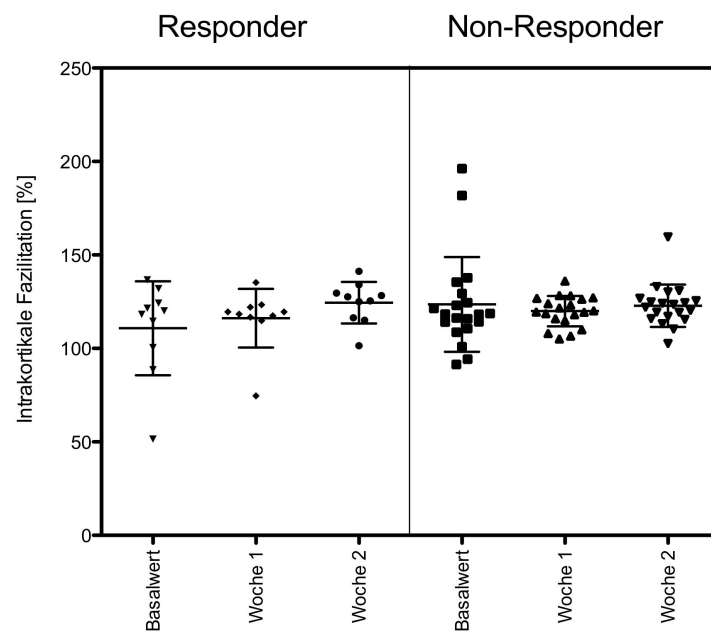


**Abbildung 20:** Messwerte der ICI unter rTMS bei Respondern und Non-Respondern vor und nach rTMS.

Betrachtet man hier die individuellen Differenzen der ICI vom Endpunkt T2 zum Ausgangszeitpunkt T1 ergab die Subgruppe der Responder eine Abnahme der ICI im Mittel auf einen Wert von  $-34.6 \pm 14.4$  % und somit eine signifikante Reduktion gegenüber dem Basalwert ( $p < 0.0001$ , gepaarter Student's t-Test, vgl. Tabelle 9). Die Gruppe der Non-Responder zeigten ebenso eine signifikante Veränderungen gegenüber ihrem Basalwert ( $p < 0,04$ ). Die Gesamtgruppe aus Respondern und Non-Respondern stellte sich mit einer mittleren Differenz  $-18.2 \pm 21.6$  % der ICI auch statistisch signifikant dar ( $p < 0.0001$ ; gepaarter Student's t-Test, vgl. Tabelle 9).

### 2.4.3 Intrakortikale Faszilitation (ICF)

Es konnten in den erhobenen Daten keine wesentlichen Effekte der rTMS auf die ICF erhoben werden, weder in der Gruppe der Responder, der Non-Responder noch in der gesamten Patientenkohorte (Vgl. Tabelle 9).



**Abbildung 21:** Messwerte der ICF unter rTMS bei Respondern und Non-Respondern vor und nach rTMS.

Untenstehend befindet sich eine Zusammenfassung der Veränderung der neurophysiologischen Parameter im Verlauf der Studie (Tabelle 9).

		$\Delta$ (T2-T1)	<i>P</i>
RMT [%]	Responder	0.4 ± 1.1	ns
	Non-Responder	0.9 ± 3.5	ns
	Alle	0.7 ± 2.9	ns
CSP [ms]	Responder	20.6 ± 14.1	0.0012
	Non-Responder	- 1.7 ± 10.6	ns
	Alle	5.7 ± 15.8	ns
ICI [%]	Responder	- 34.6 ± 14.4	<0.0001
	Non-Responder	- 9.9 ± 20.1	0.0393
	Alle	- 18.2 ± 21.6	<0.0001
ICF [%]	Responder	13.6 ± 22.9	ns
	Non-Responder	- 0.7 ± 30.9	ns
	Alle	4.1 ± 28.9	ns

**Tabelle 9:** Individuelle Veränderungen der neurophysiologischen Parameter vor und nach rTMS-Behandlung bei Respondern und Non-Respondern. *P* = Signifikanz der Werte T2 gegenüber den Werten T1 (gepaarter Student's *t*-Test).

### 3 Darstellung von medizierten versus unmedizierten Patienten

In der vorliegenden Studie können in den beiden Gruppen zwei Subgruppen unterschieden werden:

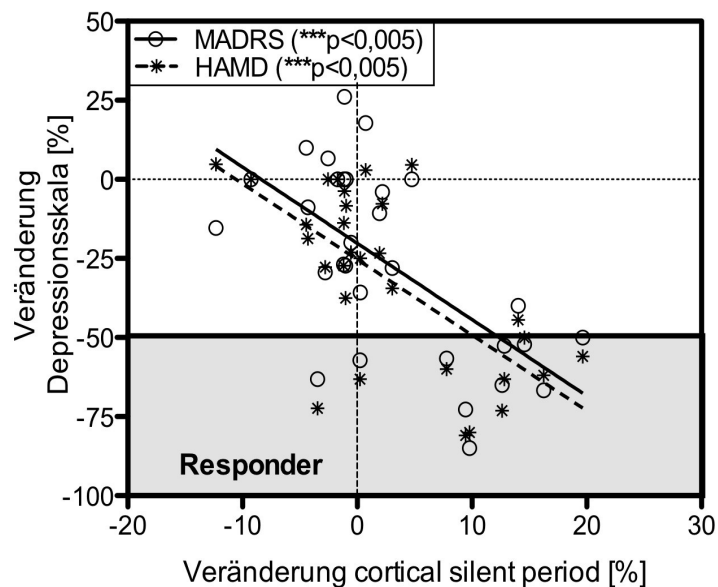
- Patienten, die seit mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn eine antidepressive Medikation erhalten hatten und
- Patienten, die während der gesamten Dauer der Studie keine Medikation eingenommen haben.

Es wurde untersucht, ob die Medikation einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der CSP in einer der beiden Gruppen zeigt. In der Responder-Gruppe erhielten 4 Patienten (40%) begleitend zur rTMS-Behandlung eine antidepressive medikamentöse Therapie, 6 Patienten (60%) erhielten keine Medikation. Bei den Non-Respondern erhielten 8 Patienten (40%) eine begleitende antidepressive Medikation, im Vergleich hierzu bekamen 12 Patienten (60%) keine Medikamente.

In der Berechnung der Signifikanz eines ungepaarten t-Test der beiden Patientensubgruppen mediziert versus unmediziert stellte sich heraus, dass es keinen signifikanten Einfluss der Medikation auf die Veränderungen der CSP ( $p = 0,43$ ) und der ICI ( $p = 0,47$ ) unter der rTMS-Behandlung gab.

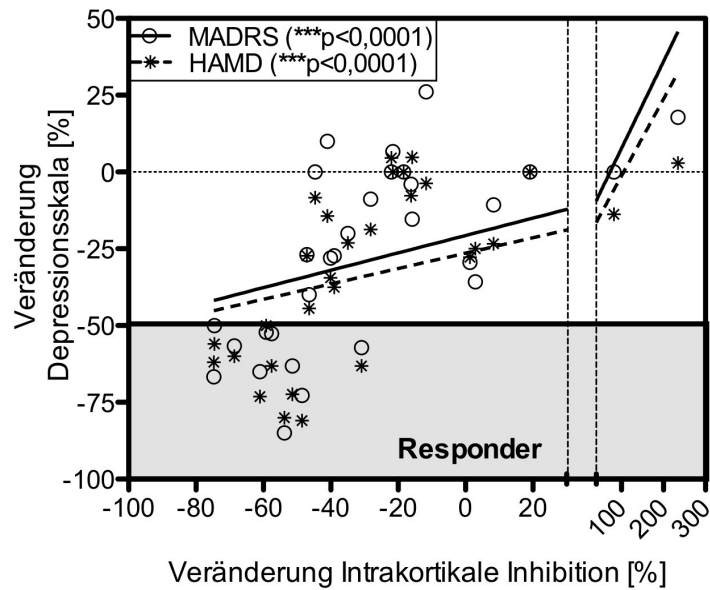
#### 4 Darstellung der klinischen Daten im Verhältnis zu den neurophysiologischen Parametern

Die signifikanten Veränderungen der neurophysiologischen Parameter, die unter der zehntägigen rTMS-Behandlung entstanden sind, wurden in Verbindung zu den Veränderungen der Depressionsskalen gesetzt. So konnte eine signifikante prozentuale Verbesserung beider Depressions-Skalen, sowohl im HAMD als auch im MADRS, im Verhältnis zur Veränderung der kortikalen silent period (CSP in %) im Verlauf der Behandlung in der gesamten Studienkohorte festgestellt werden. Nach Spearman's Korrelation ergibt sich für die HAMD eine Signifikanz von  $p = 0,0006$  und für die MADRS ein Signifikanz von  $p = 0,0005$ .



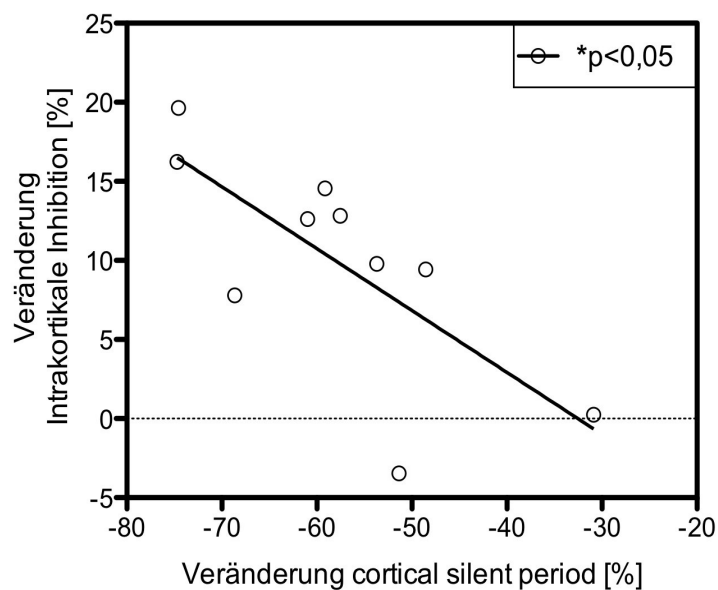
**Abbildung 22:** Korrelation zwischen Veränderung der Depressionsskalen zur Veränderung der CSP (in %) dargestellt für alle Studienteilnehmer.

Darüber hinaus konnte auch eine Korrelation (nach Spearman) zwischen prozentualer Reduktion des HAMD ( $p < 0,0001$ ) und MADRS ( $p < 0,0001$ ) und verkürzter intrakortikaler Inhibition (ICI in %) in der Studienkohorte dargestellt werden.



**Abbildung 23:** Korrelation zwischen Veränderung der Depressionsskalen zur Veränderung der ICI (in %) dargestellt für alle Studienteilnehmer. Zur besseren Übersicht ist die Achse geteilt.

Stellt man die prozentuale Veränderung des CSP- und des ICI- Basalwertes den Werten nach zweiwöchiger rTMS-Behandlung gegenüber, kann eine signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ) beider Parameter im Verlauf der Studie in der Subgruppe der Responder festgestellt werden. Bei den Non-Respondern gab es keine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen der CSP und der ICI.



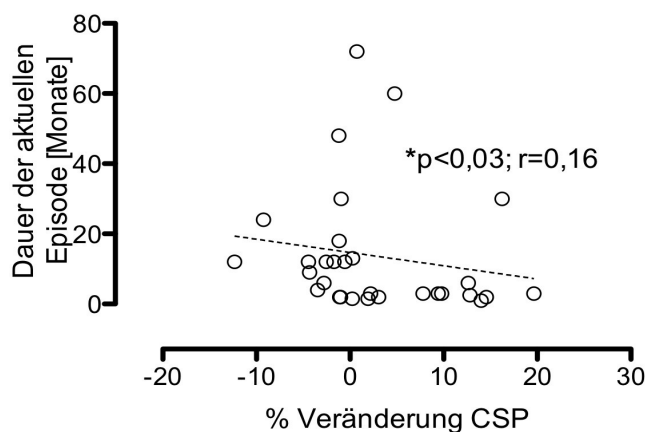
**Abbildung 24:** Korrelation von CSP- und ICI-Veränderung (in % gegenüber dem Basalwert) nach rTMS in der Subgruppe der Responder.

Wie schon aus der Tabelle 7 ersichtlich zeigt sich eine Signifikanz ( $p < 0,05$ ; ungepaarter t-Test) zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und den Respondern (im Mittel  $5.8 \pm 8.6$  Monate) bzw. den Non-Respondern (im Mittel  $17.5 \pm 20.2$  Monate) nach der rTMS-Behandlung. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und dem basalen Wert der Depressionsskalen (HAMD:  $p = 0,49$  und MADRS:  $p = 0,35$ ).

Daher wurde der Einfluss der Dauer der aktuellen Episode mit den Veränderungen der neurophysiologischen Parameter durch die rTMS-Behandlung ermittelt. Korreliert man die Dauer der aktuellen depressiven Episode mit der Veränderung der CSP der

gesamten Patientenkohorte, so ist daraus eine statistische Signifikanz ( $p < 0,03$ ) ersichtlich. Das heißt je kürzer die aktuelle Episode besteht, umso eher respondieren die Patienten mit einer Verlängerung der CSP, die wiederum mit einer Reduktion der Werte in den Depressionsskalen korreliert. Da jedoch kein linearer Zusammenhang zwischen Episodendauer und Depressionswerten vorliegt (siehe oben), muss dieses Ergebnis (Abbildung 25) unabhängig dazu betrachtet werden.

