Abteilung Psychiatrie III
Universitätsklinikum Ulm
89075 Ulm
Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

# Die neuronavigierte repetitive Transkranielle Magnetstimulation zur Behandlung depressiver Erkrankungen

Eine Studie zur Untersuchung des antidepressiven Effekts in Abhängigkeit vom zerebralen Metabolismus

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Yvonne Marianne Lampe
geb. in Ravensburg

2003

Amtierender Dekan: Prof. Dr. R. Marre

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. M. Spitzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Kaschka

Tag der Promotion: 15. Januar 2004

Meinen Eltern Barbara und Hans Lampe und meiner Schwester Tatjana

# Inhaltsverzeichnis

**Inhaltsverzeichnis** **4**

**Abkürzungsverzeichnis** **6**

**1 Einleitung** **8**
1.1 Die Transkranielle Magnetstimulation . . . . . 8
1.2 Physikalisches Prinzip der TMS . . . . . 9
1.3 Physiologie der Einzelpulsstimulation . . . . . 9
1.4 Physiologie der repetitiven TMS . . . . . 10
1.5 Depression und rTMS . . . . . 11
1.6 Depression und zerebraler Metabolismus . . . . . 12
1.7 rTMS und zerebraler Metabolismus . . . . . 13
1.8 Neuronavigation . . . . . 14
1.9 Fragestellung . . . . . 14

**2 Methoden** **15**
2.1 Patienten . . . . . 15
2.2 Ausschlußkriterien . . . . . 16
2.3 Aufklärung der Patienten über die Studie und Einverständniserklärung 16
2.4 Begleitmedikation . . . . . 17
2.5 Magnetresonanztomographie . . . . . 18
2.6 Positronen-Emissions-Tomographie . . . . . 18
2.7 Auswertung der PET-Aufnahmen . . . . . 19
2.8 Magnetstimulator . . . . . 21
2.9 Neuronavigation . . . . . 22
2.10 Bestimmung der individuellen Motorschwelle und Stimulationsintensität 24
2.11 Ablauf der Stimulation . . . . . 25
2.12 Wahl des Stimulationsortes . . . . . 26
2.13 Parameter der Stimulation . . . . . 26
2.14 Depressionsratings . . . . . 27
2.15 Dokumentation . . . . . 28
2.16 Datenerhebung . . . . . 29
2.17 Auswertung der Daten . . . . . 30
2.18 Statistik . . . . . 31

**3 Ergebnisse** **32**
3.1 Allgemeine Auswertung . . . . . 32
3.2 Antidepressiver Effekt der rTMS . . . . . 34
3.3 rTMS bei relativem Hypometabolismus eines DLPFC . . . . . 39
3.4 Responder . . . . . 41

**4 Diskussion** **46**
4.1 Bedeutung eines präfrontalen Hypometabolismus . . . . . 47
4.2 Hypometabolismus und rTMS . . . . . 48
4.3 Neuronavigation . . . . . 49
4.4 Stimulationsparameter . . . . . 50
4.5 Vorhersagbarkeit des Therapieerfolgs . . . . . 51
4.6 Schlussfolgerung . . . . . 52

**5 Zusammenfassung** **53**

**Literaturverzeichnis** **55**

**Danksagung** **62**

**Anhang** **63**

**Lebenslauf** **68**

# Abkürzungsverzeichnis

**APB** – M. abductor pollicis brevis

**BDI** – Beck's Depression Inventory

**DLPFC** – dorsolateraler präfrontaler Kortex

**EKT** – Elektrokrampftherapie

**EMG** – Elektromyographie

**FDG-PET** – Fluor-Desoxyglukose-PET

**$^{18}$FDG-PET** – 2-$^{18}$Fluor-2-Desoxy-D-Glukose-PET

**fMRT** – funktionelle Magnetresonanztomographie

**FWHM** – Full Width Half Maximum

**HAMD** – Hamilton Depression Rating Scale

**LED** – Light-emitting diode (Infrarot-Leuchtdiode)

**LTD** – long-term-depression

**LTP** – long-term-potentiation

**MADRS** – Montgomery Asperg Depression Rating Scale

**MEP** – magnetisch evoziertes Potential

**MFG** – Gyrus frontalis medialis

**MRT** – Magnetresonanztomographie

**MS** – individuelle Motorschwelle

**PET** – Positronen-Emissions-Tomographie

**PFC** – präfrontaler Kortex

**rCBF** – regionaler zerebraler Blutfluss

**ROI** – Region of Interest

**rTMS** – repetitive Transkranielle Magnetstimulation (oder rapid-rate TMS)

**SPECT** – Single-Photon-Emission-Computed-Tomography

**SPM** – Statistical Parametric Mapping

**STN** – Surgical Tool Navigator$^{TM}$

**TES** – Transkranielle Elektrische Stimulation

**TMS** – Transkranielle Magnetstimulation

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Transkranielle Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ermöglicht eine nicht-invasive Reizung der Hirnrinde. So kann die zentralnervöse Informationsverarbeitung zur Erforschung der Hirnfunktionen und evtl. auch therapeutisch moduliert werden.

Barker et al. führten 1985 die transkranielle Magnetstimulation ein [4]. Damit war ein Weg für die nicht-invasive und gut verträgliche Reizung bestimmter Hirnareale gefunden, auf dem kortikale Zellverbände reversibel und (bei Beachtung der Sicherheitskriterien) nahezu nebenwirkungsfrei in ihrer Aktivität beeinflusst werden können. Wird nicht mit Einzelpulsen, sondern in Impulsserien mit Frequenzen von bis zu 40 Hz stimuliert, spricht man von high-frequency TMS oder repetitiver TMS (rTMS).

Die neurologische Routinediagnostik nutzt die TMS heute zur Messung der Leitfähigkeit motorischer Bahnen. Hierbei wird mit Einzelpulsen über dem primär-motorischen Kortex oder über peripheren Nerven stimuliert und eine Muskelkontraktion ausgelöst. Mittels Elektromyographie (EMG) kann im entsprechenden Muskel die Latenzzeit der motorischen Antwort registriert werden, die dann Aufschluß über pathologische Prozesse geben kann.

Kurz nach Einführung der Methode gab es sowohl in der Neurologie als auch in der Psychiatrie erste Überlegungen, ob die TMS möglicherweise auch mit therapeutischem Effekt angewandt werden könnte [31, 65]. Es wurden klinische Studien u.a. über den Einsatz bei Epilepsie [58], bei posttraumatischen Belastungsstörungen [43], bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis [30] oder bei Manien [23] veröffentlicht. Schwerpunkt in diesem Bereich war jedoch bereits von Anfang an die Erforschung des antidepressiven Effekts der rTMS [18, 31, 49, 64].

## 1.2 Physikalisches Prinzip der TMS

Wenn Strom durch einen Leiter fließt, entsteht nach dem Faraday'schen Gesetz (Abbildung 1.1) um diesen Leiter ein magnetisches Feld. Form und zeitlicher Aufbau des Feldes ergeben sich dabei proportional aus der Stromstärke und ihrer Änderung pro Zeiteinheit. Im Umkehrschluß wird in einem Leiter, den man in ein sich änderndes Magnetfeld bringt, ein Stromfluß erzeugt. Legt man eine stromdurchflossene Spule tangential an den Kopf des Patienten an, erzeugt ihr Magnetfeld im darunterliegenden Leiter, dem kortikalen Gewebe, einen Stromfluß, welcher die Nervenzellen depolarisieren kann. Kopfhaut, Schädelknochen und Liquorräume durchdringt das Magnetfeld nahezu verlustfrei.

$$U_i = \frac{\delta\phi}{\delta t} n$$

$U_i$ = induzierte Spannung, $\phi$ = Fluß, t = Zeit, n = Windungszahl

**Abbildung 1.1:** Faraday'sches Gesetz

Die Feldstärke nimmt mit steigendem Abstand von der Spule exponentiell ab. Dadurch ist die Eindringtiefe auf etwa 1,5 bis 2,5 cm begrenzt [14, 52, 59], so daß nur die direkt unter der Schädeldecke liegenden kortikalen Strukturen und die oberen Anteile der Sulci erreicht werden.

Der induzierte Stromfluß ist abhängig von der magnetischen Feldstärke, von der Geschwindigkeit, mit der das Feld auf- und abgebaut wird, von Spulengeometrie, -durchmesser und -windungszahl, sowie vom Abstand der Spule vom Kopf [34]. Die Flußrichtung ist entsprechend der des Stroms, der das Magnetfeld induziert und parallel zur Hirnoberfläche, also dem elektromagnetischen Feld entgegengesetzt. Dementsprechend werden vor allem Nervenzellen, deren Dendriten und Axone parallel zur Hirnoberfläche verlaufen, depolarisiert. Dabei handelt es sich je nach Topographie des stimulierten Areals (Oberfläche, Sulci) um Pyramidenzellen oder Interneurone, die die Aktivität anderer kortikaler oder kortikofugaler Nervenzellen modulieren [45, 53].

## 1.3 Physiologie der Einzelpulsstimulation

Das Magnetfeld der Stimulationsspule induziert einen Stromfluß in den darunterliegenden Neuronen, indem die erzeugte Potentialdifferenz zwischen verschiedenen Orten der

Dendriten und Axone die Zellen depolarisiert. Die Erregung breitet sich orthodrom und antidrom aus und führt, je nach Eigenschaft der erregten Nervenzelle, zu inhibitorischer oder exzitatorischer, sowie intrakortikaler oder kortikofugaler Wirkung [2, 5, 53].

Am Beispiel der Stimulation des Motorkortex heißt dies, daß die Muskelantwort entweder primär durch direkte Aktivierung der Motoneurone am Axonhügel oder an peripheren Ranvier'schen Schnürringen, oder aber sekundär durch Aktivierung exzitatorischer bzw. Inaktivierung inhibitorischer Interneurone ausgelöst werden kann. Latenzmessungen haben gezeigt, daß der TMS wohl hauptsächlich der letztgenannte Weg zugrunde liegt [29].

Der komplexe Aufbau der kortikalen Strukturen lässt keine detaillierte Voraussage über die Wirkung einer Einzelstimulation zu. In der Summe geht man jedoch von einer kortikofugalen Aktivierung aus [1].

## 1.4 Physiologie der repetitiven TMS

Bei der Einzelpulsstimulation über dem Motorkortex folgt auf einen i.d.R. manuell ausgelösten Einzelstimulus die entsprechende (Muskel-)Antwort. Bei der repetitiven TMS werden die Stimuli z.B. computergesteuert in sogenannten Trains (definierte Anzahl von in Serien mit definierter Frequenz ausgelösten Stimuli) und mit Frequenzen von bis zu 40 Hz appliziert. Die Auswirkungen sind komplex und hängen von der Stimulationsfrequenz und -intensität ab. Die dazu vorliegenden Erkenntnisse wurden durch Stimulation des Motorkortex gewonnen, da die Wirkung der Stimulation mittels Oberflächen-EMG eines peripheren Muskels, z.B. des M. abductor pollicis brevis (APB), gut objektivierbar ist. Messgröße sind die magnetisch evozierten Potentiale (MEP), d.h. die Summenaktionspotentiale der rekrutierten motorischen Einheiten.

Bei rTMS mit Frequenzen unter 1 Hz bleibt die Motorantwort konstant [46, 48]. Bei Stimulation mit hohen Frequenzen oder hohen Intensitäten (z.B. 3 Hz und 150% MS oder 15 Hz und 110% MS) erhöht sich das Erregungsniveau des Motorkortex nach einer Stimulationsfolge mit 20 Impulsen. Meßbar wird dies durch eine Erhöhung der Antwortamplitude bei gleichzeitiger Abnahme der Antwortlatenz im EMG [46, 48]. Erklärt wird es mit einer Summation der exzitatorischen post- und polysynaptischen Potentiale der vorausgehenden Stimuli [48].

Neben diesen unmittelbaren Auswirkungen der rTMS gibt es auch Befunde, die auf einen längeranhaltenden Effekt hinweisen. Frequenzabhängig kommt es dabei zu einer Modulation des kortikalen Erregungsniveaus. Bei hochfrequenter Stimulation mit einer

Folge von 10 Impulsen, 20 Hz und 150% MS wird eine mehrere Minuten dauernde erhöhte kortikale Erregbarkeit beschrieben. Sichtbar wird diese durch Einzelpulsstimulationen mit zunächst deutlich unterschwelliger Intensität, die nach der rTMS eine Motorantwort auslösen können [47]. Erklärt wird diese Erscheinung mit einer erhöhten Effizienz bzw. Bahnung der exzitatorischen Synapsen, die in ihrer Wirkung einer 'long term potentiation' (LTP) nahe kommt [33]. Eine der 'long term depression' (LTD) ähnliche Wirkung sieht man bei niederfrequenter Stimulation mit 0,9 Hz und 110% MS über 15 Minuten. Sie bewirkt eine Reduktion der Kortexerregbarkeit für eine Dauer von mindestens 15 Minuten nach Stimulation [12].

## 1.5 Depression und rTMS

Die Idee, bei Depressionen bestimmte Hirnareale mit rTMS zu behandeln, entstand aus der Überlegung, daß die Wirkungsweise der rTMS gewisse Parallelen zu der der Elektrokrampftherapie (EKT) aufweist. Deren antidepressiver Effekt ist schon seit über 50 Jahren bekannt, ihre genaue Wirkung ist jedoch bis heute nicht geklärt. Bei der EKT-Behandlung wird in Kurznarkose durch einen von außen an den Schädel angelegten Strom ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst. Durch die Narkose und die Behandlung selbst ist die Methode mit Risiken und Nebenwirkungen behaftet und wird in Deutschland meist nur als Mittel der dritten Wahl angesehen.

Um eine antidepressive Wirkung zu erreichen, ist aber eine Depolarisation des gesamten Kortex, wie sie bei der EKT stattfindet, möglicherweise nicht notwendig. Vielmehr könnte es ausreichen, mittels TMS nur die Kortexregionen zu depolarisieren, die pathophysiologisch bei der Depression eine Rolle spielen [25].

1993 behandelten Höflich et al. [31] zum ersten Mal zwei therapieresistente depressive Patientinnen mit rTMS. Der Effekt war mit einer Verbesserung von 21% im Depressionsrating bei einer der beiden Patientinnen und ausbleibendem therapeutischem Erfolg bei der anderen Patientin nicht überzeugend.

Es folgten weitere Studien, die neben der Frage nach dem antidepressiven Effekt der rTMS auch zum Ziel hatten, den wirksamsten Stimulationsort und die optimalen Stimulationsparameter herauszufinden.

Der ersten doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie von Pascual-Leone et al. [49] folgten weitere, die mit moderatem therapeutischem Erfolg hochfrequent über dem linken DLPFC stimulierten [15, 19]. Aber auch die niedrigfrequente Stimulation über dem rechten DLPFC zeigte antidepressive Effekte [39, 44].

Ein Erklärungsansatz für die Wirksamkeit beider Stimulationsbedingungen wurde mit den Erkenntnissen über die Modulation des Erregungsniveaus des Motorkortex durch rTMS einerseits, und andererseits mit der Annahme, daß rechter und linker präfrontaler Kortex (PFC) in unterschiedlicher Weise an der Emotionsregulation beteiligt sind, gewonnen. Die LTD-ähnliche Wirkung der niedrigfrequenten Stimulation soll auf den rechten PFC, dem in Neuroimagingstudien die Verarbeitung negativer Emotionen zugeschrieben wird, eher hemmend wirken; während die LTP-ähnliche Wirkung der hochfrequenten rTMS den linken, positive Empfindungen verarbeitenden PFC in seiner Aktivität heraufregulieren soll [20].

Kontrovers diskutiert werden weiterhin die optimalen Stimulationsparameter, die sozusagen das Äquivalent zu Dosierung und Einnahmehäufigkeit einer medikamentösen Therapie darstellen. Dabei handelt es sich um Frequenz, Intensität, Anzahl der täglich bzw. insgesamt zu applizierenden Stimuli, Anzahl der Stimulationstage usw. Die Tendenz geht eher zu hochfrequenter Stimulation mit 10 bis 20 Hz über dem linken DLPFC, in Serien von einer Dauer von mindestens 10 Tagen. Noch wenig aussagekräftig sind die Ergebnisse hinsichtlich der Stimulationsintensität. Es gibt Hinweise darauf, daß bereits eine unterschwellige Stimulation mit 80% bis 90% MS antidepressiv wirksam sein kann. Andererseits scheint eine überschwellige Stimulation mit 110% MS zu größerem Erfolg zu führen [61].

## 1.6 Depression und zerebraler Metabolismus

Als Zielort für eine antidepressive rTMS hat sich mittlerweile der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) etabliert. Begründet wird dies mit den Erkenntnissen aus zahlreichen Studien über den zerebralen Metabolismus depressiver Patienten.

In vielen Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) wurde gefunden, daß bei depressiven Patienten der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) in verschiedenen zerebralen Regionen, d.h. z.B. im limbischen, temporalen und präfrontalen Kortex, geringer ist als bei Normalpersonen. Fluor-Desoxyglukose-PET-Studien (FDG-PET) ergaben einen verminderten regionalen Glukosemetabolismus in denselben Regionen.

Auch in den Basalganglien und im Gyrus cinguli anterior wurden reduzierte Werte für rCBF und regionalen Glukosemetabolismus gefunden. Diese könnten allerdings auch sekundär durch die enge Vernetzung der verschiedenen kortikalen Strukturen untereinander und auch mit subkortikalen Strukturen zustande kommen (Übersicht in [55]).

Zahlreiche Ruhe-PET-Studien der letzten Jahre erkannten bei Depressiven einen linksbetonten verminderten rCBF bzw. Glukosemetabolismus im PFC. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der sogenannten Hypofrontalität bei Depressionspatienten [6, 32, 41].

Die Verbesserung bzw. Remission der depressiven Symptomatik korrelierte mit der Zunahme der Durchblutungsrate bzw. Erhöhung des Glukosemetabolismus im PFC auch nach antidepressiver Medikation insbesondere linksseitig [6, 41]. FDG-PET Studien zur Therapieresponse bei depressiv erkrankten Patienten berichten, daß ein erhöhter Glukosemetabolismus im Gyrus cinguli anterior mit einer positiven Therapieresponse einhergeht [42].

## 1.7 rTMS und zerebraler Metabolismus

Kimbrell et al. [38] untersuchten die Korrelation der lokalen Glukoseaufnahme im PET mit dem Ansprechen auf antidepressive rTMS über dem linken präfrontalen Kortex in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz. 13 Patienten erhielten an 10 Tagen über dem linken PFC eine Stimulation entweder mit 1 Hz oder mit 20 Hz. Die hochfrequente rTMS mit 20 Hz zeigte sich effektiver als die niedrigfrequente Stimulation mit 1 Hz. Außerdem korrelierte die Ansprechrate tendentiell mit einem vor der Stimulation vorhandenen Hypometabolismus.

Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte in einer Region of Interest-Auswertung, daß der rCBF nach 20 Hz-Stimulation u.a. im PFC und Gyrus cinguli sowie in den Amygdala anstieg, während er nach 1 Hz-Stimulation absank. Außerdem zeigte die Crossover-Studie, daß Patienten, die auf die 20 Hz-Stimulation mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik ansprachen, auf die 1 Hz-Stimulation nicht mit einer Verbesserung reagierten und umgekehrt [56].

Weitere PET-Studien haben gezeigt, daß die rTMS den rCBF einer stimulierten Hirnregion direkt beeinflussen kann. Außerdem zeigt sich unter rTMS eine Modulation des rCBF in Bereichen, die mit der stimulierten Region synaptisch vernetzt sind [50, 54].

Catafau et al. [11] stimulierten sieben depressive Patienten über zehn Tage hochfrequent über dem PFC (20 Hz, 90% MS). Mit SPECT untersuchten sie den rCBF vor, nach einer und nach zehn Stimulationssitzungen und fanden nach zehn Stimulationen einen Anstieg des rCBF, der nach einer Stimulation noch nicht meßbar gewesen war. Zwei der sieben Patienten verbesserten sich im Verlauf der Stimulationsserie in der Hamilton Depression Rating Scale um mehr als 50%.

## 1.8 Neuronavigation

Die bisher angewandte Methode, den Stimulationsort über dem DLPFC zu finden, orientiert sich nach anatomischen und funktionellen Gesichtspunkten: Mit der Stimulationsspule wird der Ort über dem Motorkortex aufgesucht, an dem mittels Einzelpuls-Stimulation eine bestmögliche Muskelantwort des M. abductor pollicis brevis erreicht wird. Von diesem Punkt ausgehend wird am Kopf parasagittal 5 cm in Richtung Stirn gemessen und der so gewonnene Punkt als Stimulationsort festgelegt. Die Autoren, die diese Methode einführten [18, 49], wählten diesen Ort anhand der Talairach-Atlanten [57] in der Annahme, auf diese Weise eine optimale Stimulation des DLPFC zu erreichen. Der interindividuellen Variabilität der Anatomie wurde jedoch auf diese Weise keine Rechnung getragen.

Um die Positionierung der Spule zu verfeinern und an individuelle Gegebenheiten anzupassen, gibt es verschiedene Ansätze, wie z.B. durch im MRT sichtbare Markierungen am der Kopfoberfläche, oder 3D-Radiofrequenzlokalisation (Übersicht in [27]).
In der vorliegenden Studie wurde ein modifiziertes, ursprünglich für die Neurochirurgie entwickeltes Neuronavigationssystem eingesetzt. Die Methode wurde erstmals von Ettinger et al. [16] beschrieben und ermöglicht die Darstellung der Spulenposition im Verhältnis zur Kortexoberfläche vor und während der Stimulation.

## 1.9 Fragestellung

Auf der Grundlage der bisherigen Untersuchungen zu zerebralem Metabolismus bei Depression und antidepressiver rTMS wurde die Hypothese aufgestellt, daß die gezielte neuronavigierte Stimulation eines hypometabolen DLPFC zu einem besseren antidepressiven Effekt führt, als eine Stimulation ohne Berücksichtigung des Stoffwechsels. Daraus ergeben sich für die vorliegende Studie zwei Fragen:

1. Hat ein therapeutischer Einsatz der rTMS über dem DLPFC antidepressive Wirkung?

2. Lässt sich dabei eine Abhängigkeit vom zerebralen Metabolismus feststellen, die später zur Vorhersage des Therapieerfolgs herangezogen werden kann?

# 2 Methoden

Das Studienkonzept wurde der Ethikkommission der Universität Ulm zur Beurteilung vorgelegt und am 7. Juli 1999 genehmigt.

## 2.1 Patienten

Insgesamt wurden 30 Patientinnen und Patienten[1] in die Studie aufgenommen. Sie wurden randomisiert dem Verum- oder dem Plazeboarm zugewiesen. 5 Patienten mussten später aus der Auswertung genommen werden, da bei zwei Patienten während der Stimulationsserien Medikationsänderungen vorgenommen worden waren, bei zwei Patienten Ratings nicht durchgeführt wurden, und ein Patient die Stimulationsserie auf eigenen Wunsch abgebrochen hatte.
Die vorliegenden Ergebnisse resultieren aus den Daten von insgesamt 25 Patienten.

Es handelte sich um 15 weibliche und 10 männliche Patienten im Alter zwischen 21 und 60 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 44,4 Jahre.

19 Patienten befanden sich im Zeitraum der Stimulationsserie in stationärer Behandlung, 6 Patienten kamen im Rahmen der ambulanten Betreuung täglich zur rTMS in die Klinik.

Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien einer mittelgradigen oder schweren unipolaren Depression nach ICD-10 (F32, F33) und DSM IV (296.2, 296.3). Der aktuelle Schweregrad der Depression wurde mit Hilfe von drei verschiedenen Depressions-Rating-Skalen ermittelt: Die Hamilton Depression Rating Scale (HAMD, 21 Item-Version) und die Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) kamen dabei als Fremdratings zum Einsatz, das Beck's Depression Inventory (BDI) diente zur Selbst-

[1] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden nur noch die männliche Form verwandt, die die Patientinnen selbstverständlich einschließt.

einschätzung durch die Patienten selbst. Damit ein Patient in die Studie aufgenommen werden konnte, musste vor Stimulationsbeginn in mindestens zwei der drei Skalen eine Punktsumme von 17 oder mehr Punkten erreicht werden.

Allgemeine Angaben zu Alter, Diagnose, Medikation, Werte der Depressionsratings usw. sind der Tabelle 'Allgemeine Daten der Patienten (1.Stimulationsserie bzw. Verumstimulation nach vorausgehender Plazebostimulation)' im Anhang zu entnehmen.

## 2.2 Ausschlußkriterien

Unter Berücksichtigung der Sicherheitskriterien von Wassermann et al. [62, 63] legten wir folgende Ausschlußkriterien fest, die in einem Vorgespräch erfragt wurden:

- andere im Vordergrund stehende psychiatrische Erkrankungen
- neurologische Erkrankungen
- schwere andere körperliche Erkrankungen
- Krampfanfälle in der Vorgeschichte
- Z. n. Schädel-Hirn-Trauma
- Z. n. neurochirurgischen Operationen
- implantierter Hydrocephalus-Shunt
- implantierter Herzschrittmacher

## 2.3 Aufklärung der Patienten über die Studie und Einverständniserklärung

Die Patienten wurden vollständig über das Ziel und das Konzept der Studie, die notwendigen Voruntersuchungen, den Ablauf der Stimulationsserie, sowie über die mögliche Wirkung und die Risiken der Behandlung aufgeklärt.

Die Patienten wurden ausdrücklich darüber informiert, daß neben dem Verum- auch ein Plazebo-Protokoll im Studienkonzept enthalten war.

Den Patienten war bekannt, daß sie, im Sinne einer Doppelblindstudie, keine Auskunft darüber erhalten würden, nach welchem Protokoll sie bei Teilnahme stimuliert werden würden.

Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten enthielt die Zustimmung zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT), einer PET-Untersuchung und der Behandlung mit rTMS.

## 2.4 Begleitmedikation

Die Behandlung mit rTMS wurde als Add-on durchgeführt, d.h. zusätzlich zur konventionellen antidepressiven Therapie. Um auszuschließen, dass eine Verbesserung der Symptomatik auf einer Medikamentenwirkung und nicht auf der Behandlung mit rTMS beruht, wurden folgende Bedingungen gestellt:

- Die medikamentöse Therapie sollte seit mindestens drei Wochen vor Stimulationsbeginn mit dem/denselben Wirkstoff/en erfolgen, da nach diesem Zeitraum davon ausgegangen werden kann, daß die Medikamentenwirkung weitgehend eingetreten ist.[1]

- Alternativ konnte eine Medikamentenumstellung gleichzeitig mit der ersten Stimulationssitzung vorgenommen werden, da die Wirkung der rTMS vor Beginn der Wirkung des neuen Medikaments frühestens nach ca. zwei Wochen, erwartet wurde.

Bei Ein- und/oder Durchschlafstörungen durfte, mit entsprechender Dokumentation, vom behandelnden Stationsarzt ein Schlafmedikament (z.B. Zopiclon) verordnet werden.

Zusätzlich zu den üblichen antidepressiven Wirkstoffen wurden bei einigen Patienten Medikamente zur Phasenprophylaxe (z.B. Lithium) und/oder niedrigdosierte Neuroleptika (z.B. Olanzapin) eingesetzt

[1] Bei einem Patienten mit Verum-Stimulation erfolgte eine Medikamentenumstellung 20 Tage vor Stimulationsbeginn. Bei diesem Patienten wurde im Verlauf der Stimulationsserie keine wesentliche Besserung der depressiven Symptomatik festgestellt.
Ein Patient, der zunächst plazebo-stimuliert wurde, erhielt mit Stimulationsbeginn ein neues Medikament. Eine Verum-Stimulation mit guter antidepressiver Wirksamkeit erfolgte direkt anschließend, d.h. bereits 17 Tage nach Medikamentenumstellung.

## 2.5 Magnetresonanztomographie

Um die Spule später mittels Neuronavigationssystem und an der individuellen Anatomie orientiert positionieren zu können, musste zunächst eine Magnetresonanztomographie des Schädels der Patienten angefertigt werden.

Mit einem 1,5 T Magnetom Vision MR Scanner$^{TM}$ (Siemens) wurde eine hochauflösende strukturelle MRT in T1-Gewichtung aufgenommen. Die isotrope Voxelgröße betrug 1 $mm^3$.

Die Bilder wurden uns von der Abteilung für Radiologie der Universität Ulm digital überspielt und in das Neuronavigationssystem eingelesen.