Korrelation zwischen der Dauer der aktuellen Episode und der Veränderung der cortical silent period nach 2 Wochen rTMS



**Abbildung 25:** Korrelation zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und der CSP-Veränderung (in %) nach rTMS-Behandlung.

Bei der Veränderung der ICI ist kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,11$ ) mit der Episodendauer erkennbar, nur ein Trend in der Respondergruppe ( $p = 0,077$ ). Das mag darauf beruhen, dass auch die Non-Responder eine Reduktion der ICI zeigen während die Verlängerung der CSP bei Non-Respondern kaum verändert ist.



## **V DISKUSSION**

### **1 Klinische und physiologische Ergebnisse**

In der vorliegenden Studie wurden der Effekt der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bei depressiv erkrankten Patienten auf verschiedene neurophysiologische Parameter (CSP, ICI und ICF) untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind folgende Veränderungen, die unter der rTMS-Behandlung auftraten:

1. Es zeigten sich signifikante Veränderungen der Parameter (Reduktion der ICI und Verlängerung der CSP), die für eine Zunahme von zentralen inhibitorischen Effekten sprechen.
2. Diese Effekte zeigten sich vor allem signifikant in der Subgruppe der Responder.
3. Es stellte sich eine signifikante Verbesserung der Depressionsskalen in der Subgruppe der Responder dar.
4. Die Responder der rTMS-Behandlung wiesen eine signifikant kürzere Dauer der depressiven Episode auf.
5. Es konnten keine Seitendifferenzen der Reizschwelle in der gesamten Kohorte detektiert werden.

#### **1.1 Kortikale silent period (CSP) und intrakortikale Inhibition (ICI) unter der rTMS-Behandlung**

Mit Hilfe der unterschiedlichen TMS-Paradigmen wurden die Effekte der hochfrequenten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf die exzitatorischen und inhibitorischen neuronalen Strukturen des motorischen Kortex bei Patienten mit einer Major Depression untersucht. Die

kortikale Inhibition definiert sich als die prozentuale Amplitudenabnahme ausgelöst durch kurze Interstimulusintervalle des Doppelpuls-TMS-Paradigma (vgl. Abbildung 9). Das wesentliche Ergebnis unserer Studie ist, dass die intrakortikale Inhibition der gesamten Patientenkohorte im Verlauf der Studie hochsignifikant prozentual abnahm. Das heißt im Umkehrschluss, dass sich eine Zunahme hemmender Effekte im Verlauf der Studie abbildete. Am signifikantesten war dieser Trend in der Subgruppe der Responder zu erkennen. Die Gruppe der Non-Responder grenzte sich sehr heterogen ab. So gab es einige Non-Responder, die einen ähnlichen Trend der ICI-Veränderung zeigten, wie die Subgruppe der Responder.

Die ICI spiegelt die Integrität und Exzitabilität der inhibitorischen intraneuronalen aufsteigenden Bahnen der kortikospinalen Neurone wider (Kujirai, Caramia, et al., 1993). In einer Studie von Bajbouj et al wurden 84 depressive Patienten hinsichtlich einer verstärkten kortikalen Inhibition mittels TMS untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (Bajbouj, Lisanby, et al., 2006). Patienten mit einer diagnostizierten Major Depression zeigten initial signifikant erniedrigte ICI und CSP im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Als Grund hierfür nimmt man die Aktivitätsbeeinflussung unterschiedlicher Neurotransmitter an. In verschiedenen Studien ergeben sich Hinweise für eine Verbindung zwischen der intrakortikalen Inhibition und dem Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA) (Di Lazzaro et al., 1998; Nakamura et al., 1997; Ziemann, Steinhoff, Tergau & Paulus, 1998). Zahlreiche Studien haben zur Erforschung der kortikalen Exzitabilität unter anderem durch die kortikale Inhibition mit Hilfe des Doppelpuls-TMS-Paradigma beigetragen. Hierdurch konnte die „long interval cortical inhibition“ (LICI) definiert werden, die sich auf die Aktivität des GABA-B-Rezeptors bezieht (McDonnell, Orekhov, & Ziemann, 2006). Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die LICI ein anderes hemmendes Paradigma inhibiert, nämlich die „short interval cortical inhibition“ (SICI) (Sanger, Garg & Chen, 2001), die wiederum die Aktivität des GABA-A-Rezeptor vermittelten inhibitorische Neurotransmission darstellt (Ziemann, Lonnecker, et al., 1996a).

Auch in einer aktuellen Metaanalyse von Radhu und Daskalkis et al, die die kortikale Inhibition und Exzitabilität durch TMS bei psychiatrischen Erkrankungen

zusammenfasste, konnte eine signifikant verkürzte ICI als auch verkürzte CSP bei depressiven Patienten beschrieben werden. Zusammengefasst suggerieren diese Daten, dass eine Major Depression mit einem Defizit der v.a. durch die GABA-B-Rezeptor vermittelten inhibitorischen Neurotransmission einhergeht. Einer therapieresistenten Depression scheint sowohl ein Defizit an GABA-A als auch GABA-B-Rezeptor vermittelten Inhibition zu Grunde zu liegen (Radhu et al., 2013). Vorläuferdaten nahmen bereits an, dass eine veränderte Funktion des GABAergen Systems erheblich an der Pathophysiologie der Depression und an dem potentiellen Effekt der antidepressiven Behandlung beteiligt ist (Sanacora & Saricicek, 2007). Es wird mit anderen Worten angenommen, dass die ICI und die ICF durch GABA-A-Interneurone vermittelt wird (Hanajima et al., 1998) während die CSP eher durch GABA-B-Interneurone und durch Dopamin generiert zu werden scheint (Daskalakis, Christensen, Fitzgerald, Roshan & Chen, 2002; Sanger et al., 2001; Werhahn et al., 1999).

Auch Glutamat wird mittlerweile als die am stärksten exzitatorisch wirkende Aminosäure anerkannt. Unterschiedliche Studien haben bisher die verringerten Glutamat-Konzentrationen in den neuronalen Schlüsselstrukturen bei depressiven Patienten beschrieben (Hasler et al., 2007). Zudem erscheint eine verminderte Glutamin-Glutamat-Ratio (Glx) unter anderem im Bereich des DLPFC in der Ätiopathogenese der Depression von Bedeutung zu sein (Michael, Erfurth, et al., 2003; Yuksel & Ongur, 2010). Somit ist zusammenfassend zu vermuten, dass der antidepressive Effekt der rTMS unter anderem dem Zusammenspiel der Neurotransmitter GABA und Glutamat, aber auch dem Glx zugeschrieben werden kann.

Diese Annahme wird unterstrichen durch die Beobachtung, dass die Elektrokrampftherapie (EKT) zu einer Zunahme hemmender Effekte führt (Bajbouj, Gallinat, Lang, Neu, & Niehaus, 2003). In einer von Sanacora et al durchgeführten Studie fanden sich erhöhte GABA-Konzentrationen im okzipitalen Kortex nach erfolgter EKT, die mittels  $^1\text{H}$ -Magnetresonanzspektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS) dargestellt werden konnten (Sanacora et al., 2003). Dieses lässt die Vermutung zu, dass eine EKT-

Behandlung die kortikale Exzitabilität vermindert. Schon im Tiermodell hatte man durch eine EKT ausgelöste Verminderung der Krampfschwelle durch eine GABA-antagonistische Wirkung nahe gelegt. Zudem zeigten sich auch Hinweise für eine Verminderung der kortikalen Exzitabilität (Sanacora et al., 2003). In einer Vorläufer-Studie von Sanacora et al wurde die GABA-Konzentration im okzipitalen Kortex unter einer Behandlung mit selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern bei depressiven Patienten untersucht und führte zu der Annahme, dass eine verstärkte GABAerge Funktion eine der wichtigsten Mechanismen der antidepressiven Wirkung zu sein scheint (Sanacora, Mason, Rothman & Krystal, 2002).

Neuere MRT-Studien belegen verringerte Glutamat- und N-Acetyl-D-Aspartat-Spiegel (NMDA) im Caudatum, im Hippocampus und bilateral im DLPFC bei depressiven Patienten (Merkl et al., 2011), die durch eine EKT-Behandlung erhöht werden können. Diese Transmittererhöhung modifiziert wiederum die funktionelle Konnektivität zu tiefer gelegenen neuronalen (limbischen) Strukturen (Perrin et al., 2012).

Darüber hinaus scheint auch Dopamin von entscheidender Bedeutung in der Pathogenese der Depression zu sein. Es existieren einige TMS-Studien, die diese Zusammenhänge untersucht haben. Da Patienten mit einem gesicherten Morbus Parkinson eine statistisch erhöhte Inzidenz für das Auftreten einer Depression aufweisen, wurde schon lange ein Mangel an Dopamin als koexistierenden Faktor angenommen. Die Dopaminmangel-Hypothese wird auch durch eine weitere groß angelegte Studie von Lemke und Kollegen unterstützt. Hier wurden 657 Patienten mit einem Morbus Parkinson untersucht, die über einen Zeitraum von neun Wochen mit dem Dopamin-Agonisten Pramipexol behandelt wurden (Lemke, Brecht, Koester & Reichmann, 2006). Unter dieser Behandlung kam es abgesehen von einer Verbesserung der Beweglichkeit zu einer signifikanten Reduktion der Depressionsfrequenz. In einer frühen TMS-Studie von Berardelli et al wurden Parkinson-Patienten mittels der gängigen TMS-Paradigmen hinsichtlich der kortikalen Inhibition untersucht (Berardelli, Rona, Inghilleri & Manfredi, 1996) und eine Assoziation zwischen einer reduzierten ICI bei kurzen Interstimulus-Intervallen ( $ISI < 5ms$ ) und dem

Dopamindefizit postuliert. Auch Ziemann et al konnten eine Zunahme der kortikalen Inhibition nach Einnahme von dopaminergen Medikamenten nachweisen (Ziemann et al., 1998).

Aus unterschiedlichen Studien konnte außerdem geschlossen werden, dass es durch hochfrequente rTMS über den beidseitigen DLPFC und dem linken anterioren Cingulum zu einer Veränderung der Glutamat-Konzentrationen im Bereich der genannten Areale kam (Michael, Gosling, et al., 2003). Es wurde außerdem eine positive Korrelation der Glutamat-Metabolite vor und nach rTMS beobachtet: je niedriger die Glutamat-Konzentration dieser Hirnareale vor der rTMS-Behandlung war, desto stärker stieg die Konzentration nach der Stimulation an. Hieraus kann, abgesehen von der bekannten inhibitorischen GABAergen Wirkung, auch ein faszilitierender Effekt über glutaminerge präfrontale Neurone abgeleitet werden. Hasler et al untersuchten mittels der Magnetresonanztomographie 20 unmedizierte depressive Patienten und 20 Kontrollprobanden. Depressive zeigten niedrigere Glutamat-Konzentrationen in den beidseitigen dorsomedialen und im anteriolateralen dorsalen präfrontalen Kortex. Zeitgleich wurden auch erniedrigte GABA-Konzentrationen im dorsomedialen und im anteriolateralen dorsalen präfrontalen Kortex detektiert (Hasler et al., 2007). Diese Daten stehen im Einklang mit den bisherigen Forschungsergebnissen aus histopathologischen Postmortem-Studien, die darauf hinweisen, dass die gliale Zelldichte in den oben geschilderten Regionen bei depressiven Patienten reduziert ist.

In vielen Studien wurden die Bedeutung der neuroanatomischen Strukturen des menschlichen Belohnungssystems untersucht. Entscheidende Funktionen sind neben den dopaminergen Neuronen der ventralen tegmentalen Area (VTA), die auf den Nucleus accumbens (als Teil des ventralen Striatums), den präfrontalen Kortex, die zentralen und basolateralen Amygdala, sowie auf andere Regionen projizieren, GABAerge Neurone des Nucleus accumbens (NAcc). Die Funktion jeder dieser Regionen wird durch verschiedene Arten von GABAergen Interneuronen angepasst. Letztlich ist auch anzunehmen, dass die „dopaminergen“ Neurone der VTA auch Glutamat oder GABA ausschütten können, was zu ihrem funktionellen Effekt beisteuern

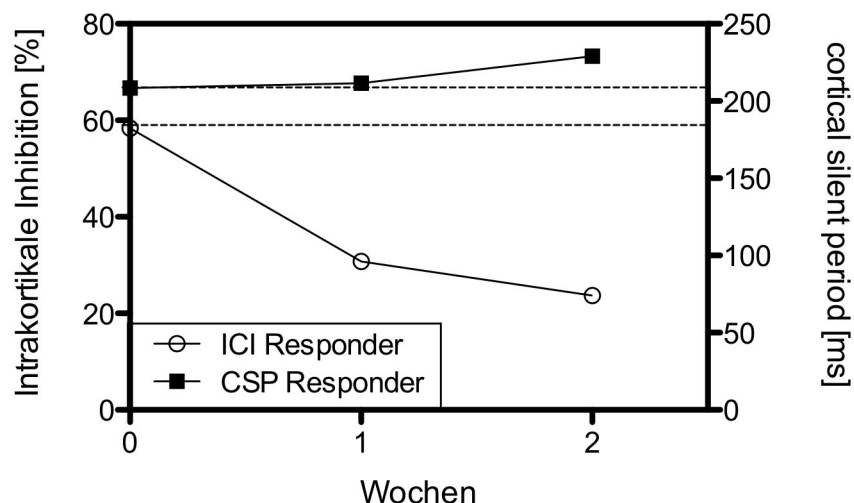
könnte (Hnasko, Hjelmstad, Fields & Edwards, 2012). De Jesus et al belegten zuletzt die neurophysiologischen Veränderungen, vor allem eine signifikante Verlängerung der CSP, die der inhibitorischen GABAergen Neurotransmission über GABAerge Interneurone im Motorkortex nach rTMS von gesunden Probanden zuzuschreiben ist (de Jesus et al., 2014). Zudem ergeben sich in neuen Studien Hinweise dafür, dass die Quelle des durch die VTA ausgeschüttete GABAs extrazellulärer Genese erscheint. Für diesen Vorgang scheinen ein oder mehrere GABA-Reuptake-Transporter verwendet zu werden, um GABA zu „recyceln“ (Bray, 2014).