## 2.6 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Fluor-Desoxyglukose-PET (FDG-PET) gibt Aufschluß über den Glukosemetabolismus im untersuchten Bereich. Im Rahmen der Studie interessierte uns der Hirn-Metabolismus der depressiven Patienten; hier insbesondere im DLPFC, dem späteren Stimulationsareal.

Die Stimulationsseite wurde vorrangig von einem evtl. vorhandenen Hypometabolismus im DLPFC der Patienten abhängig gemacht. Daher erhielten alle 13 Patienten mit Verum-Stimulation, sowie 8 der 12 Patienten mit Plazebo-Stimulation vor Beginn der Stimulationsserie eine PET-Untersuchung.

**Methode:** Unter physiologischen Normalbedingungen verwendet das Gehirn zur Energiegewinnung fast ausschließlich Glukose. Da es aber über nur sehr geringe eigene Glukosespeicher verfügt und deshalb auf zugeführte Glukose angewiesen ist, korreliert die Glukose-Stoffwechselrate sowohl quantitativ als auch zeitlich gut mit der funktionellen neuronalen Aktivität. Dieser Zusammenhang erklärt, daß eine Änderung der Glukose-Stoffwechselrate im Gehirn, eine Änderung seiner funktionellen neuronalen Aktivität widerspiegelt.

Wir haben den zerebralen Glukose-Metabolismus der Patienten mit einer statischen PET mit 2-$^{18}$Fluor-2-Desoxy-D-Glukose ($^{18}$FDG-PET) gemessen. Für diese Untersuchung wird dem Patienten eine geringe Dosis (370 MBq) der radioaktiv markierten Glukose intravenös injiziert. Die $^{18}$FDG passiert, wie alle Glukose-Moleküle, die Blut-Hirn-Schranke mittels spezifischer Glukose-Transportproteine und wird, ebenfalls über ein hexosespezifisches Transportmolekül, in die Nervenzelle aufgenommen. Im Gegensatz

zur normalen Glukose bricht die Glykolyse bei der $^{18}$FDG nach dem ersten Schritt, einer ATP-abhängigen Phosphorylierung des Glukose-Moleküls zu Glukose-6-Phosphat, ab. Infolgedessen kommt es zu einer, dem Glukose-Umsatz entsprechenden Anreicherung des radioaktiven Materials in der Zelle. Das bedeutet, daß Regionen mit gesteigerter neuronaler Aktivität eine hohe Positronenabstrahlung aufweisen. Regionen mit verminderter neuronaler Aktivität, wie wir sie (einseitig) im DLPFC der depressiven Patienten erwarteten, weisen dementsprechend einen geringeren Glukose-Umsatz und damit auch eine geringere radioaktive Aktivität auf. Im PET-Scanner (CTI ECAT-EXACT HR+$^{TM}$-Tomograph (Siemens Erlangen), Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Ulm) kann diese Anreicherung aufgezeichnet und quantifiziert werden.

Die Auflösung in den von uns verwendeten Aufnahmen betrug je nach Schnittebene 4,3 bis 5 mm FWHM (Full Width Half Maximum). Pro Scan wurden 63 Schichten mit einer Schichtdicke von 2,25 mm aufgenommen.

## 2.7 Auswertung der PET-Aufnahmen

Anhand der PET-Aufnahmen, die uns ebenso wie die MRT-Bilder in digitaler Form zur Verfügung standen, konnte nun beurteilt werden, ob im Seitenvergleich von rechtem und linkem DLPFC des einzelnen Patienten ein einseitiger relativer Hypometabolismus vorlag.

Die erste Auswertung der Bilder mit dem Computerprogramm MedX 3.0$^{TM}$ gab eine Orientierung über die Stoffwechsellage. MedX 3.0$^{TM}$ ermittelt in der digital erfassten PET-Aufnahme die Aktivität eines vordefinierten Areals (Region of Interest (ROI)) und gibt dadurch Informationen über die Quantität der Stoffwechsellage an diesem Ort. Wir legten in den PET-Aufnahmen beidseits ROIs über die DLPFC-Region und verglichen die ermittelten Werte.
Wurde eine Seitendifferenz gesehen, wurde nachfolgend auf der Seite stimuliert, auf der ein relativ geringerer Stoffwechsel festgestellt worden war. Bei seitengleicher Stoffwechsellage wurden die Patienten alternierend entweder links- oder rechtsseitig stimuliert, wobei die Seitenzuweisung über die Patienten alternierend erfolgte.

Mit MedX 3.0$^{TM}$ können die ROIs nur in bestimmten geometrischen Formen (Quadrat, Ellipse etc.) gelegt werden, d.h. das zu untersuchende Areal kann nur grob umrissen werden. Deshalb wurden die MedX 3.0$^{TM}$-Ergebnisse im Verlauf der Studie mit einem präziseren Auswertungsverfahren, das zu Studienbeginn noch nicht verfügbar war, überprüft und verifiziert:

Mit Rview$^{TM}$ 8.0w (Colin Studholme), einem Computerprogramm zur Coregistrierung der Aufnahmen verschiedener Untersuchungen, wurden zunächst die MRT- und PET-Bilder eines jeden Patienten in ein gemeinsames Koordinatensystem gebracht. Mit den so gewonnenen Daten konnte nun die ROI-Analyse durchgeführt werden.
In den MRT-Aufnahmen aller Patienten wurde in Analyze$^{TM}$ beidseits jeweils der Gyrus frontalis medialis (MFG) ventral des Sulcus praecentralis, einschließlich der MFG-Abschnitte der Brodman-Areae 9 und 46, markiert und als ROI definiert. Die anatomische Orientierung erfolgte anhand der Talairach-Atlanten [57].[1] Für die so abgegrenzten Regionen wurde ein Zahlenwert ermittelt, der die metabolische Aktivität in diesem Bereich quantifiziert. Die individuellen Werte für den rechten und linken DLPFC jedes Patienten wurden nun miteinander verglichen, um herauszufinden, ob ein relativer einseitiger Hypometabolismus vorliegt. Das Vorliegen einer solchen Stoffwechselminderung wurde dann bestätigt, wenn zwei Kriterien erfüllt waren:

- die gesamte Region einer Seite musste im Mittel eine um mindestens 5% geringere metabolische Aktivität aufweisen als die Region der Gegenseite
- die Durchschnittswerte der ROIs der Einzelschichten beider Seiten mussten sich in einem t-Test für verbundene Stichproben auch im direkten Vergleich signifikant unterscheiden

Zusätzlich wurden die PET-Aufnahmen aller Patienten mittels SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Departement of Cognitive Neurology London) ausgewertet.[2] Im Unterschied zur oben beschriebenen ROI-Analyse werden die Bilddaten in diesem Computerprogramm nicht im Seitenvergleich beurteilt, sondern mit einem Normalwert verglichen, der aus den Daten von 12 gesunden Probanden gebildet wurde. Dazu werden die Bildaten zunächst auf das stereotaktische 3D-Gitter des Talairach-Atlas [57] normalisiert. Anschließend wird mit einer Pixel-für-Pixel-t-Statisktik der metabolische Status ermittelt und in einem weiteren Rechenprozess an einem Modell visualisiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen sich auf die ROI-Analyse.

[1] Die MRT-Daten der letzten fünf Patienten konnten wegen einer Änderung des Datenformats nicht für Rview$^{TM}$ lesbar gemacht werden. Deshalb erfolgte die ROI-Auswertung mit Analyze$^{TM}$ für diese Patienten nur in den PET-Aufnahmen (d.h. ohne Coregistrierung mit den MRT-Aufnahmen, wie zuvor auch in MedX 3.0$^{TM}$).

[2] Die Auswertung mit SPM wurde von Herrn OA Dr. F. Jüngling (Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Ulm) durchgeführt.

## 2.8 Magnetstimulator

Bei dem in der Studie verwendeten Magnetstimulator handelt es sich um den MagPro$^{TM}$-Stimulator der Firma Dantec. Dieses Gerät arbeitet mit einer Stromstärke von bis zu 15 kA, das Magnetfeld wird innnerhalb von 200 bis 600 $\mu$s auf- und abgebaut. Es kann eine Feldstärke von bis zu 2,5 T erreicht werden.

Wir stimulierten mit einer sogenannten 'Schmetterlingsspule' oder 'Doppelspule' in der Form einer liegenden Acht (MC-B70). Der Windungsdurchmesser betrug 7 cm.

Die ersten Spulen, die Einfach- oder Rundspulen, bewirken nur eine breitflächige Stimulation des Kortex. Mit der Doppelspule wird ein charakteristisch geformtes Magnetfeld erzeugt, das die Stimulation auf ein Gebiet von wenigen cm$^2$ fokussiert. Das heißt, daß sich bei Stromfluß durch die Spule ein elektromagnetisches Feld aufbaut, welches unter dem Spulenmittelpunkt die größte Feldstärke aufweist (s. Abb. 2.1).

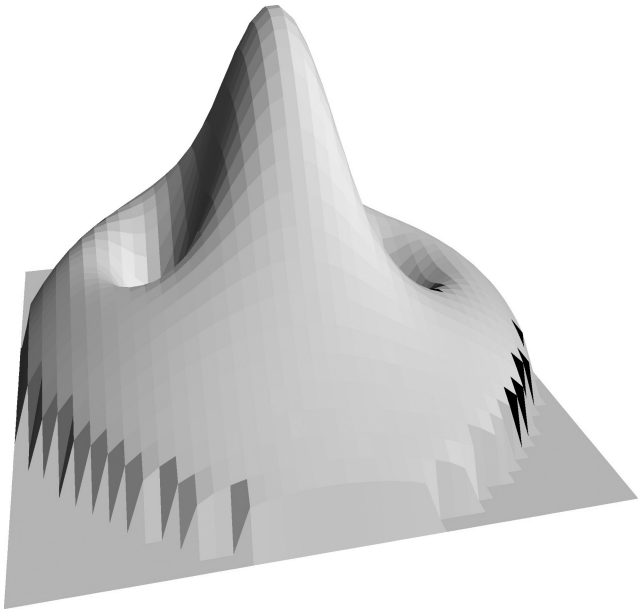

**Abbildung 2.1:** Form des elektromagnetischen Felds der Doppelspule (aus [59])

## 2.9 Neuronavigation

Um unser Ziel, eine möglichst präzise Stimulation des vorgesehenen Kortexareals zu erreichen, stellten wir zwei Bedingungen an die Lokalisationsmethode [28]:

1. die Spule sollte möglichst genau und an die individuellen Gegebenheiten angepasst über dem vorgesehenen Stimulationsareal im Kortex positioniert werden können
2. ihre Lage sollte auch während der Stimulationssitzung ständig kontrollierbar sein

Wir erreichten dies mit einem für uns modifizierten Neuronavigationssystem, wie es üblicherweise in der Neurochirurgie angewandt wird (Surgical Tool Navigator$^{TM}$(STN), Zeiss Oberkochen).

Die Methode wurde 1998 von Ettinger et al. [16] erstmals beschrieben. Sie ermöglicht die Darstellung der Spulenposition auf einem Computerbildschirm in Echtzeit, relativ zum individuellen Gehirn, und ohne daß der Kopf des Patienten fixiert werden muß.



**Abbildung 2.2:** Neuronavigationsgerät mit Workstation, 3D-Kamerasystem und Spule mit Referenzrahmen (aus [27])

Um die oben beschriebene Darstellung zu erreichen, müssen zunächst drei verschiedene dreidimensionale Koordinatensysteme miteinander in Deckung gebracht werden:

- die Koordinaten des Gehirns
- die Koordinaten der Kopfoberfläche
- die Koordinaten der Magnetspule

Die Koordinaten von Gehirn und Kopfoberfläche stehen in einem festen Verhältnis zueinander und befinden sich in der MRT bereits in einem gemeinsamen Bezugssystem.

Mit dem Flashpoint-System des STN können die Koordinaten von Kopfoberfläche und Spulenposition in ein gemeinsames Koordinatensystem gebracht werden. Dieses 3D-Detektionssystem kann mit Hilfe von drei linear auf einem Träger befestigten Kameras die Position mehrerer Infrarot-Leuchtdioden (LED) im Raum erfassen:
Befestigt man einen Referenzierungsrahmen mit drei dieser LED's an einer Kappe, die dem Patienten auf den Kopf gesetzt wird, und einen weiteren an der Stimulationsspule, dann kann das Kamerasystem die Signale aller sechs LED's gleichzeitig aufnehmen. Anhand dieser Informationen ermittelt es dann die Positionen des Kopfes und der Spule im Raum in allen sechs Freiheitsgraden und integriert die Koordinaten beider Objekte in ein gemeinsames Bezugssystem.

Die verbliebenen zwei Koordinatensysteme haben nun in den Kopfoberflächen-Koordinaten einen gemeinsamen Schnittpunkt.

Mit einem weiteren Instrument des Flashpoint-Systems, dem Referenzierungs-Stift, und der zugehörigen Software (STP 4, Zeiss-Leibinger) können die beiden Systeme über die Kopfoberflächen-Koordinaten zur Deckung gebracht werden:
Dazu werden zunächst auf der im MRT-Bild dreidimensional dargestellten Kopfoberfläche zuverlässig identifizierbare anatomische Landmarken wie Nasion, Orbitarand oder Tragus markiert. Mit dem Referenzierungs-Stift, der ebenfalls mit LED's ausgestattet ist, werden diese im MRT-Bild markierten Punkte am realen Patientenkopf eingelesen. Das 3D-Kamerasystem erfasst über den Referenzierungs-Stift ihre Koordinaten. Die Software gleicht dann die am realen Kopf ermittelten Punkte mit den im MRT-Bild markierten ab, bis sie zur Deckung gebracht sind und damit in einem gemeinsamen Bezugssystem dargestellt werden können.

Jetzt kann die Spulenposition im Verhältnis zur Kortexoberfläche ermittelt und bildlich dargestellt werden. Dabei sieht man auf dem Computerbildschirm die MRT-Aufnahmen in allen drei Ebenen, sowie als 3D-Rekonstruktion der Kopfoberfläche. Eine Linie repräsentiert das Maximum des elektrischen Feldes, das durch die Spule induziert wird. Sie verläuft senkrecht durch den Mittelpunkt der Doppelspule in Richtung auf den Kor-

tex und kann virtuell verlängert werden, bis die gewünschte Stimulationsregion erreicht ist (siehe 'Abbildung STN-Bildschirm' im Anhang).

Die Positionen der LED's werden in Echtzeit registriert, die Darstellung der Spulenposition zum Kortex erfolgt (je nach Rechenleistung des verwendeten Computers) in einer Auflösung von ca. 4 Hz.

Die Genauigkeit des Systems ist zunächst durch die Auflösung der MRT mit einer Voxelgrösse von 1 $mm^3$ limitiert. Dazu addiert sich der Genauigkeitsfehler, der beim Prozess der Abgleichung der realen Kopfoberflächen-Koordinaten mit denen des MRT-Bildes auftritt. Fehler durch das System selbst sind vernachlässigbar, da es theoretisch mit einer Auflösung von deutlich unter einem Millimeter arbeitet [22]. Die Schmetterlingsspule stimuliert eine Kortexregion im $cm^2$-Bereich. Wird eine sorgfältige Referenzierung vorausgesetzt, kann davon ausgegangen werden, daß die Spule, unter Berücksichtigung der Fehlerquellen, mit ausreichender Genauigkeit im Subzentimeter-Bereich positioniert, und das gewünschte Hirnareal stimuliert wird [27].

## 2.10 Bestimmung der individuellen Motorschwelle und Stimulationsintensität

Die maximale Ausgangsleistung des Geräts, d.h. die maximale Stromstärke, mit der der Aufbau des Magnetfelds erreicht werden kann, beträgt ca. 145 A/$\mu$s. Dieser Wert ist am Stimulator willkürlich mit 10 bezeichnet. Die Stimulationsintensität wird als Zahlenwert einer linearen Skala zwischen 0,0 und 10,0 angegeben und kann stufenlos eingestellt werden.

Das Stimulationsprotokoll sah vor, daß unter Verum-Bedingungen mit einer Intensität von 110%, und unter Plazebo-Bedingungen mit 90% der individuellen Motorschwelle (MS) stimuliert werden sollte.

Die MS ist per definitionem die niedrigste Stimulationsintensität, die im Oberflächen-EMG des M. abductor pollicis brevis (APB) bei 3 von 6 applizierten Einzelpuls-Stimulationen ein magnetisch evoziertes Potential (MEP) mit einer Antwortampiltude von mindestens 50 $\mu$V bewirkt, wenn die Spule optimal über dem entsprechenden Areal des Motorkortex gehalten wird [51].

Die Bestimmung wurde mit einem handelsüblichen EMG-Gerät (KeypointPortable$^{TM}$, Medtronic) und nach neurologischem Standard durchgeführt.

Gemessen wurde über dem APB der rechten Hand. Dazu wurde mit der Spule mit überschwelliger Stimulationsintensität der Ort über dem Motorkortex aufgesucht, an dem die beste Muskelantwort ausgelöst werden konnte. Schrittweise wurde jetzt die Intensität reduziert, bis die geringste Reizstärke erreicht war, mit der die oben genannten Bedingungen gerade noch erfüllt waren. Der so ermittelte Wert bezeichnet die individuelle Motorschwelle des Patienten und bildet die Grundlage für die Berechnung der Stimulationsintensität.

Die Notwendigkeit dieser vorbereitenden Messung wird ersichtlich, wenn man beachtet, daß in unserer Studie für die MS Werte zwischen 2,5 und 5,8 gemessen wurden.

## 2.11 Ablauf der Stimulation

**Vorbereitung:** Für die Neuronavigation musste vor Stimulationsbeginn von jedem Patienten eine MRT (s. Kap. 2.5) angefertigt werden.[1]

Bei allen Patienten mit Verum-Stimulation, sowie bei acht Patienten mit Plazebo-Stimulation wurde zusätzlich eine statische $^{18}$FDG-PET des Gehirns durchgeführt (s. Kap. 2.6). Die gewonnenen Informationen über die Stoffwechsellage entschieden anschließend über die Wahl des Stimulationsortes (s. Kap. 2.12).

Vor der ersten Stimulationssitzung wurde die MS bestimmt (s. Kap. 2.10), nach der die Stimulationsintensität festgelegt wurde.

**Stimulationssitzung:** Der Patient nahm in einem bequemen Sessel Platz. Die Kappe mit dem Referenzierungsrahmen wurde auf den Kopf gesetzt. Dabei war darauf zu achten, daß sie gut saß und sich ihre Position während der Referenzierung und der Stimulation nicht verändern konnte.

Die MRT-Bilder des Patienten wurden am Computer-Bildschirm aufgerufen. Mit dem Referenzierungsstift wurden die Koordinaten des Patientenkopfes eingelesen. Nach erfolgter Referenzierung konnte die Magnetspule zum vorgesehenen Stimulationsort navigiert, und mit der Stimulation begonnen werden.

Die Applikation der Impulsserien erfolgte computergesteuert, d.h. der Stimulator war an einen Computer angeschlossen, der die Stimuli im vorgegebenen Schema (15 Hz, Traindauer 2 Sekunden, Intertrain-Intervall 4 Sekunden, 33 Trains) auslöste. Die 3000 Impulse wurden in 3 Abschnitten zu 2x 990 und 1x 1020 Impulsen appliziert.

[1] Bei zwei plazebo-stimulierten Patienten konnte wegen Klaustrophobie keine MRT durchgeführt werden.

Insgesamt dauerte eine Stimulationssitzung zwischen 30 und 45 Minuten. Die reine Stimulationszeit betrug etwa 10 Minuten. Die Pausen wurden zur Kühlung der Spule genutzt; gleichzeitig konnte sich der Patient ein wenig erholen.

## 2.12 Wahl des Stimulationsortes

Alle Patienten wurden zunächst randomisiert dem Verum- bzw. dem Plazebo-Arm der Studie zugeteilt.

Der Stimulationsort der Plazebo-Stimulation lag in der Scheitellinie am parieto-okzipitalen Übergang, wo wir keinen antidepressiven therapeutischen Effekt der Magnetstimulation erwarteten [40].

Bei der Verum-Stimulation wurde über dem DLPFC stimuliert. Ob die Stimulation über dem rechten oder über dem linken DLPFC erfolgte, hing davon ab, ob in der PET-Untersuchung ein präfrontaler Hypometabolismus festgestellt wurde, oder nicht. Bei vorhandener Seitendifferenz wurde die Seite mit der Stoffwechselminderung stimuliert. Herrschte eine ausgeglichene Stoffwechsellage, wählten wir den Stimulationsort über die Patienten alternierend über dem rechten oder dem linken DLPFC.

## 2.13 Parameter der Stimulation

Unter Berücksichtigung der Sicherheitsparameter für 10 und 20 Hz von Chen et al. [13], wurden folgende Stimulationsparameter gewählt:

- Stimulation an 10 aufeinanderfolgenden Werktagen
- insgesamt 30.000 Impulse pro Stimulationsserie
- Frequenz 15 Hz
- 30 Impulse pro Train (Traindauer 2 Sekunden)
- Intertrain-Intervall 4 Sekunden
- tägliche Applikation von 100 Trains (3000 Impulse/Tag)
- Stimulationsintensität Verum: 110% der MS
- Stimulationsintensität Plazebo: 90% der MS

## 2.14 Depressionsratings

Um die Schwere der depressiven Symptomatik und v.a. ihre Entwicklung im Laufe der Stimulationsserie quantifizieren zu können, setzten wir drei Depressions-Rating-Skalen ein, wie sie in der psychiatrischen Routinediagnostik verwendet werden.

**Beck's Depression Inventory:** Als Skala zur Selbstbeurteilung durch den Patienten verwendeten wir das Beck's Depression Inventory (BDI) in der 21 Item-Version von 1978.

Durch empirische Beobachtung wurden von den Autoren 21 Aussagegruppen zusammengestellt, die typische Symptome abfragen, über die depressive Patienten häufig, gesunde Probanden jedoch selten klagen. Der Patient soll beim Ausfüllen des Bogens die Aussage ankreuzen, die für die letzte Woche, bzw. den Zeitraum seit dem letzten Rating am besten zutrifft.

Jeder Aussage ist ein Punktwert zwischen 0 und 3 zugeordnet. Insgesamt sind Summenwerte von bis zu 63 Punkten erreichbar, wobei die depressive Symptomatik umso stärker ausgeprägt ist, je höher die Endsumme der Punkte ist. Ein Wert von über 17 Punkten gilt als klinisch relevant [7].

**Hamilton Depression Scale:** Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist eines der gebräuchlichsten Verfahren zur Fremdbeurteilung einer Depression. Die Skala wurde 1960 von M. Hamilton als Instrument zur Verlaufskontrolle und Bewertung des Schweregrads (*nicht* zur Diagnose) der Erkrankung entwickelt. Die Auswahl der Items beruht daher auch weniger auf einer genauen Abfrage der diagnostischen Leitsymptome der Depression, sondern auf der Grundlage der Häufigkeit, der möglichst einfachen Handhabung der Abfrage und der Sensitivität für Änderungen in der Ausprägung des erfragten Symptoms.

Wir verwendeten die erweiterte 21 Item-Version, die im Vergleich zur ursprünglichen 17 Item-Version z.B. den Faktor 'Tagesschwankungen der depressiven Symptomatik' miteinbezieht.

Den Items ist jeweils eine 3- oder 5-stufige Skala zugeordnet, so daß eine Punktsumme von maximal 63 (maximale Ausprägung der Symptomatik) erreicht werden kann. Die dreistufige Skala wird immer dann verwendet, wenn eine numerische Quantifizierung der Ausprägung des entsprechenden Symptoms nicht möglich ist [10].

**Montgomery Asberg Depression Scale:** Die Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) ist ein weiteres Instrument zur Fremdbeurteilung des Schweregrads einer

depressiven Symptomatik. Sie wurde 1978 aus Items der Comprehensive Psychopathological Rating Scale von M. Asperg et al. zusammengestellt, und besteht aus nur 10 Items, die verschiedene Symptome der Depression abfragen.

Jedes Item wird nach einer 6-stufigen Skala beurteilt, so daß sich ein Höchstwert von maximal 60 Punkten errechnet, der dann auch einer maximal schweren Symptomatik entspricht.

Um zu verhindern, daß mögliche Medikamenten-Nebenwirkungen fälschlicherweise als Symptome der Depressionserkrankung gedeutet werden, werden in der MADRS keine rein körperlichen Symptome erfragt und bewertet.

## 2.15 Dokumentation

Für jeden Patienten wurde ein Ordner angelegt. Darin sind enthalten:

- ein Deckblatt mit den persönlichen Daten des Patienten, mit Angaben über Stimulationsbeginn, Station und behandelnden Arzt, sowie mit einer Tabelle in der die Punktwerte der einzelnen Ratings zusammengefasst sind
- eine Tabelle mit allen Informationen zur Stimulationsserie (Name, Geburtsdatum, Station, Aufnahme- und Entlassdatum, Verschlüsselung, PID, Diagnosen nach ICD-10 und DSM IV, Datum der Einverständniserklärung, Name des Raters, Name des Verantwortlichen für die Stimulation, Datum der MRT (soweit nachvollziehbar), Datum der PET (soweit vorhanden), MS, Stimulationsintensität, Stimulationsort, Datum der Stimulationssitzungen, Begleitmedikation, Nebenwirkungen)
- die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- die zugeordnete PID
- das Stimulationsprotokoll mit der täglichen Dokumentation der Stimulation, der Ratings und evtl. aufgetretener Nebenwirkungen
- der Arztbrief der Abteilung für Nuklearmedizin mit dem Befund der PET-Untersuchung

## 2.16 Datenerhebung

Um unsere Fragestellungen beantworten zu können, benötigten wir von jedem Patienten Informationen über:

- seine Stoffwechsellage im Gehirn, insbesondere im präfrontalen Kortex
- die Entwicklung der depressiven Symptomatik im Laufe der Stimulationsserie und, im Falle eines Ansprechens auf die Therapie, in den zwei Wochen danach.

Die Information über den zerebralen Metabolismus erhielten wir, wie in Kapitel 2.6 beschrieben, mittels einer statischen $^{18}$FDG-PET-Untersuchung, die der Stimulationsserie vorausging.

Einen Überblick über den Verlauf der Depression während der Stimulationsserie, gab die Auswertung der Depressionsratings (s. Kap. 2.14). Diese wurden nach folgendem Schema durchgeführt:

- vor Stimulationsbeginn (Tag 1)
- am Tag der 4. Stimulation (Tag 4)
- am Tag der 7. Stimulation (Tag 7)
- am Tag der 10. Stimulation (Tag 10)
- bei Ansprechen auf die Therapie zwei Wochen nach Abschluß der Stimulationsserie.

Besonderer Wert wurde darauf gelegt, daß alle Ratings von der gleichen Person durchgeführt wurden. Aus diesem Grund konnte sich der Zeitpunkt des Ratings wegen Abwesenheit des ratenden Arztes u.U. um ein bis zwei Tage verschieben. Weitere Abweichungen ergaben sich z.B. durch Wochenenden, Feiertage oder die Terminplanung der (ambulanten) Patienten. Um diese Unregelmäßigkeiten trotzdem etwas zu vereinheitlichen, wurde das Schema in Ausnahmefällen auf folgende Zeiträume erweitert: Tag 4=Tag 3-4, Tag 7=Tag 5-7, Tag 10=Tag 8-10.

Das BDI wurde vom Patienten selbst, HAMD und MADRS vom behandelnden Stationsarzt durchgeführt. Weder Arzt noch Patient waren über die Art der Stimulation, d.h. ob nach Verum- oder Plazebo-Protokoll behandelt wurde, informiert.

## 2.17 Auswertung der Daten

Im Rahmen der Studienplanung war vorgesehen, die Daten einerseits nach allgemeiner Wirksamkeit der antidepressiven rTMS, und andererseits in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage im DLPFC der Patienten auszuwerten.

Im Verlauf der ROI-Analyse mit Analyze$^{TM}$ stellte sich jedoch heraus, daß wider Erwarten nur wenige der untersuchten Patienten einen relativen Hypometabolismus eines DLPFC aufwiesen und demzufolge die Anzahl der auszuwertenden Patienten nicht ausreichen würde, um ein aussagekräftiges und signifikantes Ergebnis zu erhalten.