In Einklang dazu waren unsere Beobachtungen, dass durch die 10 hochfrequente rTMS-Sitzungen über beiden DLPFC eine verkürzte intrakortikale Inhibition im gesamten Patientkollektiv (sowohl Responder als auch Non-Responder) zur Folge hatte (Bajbouj et al., 2005). Diese Beobachtung geben auch Fitzgerald und Kollegen in einer Arbeit wider, worin die Wirkung der hochfrequenten rTMS mit einer Zunahme der kortikalen Exzitabilität und einer Abnahme der ICI belegt wird (Fitzgerald, Fountain & Daskalakis, 2006). Zur Evaluation der kortikalen Erregbarkeit wurde in einer weiteren Studie von Esser et al mittels high-density-EEG demonstriert, dass die hochfrequente rTMS über dem motorischen Kortex von gesunden Probanden zu einer Zunahme der Exzitabilität über dem stimulierten Areal führt (Esser et al., 2006).

Dass in der Studie verhältnismäßige Veränderungen der ICI sowohl in der Gruppe der Responder als auch der Non-Responder zu beobachten waren, könnte in Zusammenhang mit der Schwere der Depression bzw. einem Plazebo-Effekt stehen. Es ist bekannt, dass Studien, die verschiedene Depressionsbehandlungen miteinander vergleichen und die Patienten mit schweren Depressionssymptomen einschließen, geringere Raten von Plazebo-Effekten darlegen (Amassian & Deletis, 1999). Werden Patienten mit milden bis moderaten Depressionssymptomen in derartige Studien eingeschlossen muss mit einer Plazeborate von bis zu 50% gerechnet werden, die den letztendlichen rTMS-Effekt unterminieren (Daskalakis, Levinson & Fitzgerald, 2008). In der vorliegenden Studie zeigte sich die Gruppe der Non-Responder sehr heterogen, so gab es viele Non-Responder, die einen ähnlichen Trend im ICI und CSP zeigten wie die

Gruppe der Responder. So ist anzunehmen, dass der Effekt auf die ICI-Veränderung ganz unabhängig von einer klinischen Response auf die rTMS entsteht.

In der vorliegenden Studie konnte abgesehen von den oben beschriebenen ICI-Veränderungen auch eine signifikante Verlängerung der CSP in der Subgruppe der Responder verzeichnet werden. Auch die verlängerte CSP steht für eine Zunahme hemmender Effekte. Ziemann und Kollegen untersuchten bereits 1996 die GABAerge Funktion auf die neurophysiologischen Parameter bei Gesunden nach oraler Applikation von Lorazepam und fanden heraus, dass die Dauer CSP nach Lorazepam-Einnahme signifikant verlängert wurde (Ziemann, Lonnecker, et al., 1996a). Dieses Phänomen könnte mit einer verstärkten GABA-Ausschüttung im motorischen Kortex als Wirkung des Benzodiazepins in Einklang gebracht werden. Bezugnehmend auf eine verlängerte CSP bei Depressionen existiert eine Studie von Steele et al aus dem Jahr 2000, in der 16 depressive Patienten mit 19 gesunden Kontrollpatienten verglichen wurden. In der Subgruppe der Patienten konnte eine signifikant verlängerte CSP festgestellt werden, die jedoch nicht mit der Schwere der Depression korrelierte (Steele, Glabus, Shajahan & Ebmeier, 2000).



**Abbildung 26:** ICI- und CSP-Veränderung über die gesamte Studiendauer.

In Abbildung 26 sind die Veränderungen der ICI und der CSP im Verhältnis zur Zeit dargestellt. Auffällig ist hier, dass die Veränderung der CSP innerhalb der Respondergruppe sich gegenüber der ICI-Veränderung in der Respondergruppe relativ langsam entwickelte, was als mögliche Bestätigung der Annahme einer unterschiedlichen GABA-Rezeptoren-Wirkung dienen kann. Wie schon Daskalakis et al 2008 zusammenfasste ist es anzuzweifeln, ob eine nur zweiwöchige Behandlung mit rTMS über dem DLPFC eine suffiziente klinische Verbesserung erbringt (Daskalakis et al., 2008). Setzt man die Veränderungen der neurophysiologischen Parameter aus der Studie mit einer einhergehenden klinischen Verbesserung gleich, ist anzunehmen, dass eine längere Behandlungsdauer für die Patienten profitabler wäre und sich vor allem die Effekte auf die CSP erst mit einer längeren Behandlungszeit herausbilden würden.

Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine groß angelegte randomisierte kontrollierte Studie von O'Reardon et al (O'Reardon et al., 2007). Es wurden 325 medikamentös unbehandelte Patienten mit einer therapierefraktären Major Depression eingeschlossen, die entweder eine hochfrequente rTMS oder eine Plazebo-rTMS über dem linken DLPFC für ein Dauer von 4-6 Wochen erhielten. Es stellte sich heraus, dass mehr als 2 Wochen rTMS-Behandlung, im Vergleich mit der Plazebo-Gruppe nötig war, um eine signifikante Verbesserung in den HAMD- und MADRS-Bewertungsskalen herausbilden zu können. Darüber hinaus konnte in den Wochen 4-6 eine doppelt so hohe Remissionsrate der Depression erzielt werden. Eine Ausweitung der Behandlungsdauer wurde in der Vergangenheit auch schon von anderen Autoren nahe gelegt (McNamara, Ray, Arthurs & Boniface, 2001). In einer weiteren randomisierten verblindeten Plazebo-kontrollierten Studie von George et al wurden 199 Patienten über 3 Wochen mittels rTMS über dem linken DLPFC behandelt. Die Patienten, die von der Behandlung profitierten, wurden für drei weitere Wochen verblindet fortbehandelt. Zusammenfassend zeigte sich eine Remission-Rate von 14.1% im aktiven Arm im Vergleich zu 5.1% im Plazebo-Arm. Zudem zeigte sich eine letztendliche Remission von 30% in der 3-wöchigen Fortsetzung der Behandlung, was die oben genannten Ergebnisse zusätzlich untermauert (George et al., 2010). 2014 wurde durch Daskalakis et al im Rahmen einer Metaanalyse die Rate der Response und der Remission nach



hochfrequenter rTMS (HF-rTMS) über dem DLPFC untersucht. Die Rate der Responder im aktiven Arm lag bei 29.3% im Verhältnis zur Responder-Rate von 10.4% bei der Placebo-rTMS. Die gepoolte Odds Ratio der Responder lag bei 3.3 ( $p < 0.0001$ ) auf der Seite der aktiven rTMS im Verhältnis zur Placebo-rTMS. Die Remissionsrate von depressiven Patienten nach hochfrequenter rTMS, die zuvor frustriert mit mindestens zwei oralen Antidepressiva behandelt wurden, lag bei 18.6%. Zudem konnte ein gleichwertiger Effekt als Augmentationsbehandlung im Vergleich zur Monotherapie durch die hochfrequente rTMS festgestellt werden. Auch die Remission der Depression durch hochfrequente rTMS konnte mit einer Odds Ratio von 3.3 ( $p < 0.0001$ ) bemessen werden (Berlim, van den Eynde, Tovar-Perdomo & Daskalakis, 2014).

Darüber hinaus wurde vor kurzer Zeit eine Gruppe europäischer Experten beauftragt, evidenzbasierte Leitlinien für den therapeutischen Gebrauch der rTMS aufzustellen. Trotz der unvermeidbaren Inhomogenität der TMS-Anwendung wurde der hochfrequenten rTMS des linken DLPC in der Behandlung der Depression eine Grad A Empfehlung (definitiver Nutzen) ausgesprochen (Lefaucheur, 2014).

Im Gegensatz zu den Daten anderer Arbeitsgruppen ist ein Ergebnis der hier vorliegenden Studie eine fehlende Wirkung der rTMS auf die motorische Schwelle (RMT) bzw. fehlende interhemisphärische Unterschiede. In einer Arbeit von Maeda et al, die allerdings mit einer geringen Teilnehmerzahl durchgeführt wurde (8 Patienten, 8 gesunde Probanden), stellte sich ein signifikanter interhemisphärischer Unterschied der motorischen Schwelle zwischen Patienten mit einer Major Depression und der gesunden Kontrollgruppe dar. Hierbei zeigte sich vor allem eine verminderte Exzitabilität der linken sowie eine erhöhte Exzitabilität der rechten Hemisphäre in der Subgruppe der depressiven Patienten (Maeda, Keenan & Pascual-Leone, 2000). In einer Folgestudie mit einer größeren Patientenanzahl von Lefaucheur et al konnte darüber hinaus der Nachweis einer signifikanten Verminderung aller exzitatorischen (RMT und ICF) und inhibitorischen Prozesse (CSP und ICI) der gesamten linken Hemisphäre bei depressiven Patienten erbracht werden (Lefaucheur et al., 2008). Entgegen diesen Daten bewies Grunhaus et al ähnlich wie in der vorliegenden Studie keine interhemisphärischen Unterschiede der motorischen Schwelle bei Patienten mit einer

Major Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Grunhaus, Polak, Amiaz & Dannon, 2003).

Es ist denkbar, dass in der vorliegenden Studie durch die bestehende antidepressive Medikation einiger Patienten die Seitendifferenzen der motorischen Schwelle maskiert wurden. Aus pharmakologischen Studien ist eine membranstabilisierende Komponente bzw. die Erhöhung der motorischen Schwelle durch z. B. Benzodiazepine bekannt. Dieser Effekt wird durch membrangebundene spannungsabhängige Kanäle der kortikalen motorischen Neurone vermittelt (Ziemann, Lonnecker, et al., 1996a). Psychotrope Pharmaka beeinflussen außerdem die Konzentrationen der vermittelnden Metabolite.

## **1.2 HAMD-Veränderungen unter rTMS-Behandlung**

Ein weiteres wesentliches Ergebnis der vorliegenden Studie war eine signifikante Verbesserung der Depressionsskalen in der Subgruppe der Responder durch die hochfrequente rTMS mit 20 Hz über dem DLPFC. Bei einem Drittel der Patienten kam es zu einer Reduktion von 50% oder mehr in der Hamilton-Depressionsskala, die als die Subgruppe der Responder definiert wurde. Auch in der Subgruppe der Non-Responder verbesserten sich die Werte nach rTMS-Behandlung. Diese blieben allerdings unterhalb von 50% Verbesserung und wurden deshalb als Non-Responder klassifiziert. Abgesehen von dem relativ willkürlichen Cut-off und der konsekutiven Einteilung in diese beiden Subgruppen, ist anzunehmen, dass die Patientengruppe der Non-Responder von einer längeren rTMS-Behandlung profitieren würde. Einen fast linearen Effekt zwischen der Anzahl der rTMS-Behandlungen und Verbesserung in den Depressionsskalen konnte unter anderem schon von Avery et al gezeigt werden (Avery et al., 2006). Jedoch wird die Validität des HAMD aufgrund seiner inhaltlichen Probleme zunehmend kritisiert (Möller, 2001).

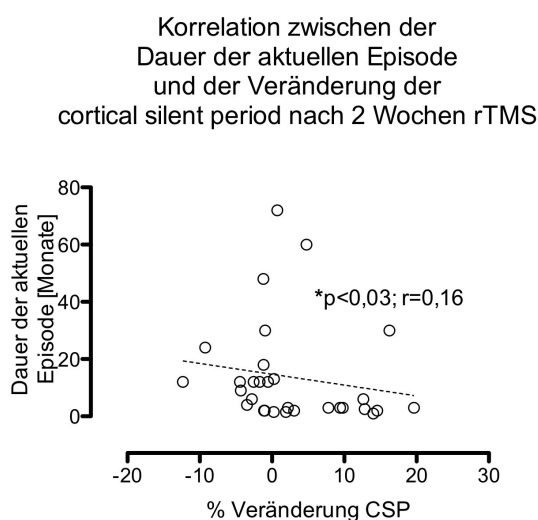
Seit der Einführung der rTMS 1993 als neuromodulatorische Behandlung einer Major Depression wurden zahlreichen Studien zu diesem Thema publiziert. Diese

unterscheiden sich inhaltlich durch verschiedene Studiendesigns und Stimulationsparameter, was zu äußerst heterogenen Ergebnissen bezogen auf den therapeutischen Effekt dieser Methode geführt hat. In einigen Studien zum antidepressiven Effekt der rTMS wurde unter dem Gesichtspunkt der Optimierung der rTMS-Effizienz die bilaterale rTMS eingesetzt. Aus EKT-Studien ist bekannt, dass die bilaterale EKT der unilateralen bei gleichen Stimulationsparametern überlegen ist. Unterstützt wurde dieser Ansatz durch die Kenntnis, dass die hochfrequente linksseitige rTMS und die niedrigfrequente rechtsseitige rTMS zu einem verbesserten antidepressiven Effekt führt. Eine wesentliche Arbeit lieferten 2006 Fitzgerald und Kollegen, die 25 Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression mit rTMS und 25 Patienten mit einer Placebo-rTMS bilateral, nämlich mit 1Hz über dem rechten DLPFC und mit 10 Hz über dem linken DLPFC, über eine Dauer von sechs Wochen behandelten (Fitzgerald, Benitez, et al., 2006). Es konnte ein signifikanter antidepressiver Effekt durch die bilaterale rTMS im Vergleich zur Placebo-TMS festgestellt werden. Zum Ende der Studienzeit zeigte sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.05$ ) und über 50% der bilateral Stimulierten zeigten Response-Kriterien in der HAMD. Zudem konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Strategien der Hemisphären-stimulation eruiert werden.