Wir entschieden uns deshalb, die Auswertung der Daten in zwei Blöcke aufzuteilen und die erhobenen Daten dafür in unterschiedlicher Weise zu verwenden:

1. Auswertung der antidepressiven Wirkung der rTMS ohne Berücksichtigung der Stoffwechsellage. Einbezogen werden jeweils die *ersten* Stimulationsserien, die die Patienten erhalten haben ($n_{Plazebo}$=12; $n_{Verum}$=13).

2. Auswertung in Abhängigkeit vom zerebralen Metabolismus. In diesen Block gehen *alle Verum*stimulationen ein, d.h. auch die Serien, denen bereits eine Plazebostimulation vorausging (n=18). Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen (z.T. vorausgegangene Plazebostimulation) und kleinen Fallzahlen (Patienten mit Hypometabolismus n=5) beschränkt sich dieser Teil auf eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wird die Veränderung der Ratings im Verlauf der Stimulationsserien in Prozent angegeben. Dafür werden die Punktwerte der Ratings vor Beginn der Stimulationen als 100% gesetzt und die nachfolgenden Punktwerte in relative Prozentwerte dieses Ausgangswerts umgerechnet. Die absoluten Punktwerte der einzelnen Patienten und die entsprechenden Durchschnittswerte sind den Tabellen 'Werte der Ratings der einzelnen Patienten (1. Stimulationsserie bzw. Verum nach Plazebo)' im Anhang zu entnehmen.

Wir definierten ein Ansprechen auf die Therapie (Therapieresponse) mit der Reduktion der Punktwerte von HAMD und MADRS eines Patienten während der Stimulationsserie im Mittel um mindestens 50% (($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 <50% des Ausgangswerts).

## 2.18 Statistik

**ANCOVA:** Dieser Test untersucht die Covarianz verschiedener Einflußfaktoren (mehrfaktorielle Varianzanlyse), d.h. er errechnet die Streuung zwischen den Stichproben unter Berücksichtigung mehrerer Einflußfaktoren. Gleichzeitig können Wechselwirkungen zwischen den Faktoren erkannt werden. Als Variablen setzten wir dafür folgende Parameter ein:

- die Punktwerte der Ratings zu Beginn und am Ende der Stimulationsserien als abhängige Variablen
- die Stimulationsbedingungen als kategoriale Variable
- das Alter und das Geschlecht der Patienten als kontinuierliche Variablen

**Mann-Whitney-Wilcoxon U-Test:** Da wir nicht zwingend von einer Normalverteilung der Ergebnisse ausgehen konnten, konnte zur Testung, ob die Ergebnisse zufällig, oder auf die Gesamtheit der Patienten übertragbar sind, kein gängiger, wie z.B. der Student-t-Test angewendet werden. In diesem Fall kommt ein nicht-parametrischer Rangsummentest wie der Mann-Whitney-Wilcoxon U-Test zum Einsatz, der nicht mit Messwerten selbst rechnet, sondern diese der Größe nach in eine Rangfolge bringt, auf der letztendlich die Prüfgröße basiert. Der Test wurde sowohl für die relativen Veränderungen der Punktsummen der Ratings (Anfangswert = 100%, Endwert = x%), als auch für die absoluten Punktdifferenzen zwischen Anfangs- und Endwert gerechnet.

**Fisher's Exact Test:** Der Fisher's Exact Test wird angewendet, um zu zeigen, ob Unterschiede in den Ergebnissen zweier Gruppen (die z.B. mit verschiedenen Medikamenten behandelt wurden) zufällig sind oder nicht. Wir nahmen ihn zur Hilfe, um zu untersuchen, ob der Zeitpunkt einer Medikamentenumstellung (mindestens drei Wochen vor, oder mit Stimulationsbeginn) einen Einfluss auf die Ansprechrate in den Verum-Stimulationen hat. Außerdem wollten wir wissen, ob statistische Zusammenhänge zwischen Ansprechen auf die rTMS und Stimulation nach Verum-Protokoll bestehen.

# 3 Ergebnisse

Die Ergebnisauswertung der Studie gliedert sich in mehrere Abschnitte:

- Kapitel 3.1 fasst die Ergebnisse der allgemeinen Statistik und der PET-Untersuchungen, die allgemeine Verträglichkeit der Stimulation und die beobachteten Nebenwirkungen zusammen.
- Kapitel 3.2 untersucht den antidepressiven Effekt der rTMS ohne Berücksichtigung der Stoffwechsellage durch Vergleich der Verum-Gruppe mit der Plazebo-Gruppe.
  Außerdem werden rechtsseitige und linksseitige Stimulation miteinander und mit der Plazebostimulation verglichen.
- Kapitel 3.3 beschreibt die Stimulationsergebnisse bei relativem Hypometabolismus eines DLPFC.
- Abschließend werden in Kapitel 3.4 die Ergebnisse der Responder zusammengefasst.

## 3.1 Allgemeine Auswertung

### 3.1.1 Allgemeine statistische Auswertung

Die beiden Patientengruppen des Verum- bzw. Plazeboarms der Studie wurden bezüglich des Alters und der Rating-Anfangswerte statistisch miteinander verglichen. Im Mann-Whitney-Wilcoxon U-Test ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Eine weitere statistische Überprüfung der Ergebnisse mit dem Fisher's Exact Test ergab keine Abhängigkeit des Ansprechens auf die Stimulation vom Faktor 'Medikationsänderung' (mindestens drei Wochen vor oder gleichzeitig mit Stimulationsbeginn).

Mit dem gleichen statistischen Verfahren konnte eine positive Korrelation zwischen Ansprechen auf die antidepressive rTMS und Stimulation nach Verum-Protokoll belegt werden.

### 3.1.2 Ergebnisse der PET-Untersuchung

Vor Stimulationsbeginn erhielten 21 der 25 Patienten eine FDG-PET-Untersuchung.

In der Auswertung der Bilder vor Stimulationsbeginn wurde bei acht Patienten in MedX$^{TM}$ ein einseitiger relativer Hypometabolismus eines DLPFC gesehen. Diese Patienten wurden bei Verum-Stimulation über dem entsprechenden Areal stimuliert.

In der später durchgeführten ROI-Analyse nach den in Kapitel 2.7 beschriebenen Kriterien, konnte die Seitendifferenz für zwei dieser Patienten allerdings nicht bestätigt werden. Die Daten dieser beiden Patienten wurden aus der Gruppe der Patienten mit relativem Hypometabolismus genommen und der Gruppe der Patienten ohne Hypometabolismus mit rechts- bzw. linksseitiger Stimulation zugeordnet.

Von den 21 untersuchten Patienten wiesen also insgesamt 6 Patienten einen einseitigen relativen Hypometabolismus auf. Er zeigte sich bei einem Patienten im linken DLPFC, bei den anderen fünf Patienten rechtsseitig. Die Auswertung der Studie beruht auf diesen Ergebnissen.

Eine weitere Auswertung der PET-Aufnahmen aller 21 Patienten erfolgte mit SPM (s. Kap. 2.7). Hier wurde bei 13 Patienten ein präfrontaler Hypometabolismus ermittelt.

Tabelle 3.1 auf Seite 34 zeigt die Ergebnisse in der ROI- und in der SPM-Auswertung für die einzelnen Patienten.

### 3.1.3 Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Die Stimulation wurde von allen Patienten gut vertragen. Vier Patienten klagten z.T. mehrfach über leichte Kopfschmerzen nach der Stimulation. Sie mussten jedoch nicht mit Analgetika behandelt werden. Bei einem Patienten trat anschließend an die Stimulation mehrfach ein leichtes Benommenheitsgefühl auf, bei einer Patientin musste wegen auftretendem Schwindel einmalig eine Stimulationssitzung für einige Minuten

**Tabelle 3.1:** Ergebnisse von ROI- und SPM-Auswertung der PET-Aufnahmen der 21 untersuchten Patienten im Vergleich
ROI = Region of Interest, SPM = Statistical Parametric Mapping, PET = Positronen-Emmissions-Tomographie, r = Stoffwechselniveau rechter DLPFC, l = Stoffwechselniveau linker DLPFC

| **Patient** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ROI** | - - | - - | l=r | - - | l=r | r<l | l=r | - - | r<l | r<l | l<r | l=r | l=r |
| **SPM** | - - | - - | r<l | - - | r<l | r<l | l=r | - - | r<l | l=r | l=r | r<l | l=r |
| **Patient** | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | |
| **ROI** | l=r | r<l | r<l | l=r | l=r | l=r | l=r | l=r | l=r | l=r | l=r | l=r | |
| **SPM** | r<l | r<l | r<l | r<l | r<l | l=r | l=r | l=r | l=r | l<r | r<l | l=r | |

unterbrochen werden. Ein Patient berichtete einmalig über reversibles linksbetontes Verschwommensehen im Anschluß an die TMS nach Verum-Protokoll.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie z.B. zerebrale Krampfanfälle traten nicht auf.

Es wurde keine Stimulationsserie oder -sitzung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Nach Verum-Stimulation berichteten drei Patienten, daß sie nachts deutlich besser schlafen konnten, als in den Nächten vor der Stimulationsserie.
Im Gegensatz dazu klagte ein anderer Patient über verstärkte Ein- und Durchschlafstörungen im Zeitraum der Stimulation.
Zwei Patienten berichteten über eine verstärkte innere Unruhe am ersten bzw. am zweiten, vierten und fünften Stimulationstag, die danach jedoch nicht mehr auftrat.

## 3.2 Antidepressiver Effekt der rTMS

In diesen Teil der Auswertung werden jeweils die *ersten* Stimulationsserien, die die Patienten erhalten haben einbezogen ($n_{Plazebo}$=12; $n_{Verum}$=13). Untersucht wird die antidepressive Wirksamkeit der rTMS im allgemeinen, sowie unter Berücksichtigung der Stimulationsseite. Vergleichsgröße für die Verum-Stimulation ist die Stimulation nach Plazeboprotokoll. Der metabolische Status wird nicht berücksichtigt.

### 3.2.1 Plazebo

Zwölf Patienten erhielten eine Plazebo-Stimulation über dem parieto-okzipitalen Übergang.

Tabelle 3.2 zeigt, wie sich die Werte der Ratings in dieser Gruppe im Verlauf der Stimulationsserie veränderten.

**Tabelle 3.2: Plazebo** - Durchschnittliche Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%). BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, $(\text{MW}_{HAMD} + \text{MW}_{MADRS})/2 = (\text{Mittelwert}_{HAMD} + \text{Mittelwert}_{MADRS})/2$

| Rating | % des Ausgangswerts | Standardabweichung |
|---|---|---|
| **BDI** | $90,7\%$ | $22,5$ |
| **HAMD** | $97,8\%$ | $20,3$ |
| **MADRS** | $103,1\%$ | $16,2$ |
| $\mathbf{(MW_{HAMD} + MW_{MADRS})/2}$ | $100,0\%$ | $13,9$ |

Keiner der Patienten war Responder. Bei sieben Patienten wurde in den Fremdratings eine Verbesserung auf maximal 83% erreicht, bei einem Patienten blieben die Werte unverändert und bei vier Patienten verschlechterten sich die Werte auf bis zu 130%.

### 3.2.2 Verum

In der Verum-Gruppe sind die Patienten zusammengefasst, die nach Verum-Protokoll stimuliert wurden. Sie zählt 13 Patienten. Zunächst wird nicht unterschieden, ob die Patienten über dem rechten oder linken DLPFC stimuliert wurden.

In den Ratings zeigten sich die aus Tabelle 3.3 auf Seite 36 ersichtlichen Veränderungen.

In dieser Gruppe waren, mit Verbesserungen in den Fremdratings auf bis zu 33,3%, vier der dreizehn Patienten Responder. Auch die Non-Responder verbesserten sich alle auf durchschnittlich 79% (98% bis 68%). In der Verum-Gruppe gab es keine Patienten, deren Werte sich im Verlauf der Stimulationsserie verschlechterten.

### 3.2.3 Verum versus Plazebo

Dieser Vergleich stellt die oben vorgestellten Ergebnisse aus den Gruppen Verum und Plazebo einander gegenüber.

**Tabelle 3.3: Verum** - Durchschnittliche Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%). BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **% des Ausgangswerts** | **Standardabweichung** |
|---|---|---|
| **BDI** | 73,4% | 26,0 |
| **HAMD** | 68,7% | 22,0 |
| **MADRS** | 66,4% | 18,4 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 67,4% | 19,5 |

Zunächst wurden die Werte der Ratings nach 3-4 und 5-7 Stimulationen miteinander verglichen: Nach 3-4 Stimulationen zeigten sich noch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach 5-7 Stimulationen konnte ein Trend zu einer Wirksamkeit der Verum-Stimulation im Vergleich zum Plazebo-Protokoll festgestellt werden.

Die Werte nach Abschluß der Stimulationsserie zeigen dann eine deutliche Differenz. Die statistische Auswertung mittels ANCOVA ergab signifikante Unterschiede für alle Ratings (BDI p=0,02; HAMD p=0,01; MADRS p<0,001; ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 p<0,001).

Für die beiden Fremdratings HAMD und MADRS konnten die Ergebnisse auch im Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test bestätigt werden.

Das Alter und das Geschlecht der Patienten haben keinen Einfluß auf die Ergebnisse (ANCOVA).

Tabelle 3.4 vergleicht die Werte nach Abschluß der Stimulationsserie.

**Tabelle 3.4: Verum versus Plazebo** - Vergleich der durchschnittlichen Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **Verum** | **Plazebo** | **Differenz** |
|---|---|---|---|
| **BDI** | 73,4% | 90,7% | 17,3 |
| **HAMD** | 68,7% | 97,8% | 29,1 |
| **MADRS** | 66,4% | 103,1% | 36,7 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 67,4% | 100,0% | 32,6 |

Die Abbildung 3.1 auf Seite 43 zeigt eine graphische Darstellung der Mittelwerte im Verlauf der Stimulationsserie.

### 3.2.4 Verum - linksseitige Stimulation

Die Ergebnisse der sechs Stimulationsserien mit linksseitiger Stimulation ergaben die Mittelwerte der Tabelle 3.5.

**Tabelle 3.5: Verum - linksseitige Stimulation** - Durchschnittliche Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **% des Ausgangswerts** | **Standardabweichung** |
|---|---|---|
| **BDI** | 71,2% | 30,1 |
| **HAMD** | 65,0% | 23,1 |
| **MADRS** | 63,2% | 22,4 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 63,9% | 22,4 |

Drei der sechs linksseitig stimulierten Patienten waren Responder. Ihre Fremdratings verbesserten sich auf 43,8%, 49,1% bzw. 35,7% (Durchschnitt 43%).
Bei zwei der drei anderen Patienten waren Verbesserungen auf 78,2% bzw. 80,0% zu erkennen, bei einem Patienten blieb der Wert praktisch gleich wie zu Beginn der Stimulation (98,4%).

### 3.2.5 Verum - linksseitige Stimulation versus Plazebo

In Tabelle 3.6 auf Seite 38 wird die Gruppe der Patienten mit linksseitiger Verum-Stimulation mit der Plazebogruppe verglichen. Die Unterschiede sind in allen Ratings signifikant (ANCOVA).

### 3.2.6 Verum - rechtsseitige Stimulation

In Tabelle 3.7 auf Seite 38 sind die Rating-Endwerte der sieben Patienten mit rechtsseitiger Verum-Stimulation aufgelistet.

Als Responder konnte einer der sieben Patienten definiert werden. Seine Fremdratings zeigten eine durchschnittliche Verbesserung auf 33,3%.
Die Symptomatik der anderen sechs Patienten verbesserte sich laut Fremdratings im Mittel auf 80% (86,4% bis 68,0%).

**Tabelle 3.6: Verum - linksseitige Stimulation versus Plazebo** - Vergleich der durchschnittlichen Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **Verum links** | **Plazebo** | **Differenz** |
|---|---|---|---|
| **BDI** | $71,2\%$ | $90,7\%$ | $19,5$ |
| **HAMD** | $65,0\%$ | $97,8\%$ | $32,8$ |
| **MADRS** | $63,2\%$ | $103,1\%$ | $39,9$ |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | $63,9\%$ | $100,0\%$ | $36,1$ |

**Tabelle 3.7: Verum - rechtsseitige Stimulation** - Durchschnittliche Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **% des Ausgangswerts** | **Standardabweichung** |
|---|---|---|
| **BDI** | $75,3\%$ | $21,6$ |
| **HAMD** | $71,9\%$ | $20,6$ |
| **MADRS** | $69,1\%$ | $13,6$ |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | $70,3\%$ | $16,0$ |

### 3.2.7 Verum - rechtsseitige Stimulation versus Plazebo

Der Vergleich rechtsseitige Stimulation versus Plazebo ist in Tabelle 3.8 zusammengefasst. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nur für die MADRS-Werte.

**Tabelle 3.8: Verum - rechtsseitige Stimulation versus Plazebo** - Vergleich der durchschnittlichen Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **Verum rechts** | **Plazebo** | **Differenz** |
|---|---|---|---|
| **BDI** | 75,3% | 90,7% | 15,2 |
| **HAMD** | 71,9% | 97,8% | 25,9 |
| **MADRS** | 69,1% | 103,1% | 34,0 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 70,3% | 100,0% | 29,7 |

### 3.2.8 Linksseitige versus Rechtsseitige Verum- versus Plazebo-Stimulation

Im Vergleich zur Plazebo-Stimulation zeigt die linksseitige Verum-Stimulation in allen Ratings eine signifikante antidepressive Wirkung. Auch die Ergebnisse der rechtsseitigen Verum-Stimulation weisen, verglichen mit der Plazebo-Stimulation, auf einen moderaten therapeutischen Effekt hin.

Während in der Gruppe der Patienten mit rechtsseitiger Stimulation nur einer von sieben Patienten als Responder definiert werden konnte, gehören von den sechs Patienten der Gruppe mit linksseitiger Stimulation drei zu den Respondern.

Der statistische Vergleich der beiden Verum-Stimulationen ergibt keinen signifikanten Unterschied.

## 3.3 rTMS bei relativem Hypometabolismus eines DLPFC

Nur bei zwei der 13 Patienten mit Verum-Stimulation in der ersten Serie konnte in der ROI-Analyse ein relativer Hypometabolismus eines DLPFC verifiziert werden. Bei beiden Patienten zeigte der rechte DLPFC einen verminderten Stoffwechsel.

Von den zwölf plazebo-stimulierten Patienten wurde bei vier Patienten eine Stoffwechselminderung eines DLPFC ermittelt. Sie wurde bei drei Patienten rechtsseitig, bei einem Patienten linksseitig nachgewiesen.
Die drei Patienten mit rechtsseitigem Hypometabolismus gehörten zu einer Gruppe von fünf Patienten aus dem Plazebo-Arm, die in einer zweiten Stimulationsserie unter Verum-Bedingungen stimuliert wurden.

Fünf von insgesamt 18 Patienten mit Verum-Stimulation (in der ersten oder einer zweiten Serie, anschließend an eine Plazebostimulation), wiesen also einen relativen Hypometabolismus des rechten DLPFC auf und erhielten dementsprechend auch eine rechtsseitige Stimulation.

In Tabelle 3.9 werden die Ergebnisse dieser Patientengruppe dargestellt.

**Tabelle 3.9: Verum mit Hypometabolismus** - Durchschnittliche Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **% des Ausgangswerts** | **Standardabweichung** |
|---|---|---|
| **BDI** | 60, 2% | 22, 9 |
| **HAMD** | 46, 2% | 21, 4 |
| **MADRS** | 51, 6% | 16, 3 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 49, 0% | 18, 6 |

Die Fremdratings verbesserten sich in dieser Gruppe auf durchschnittlich 49%.

Im Einzelnen zeigten drei der fünf Patienten im Mittel eine Verbesserung in den Fremdratings um mindestens 50% und konnten somit als Responder definiert werden. Einer von ihnen wurde nur nach Verum-Protokoll stimuliert, bei den anderen beiden ging der Verum- eine Plazebo-Stimulation voraus.
Alle Patienten verbesserten sich auf mindestens 74,7%. Ein Patient erreichte eine Reduktion der Punktwerte in den Fremdratings auf 29,7% (Verum-Stimulation nach Plazebo-Stimulation).

In Tabelle 3.10 auf Seite 41 werden die Stimulationsergebnisse dieser Gruppe mit denen der Plazebogruppe verglichen.

Ein statistischer Vergleich (ANCOVA) der Ergebnisse dieser Gruppe mit den Ergebnissen der Plazebo-Gruppe ergibt ein signifikant besseres Ergebnis in den Fremdratings für die Verum-Stimulation (BDI p=0,7; HAMD p=0,007; MADRS p<0,001; ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 p<0,001).

**Tabelle 3.10: Verum mit Hypometabolismus versus Plazebo** - Vergleich der durchschnittlichen Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **Verum hypo** | **Plazebo** | **Differenz** |
|---|---|---|---|
| **BDI** | 60, 2% | 90, 7% | 30, 5 |
| **HAMD** | 46, 2% | 97, 8% | 51, 6 |
| **MADRS** | 51, 6% | 103, 1% | 51, 5 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 49, 0% | 100, 0% | 51, 0 |

Die drei Patienten mit präfrontalem Hypometabolismus, die sowohl eine Plazebo-, als auch eine Verum-Stimulation erhalten hatten, zeigten in den beiden Stimulationsserien z.T. deutlich unterschiedliche Rating-Werte. Die Tabelle 3.13 auf Seite 45 stellt die Einzelergebnisse und Mittelwerte aus Plazebo- und Verum-Stimulation einander gegenüber.

## 3.4 Responder

Dieser Abschnitt stellt die Daten der sechs Patienten dar, deren Punktwerte sich in den Fremdratings nach Ende der Stimulation im Vergleich zu den Ausgangswerten um mindestens 50% verringert hatten.

In der Berechnung der Durchschnittswerte dieser Gruppe wird nicht berücksichtigt, ob die Verum-Stimulation die erste Stimulationsserie war, oder ob ihr bereits eine Plazebostimulation vorausging.

Bei drei Patienten war in der vorausgehenden PET-Untersuchung ein rechtsseitiger Hypometabolismus festgestellt, und die Stimulation über dem hypometabolen DLPFC durchgeführt worden. Die anderen drei Patienten wurden linksseitig stimuliert.

Die Patienten verbesserten sich während der Stimulationsserie in den Fremdratings auf bis zu 29,7%, mindestens jedoch auf 49,1%. Durchschnittlich zeigten sich die aus Tabelle 3.11 auf Seite 42 ersichtlichen Verbesserungen.

Um einen Überblick über den weiteren Verlauf der Symptomatik nach der Stimulation zu erhalten, wurden bei fünf der sechs Patienten ca. zwei Wochen nach der Stimulationsserie noch einmal alle drei Ratings durchgeführt. Es zeigte sich, daß die Werte der

Fremdratings nach diesem Zeitraum im Durchschnitt immer noch unter den geforderten 50% des Ausgangswerts lagen.

Die einzelnen Werte zeigt Tabelle 3.12.

**Tabelle 3.11: Responder nach Ende der Stimulationsserie** - Durchschnittliche Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = ($Mittelwert_{HAMD}$ + $Mittelwert_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **% des Ausgangswerts** | **Standardabweichung** |
|---|---|---|
| **BDI** | 52,2% | 25,7 |
| **HAMD** | 36,5% | 9,1 |
| **MADRS** | 40,3% | 5,1 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 38,5% | 6,5 |

**Tabelle 3.12: Responder zwei Wochen nach Ende der Stimulationsserie** - Durchschnittliche Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2 = ($Mittelwert_{HAMD}$ + $Mittelwert_{MADRS}$)/2

| **Rating** | **% des Ausgangsewerts** | **Standardabweichung** |
|---|---|---|
| **BDI** | 62,2% | 27,0 |
| **HAMD** | 49,2% | 8,9 |
| **MADRS** | 45,6% | 17,2 |
| **($MW_{HAMD}$ + $MW_{MADRS}$)/2** | 47,4% | 12,4 |

Schlüsselt man die Durchschnittswerte aller Responder noch weiter auf, indem man unterscheidet, ob ein Hypometabolismus vorlag oder nicht, zeigt die Stimulation bei nachgewiesener Stoffwechselminderung eine Tendenz zu besserer Wirksamkeit im Vergleich zur Stimulation bei ausgeglichenem Stoffwechsel.

Im weiteren Verlauf jedoch bleiben die Werte der Gruppe ohne Stoffwechselminderung stabiler und sind zwei Wochen nach Stimulationsende niedriger, als die Werte der Gruppe der Patienten mit einseitigem präfrontalem Hypometabolismus.

Die Abbildung 3.2 auf Seite 44 zeigt den Verlauf der mittleren Werte aus den beiden Fremdratings der einzelnen Patienten (($Mittelwert_{HAMD}$ + $Mittelwert_{MADRS}$)/2) aller sechs Responder von Stimulationsbeginn bis zwei Wochen nach Stimulationsende.

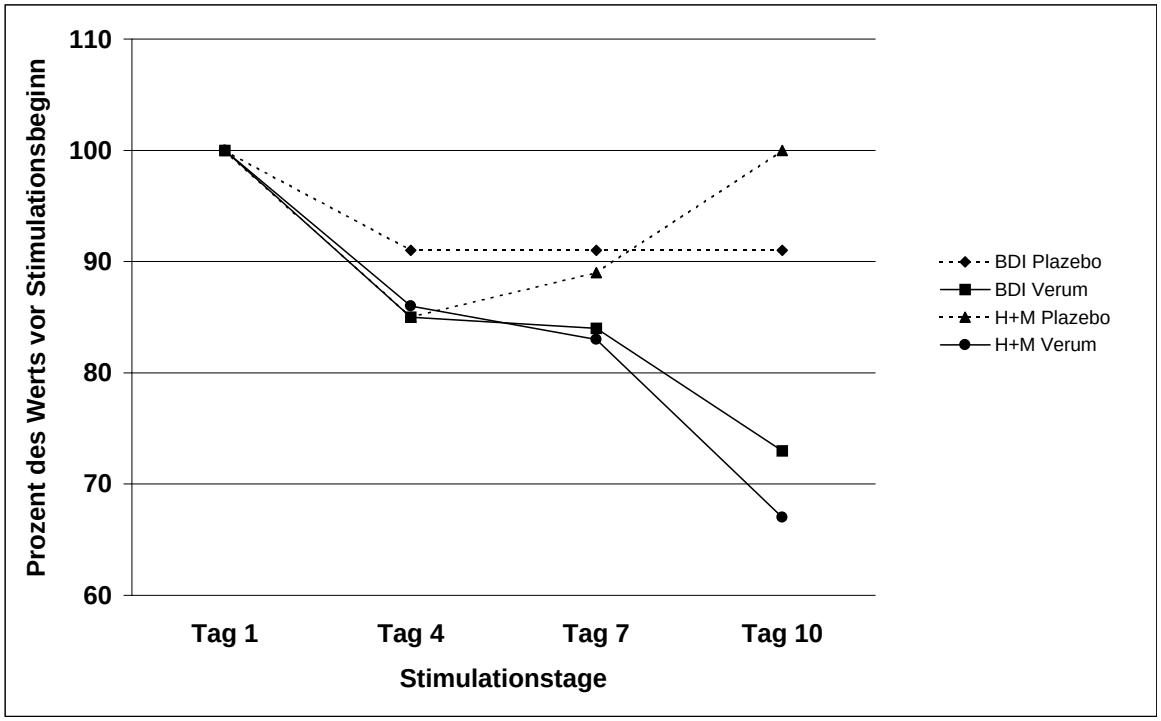


**Abbildung 3.1: Verum versus Plazebo** - Graphische Darstellung des Verlaufs der Mittelwerte im Selbstrating, sowie in den Fremdratings über den Zeitraum der Stimulationsserie. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, H+M = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2, Verum = Patienten mit Verumstimulation in der ersten Stimulationsserie, Plazebo = Patienten mit Plazebostimulation