Bezüglich der Effizienz der unilateralen rTMS existieren unterschiedlich Aussagen, die auf Metaanalysen der Studien der vergangenen Jahre basieren. O'Reardon et al belegt die Effizienz der hochfrequenten rTMS über dem linken DLPFC und zieht eine Studie der U.S. Food and Drug Administration (FDA) heran, in der 301 Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression plazebokontrolliert teilnahmen und mit 10 Hz in 20-30 Sitzungen über eine Dauer von 4-6 Wochen therapeutisch stimuliert wurden. Schon nach 4-wöchiger Behandlung waren die Veränderungen im MADRS und HAMD statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Nach 6 Wochen zeigten sich Zeichen der Remission in der rTMS-Gruppe (O'Reardon, 2010). George und Kollegen unterstützten die oben genannten Ergebnisse in einer neuen multizentrischen randomisierten und plazebokontrollierten Studie von 2010 (George et al., 2010). Über einen Zeitraum von

drei Wochen wurden 190 unipolar depressive Patienten ohne antidepressive Medikation mit hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC behandelt. Zeigte sich eine 30%-ige Verbesserung im HAMD, wurde die Behandlung über 3 Wochen fortgesetzt. Über den Zeitraum der ersten drei Wochen war die Rate der Responder für den rTMS-Arm statistisch signifikant ( $p = 0.02$ ) im Vergleich zum Plazebo-Arm, jedoch unterscheiden sich die Responder nach fortgesetzter Behandlungsdauer über 3 Wochen am Endpunkt nicht mehr von einander. Zusammenfassend kam es jedoch zu einer Remissionsrate von 30%, was die Effizienz der rTMS als Monotherapie der unipolaren Depression bei sonstigen Therapieversagen nahe legte.

Dass die Subgruppe der Responder eine kürzere Dauer der depressiven Episode zeigte, war ein weiteres wesentliches Ergebnis dieser Studie. Die untenstehende Abbildung legt dar, dass eher Patienten von der rTMS-Behandlung profitieren, bei denen die aktuelle depressive Episode noch nicht sehr lange besteht.



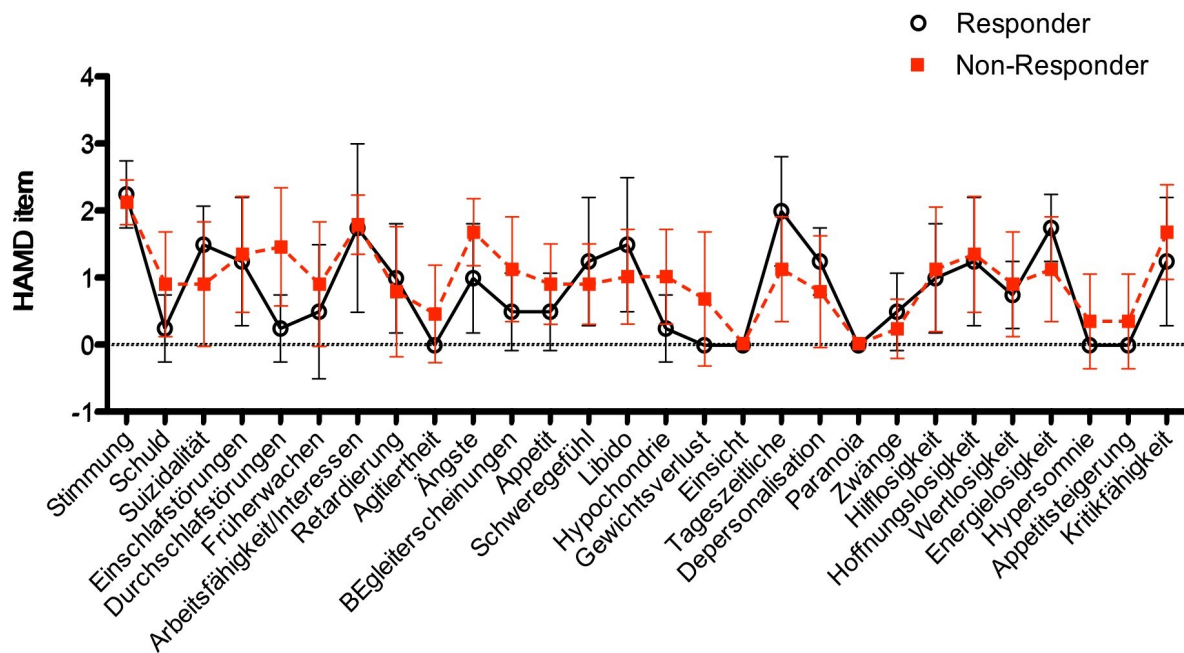
**Abbildung 27:** Korrelation zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und der Veränderung der kortikalen silent period (CSP) nach 2-wöchiger rTMS-Behandlung.

Das heißt, eine Verlängerung der CSP, die wiederum in unserer Studie mit einer Reduktion der Depressionswerte korreliert, findet man eher bei Patienten mit einer

kürzer bestehenden depressiven Episode. In einer Arbeit von Steele et al wurden 16 depressive Patienten mit einer Kontrollgruppe von 19 Personen mittels TMS untersucht. Auch hier konnte eine signifikant verlängerte kortikale silent period in der Patientengruppe definiert werden, deren Dauer positiv mit einer Verkürzung der kortikalen Inhibition korrelierte (Steele et al., 2000). Bajbouj et al. explorierten die neurophysiologischen Parameter nach zehn Sitzungen einer rechtsseitigen unilateralen Elektrokrampftherapie (Bajbouj, Lang, et al., 2006) und stellten unter anderem eine verlängerte CSP fest, die ebenso positiv mit einer klinischen Verbesserung einherging. Darüber hinaus beschrieben Holtzheimer und Kollegen die rTMS des linken DLPFC bei Patienten mit einer kürzeren Dauer der depressiven Episode (< kürzer als 4 Jahre) als effektiv im Sinne einer signifikanten klinischen Verbesserung (Abnahme des HAMD um 52%). Im Vergleich zu denen, deren Episodendauer länger als 10 Jahre dauerte, kam es nur zu einer Abnahme um 6% im HAMD (Holtzheimer, Russo, Claypoole, Roy-Byrne & Avery, 2004).

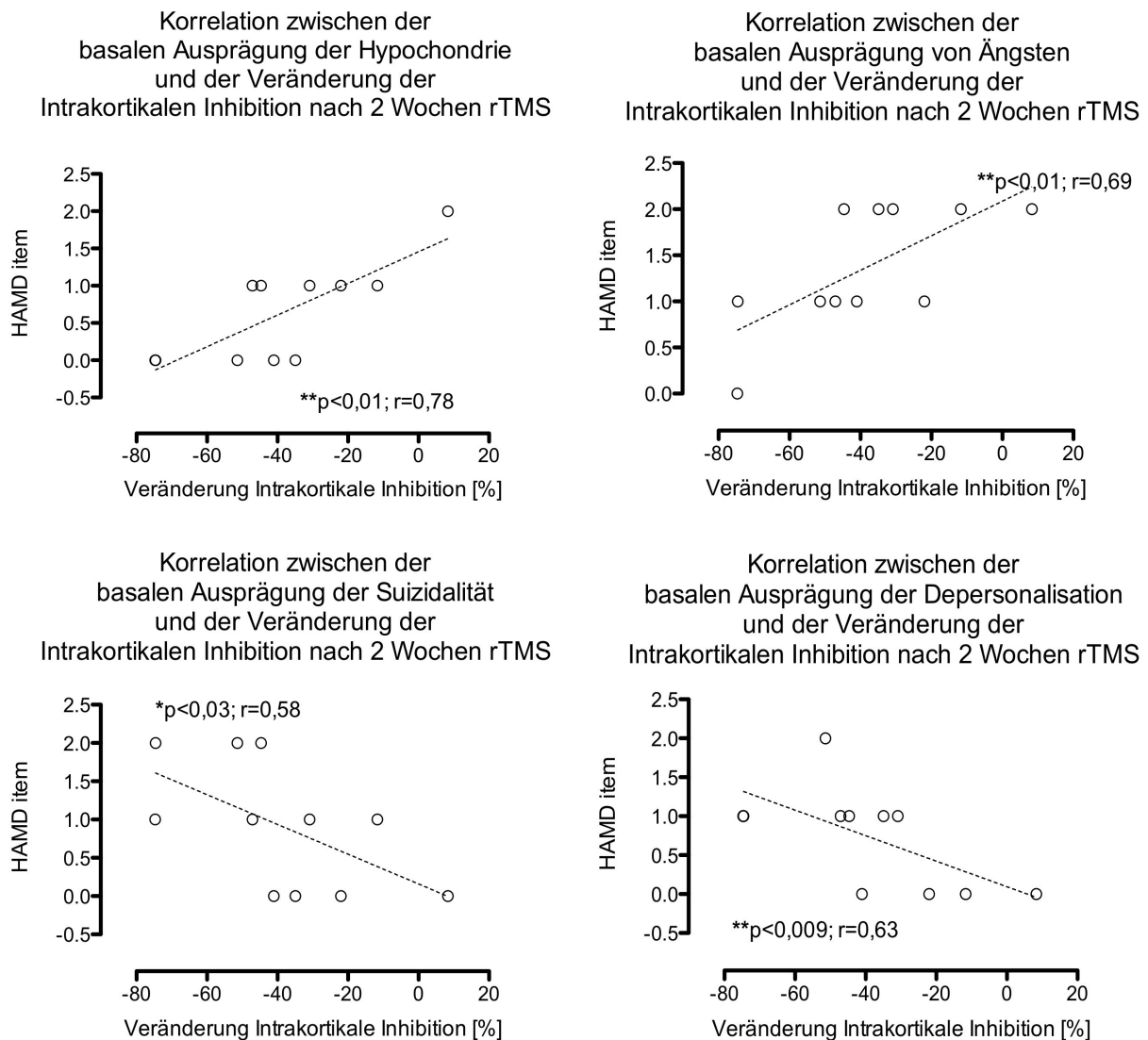
### **1.3 Veränderungen der HAMD-Subitems unter rTMS**

Der HAMD wird aufgrund seines multidimensionalen Ansatzes als Verlaufsparemeter für die Schwere der Depression durchaus kontrovers diskutiert (Rosenberg, 2000). In der Literatur wird mittlerweile die Verwendung von Subskalen oder die Analyse der Einzelitems für die Verlaufsbeurteilung empfohlen (Demyttenaere & De Fruyt, 2003; Rosenberg, 2000). Aufgrund dessen wurden in dieser Studie auch die Verläufe der Einzelitems des HAMD für eine Subgruppe des Patientenkollektivs analysiert.



**Abbildung 28:** HAMD-Subitems der Responder vs. Non-Responder nach 2 Wochen rTMS.

In Abbildung 28 sind die Punktwerte des Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) der 28 unterschiedlichen Subitems des Bewertungsbogens zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Respondern dargestellt. Da jedoch die Einteilung in die Subgruppe der Responder, wie schon erwähnt, relativ willkürlich erfolgte und auch die Subgruppe der Non-Responder positiv, wenn auch verzögert, auf die 2-wöchige Behandlung mit hochfrequenter rTMS ansprachen, wurden die folgenden Korrelationen der Punktwerte der HAMD-Subitems gegenüber der Veränderungen im ICI dargestellt. Die ICI-Veränderungen stellten sich in der Gruppe der Responder am stärksten signifikant dar. Vier der 28 HAMD-Items wiesen nach Korrelation mit der ICI eine eindeutige Veränderung im zeitlichen Verlauf auf.



**Abbildung 29:** Korrelation spezifischer HAMD-Items zur ICI-Veränderung nach 2 Wochen rTMS.

Sowohl die basale Ausprägung der Ängste als auch der Hypochondrie zeigten eine negative Korrelation zur ICI, das heißt es kam zu einer Abnahme dieser Subitems im Verlauf der Studie. Im Verhältnis zu den extensiven rTMS-Studien bei Depressionen existieren nur einige rTMS-Arbeiten zu Patienten mit einer Angsterkrankung. Aufgrund der ausgeprägten Komorbidität von Angsterkrankungen und Depressionen (ca. 90% der Patienten mit einer Angsterkrankung erfahren die klinischen Zeichen einer Depression zu einem Zeitpunkt ihres Lebens (Gorman, 1996), wurden oft Rückschlüsse aus Depressionsstudien geschlossen, welchen Einfluss die rTMS auf die Behandlung von

Ängsten haben könnte. Schutter und Kollegen untersuchten an 12 Probanden die Wirkung von langsamer niedrigfrequenter rTMS über dem rechten DLPFC in einer plazebokontrollierten Studie. Schon direkt nach der rTMS-Applikation berichteten die Patienten über eine Verminderung von Ängsten (Schutter, van Honk, d'Alfonso, Postma, & de Haan, 2001). In einer jüngeren veröffentlichten Metaanalyse verschiedener Studien berichten Zwanzger et al über Hinweise einer anxiolytischen Wirkung der rTMS bei Gesunden, Patienten mit einer Angststörung oder einer posttraumatischen Belastungsstörung (Zwanzger, Fallgatter, Zavorotnyy & Padberg, 2009). Dem zu Grunde liegt das Modell der interhemisphärischen Imbalance im Bereich des DLPFC sowie der kortiko- limbischen Kontrolle. Auch George et al (George et al., 2000) und Lorberbaum et al (Lorberbaum, 2000) beobachteten unter rTMS eine besonders deutliche Reduktion in den Angstitems des HAMD unter rTMS. Anhand der Valenz-Hypothese, nach der es zu einer interhemisphärischen Imbalance bzw. Defizit der kortiko- limbischen Kontrolle bei Patienten mit Angst kommt (Ressler & Mayberg, 2007) konnte gezeigt werden, dass verlust- und rückzugsassoziierte Emotionen und Angst eher in der rechten Hemisphäre lokalisiert sind. Annäherungsbezogene Emotionen wie Freude und Glück sind eher in der linken Hemisphäre repräsentiert. Hierauf stützen sich seither unterschiedliche Untersuchungen, die eine Stimulation des rechten DLPFC zur Behandlung von Angstsymptomen unter der Annahme einer rechtsseitigen präfrontalen Hyperaktivität, propagieren.

Diese Ergebnisse der dargestellten aktuelleren Datenlage stehen im Einklang zu dem Ergebnis der vorliegenden Studie, das besagt, dass mit zunehmender ICI-Veränderung und somit Zunahme eines antidepressiven Effektes durch die rTMS es zu einer Abnahme der Bewertung für Ängste im HAMD kommt. Dass dieser Effekt zwar statistisch signifikant imponierte, aber in der vorliegenden Studie verhältnismäßig noch gering ausgeprägt war, könnte mit der bihemisphärischen rTMS-Stimulation in Zusammenhang stehen. Anzunehmen wäre wie zuvor erläuteter stärkerer anxiolytischer Effekt bei rechtsseitiger hochfrequenter TMS.

In der weiteren Aufschlüsselung der Daten stellt sich auch eine positive Korrelation in der basalen Ausprägung der Suizidalität und der Depersonalisation zur ICI-Veränderung

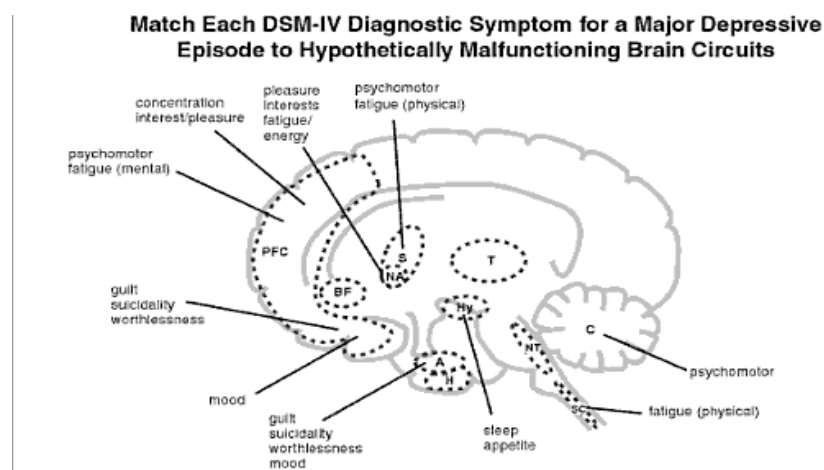


dar. Im Verlauf dieser Studie kam es demnach zu einer zwar verhältnismäßig schwach ausgeprägten, aber statistisch signifikanten Zunahme der Basalwerte für Suizidalität im HAMD. Suizidale Gedanken und Verhalten zeigt sich mit einer hohen Prävalenz im Rahmen einer depressiven Episode bei Major Depression (Kelly, Cornelius & Lynch, 2002). Eine bekannte Metaanalyse aus dem Jahr 1997 von Harris und Kollegen weist auf ein um 20% erhöhtes Risiko für einen vollzogenen Suizid für stationäre Patienten mit einer Major Depression hin (Harris & Barraclough, 1997). Das Risiko für das gesamte Patientenkollektiv erscheint jedoch höher und wird auf 40% nach einer ersten stattgehabten depressiven Episode geschätzt. Der häufigste Grund für eine erhöhte Mortalität bei depressiven Patienten ist der Suizid. Je nachdem welche Definition voraus gesetzt wird, geht man von einer Prävalenz von Suizidgedanken von 47% bis 69% bei Patienten mit einer Major Depression aus (Zisook, Goff, Sledge & Shuchter, 1994). Eine Postmortem-Studie von Mann et al berichtet über eine signifikante Verminderung von Serotonin-Transportern (5-HTT) im Bereich des präfrontalen Kortex bei Patienten mit einer bekannten Depression und vollzogenem Suizid im Vergleich zu nicht suizidierten Patienten (Mann et al., 2000). Zudem fand sich eine Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR Genotyp und dem Bestehen einer Major Depression.

Unseres Wissens nach existieren derzeit noch keine ausreichend spezifischen Untersuchungen, ob rTMS Suizidalität vermindern kann. In einem Experten-Review von 2010 wird jedoch die potentiell antisuizidale Wirkung der TMS auf dem Boden der bekannten positiven Wirkmechanismen bei Patienten mit Depressionen, aber auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, die mit Suizidalität einhergehen (Sher, Mindes & Novakovic, 2010) postuliert. In einer aktuellen randomisierten plazebokontrollierten Studienveröffentlichung konnte ein signifikanter und sicherer antisuizidaler Effekt bei suizidalen Patienten festgestellt werden, die über drei Tage hintereinander mit je drei Sitzungen einer hochfrequenten rTMS (54.000 Stimuli) über dem linken PFC stimuliert wurden. Die Remissionsrate der Suizidalität nach drei Tagen betrug 88 % in beiden Armen, signifikant zeigte sich jedoch bereits ein antisuizidaler Effekt nach dem ersten Tag der Behandlung im aktiven rTMS-Arm. Im 6-monatigen Follow-up der Patienten wurde kein Suizid in beiden Armen beschrieben (George et al.,

2014). Dieser positiv antisuizidale Effekt konnte in der vorliegenden Studie nicht belegt werden. Möglicherweise wurden mit dem Therapieregime der vorliegenden Studie (zu geringe Stimulus-Anzahl, zu kurze Behandlungsdauer) nicht ausreichend die Zielregionen der Entstehung und Verarbeitung von Suizidalität moduliert. Weitere Studien mit einer größeren Patientenanzahl und modifizierten Stimmulationsparametern erscheinen sinnvoll, um zu beweisen, dass die hochfrequente rTMS ein mögliches Behandlungsinstrument zur Verminderung von Suizidalität bei Patienten mit einer Major Depression darstellen könnte.

In der unten dargestellten Abbildung ist die schematische Verteilung der DSM-IV-Symptome einer Major Depression (im Sinne verschiedener HAMD-subitems) zu den bisher hypothetisierten Dysfunktionen der neuronalen Netzwerke des menschlichen Gehirns dargestellt.



**Abbildung 30:** Darstellung der diagnostischen Symptome einer Major Depression in den vermutlichen Kreisläufen des Gehirns. PFC: präfrontaler Kortex, BF: basales Frontalhirn, S: Striatum, NA: Ncl. accumbens, T: Thalamus, HY: Hypothalamus, A: Amygdala, H: Hippocampus, NT: Hirnstammkerne, SC: Myelon, C: Cerebellum (aus "Depression and Bipolar Disorder", S. Stahl, 3rd Edition, Cambridge)

Die oben erwähnten Untersuchungen und Annahmen heben die Notwendigkeit der Definition und weiterer Untersuchung von biologischen Markern bei Patienten mit Depressionen hervor. Biomarker könnten nicht nur die klinische Diagnose einer Depression unterstützen, sondern auch spezifische Behandlungstechniken, -areale und die Response auf bestimmte Behandlungsmethoden möglichst eng definieren. Als immunologische Biomarker wurden am besten Zytokine untersucht. Hierbei konnten im peripheren Blut depressiver Patienten erhöhte Werte des Interleukin-6 (IL-6), des Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und des Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) festgestellt werden (Dowlati et al., 2010). Wird die durch IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  vermittelte Signalübertragung blockiert, kann das stressinduzierte behaviorale und zelluläre Defizit sowohl beim Tier als auch beim Menschen abgemildert werden (Schmidt, Shelton, & Duman, 2011). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reguliert die synaptische Plastizität neuronaler Netzwerke, die bei der Depression involviert sind. Jüngst ergaben sich Hinweise dafür, dass die Höhe des peripher gemessenen BDNF als auch des Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) positiv mit dem antidepressiven Effekt in verhaltensorientierten und zellorientierten Modellen der Depression korrelieren (Schmidt et al., 2011).

Abgesehen von den oben benannten funktionellen Biomarkern können genetische Biomarker dabei helfen, die Wirkung einer antidepressiven Behandlung und deren Nebenwirkungen vorherzusagen. Eine der umfangreichsten Studien mit der bisher größten Kohorte zu genetischen Biomarkern wurde als STAR\*D-Studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) 2009 veröffentlicht (Laje, Perlis, Rush & McMahon, 2009). In dieser konnten auch spezifische Gen-Varianten identifiziert werden, als bekannteste ist FKBP-5 zu benennen, die mit der Wirkung der Citalopram-Behandlung, mit behandlungsassoziierten Suizidgedanken (z.B. CREB1, GRIA3 und GRIK-2) und dem Maß an krankheitsbedingter sexueller Dysfunktion, einhergehen. Andere biologische Faktoren scheinen mit einer geringeren Response auf eine antidepressive Therapie einherzugehen. So konnte eine Korrelation zwischen ausgeprägten MRT-Hyperintensitäten der weißen Substanz (a.e. mikroangiopathisch bedingt) und einem reduzierten Ansprechen auf orale Antidepressiva festgestellt werden (Alexopoulos et al., 2008). Zudem konnten sowohl hohe Ausgangswerte für Angst und

die Schwere der Depression als negative Prädiktoren für eine antidepressive Therapie benannt werden (Papakostas & Fava, 2008). In einer jüngeren Studien von Mayberg et al wurde über Positronenemissionstomographie (PET) der Glukosemetabolismus des Gehirns bei nicht remittierten Patienten, die entweder medikamentös mit Escitalopram oder mittels kognitiver Verhaltenstherapie über eine Dauer von 12 Wochen behandelt wurden, untersucht. Hierdurch konnte festgestellt werden, dass ein Hypometabolismus der Inselregion mit einer Remission unter kognitiver Verhaltenstherapie assoziiert war, während ein Insel-Hypermetabolismus positiv mit einer Remission unter Escitalopram und fehlender Response auf kognitive Verhaltenstherapie korrelierte (McGrath et al., 2013).

Neben den oben genannten existieren noch viele weitere Untersuchungen zu diagnostischen, behandlungsorientierten oder prädiktiven Biomarkern, da der offensichtliche Stellenwert der Marker immer weiter in den Fokus der aktuellen Forschung rückt. Obwohl bisher schon Dutzende Biomarker identifiziert wurden, ist die Relevanz, diese als klinische Biomarker bei der majoren Depression zu verwenden, aufgrund der aktuell noch mangelnden Spezifität und Sensitivität jedoch verhältnismäßig gering. Der Einsatz von verschiedenen Biomarkern im Sinne eines Biomarker-Verzeichnisses könnte eine potenzielle Problemlösung darstellen. Individuell unterschiedliche Elemente könnten einbezogen werden, die zur Identifikation von leistungsfähigen und hochprädiktiven Charakteristika beitragen. Zudem könnten eine Auswertung der unterschiedlichen Charakteristika gleichzeitig eine Unterteilung der bekanntermaßen heterogenen Erkrankung einer Depression ermöglichen und hiermit eine spezifischere Behandlung erlauben (Schmidt et al., 2011). Die Ergebnisse der HAMD-Subitem-Analyse in der vorliegenden Studie könnte ein weiterer Hinweis dafür sein, dass individuelle Veränderungen der HAMD-Subitems durch die hochfrequente rTMS, diagnostisch für die unterschiedlichen Ausprägungen und Schwere der Depression und als prädiktive Marker in der Behandlungsresponse sprechen könnten.

## 2 Limitationen und Ausblick

Abschließend sollten noch einige limitierende Faktoren der Studie erwähnt werden. In der vorliegenden Studie wurde nur eine geringe Patientenzahl untersucht. Die verhältnismäßig kleine Fallzahl von 30 untersuchten Patienten kann möglicherweise einen Einfluss auf die Analyse der möglichen Faktoren wie z.B. der klinischen Response unter rTMS haben. Darüber hinaus erhielten zwölf Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, seit mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, während 8 Patienten keine Medikamente erhielten. In der Subgruppe der Responder waren wider Erwarten jedoch nur vier medizierte Patienten. Somit erscheint die Vermutung, dass psychotrope Pharmaka die bestimmten neurophysiologischen Parameter wesentlich beeinflussen, nicht nahe liegend und dieses konnte hier als statistisch nicht signifikant bewertet werden. In Anbetracht dessen scheint der medikamentöse Effekt marginal zu sein, da bei Betrachtung der Ergebnisse sich kein signifikanter Unterschied zwischen medizierten und unmedizierten Patienten darstellte. Trotzdem können die vorliegenden Daten der Studie nicht als reine Ergebnisse der rTMS-Therapie gewertet werden, sondern müssen eher als add-on Therapie zur Antidepressiva-Therapie mit einem SSRI betrachtet werden.