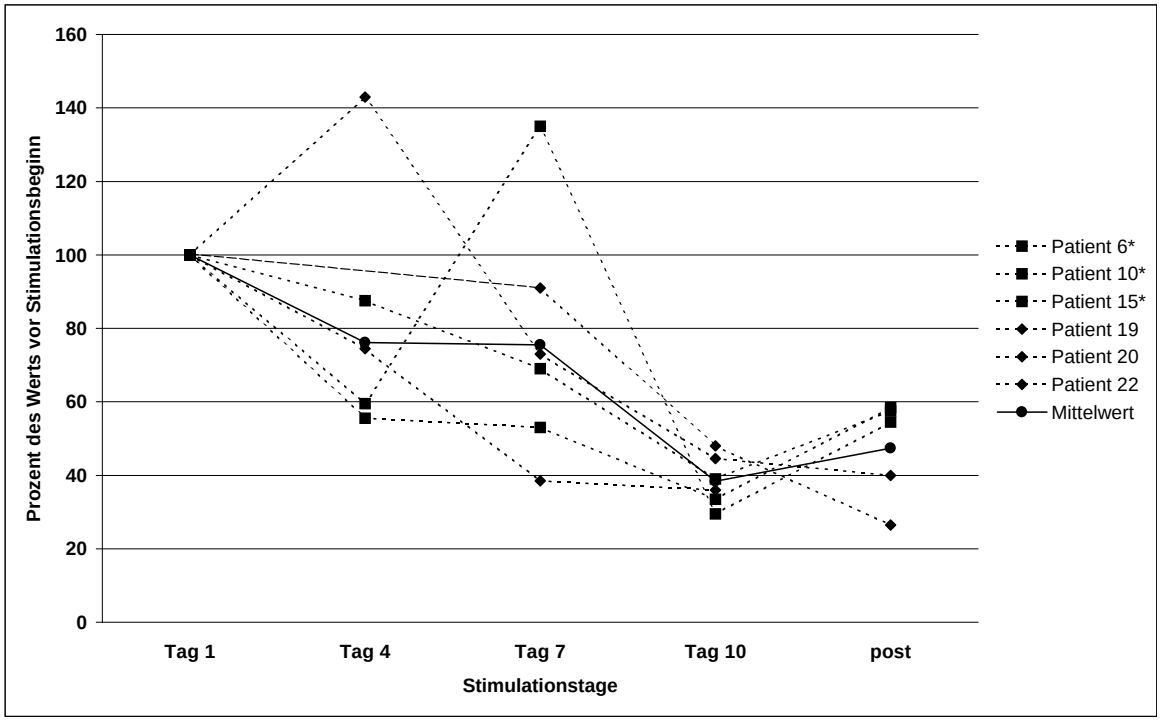


**Abbildung 3.2: Fremdratings Responder** - Graphische Darstellung des Verlaufs der Mittelwerte in den Fremdratings ((Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2) der einzelnen Patienten von Stimulationsbeginn bis zwei Wochen nach Stimulationsende. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%).
HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, * = Patient mit einseitigem relativem Hypometabolismus

**Tabelle 3.13: Verum versus Plazebo - Patienten mit präfrontalem Hypometabolismus und zwei Stimulationsserien** - direkter Vergleich der durchschnittlichen Werte der Ratings am Ende der Stimulationsserien. Angabe in Prozent des entsprechenden Werts vor Stimulationsbeginn (100%). Die Plazebo-Stimulation ging der Verum-Stimulation bei allen drei Patienten voraus.
BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, H + M = (Mittelwert$_{HAMD}$ + Mittelwert$_{MADRS}$)/2

| | **BDI Plazebo** | **BDI Verum** |
|---|---|---|
| **Patient 6** | 108% | 91% |
| **Patient 9** | 81% | 85% |
| **Patient 10** | 92% | 38% |
| **Mittelwert** | 93, 7% | 71, 3% |
| | **HAMD Plazebo** | **HAMD Verum** |
| **Patient 6** | 65% | 22% |
| **Patient 9** | 85% | 78% |
| **Patient 10** | 107% | 39% |
| **Mittelwert** | 85, 7% | 46, 3% |
| | **MADRS Plazebo** | **MADRS Verum** |
| **Patient 6** | 123% | 37% |
| **Patient 9** | 84% | 72% |
| **Patient 10** | 130% | 39% |
| **Mittelwert** | 112, 3% | 49, 3% |
| | **H + M Plazebo** | **H + M Verum** |
| **Patient 6** | 88, 7% | 29, 7% |
| **Patient 9** | 84, 5% | 74, 7% |
| **Patient 10** | 117, 9% | 39, 1% |
| **Mittelwert** | 97, 0% | 47, 8% |

# 4 Diskussion

In der Auswertung unserer Ergebnisse zeigt sich ein moderater Effekt der antidepressiven rTMS über dem DLPFC.
Findet man nach drei bis vier Stimulationssitzungen noch eine leichte numerische Verbesserung der Symptomatik bei Stimulation nach Plazebo- *und* nach Verum-Protokoll, läßt sich nach sieben Sitzungen bereits ein Trend zur besseren Wirksamkeit der Verum-Stimulation erkennen.
Nach Abschluß der Stimulationsserie mit zehn Sitzungen wird dieser Unterschied in den beiden Fremdratings signifikant.

Vier der 13 Patienten, die in der ersten Serie eine Verum-Stimulation erhielten, konnten mit einer Verbesserung in den Fremdratings um mindestens 50% als Responder definiert werden. In der Plazebo-Gruppe gab es keine Patienten, die in diesem Maße auf die Therapie ansprachen.
Fünf Patienten wurden nach einer Plazebo-Stimulation, die ohne therapeutischen Erfolg blieb, in einer weiteren Serie noch verum-stimuliert. Von ihnen sprachen zwei Patienten auf die Stimulation über dem DLPFC an.
Ohne Berücksichtigung der Stoffwechsellage errechnet sich in der allgemeinen Auswertung insgesamt eine Ansprechrate von 31% (4/13, erste Stimulation Verum) bzw. 33% (6/18, alle Verum-Stimulationen).

Die Verbesserung der Punktwerte im BDI beträgt in den Verum-Stimulationen durchschnittlich rund 26% (erste Stimulation Verum und alle Verum-Stimulationen), während sie in den Fremdratings mit rund 33% (erste Stimulation Verum), bzw. 37% (alle Verum-Stimulationen) deutlich darüber liegt. In der Plazebo-Grupppe zeigt sich in den Fremdratings am Ende der Stimulationsserien keine Verbesserung, während sich im BDI eine Verbesserung um immerhin rund 10% ablesen lässt.
Die Unterschiede sind in allen Ratings signifikant. Dies spricht dafür, daß die gemessene therapeutische Wirkung in der Verum-Stimulation tatsächlich auf der rTMS-

Wirkung und nicht auf einem Plazebo-Effekt beruht. Der Grad der Besserung in unseren Ergebnissen steht im Rahmen der bisherigen vergleichbaren Studien (z.B. [3, 9, 17, 19, 21, 60]).

Nur wenige Studien setzten bisher die antidepressive rTMS als alleinige Therapie einer Depressionserkrankung ein (z.B. [9, 60]). Die meisten Arbeitsgruppen wendeten die rTMS wie wir auch als add on-Therapie an, d.h. zusätzlich zur konventionellen medikamentösen Therapie.
Es spricht für die Effizienz der Methode, daß im Vergleich zur Plazebostimulation trotzdem deutliche Therapieerfolge meßbar sind, insbesondere wenn man die kleine Anzahl der stimulierten Patienten berücksichtigt.
Allerdings muß an dieser Stelle auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß die rTMS keine eigenständige Wirkung hat, sondern über ihre neurochemische Wirkung lediglich die Wirkung der antidepressiven Medikamente *verstärkt*.

Vor dem Hintergrund der stetigen Verbesserung der Symptomatik im Verlauf der Stimulationsserie, wäre zudem zu untersuchen, ob der therapeutische Effekt mit längeren Serien von z.B. 15 oder mehr Stimulationssitzungen noch gesteigert werden kann.

In unserer Studie findet man eine deutliche Verbesserung der Symptomatik bei links- und auch bei rechtsseitiger Stimulation. Diese Wirksamkeit der rechtsseitigen Stimulation ist in früheren Studien in diesem Ausmaß noch nicht beschrieben worden.
Bei Stimulation über einem hypometabolen Areal zeigt sich ein deutlich messbarer therapeutischer Effekt der antidepressiven rTMS (durchschnittliche Verbesserung in den Fremdratings auf rund 49% des Ausgangswerts), der numerisch auch über dem der Stimulation bei seitengleicher Stoffwechsellage liegt.
Eine statistische Überprüfung mit ANCOVA ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Verum-Bedingungen (Verum-Stimulation allgemein, linksseitig, rechtsseitig und rechtsseitig über hypometabolem DLPFC). Dies bedeutet, daß unsere Ergebnisse keinen gesicherten Hinweis darauf geben, daß eine Stimulationsbedingung den anderen in ihrer Wirksamkeit überlegen wäre.

## 4.1 Bedeutung eines präfrontalen Hypometabolismus

In unserer Untersuchung wiesen fünf der sechs Patienten mit einseitigem relativem Hypometabolismus diesen in der rechten Hemisphäre auf. Ein Patient zeigte eine linkssei-

tige Stoffwechselminderung. Bei 15 Patienten wurde eine seitengleiche Stoffwechsellage festgestellt. Das Ergebnis spiegelt auch den allgemeinen Stand der Forschung wider, der noch keinen allgemeinen Konsens zulässt. Während Hurwitz et al. [32] bei depressiven Patienten einen rechtsseitigen Hypometabolismus feststellten, beschrieben Baxter et al. [6], Martinot et al. [41], sowie Mayberg et al. [42] eine linksseitige Stoffwechselminderung, die sich unter antidepressiver Medikation wieder normalisierte. Speer et al. [56] untersuchten den rCBF im Zusammenhang mit rTMS und zeigten in einer ROI-Auswertung, daß der rCBF nach 20 Hz-Stimulation u.a. im PFC und Gyrus cinguli sowie in den Amygdala anstieg, während er nach 1 Hz-Stimulation absank.

Die Datenlage lässt also vermuten, dass es bezüglich des präfrontalen Metabolismus depressiver Patienten eine große individuelle Variabilität gibt. Dieser versuchten wir Rechnung zu tragen, indem wir den Hirnmetabolismus unserer Patienten nicht wie z.B. Kimbrell et al. [38] mit einer normalen Referenzgruppe verglichen, sondern über eine ROI-Analyse einen Vergleich der beiden Hemisphären durchführten. Setzt man unsere Hypothese voraus, daß der Stoffwechsel im DLPFC depressiver Patienten einseitig reduziert ist, kommt man mit dieser Methode zu einer relativen Aussage, die dem individuellen metabolischen Status des Patienten Rechnung trägt.

Da nur etwa 30% der von uns untersuchten Patienten (6 von 21) eine einseitige relative Stoffwechselminderung aufwiesen, bleibt aber offen, ob der Hirnmetabolismus wirklich nur *einseitig* betrachtet werden darf, oder ob dem *gesamten frontalen* zerebralen Stoffwechsel, der mit unserer Auswertungsmethode nicht erfasst und bewertet werden kann, die größere Bedeutung zukommt.
Diese Vermutung wird durch die SPM-Auswertung, die den Stoffwechsel der Patienten mit dem Stoffwechsel eines Normalkollektivs vergleicht, untermauert. Sie wurde nach Abschluß der Stimulationsserien durchgeführt und zeigte bei 13 der 21 (62%) untersuchten Patienten einen präfrontalen Hypometabolismus (12 rechtsseitig, 1 linksseitig).

## 4.2 Hypometabolismus und rTMS

Ungeachtet der Frage nach der ätiologischen Relevanz eines lateralisierten präfrontalen Hypometabolismus, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Auswahl des Stimulationsorts von einer Stoffwechseluntersuchung des Gehirns abhängig gemacht werden könnte, um eine bessere Therapieerfolgsvorhersage für eine antidepressive Behandlung treffen zu können.

Um diese Vermutung zu untermauern, müssen jedoch noch einige wichtige Punkte geklärt werden:

1. Der Erfolg der PET-geführten Stimulation ist bei uns meßbar größer, als der der Stimulation ohne Berücksichtigung der Stoffwechsellage. Die kleine Zahl von fünf stimulierten Patienten mit einseitigem Hypometabolismus erfordert eine weitere Überprüfung und Bestätigung des Ergebnisses mit größeren Fallzahlen.

2. Wir konnten, wie oben bereits beschrieben, nur bei einer relativ kleinen Gruppe von Patienten (6 von 21) überhaupt einen lateralisierten Hypometabolismus feststellen. Dies wirft die Frage auf, ob man bei allen Patienten den Aufwand der Stoffwechseluntersuchung treiben soll.

3. Bei der genaueren Betrachtung der Gruppe der Responder fällt auf, daß nur drei der sechs Patienten im PET einen einseitigen präfrontalen Hypometabolismus aufwiesen. Das bedeutet, daß auch bei seitengleicher Stoffwechsellage ein gutes Stimulationsoutcome erreicht werden kann. Es muß also, neben der Frage nach der grundsätzlichen Bedeutung eines (einseitigen) Hypometabolismus, auch geklärt werden, welchen Effekt die rTMS tatsächlich auf den Stoffwechsel im stimulierten Areal hat, und ob und wie eine Veränderung des Metabolismus mit einer Veränderung der Symptomatik korreliert.

## 4.3 Neuronavigation

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Stimulation unter präziser Neuronavigation gut therapeutisch wirksam ist. Jedoch bleibt der Effekt im Rahmen bisheriger Studien, die ohne Navigation arbeiteten und den Stimulationsort z.B. anhand anatomischer Merkmale auswählten [3, 9, 17, 19, 21, 60]. Dieses Standardprozedere der Stimulationslokalisation führt interindividuell an Orte in den Brodman-Areae 6 bis 8 und 9 [26].

Daß mit dieser Lokalisationsmethode ähnliche Erfolge erzielt werden können, wie mit der präzisen Neuronavigation auf den DLPFC, lässt einerseits vermuten, daß es unspezifische Effekte einer präfrontalen Stimulation gibt, die zu einer therapeutischen Wirkung führen.
Andererseits gibt diese Tatsache auch Anlaß zu prüfen, ob der DLPFC wirklich den optimalen Stimulationsort darstellt, oder ob es noch andere, genauso oder vielleicht sogar besser wirksame Ziele einer antidepressiven rTMS gibt.

Beides muß in weiteren Studien, die verschiedene Stimulationsorte im präfrontalen Kortex miteinander vergleichen, untersucht werden.

Sollten die genaue Untersuchung des Hirnmetabolismus und der Vergleich verschiedener Stimulationsorte ergeben, daß die gezielte Stimulation dysfunktionaler Regionen therapeutisch deutlich effektiver ist als eine 'Standard-Stimulation', könnte es tatsächlich sinnvoll sein, den individuellen Stimulationsort eines jeden Patienten in einer PET oder funktionellen MRT (fMRT) zu identifizieren und mittels Neuronavigation aufzusuchen.