Ein weiterer limitierender und durchaus entscheidender Faktor in dieser Studie ist das Fehlen einer Placebo-Gruppe. Weder der Therapieerfolg noch die Kontrolle der neurophysiologischen Parameter ist somit ausreichend verwertbar. Die Veränderungen der neurophysiologischen Parameter bei den Respondern und Non-Respondern unter rTMS-Therapie sollte in einer gesunden Kontrollgruppe repliziert werden. In dieser sollten außerdem die individuellen Differenzen der neurophysiologischen Parameter betrachtet werden. Es existieren hierzu zwar mannigfaltige Vergleichsstudien, die jedoch selten randomisiert sind. Somit ist nicht eindeutig festzustellen, ob die Änderungen der inhibitorischen Effekte und Veränderungen der Depressionsskalen der rTMS nicht auch in einer Placebo-Gruppe auftreten könnten.

Die Ergebnisse werden außerdem durch die Spulenpositionierung über dem linken DLPFC limitiert. In der vorliegenden Studie wurde die so genannte „5-cm-Regel“ angewendet, eine relativ inakkurate Methode, die in zwei Drittel der Fälle nicht das Brodman-Areal 46 und 9, als das Zentrum des dorsolateralen präfrontalen Kortex, erreicht. Dieses konnte durch Herwig und Kollegen durch Navigationsstudien nachgewiesen werden (Herwig et al., 2001). Neben der kosten- und zeitintensiveren Methode, der Neuronavigation mittels Magnetresonanztomographie, die in zahlreichen Studien mit einer exakten Treffsicherheit des Zielareals getestet wurde (Fitzgerald et al., 2009), kann der DLPFC durch das 10-20 EEG-System genau lokalisiert werden. Im Rahmen der EEG-Koordinaten wird auch die Größe des Kopfes des Patienten einbezogen und der DLPFC kann als anterior der F3-Elektrode zugeordnet werden (Herwig, Satrapi & Schonfeldt-Lecuona, 2003). Mit dieser Methode hätte in der vorliegenden Studie eine höhere Exaktheit des Stimulationsortes auf kostengünstigem Weg generiert werden können.

Zusammenfassend existieren bisher zahlreiche randomisierte und plazebokontrollierte Vergleichsstudien, die auch größere Fallzahlen und Einhaltung von rTMS-Protokollen beinhalten. Ein sehr interessanter und bisher nicht untersuchter Aspekt könnten die neurophysiologischen Veränderungen der rTMS über dem DLPFC unter Bezugnahme der Einzel-Items des HAMD sein. Wie bereits oben erwähnt existieren kaum Studien, in denen Ängste und Suizidalität und repetitiver transkranieller Magnetstimulation untersucht wurden. In Anbetracht des zukünftig wachsenden Wunsches möglichst spezifisch und individuell eine Depression behandeln zu können, was durch die intensive Forschung an Biomarkern bereits verdeutlicht wurde, wären randomisierte und plazebokontrollierte Studien zur rTMS-Wirkung auf die Veränderung der Einzel-Items des HAMD und auch im Hinblick auf die Identifikation als möglicher Biomarker, ein weiteres mögliches und wünschenswertes Ziel.

## **VI ZUSAMMENFASSUNG**

### **1 Zusammenfassung**

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) ist eine gut verträgliche und nicht-invasive Methode mit nachweislichen therapeutischen Nutzen bei Patienten mit einer Major Depression. Die genauen neurophysiologischen Grundlagen der Wirkung sind noch nicht ausreichend geklärt. Vor allem Veränderungen von zentralen exzitatorischen und inhibitorischen Mechanismen werden als Erklärungsansatz diskutiert. Unter dieser Annahme haben wir den Einfluss von 10 Sitzungen mit rTMS über dem DLPFC, die innerhalb von zwei Wochen durchgeführt wurden, auf die kortikale Erregbarkeit (Exzitabilität) durch motorisch evozierte Potentiale bei 30 depressiven Patienten untersucht. Im Vergleich zu den Non-Respondern zeigen die Responder (33%) signifikante Veränderungen in den neurophysiologischen Parametern, die auf eine reduzierte kortikale Erregbarkeit zurückzuführen sind. Diese Ergebnisse suggerieren, dass repetitive transkranielle Magnetstimulation des DLPFC inhibitorische Effekte auf die motorische kortikal vermittelte Exzitabilität bei Patienten mit einer Major Depression hat. Die Bestimmung motorisch vermittelter kortikaler Erregbarkeit konnte als ein überaus nützliches Instrument zur Untersuchung und Verlaufsbeurteilung inhibitorischer Effekte von antidepressiven Stimulationsverfahren wie der rTMS bestätigt werden. Darüber hinaus hypothesierten wir einen potentiell anxiolytischen Effekt durch die rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex. Wir vermuteten, dass die Veränderungen in den Einzel-Items der Hamilton-Depressionsskala als potentielle Biomarker definiert werden könnten, die eine noch spezifischere Behandlung von Depressionen ermöglichen würden.

## 2 Summary

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex is a relatively non-invasive technique with proofed therapeutic effect in major depression. However, the exact neurophysiological basis of this effect remains still unclear. Lately changes of central excitatory and inhibitory mechanisms were discussed. On basis of this assumption we studied the impact of ten sessions of left, dorsolateral prefrontal rTMS on motor cortical excitability, as revealed by transcranial magnetic stimulation-elicited motor-evoked potentials in 30 patients within two weeks. As compared to the non-responders, responders (33 %) showed changes in parameters pointing towards a reduced cortical excitability. These results suggest that repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex may have inhibitory effects on motor cortical neuronal excitability in patients with major depressive disorder. Measurement of motor cortical excitability has been proofed to be a useful tool for investigating and monitoring inhibitory brain effects of antidepressant stimulation-techniques like rTMS. Furthermore we hypothesized that rTMS of DLPFC has a potential anxiolytic effect in depressed. In addition we assume that changes in subitems of Hamilton Depression Rating Scale could be defined as possible biomarkers for more specific treatment options of depression.



## VII **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

### 1 **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Einteilung affektiver Störungen
- Abbildung 2: Multifaktorielle Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen
- Abbildung 3: Architektonische Anordnung des menschlichen präfrontalen Kortex, laterale Ansicht
- Abbildung 4: Darstellung des VMPFC (rot) und des DLPFC (blau)
- Abbildung 5: Anatomische Strukturen der Schlüsselregionen der Depression
- Abbildung 6: Schematische Darstellung eines TMS-Schaltkreises
- Abbildung 7: Schema der TMS-Stimulation und der EMG-Ableitung
- Abbildung 8: Einzelpuls
- Abbildung 9: Inhibition bei Doppelpuls mit ISI = 1.5 – 5 ms
- Abbildung 10: Faszilitation bei Doppelpuls mit ISI = 6 – 20 ms
- Abbildung 11: Studiendesign
- Abbildung 12: Entwicklung der Motorschwelle über den Verlauf der Studie für alle Studienteilnehmer

- Abbildung 13: Entwicklung der CSP über den Verlauf der Studie für alle Studienteilnehmer
- Abbildung 14: Verlauf der ICI über den Verlauf der Studie und alle Studienteilnehmer
- Abbildung 15: Entwicklung der ICF für alle Studienteilnehmer über 2 Wochen rTMS-Behandlung.
- Abbildung 16: Veränderung der HAMD-Werte im Verlauf der Studie (A) und prozentuale Veränderung im Vergleich zum Basalwert (B)
- Abbildung 17: Veränderung der MADRS-Werte im Verlauf der Studie (A) und prozentuale Veränderung im Vergleich zum Basalwert (B)
- Abbildung 18: Korrelation des HAMD und MADRS vor und nach der Studie für alle Studienteilnehmer
- Abbildung 19: Messwerte der CSP unter rTMS bei Respondern und Non-Respondern vor und nach rTMS
- Abbildung 20: Messwerte der ICI unter rTMS bei Respondern und Non-Respondern vor und nach rTMS
- Abbildung 21: Messwerte der ICF unter rTMS bei Respondern und Non-Respondern vor und nach rTMS
- Abbildung 22: Korrelation zwischen Veränderung der Depressionsskalen zur Veränderung der CSP dargestellt für alle Studienteilnehmer
- Abbildung 23: Korrelation zwischen Veränderung der Depressionsskalen zur Veränderung der ICI dargestellt für alle Studienteilnehmer
- Abbildung 24: Korrelation von CSP- und ICI-Veränderung nach rTMS in der Subgruppe der Responder

Abbildung 25: Korrelation zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und der CSP-Veränderung nach rTMS-Behandlung

Abbildung 26: ICI- und CSP-Veränderung über die gesamte Studiendauer

Abbildung 27: Korrelation zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und der Veränderung der kortikalen silent period (CSP) nach 2-wöchiger rTMS-Behandlung

Abbildung 28: HAMD-Subitems der Responder vs. Non-Responder nach 2 Wochen rTMS

Abbildung 29 Korrelation spezifischer HAMD-Items zur ICI-Veränderung nach 2 Wochen rTMS

Abbildung 30: Darstellung der diagnostischen Symptome einer Major Depression in den vermutlichen Kreisläufen des Gehirns

## 2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Internationale Klassifikation von affektiven Störungen
- Tabelle 2: Voraussetzungen und Kontraindikationen der rTMS
- Tabelle 3: Demographische und klinische Daten der Responder und Non-Responder.
- Tabelle 4: Mittlere demographische und klinische Variablen der Studie zum Ausgangszeitpunkt und nach 2 Wochen rTMS-Behandlung
- Tabelle 5: Motorische Schwelle im Mittel mit SD
- Tabelle 6: Mittlere Werte der neurophysiologischen Parameter (CSP, ICI und ICF) bei Stimulation beider Hemisphären
- Tabelle 7: Veränderung der Depressionsskalen im Verlauf der Studie
- Tabelle 8: Neurophysiologische Parameter gemessen durch Einzelpuls- und Doppelpuls-TMS dargestellt nach Respondern und Non-Respondern zum Ausgangszeitpunkt (T1) und nach der 10. rTMS-Behandlung (T2)
- Tabelle 9: Individuelle Veränderungen der neurophysiologischen Parameter vor und nach rTMS-Behandlung bei Respondern und Non-Respondern

## VIII Abkürzungsverzeichnis

ATHF	Antidepressant Treatment History Form
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BA	Areal nach Broca
Cg25	Subgenuales Cingulum
CSP	cortical silent period
DBS	Tiefe Hirnstimulation
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störung, 4. Version
EEG	Elektroenzephalogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
EMG	Elektromyogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gammaaminobuttersäure
Glx	Glutamat/Glutamin
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
ICI	Intrakortikale Inhibition
ICF	Intrakortikale Faszilitation
IGF	Insulin growth factor
IL	Interleukin
ISI	Interstimulusintervall
LICI	Long interval cortical inhibition

MADRS	Montgomery und Asberg Depression Rating Scale
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MFB	Mediales Vorderhirnbündel
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	Magnet-Konvulsionstherapie
Nacc	Nucleus accumbens
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PFC	Präfrontaler Kortex
PML	Peripher motorische Leitzeit
RMT	Motorische Schwelle
SICI	Short interval cortical inhibition
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex
VNS	Vagusnervstimulation
VTA	Ventrale tegmentale Area
ZML	Zentral motorische Leitzeit

## IX Literaturverzeichnis

- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 4 (2), 163-172.
- Alexopoulos, G. S., Murphy, C. F., Gunning-Dixon, F. M., Latoussakis, V., Kanellopoulos, D., Klimstra, S., Lim, K. O., Hoptman, M. J. (2008). Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 165 (2), 238-44. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07050744
- Allison, J. D., Meador, K. J., Loring, D. W., Figueroa, R. E., & Wright, J. C. (2000). Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology*, 54 (1), 135-142.
- Amassian, V. E., Quirk, G. J., & Stewart, M. (1990). A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 77 (5), 390-401.
- Arnsten, A. F. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry*, 69 (12), e89-99. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.027
- Avery, D. H., Holtzheimer, P. E., 3rd, Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., Haynor, D. R., Claypoole, K. H., Wajdik, C., Roy-Byrne, P (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 59 (2), 187-94. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.003
- Bajbouj, M., Heuser, I. (2009). Stimulating the brain to treat depression. *Exp Neurol*, 219 (1), 1. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.033
- Bajbouj, M., Lisanby, S.H., Lang, U. E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., Neu, P. (2006). Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major

- depression. *Biol Psychiatry*, 59 (5), 395-400. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.036
- Bajbouj, M., Brakemeier, E. L., Schubert, F., Lang, U. E., Neu, P., Schindowski, C., & Danker-Hopfe, H. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp Neurol*, 196 (2), 332-338. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.08.008
- Bajbouj, M., Gallinat, J., Lang, U. E., Neu, P., Niehaus, L. (2003). Motorcortical excitability after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 433-40.
- Bajbouj, M., Heuser, I. (2003). Antidepressive Stimulationsverfahren. *Der Nervenarzt*, 76 (1), 28-35. doi: 10.1007/s00115-003-1661-8
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull*, 52(5), 319-330.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1 (8437), 1106-1107.
- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C., Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (3), 243-250.
- Beblo T., L. S. (2006). *Neuropsychologie der Depression* (Vol. 1): Hogrefe Verlag.
- Beekman, A. T., Geerlings, S. W., Deeg, D. J., Smit, J. H., Schoevers, R. S., de Beurs, E. van Tilburg, W. (2002). The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (7), 605-611.
- Berardelli, A., Rona, S., Inghilleri, M., Manfredi, M. (1996). Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain*, 119 ( Pt 1), 71-7.
- Berger, M. (2004). *Psychiatrische Erkrankungen, Klinik und Therapie*: Urban und Fischer Verlag.
- Berlim, M. T., van den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., Daskalakis, Z. J (2014).



- Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*, 44 (2), 225-39. doi: 10.1017/S0033291713000512
- Berman, R. M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A. P., Hoffman, R. E., Hu, X. S., Charney, D. S., Boutros, N. N (2000). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*, 47 (4), 332-7.
- Bersani, F. S., Minichino, A., Enticott, P. G., Mazzarini, L., Khan, N., Antonacci, G., Biondi, M. (2013). Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry*, 28 (1), 30-39. doi: 10.1016/j.eurpsy.2012.02.006
- Bertelsen, A., Harvald, B., & Hauge, M. (1977). A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry*, 130, 330-351.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., Lotstra, F. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 36 (6), 381-388.
- Black, D. W., Bell, S., Hulbert, J., & Nasrallah, A. (1988). The importance of Axis II in patients with major depression. A controlled study. *J Affect Disord*, 14 (2), 115-122.
- Brakemeier, E. L., Normann, C., & Berger, M. (2008). The etiopathogenesis of unipolar depression. Neurobiological and psychosocial factors.
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues: Leipzig.
- Brodmann, K. (1912). Neue Ergebnisse über die vergleichende histologische Localisation der Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung des Stirnhirns *Anatomischer Anzeiger* (Vol. Supplement 41, pp. 157-216).
- Brody, A. L., Saxena, S., Mandelkern, M. A., Fairbanks, L. A., Ho, M. L., & Baxter, L. R. (2001). Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in

- major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 50 (3), 171-178.
- Bray, N. (2014). Neurotransmitters: Midbrain neurons recycle GABA. *Nat Rev Neurosci*, 15 (6), 350. doi: 10.1038/nrn3764
- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 51 (4), 379-391. doi: 10.1007/s00103-008-0505-x
- Cadet, J. L., Kujirai, K., Carlson, E., & Epstein, C. J. (1993). Autoradiographic distribution of [3H]neurotensin receptors in the brains of superoxide dismutase transgenic mice. *Synapse*, 14 (1), 24-33. doi: 10.1002/syn.890140105
- Cantello, R., Gianelli, M., Civardi, C., & Mutani, R. (1992). Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology*, 42 (10), 1951-1959.
- Cassano, P., Fava, M. (2002). Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res*, 53 (4), 849-57
- Chen, R., Samii, A., Canos, M., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1997). Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*, 49 (3), 881-883.
- Chen, R., Tam, A., Butefisch, C., Corwell, B., Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Cohen, L. G. (1998). Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 80 (6), 2870-2881.
- Classen, J., & Benecke, R. (1995). Inhibitory phenomena in individual motor units induced by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97 (5), 264-274.
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Roshan, L., Chen, R. (2002). The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*, 543 (Pt 1), 317-26.
- Daskalakis, Z. J., Levinson, A. J., Fitzgerald, P. B. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*, 53 (9), 555-66.
- Demyttenaere, K., De Fruyt, J. (2003). Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom*, 72 (2), 61-70. doi:

10.1159/000068690

- De Jesus, D. R., Favalli, G. P., Hoppenbrouwers, S. S., Barr, M. S., Chen, R., Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J. (2014). Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. *Clin Neurophysiol*, 125 (4), 755-62. doi: 10.1016/j.clinph.2013.09.011
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P. u. N. D. (2011). AWMF Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. 1.3.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie (DGPPN), (2012). S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression, Langfassung [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl005l\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2012-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl005l_S3_Unipolare_Depression_2012-01.pdf)
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Meglio, M., Cioni, B., Tamburrini, G., Tonali, P., & Rothwell, J. C. (2000). Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 111 (5), 794-799.
- Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., . . . Rothwell, J. C. (1998). Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res*, 119 (2), 265-268.
- Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*, 49, 341-361. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.341
- Ehlers A, H. K. (1997). *Affektive Störungen in Psychische Störungen und ihre Behandlung* (2 ed.): Hogrefe Verlag.
- Esser, S. K., Huber, R., Massimini, M., Peterson, M. J., Ferrarelli, F., Tononi, G. (2006). A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull*, 69 (1), 86-94. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.11.003
- Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28 (2), 335-341.
- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., Daskalakis, Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*,

117 (12), 2584-96. doi: 10.1016/j.clinph.2006.06.712

Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J. J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J., Daskalakis, Z. J. (2009). A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 34 (5), 1255-62. doi: 10.1038/npp.2008.233

Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2012). A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul*, 5 (3), 287-296. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.006

Frodl, T., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jager, M., Morgenthaler, M., Meisenzahl, E. M. (2008). Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression. *Mol Psychiatry*, 13 (12), 1093-1101. doi: 10.1038/mp.2008.62

Geffen, G. M., Jones, D. L., & Geffen, L. B. (1994). Interhemispheric control of manual motor activity. *Behav Brain Res*, 64 (1-2), 131-140.

George, M. S., Raman, R., Benedek, D. M., Pelic, C. G., Grammer, G. G., Stokes, K. T., Schmidt, M., Spiegel, C., Dealmeida, N., Beaver, K. L., Borckardt, J. J., Sun, X., Jain, S., Stein, M. B. (2014). A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimul*, 7 (3), 421-31. doi: 10.1016/j.brs.2014.03.006

George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Sackeim, H. A. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (5), 507-516. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.46

George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Danielson, A. L., Greenberg, B. D., Hallett, M., Post, R. M. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*, 154 (12), 1752-6.

George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser,

- P., Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6 (14), 1853-1856.
- Ginsberg, J. P., Klesges, R. C., Johnson, K. C., Eck, L. H., Meyers, A. W., & Winders, S. A. (1997). The relationship between a history of depression and adherence to a multicomponent smoking-cessation program. *Addict Behav*, 22 (6), 783-787.
- Gorman, J. M. (1996). Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety*, 4 (4), 160-8. doi: 10.1002/(SICI)1520-6394(1996)4:4<160::AID-DA2>3.0.CO;2-J
- Gould, H. J., 3rd, Cusick, C. G., Pons, T. P., & Kaas, J. H. (1986). The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J Comp Neurol*, 247 (3), 297-325. doi: 10.1002/cne.902470303
- Grunhaus, L., Dannon, P. N., Schreiber, S., Dolberg, O. H., Amiaz, R., Ziv, R., Lefkifker, E. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry*, 47 (4), 314-24.
- Grunhaus, L., Polak, D., Amiaz, R., Dannon, P. N. (2003). Motor-evoked potential amplitudes elicited by transcranial magnetic stimulation do not differentiate between patients and normal controls. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6 (4), 371-8. doi: 10.1017/S1461145703003705
- Hallett, M. (1995). Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. *Adv Neurol*, 67, 107-113.
- Hamilton, M. (1960). A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 293-319. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
- Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K., Kanazawa, I. (1998). Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol*, 509 (Pt 2), 607-18

- Hankin, B. L., Abramson, L. Y., Moffitt, T. E., Silva, P. A., McGee, R., & Angell, K. E. (1998). Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol*, 107 (1), 128-140.
- Harris, E. C., Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 170, 205-28.
- Hashimoto, K., Sawa, A., & Iyo, M. (2007). Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry*, 62 (11), 1310-1316. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.017
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (2), 193-200. doi: 10.1001/archpsyc.64.2.193
- Heijnen, W. T., Birkenhager, T. K., Wierdsma, A. I., & van den Broek, W. W. (2010). Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 30 (5), 616-619. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ee0f5f
- Heo, M., Murphy, C. F., Meyers, B. S. (2007). Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in depressed elderly: a meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15 (10), 899-905. doi: 10.1097/JGP.0b013e318098614e
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., Schonfeldt-Lecuona, C. (2001). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry*, 50 (1), 58-61.
- Herwig, U., Satrapi, P., Schonfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 16 (2), 95-9.
- Hnasko, T. S., Hjelmstad, G. O., Fields, H. L., Edwards, R. H. (2012). Ventral tegmental

- area glutamate neurons: electrophysiological properties and projections. *J Neurosci*, 32 (43), 15076-85. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3128-12.2012
- Holtzheimer, P. E., 3rd, Russo, J., Claypoole, K. H., Roy-Byrne, P., Avery, D. H. (2004). Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety*, 19 (1), 24-30. doi: 10.1002/da.10147
- Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2011). Magnetic seizure therapy for treatment-resistant depression. *Expert Rev Med Devices*, 8 (6), 723-732. doi: 10.1586/erd.11.55
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., & Manfredi, M. (1993). Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol*, 466, 521-534.
- Inman, R. B., Schildkraut, C. L., & Kornberg, A. (1965). Enzymic Synthesis of Deoxyribonucleic Acid. Xx. Electron Microscopy of Products Primed by Native Templates. *J Mol Biol*, 11, 285-292.
- Jacobi, F., Klose, M., & Wittchen, H. U. (2004). Mental disorders in the community: healthcare utilization and disability days. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 47 (8), 736-744. doi: 10.1007/s00103-004-0885-5
- Jansson, M., Gatz, M., Berg, S., Johansson, B., Malmberg, B., McClearn, G. E., Pedersen, N. L. (2004). Gender differences in heritability of depressive symptoms in the elderly. *Psychol Med*, 34 (3), 471-479.
- Jenkins, R., & Meltzer, H. (1995). The national survey of psychiatric morbidity in Great Britain. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 30 (1), 1-4.
- Katon, W. J., Lin, E., Russo, J., & Unutzer, J. (2003). Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (9), 897-903. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.897
- Kayser, S., Bewernick, B. H., Hurlemann, R., Soehle, M., & Schlaepfer, T. E. (2013). Comparable seizure characteristics in magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy for major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23

- (11), 1541-1550. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.04.011
- Kelly, T. M., Cornelius, J. R., Lynch, K. G. (2002). Psychiatric and substance use disorders as risk factors for attempted suicide among adolescents: a case control study. *Suicide Life Threat Behav*, 32 (2), 301-12.
- Klimek, V., Schenck, J. E., Han, H., Stockmeier, C. A., & Ordway, G. A. (2002). Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: a postmortem study. *Biol Psychiatry*, 52 (7), 740-748.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*, 201 (2), 239-243. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.004
- Kolb, B. W., I. (1996). *Neuropsychologie* (Vol. 2): Spektrum Akademischer Verlag.
- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., Rafi-Tari, S., Soczynska, J. K., & Ketter, T. A. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*, 10 (1), 1-37. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00435.x
- Kosel, M., Brockmann, H., Frick, C., Zobel, A., & Schlaepfer, T. E. (2011). Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res*, 191 (3), 153-159. doi: 10.1016/j.psychres.2010.11.004
- Kucukbrahimoglu, E., Saygin, M. Z., Caliskan, M., Kaplan, O. K., Unsal, C., & Goren, M. Z. (2009). The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression. *Eur J Clin Pharmacol*, 65 (6), 571-577. doi: 10.1007/s00228-009-0650-7
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*, 108 (3), 163-174.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 471, 501-519.



- Kujirai, T., Sato, M., Rothwell, J. C., & Cohen, L. G. (1993). The effect of transcranial magnetic stimulation on median nerve somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89 (4), 227-234.
- Laje, G., Perlis, R. H., Rush, A. J., McMahon, F. J. (2009). Pharmacogenetics studies in STAR\*D: strengths, limitations, and results. *Psychiatr Serv*, 60 (11), 1446-57. doi:10.1176/appi.ps.60.11.1446
- Lara, M. E., & Klein, D. N. (1999). Psychosocial processes underlying the maintenance and persistence of depression: implications for understanding chronic depression. *Clin Psychol Rev*, 19 (5), 553-570.
- Lefaucheur, J. P., Lucas, B., Andraud, F., Hogrel, J. Y., Bellivier, F., Del Cul, A., Rousseva, A., Leboyer, M., Paillere-Martinot, M. L. (2008). Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res*, 42 (5), 389-98. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.03.001
- Lefaucheur, J. P. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Lemke, M. R., Brecht, H. M., Koester, J., Reichmann, H. (2006). Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248, (1-2), 266-70. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.024
- Lewinsohn PM, Y. M., Grosscup SJ. (1979). *The psychobiology of the depressive disorders in Reinforcement and depression*: New York: Academ Pr.
- Liepert, J., Schwenkreis, P., Tegenthoff, M., & Malin, J. P. (1997). The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm*, 104 (11-12), 1207-1214.
- Lorberbaum, J. P.; Emmanuel, N. P.; Mintzer, O.; Kapp, R.; Crawford, M.; Morton, A.; Johnson, M. R. (2000). Changes in Anxiety after prefrontal rTMS in patients with GAD. International Society of Transcranial Stimulation (ISTS): Annual Meeting,

Chicago.

- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A., & Yucel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord*, *117* (1-2), 1-17. doi: 10.1016/j.jad.2008.11.021
- Maes, M., Verkerk, R., Vandoolaeghe, E., Lin, A., & Scharpe, S. (1998). Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatr Scand*, *97* (4), 302-308.
- Maeda, F., Keenan, J. P., Pascual-Leone, A. (2000). Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry*, *177*, 169-73.
- Manganotti, P., Bongiovanni, L. G., Zanette, G., Turazzini, M., & Fiaschi, A. (1999). Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia*, *40* (3), 316-321.
- Mann, J. J., Huang, Y. Y., Underwood, M. D., Kassir, S. A., Oppenheim, S., Kelly, T. M., Dwork, A. J., Arango, V. (2000). A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*. *57* (8), 729-38.
- Mathis, J., de Quervain, D., Hess, C. W. (1998). Dependence of the transcranially induced silent period on the 'instruction set' and the individual reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *109* (5), 426-35.
- Mayberg, H. S. (2009). Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest*, *119* (4), 717-725. doi: 10.1172/JCI38454
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, *45* (5), 651-660. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
- Mc Grath, C. L., Kelley, M. E., Holtzheimer, P. E., Dunlop, B. W., Craighead, W. E., Franco, A. R., Craddock, R. C., Mayberg, H. S. (2013). Toward a neuroimaging

- treatment selection biomarker for major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*, 70 (8), 821-9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.143
- Mc Namara, B., Ray, J. L., Arthurs, O. J., Boniface, S. (2001). Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med*, 31 (7),1141-6.
- Merikangas, K. R., Mehta, R. L., Molnar, B. E., Walters, E. E., Swendsen, J. D., Aguilar-Gaziola, S., Kessler, R. C. (1998). Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav*, 23 (6), 893-907.
- Merkl, A., Heuser, I., & Bajbouj, M. (2009). Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Exp Neurol*, 219 (1), 20-26. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.04.027
- Merkl, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E. L., Grimm, S., Bajbouj, M. (2011). Abnormal cingulate and prefrontal cortical neurochemistry in major depression after electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*, 69 (8), 772-779. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.009
- Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Arolt, V., Heindel, W., & Pfleiderer, B. (2003). Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med*, 33 (7), 1277-1284.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Mills, K. R., & Nithi, K. A. (1997). Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*, 20 (5), 570-576.
- Möller, H.J.; Laux, G.; Kapfhammer, H.P. (2001). Standardisierte psychiatrische Befunddiagnostik in Psychiatrie und Psychotherapie. *Hippocrates Verlag, Stuttgart*, S. 73-106.
- Montgomery, S. A., Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-9.

- Moreines, J. L., McClintock, S. M., & Holtzheimer, P. E. (2011). Neuropsychologic effects of neuromodulation techniques for treatment-resistant depression: a review. *Brain Stimul*, 4 (1), 17-27. doi: 10.1016/j.brs.2010.01.005
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., & Tsuji, H. (1997). Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol*, 498 ( Pt 3), 817-823.
- Nirkko, A. C., Ozdoba, C., Redmond, S. M., Burki, M., Schroth, G., Hess, C. W., & Wiesendanger, M. (2001). Different ipsilateral representations for distal and proximal movements in the sensorimotor cortex: activation and deactivation patterns. *Neuroimage*, 13 (5), 825-835. doi: 10.1006/nimg.2000.0739
- Nutt, D. J. (2002). The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 17 Suppl 1, S1-12.
- Nutt, D. J., Ballenger, J. C., Sheehan, D., & Wittchen, H. U. (2002). Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5 (4), 315-325. doi: 10.1017/S1461145702003048
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 14 (8), 1215-1229. doi: 10.1162/089892902760807212
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23 (2), 483-499. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.030
- Offenbaecher, M., Glatzeder, K., & Ackenheil, M. (1998). Self-reported depression, familial history of depression and fibromyalgia (FM), and psychological distress in patients with FM. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2, 94-96.
- Ongur, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*, 10 (3), 206-219.
- Oslin, D. W., Datto, C. J., Kallan, M. J., Katz, I. R., Edell, W. S., & TenHave, T. (2002).

- Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *J Am Geriatr Soc*, 50 (5), 823-828.
- O' Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62 (11), 1208-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018
- O' Reardon, J.P.; Altinay, M.; Christancho, P. (2010). Transcranial Magnetic Stimulation: A New Treatment Option for Major Depression. *Psychiatric Times*.
- Papakostas, G. I., Fava, M. (2008). Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 10 (4), 439-51.
- Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M. E., Kathmann, N., Mikhael, P., Ella, R., Rupprecht, P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N., Moller, H. J. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*, 27 (4), 638-45. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00338-X
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., & Pedic, F. (1992). Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord*, 24 (1), 17-24.
- Perrin, J. S., Merz, S., Bennett, D. M., Currie, J., Steele, D. J., Reid, I. C., & Schwarzbauer, C. (2012). Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 (14), 5464-5468. doi: 10.1073/pnas.1117206109
- Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Accornero, N., & Manfredi, M. (1994). Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*, 117 ( Pt 2), 317-323.

- Radhu, N., de Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J. (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, 127 (7), 1309-1320. doi: 10.1016/j.clinph.2013.01.014
- Rajkowska, G. (2002). Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 4 (2), 105-116.
- Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C. A., & Miguel-Hidalgo, J. J. (2007). GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 32 (2), 471-482. doi: 10.1038/sj.npp.1301234
- Ressler, K. J., Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci*, 10 (9), 1116-24. doi: 10.1038/nn1944
- Ridding, M. C., Taylor, J. L., & Rothwell, J. C. (1995). The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 487 ( Pt 2), 541-548.
- Rosenberg, R. (2000). Outcome measures of antidepressive therapy. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 402, 41-42.
- Rosenkilde, C. E. (1979). Functional heterogeneity of the prefrontal cortex in the monkey: a review. *Behav Neural Biol*, 25 (3), 301-345.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91 (2), 79-92.
- Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., & Marsden, C. D. (1991). Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*, 76 (2), 159-200.
- Rouiller, E. M., Babalian, A., Kazennikov, O., Moret, V., Yu, X. H., & Wiesendanger, M. (1994). Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the

- primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res*, 102 (2), 227-243.
- Rumsfeld, J. S., Magid, D. J., Plomondon, M. E., Sales, A. E., Grunwald, G. K., Every, N. R., & Spertus, J. A. (2003). History of depression, angina, and quality of life after acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 145 (3), 493-499. doi: 10.1067/mhj.2003.177
- Sackeim, H. A. (1999). The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT*, 15 (1), 5-26.
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Krystal, J. H. (2002). Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 159 (4), 663-4.
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Hyder, F., Ciarcia, J. J., Ostroff, R. B., Berman, R. M., Krystal, J. H. (2003). Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry*, 160 (3), 577-9.
- Sanacora, G., Saricicek, A. (2007). GABAergic contributions to the pathophysiology of depression and the mechanism of antidepressant action. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 6 (2), 127-40.
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62 (1), 63-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036
- Sanger, T. D., Garg, R. R., Chen, R. (2001). Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol*, 530 (2), 307-17.
- Sato, T., Uehara, T., Sakado, K., Nishioka, K., Ozaki, N., Nakamura, M., & Kasahara, Y. (1997). Dysfunctional parenting and a lifetime history of depression in a volunteer sample of Japanese workers. *Acta Psychiatr Scand*, 96 (4), 306-310.
- Schildkraut, C. (1965). Dependence of the melting temperature of DNA on salt concentration. *Biopolymers*, 3 (2), 195-208. doi: 10.1002/bip.360030207

- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122 (5), 509-522.
- Schildkraut, J. J., Gordon, E. K., & Durell, J. (1965). Catecholamine metabolism in affective disorders. I. Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine. *J Psychiatr Res*, 3 (4), 213-228.
- Schlaepfer, T. E., Bewernick, B. H., Kayser, S., Madler, B., & Coenen, V. A. (2013). Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 73 (12), 1204-1212. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.034
- Schmidt, H. D., Shelton, R. C., Duman, R. S. (2011). Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 36 (12), 2375-94. doi: 10.1038/npp.2011.151
- Schnitzler, A., Kessler, K. R., & Benecke, R. (1996). Transcallosally mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Exp Brain Res*, 112 (3), 381-391.
- Schutter, D. J., van Honk, J., d'Alfonso, A. A., Postma, A., de Haan, E. H. (2001). Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport*. 12 (3), 445-7.
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160 (8), 1516-1518.
- Sher, L., Mindes, J., Novakovic, V. (2010). Transcranial magnetic stimulation and the treatment of suicidality. *Expert Rev Neurother*. 10 (12), 1781-4. doi: 10.1586/ern.10.166
- Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve*, 21 (9), 1209-1212.
- Sobin, C., Prudic, J., Devanand, D. P., Nobler, M. S., & Sackeim, H. A. (1996). Who responds to electroconvulsive therapy? A comparison of effective and ineffective forms of treatment. *Br J Psychiatry*, 169 (3), 322-328.



- Stahl, S. M. (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry, 59 Suppl 4*, 5-14.
- Steele, J. D., Glabus, M. F., Shajahan, P. M., Ebmeier, K. P. (2000). Increased cortical inhibition in depression: a prolonged silent period with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Psychol Med, 30 (3)*, 565-70.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry, 157 (10)*, 1552-1562.
- Triggs, W. J., Calvanio, R., Macdonell, R. A., Cros, D., & Chiappa, K. H. (1994). Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res, 636 (2)*, 270-276.
- Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol, 185 (1)*, 1-10.
- von Giesen, H. J., Roick, H., & Benecke, R. (1994). Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res, 99(1)*, 84-96.
- Walter, H. (2005). Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. *Schattauer Verlag, Stuttgart*.
- Wang, X., Li, Y. H., Li, M. H., Lu, J., Zhao, J. G., Sun, X. J., Ye, J. L. (2012). Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 262 (1)*, 33-38. doi: 10.1007/s00406-011-0209-3
- Wassermann, E. M. (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)*, 1-16.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lepine, J. P., Newman, S. C.,

- Rubio-Stipeć, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen, H., Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276 (4), 293-9
- Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., & Classen, J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*, 517 ( Pt 2), 591-597.
- Winkler, D., Pjrek, E., & Kasper, S. (2005). Anger attacks in depression--evidence for a male depressive syndrome. *Psychother Psychosom*, 74 (5), 303-307. doi: 10.1159/000086321
- Wittchen, H. U., Pittrow, D. (2002). Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol*, 17 Suppl 1, 1-11. doi: 10.1002/hup.398
- World Health Organisation (2010), International and Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (2), [http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2\\_en\\_2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf?ua=1)
- Yuksel, S., Kaygisiz, E., Ulusoy, C., Keykubat, A. (2010). Post-treatment evaluation of a magnetic activator device in Class II high-angle malocclusions. *Eur J Orthod*, 32 (4), 425-9. doi: 10.1093/ejo/cjp120
- Zald, D. H. (2007). Orbital versus dorsolateral prefrontal cortex: anatomical insights into content versus process differentiation models of the prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 1121, 395-406. doi: 10.1196/annals.1401.012
- Ziemann, U., Lonnecker, S., & Paulus, W. (1995). Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, 118 ( Pt 6), 1437-1446.
- Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J., & Paulus, W. (1996a). The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res*, 109(1), 127-135.
- Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J., & Paulus, W. (1996b). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 40 (3), 367-378. doi: 10.1002/ana.410400306

- Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 496 ( Pt 3), 873-881.
- Ziemann, U., Tergau, F., Bruns, D., Baudewig, J., Paulus, W. (1997). Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105 (6), 430-7.
- Ziemann, U., Steinhoff, B. J., Tergau, F., Paulus, W. (1998). Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res*, 30 (1), 11-30.
- Zisook, S., Goff, A., Sledge, P., Shuchter, S. R. (1994). Reported suicidal behavior and current suicidal ideation in a psychiatric outpatient clinic. *Ann Clin Psychiatry*, 6 (1), 27-31.
- Zwanzger, P., Fallgatter, A. J., Zavorotnyy, M., Padberg, F. (2009). Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation--an alternative treatment option in anxiety disorders? *J Neural Transm*, 116 (6), 767-75. doi: 10.1007/s00702-008-0162-0

## **X Anhang**

### **1 Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Christina Schindowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Repetitive transkranielle Magnetstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex und kortikale Exzitabilität bei Patienten mit Major Depression selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

**Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Christina Schindowski hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Malek Bajbouj, Eva-Lotte Brakemeier, Florian Schubert, Undine Lang, Peter Neu, Christina Schindowski, Heidi Danker-Hopfe, „Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder“, Experimental Neurology, 2005.

Beitrag im Einzelnen: Patientenbetreuung, Datenerfassung, Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **2 Lebenslauf**

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



### 3 Publikationsliste

Bajbouj, M., Brakemeier, E. L., Schubert, F., Lang, U. E., Neu, P., Schindowski, C., & Danker-Hopfe, H. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp Neurol*, 196 (2), 332-338. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.08.008

Schindowski, K., Zimmermann, J., Schindowski, C. (2014). Intravenous immunoglobulin for the treatment of Alzheimer's disease: current evidence and considerations. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 2014 (4), 121-130. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/DNND.S51786>



#### **4 Danksagung**

Die Durchführung und Vollendung der vorliegenden Arbeit wäre ohne den Rat und Zuspruch anderer nicht möglich gewesen. An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung jeglicher Form beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Bajbouj für die Überlassung des Themas, für die geduldige und umfassende Unterstützung und seine Beratung bei Problemen. Seine Kompetenz und Engagement machten diese Dissertation erst möglich. Des weiteren möchte ich meinen Dank allen Patienten/-innen aussprechen, die an dieser Studie teilgenommen haben und somit die Durchführung ermöglicht haben. Meiner ehemaligen Studienkollegin Florence danke ich für die Motivation und freundschaftliche Begleitung während der Datenerhebung. Zudem danke ich allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für die Zusammenarbeit und das kollegiale Miteinander.

Meiner Schwester und meinem Schwager danke ich von Herzen für die tatkräftige und auch seelische Unterstützung während der statistischen Auswertung und ihrer konstruktiven Kritik und Begleitung während der Durchführung. Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich zutiefst für ihr immer währendes Vertrauen in mich. Jan danke ich für die Wiederherstellung verlorengangener Daten nachdem diese durch einen Einbruch verloren gingen. Und nicht zuletzt danke ich innigst meinen Freunden, vor allem Julia, Freshta, Kathrin und Christina, die mich während der gesamten Durchführung dieser Arbeit ermutigten, stets unterstützten und niemals aufhörten, an mich zu glauben.

Ich danke euch allen!