## 4.4 Stimulationsparameter

Hinsichtlich der optimalen Stimulationsparameter geht der Trend zur Zeit zu hochfrequenter Stimulation mit Intensitäten über der MS und hohen Stimuli-Gesamtzahlen. In der Regel wird über dem linken DLPFC stimuliert. Dies geht zurück auf die Studien von George et al. [18] und Pascual-Leone et al. [49], die mit dem am linken PFC am häufigsten gefundenen Hypometabolismus bei Depressionen in SPECT- und PET-Studien (Übersicht bei Soares and Mann [55]) argumentierten.
Auch unsere Studie zeigt mit ähnlichen Stimulationsparametern eine Ansprechrate von 31 bzw. 33%, was diesen Trend weiter unterstützt. Es kann trotzdem noch keine generelle Empfehlung festgelegt werden, da in einzelnen Studien auch über die Effektivität niedrigfrequenter Stimulation über dem rechten DLPFC berichtet wurde [39, 44]. Begründet wird dieser widersprüchliche Befund damit, daß rechter und linker PFC unterschiedlich in die Emotionsregulation eingebunden sein sollen: dem rechten PFC wird gemäss Neuroimaging-Studien eher Aktivität bei traurigen Emotionen zugeschrieben. Durch eine niedrigfrequente repetitive Stimulation soll der rechte PFC in seiner Erregbarkeit herabgesetzt werden (wie der Motorkortex). Der linke PFC, eher mit positiven Emotionen assoziiert, soll umgekehrt durch die höherfrequente TMS heraufreguliert werden, so daß dieselbe Auswirkung auf die Stimmung erfolgen soll [20]. Offen bleibt außerdem die Frage, warum wir erstens mit rechtsseitiger Stimulation bei ansonsten identischen Parametern ein ebenso gutes Stimulationsoutcome erreichen konnten, und zweitens ein relativer Hypometabolismus bei unseren Patienten in fünf von sechs Fällen rechtsseitig nachgewiesen wurde.

Weitere noch zu untersuchende Parameter sind die Stimulationsintensität und die Anzahl der Stimuli.
Neuere Studien mit höherfrequenter Stimulation tendieren eher zu überschwelligen Stimulationsintensitäten, z.B. 110% MS. Hinsichtlich der zu applizierenden Gesamt-

energie, d.h. der Gesamtzahl der Stimuli, zeichnet sich ein deutlicher Trend zu einer höheren Zahl von Einzelstimulationen ab. Dies ist theoretisch begründbar mit dem Verhältnis der applizierten Energie bei einer Elektrokrampftherapie (EKT) zu einem Magnetstimulus von ca. 10 000 bis 100 000 zu 1, wobei die notwendigerweise wiederholte Anwendung der EKT für einen antidepressiven Effekt zu bedenken ist. Die Anzahl der Einzelstimuli beträgt meist 10 000 - 20 000, bis maximal 48 000 Stimuli, in der Regel an insgesamt 10 Stimulationstagen innerhalb von 2 Wochen appliziert [61]. Diese Anzahl wird bei niedrigfrequenter Stimulation nicht erreicht. Sollte sich die niedrigfrequente Stimulation als ebenfalls wirksam erweisen, so wäre dies ein Argument gegen eine entscheidende Bedeutung der Gesamtzahl applizierter Stimuli.

## 4.5 Vorhersagbarkeit des Therapieerfolgs

Noch gibt es wenige Hinweise darauf, ob eines Tages ein Ansprechen der antidepressiven rTMS anhand bestimmter Marker vorhergesagt werden kann. Die vorliegende Studie zeigt, daß ein veränderter Stoffwechsel mit dem späteren Ansprechen auf eine antidepressive rTMS in Zusammenhang gebracht werden könnte. Und obwohl, oder gerade weil unter den Patienten mit Hypometabolismus genauso Non-Responder zu finden sind, wie unter den Patienten mit seitengleichem Stoffwechsel Responder, sollten der zerebrale Metabolismus und regionale Blutfluß Gegenstand weiterer Untersuchungen bleiben.

Ein anderer möglicher Ansatz wäre herauszufinden, ob die individuelle Symptomatik der Depressionspatienten Aufschluß über die Wirksamkeit geben kann.
Einige unserer Patienten berichteten, daß sie deutlich besser schlafen konnten als vor der Stimulation. So wäre es z.B. vorstellbar, daß Patienten mit ausgeprägten Schlafstörungen mehr von einer Stimulation profitieren könnten als andere.

Ein weiteres Forschungsfeld sind neurobiologische Marker, wie z.B. der Serotoninhaushalt. Im Tiermodell wurden verschiedene neurochemische Auswirkungen der rTMS untersucht. So fanden Keck et al. [37] im Hippocampus von Ratten nach rTMS einen erhöhten Serotonin-Metabolismus. Juckel et al. [36] stimulierten elektrisch bei Ratten verschiedene Kortexareale und fanden nach Stimulation des medialen präfrontalen Kortex eine erhöhte Serotonin-Ausschüttung im limbischen System, während eine Stimulation lateraler Anteile, des motorischen und parietalen Kortex ohne messbare Serotonin-Erhöhung blieb.

Angenommen, daß die rTMS beim Menschen ähnliche Stoffwechselveränderungen bewirkt, könnte der Transmitterstatus in Zukunft unter anderem als Anhaltspunkt dienen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der betreffende Patient von einer antidepressiven rTMS profitieren wird.

Neben der weiteren Überprüfung der Wirksamkeit der antidepressiven TMS und der Optimierung der Stimulationsparameter, sollte die TMS-Forschung für die Zukunft also einen weiteren Schwerpunkt darauf legen, Kriterien herauszufinden, die eine gewisse Vorhersagbarkeit des Therapieerfolgs einer antidepressiven rTMS gewähren.

## 4.6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie bewegt sich der antidepressive Effekt der rTMS über dem DLPFC im Rahmen der bisherigen vergleichbaren Untersuchungen. Bei einer Gesamtzahl behandelter Patienten von weit unter 1000, sind die Ergebnisse insgesamt eher moderat und zum Teil auch noch widersprüchlich.
Der endgültige Beleg einer antidepressiven Wirksamkeit der rTMS im Rahmen einer Multicenterstudie mit großen Patientenzahlen steht damit noch aus.
Unsere Hypothese, daß der Metabolismus im DLPFC der Patienten einen Hinweis auf den späteren Therapieerfolg einer antidepressiven rTMS geben könnte, kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht als verifiziert angesehen werden. Es zeigt sich jedoch ein deutlicher Trend zur besseren Wirksamkeit der antidepressiven rTMS, wenn über einem hypometabolen Areal stimuliert wird.
Genauere Kenntnisse über die unmittelbare lokale Wirkung, über die direkten und indirekten Auswirkungen auf den zerebralen Metabolismus, aber auch über die Wirkung in vernetzten kortikalen Strukturen, sowie über subkortikale Transmittereffekte sind notwendig, um in Zukunft Methoden zur Therapieerfolgsvorhersage entwickeln zu können.

# 5 Zusammenfassung

Die Transkranielle Magnetstimulation kann die kortikale Informationsverarbeitung und auch subkortikale Regionen nicht-invasiv modulieren und hat bei Stimulation über bei Depression pathophysiologisch relevanten Arealen einen möglichen antidepressiven Therapieeffekt.

**Ziel:** In der vorliegenden doppelblinden und plazebokontrollierten Studie wurde der therapeutische Erfolg der neuronavigierten rTMS in Abhängigkeit von einem präfrontalen Hypometabolismus untersucht.

**Methoden:** Vor Beginn der Stimulation wurde von jedem Patienten eine Magnetresonanz-Tomographie (MRT) angefertigt. Die Bilder wurden in das für uns adaptierte Programm eines Neuronavigationssystems eingespielt. Nun konnte die Magnetspule präzise zum gewünschten Stimulationsort navigiert, und ihre Positionierung während der Stimulationssitzung kontinuierlich und in Echtzeit überwacht werden.
Um den individuellen Stimulationsort der Verumstimulation im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) festzulegen, wurde vor Stimulationsbeginn eine $^{18}$FDG-Positronen-Emmissions-Tomographie ($^{18}$FDG-PET) des Gehirns durchgeführt, die im Seitenvergleich Aufschluß über einen evtl. vorhandenen relativen Hypometabolismus im DLPFC gab. Konnte ein solcher ermittelt werden, wurde am Ort der Stoffwechselminderung stimuliert. Bei seitengleicher Stoffwechsellage erfolgte die Stimulation randomisiert rechts- oder linksseitig.
25 Patienten (15 w, 10 m) im Alter von 21 bis 60 Jahren mit unipolarer Depression erhielten rTMS als Add-on zu ihrer konventionellen medikamentösen antidepressiven Therapie.
Wir wählten folgende Stimulationsparameter: Stimulation mit 15 Hz, Stimulationsintensität 110% der individuellen Motorschwelle (MS), 3000 Stimuli pro Tag über jeweils 10 Tage.

Um den Schweregrad der Depression und die Entwicklung der Symptomatik im Laufe der Serie quantifizieren zu können, arbeiteten wir mir drei Ratingskalen: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D, 21 Item-Version) und Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) als Fremdratings und Beck's Depression Inventory (BDI) zur Selbsteinschätzung.
Die Ratings wurden an festgelegten Tagen während der Stimulationsserien durchgeführt. Die Fremdratings erhob der behandelnde Stationsarzt, der ebenso wie der Patient nicht über die Stimulationsbedingungen (Verum oder Plazebo) informiert war.

**Ergebnisse:** Im Mittel beobachteten wir eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik nach Verum-Stimulation mit neuronavigierter rTMS. Ohne Berücksichtigung des zerebralen Stoffwechsels beträgt die Ansprechrate, d.h. Reduktion der Punktwerte in den Fremdratings auf mindestens die Hälfte des Ausgangswerts, 31% bzw. 33%.
Eine Weiterbeobachtung der Responder über zwei Wochen nach Stimulationsende zeigte, daß die antidepressive Wirkung der Stimulation über mindestens diesen Zeitraum anhält.
Die Plazebo-Stimulation blieb ohne therapeutischen Erfolg.
Die Untersuchung des zerebralen Stoffwechsels ergab nur für sechs der 21 untersuchten Patienten einen einseitigen relativen Hypometabolismus. Unter diesen Patienten sind sowohl Responder als auch Non-Responder zu finden.

**Schlussfolgerung:** In der vorliegenden Studie bewegt sich der antidepressive Effekt der rTMS über dem DLPFC im Rahmen der bisherigen vergleichbaren Untersuchungen. Bei einer Gesamtzahl behandelter Patienten von weit unter 1000, sind die Ergebnisse insgesamt eher moderat und zum Teil auch noch widersprüchlich.
Der endgültige Beleg einer antidepressiven Wirksamkeit der rTMS im Rahmen einer Multicenterstudie mit großen Patientenzahlen steht noch aus.
Unsere Hypothese, daß der Metabolismus im DLPFC der Patienten einen Hinweis auf den späteren Therapieerfolg einer antidepressiven rTMS geben könnte, kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht als verifiziert angesehen werden. Es zeigt sich jedoch ein deutlicher Trend zur besseren Wirksamkeit der antidepressiven rTMS, wenn über einem hypometabolen Areal stimuliert wird.

# Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge der Erstautorennamen


[1] Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ: Focal stimulation of human periphal nerve with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. ExpNeurol 103: 282-289 (1989)

[2] Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ et al.: Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. JClinNeurophysiol 15: 288-304 (1998)

[3] Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, Wilson L, Roy-Byrne P: Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data (in process citation). JNervMent-Dis 187: 114-117 (1999)

[4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). Lancet 1: 1106-1107 (1985).

[5] Barker AT, Garnham CW, Freesto IL: Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. ElectroencephalogrClinNeurophysiol (Suppl) 43: 227-237 (1991)

[6] Baxter LR jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. ArchGenPsychiatry 46: 243-250 (1989)

[7] Beck AT, Steer RA, Garbin MG: Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. ClinPsychologyRev 8: 77-100 (1988)

[8] Beck AT, Steer RA, Hautzinger M (Bearb. d. dt. Ausg.): Beck-Depressions- Inventar (BDI), Testhandbuch. 2. überarb. Auflage. S. 8. Huber Bern, Göttingen, Toronto, Seattle (1995)

[9] Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. BiolPsychiatry 47: 332-337 (2000)

[10] Berrios GE, Bulbena-Villarasa A: The Hamilton depression scale and the numerical description of the symptoms of depression. In: Bech P, Coppen A (Hrsg.): The Hamilton scales. Psychopharmacology Series 9. Springer Berlin (1990)

[11] Catafau AM, Perez V, Gironell A, Martin JC, Kulisevsky J, Estorch M, Carrio I, Alvarez E: SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. PsychiatryRes 106: 151-160 (2001)

[12] Chen R, Classen J, Gerloff C: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology 48: 1398-1403 (1997)

[13] Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG: Safety of different intertrain intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. ElectroencephalogrClin-Neuropsychiol 105: 415-421 (1997)

[14] Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB: Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. Neurology 40: 666-670 (1990)

[15] Epstein CM, Figiel GS, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L: Rapid-rate TMS in Young and Middle-aged Refractory Depressed Patients. PsychiatricAnnals 28: 36-39 (1998)

[16] Ettinger GJ, Leventon ME, Grimson WEL, Kikinis R, Gugino V, Cote W, Sprung L, Aglio L, Shenton M, Potts G, Alexander E: Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. MedicalImaginAnalysis 2: 133-142 (1998)

[17] Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S: The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. JNeuropsychiatryClinNeurosci 10: 20-25 (1998)

[18] George MS, Wassermann EM, Williams WA: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport 6: 1853-1856 (1995)

[19] George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL: Mood improvement following daily left prefrontal repetetive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. AmJPsychiatry 154: 1752-1756 (1997)

[20] George MS, Lisanby SH, Sackheim HA: Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. ArchGenPsychiatry 56: 300-311 (1999)

[21] George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC: A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. BiolPsychiatry 48: 962-970 (2000)

[22] Gerätedokumentation Surgical Tool Navigator$^{TM}$, Zeiss Oberkochen

[23] Grisaru NU, Chudakov B, Yaroslavsky Y: Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. AmJPsychiatry 155: 1608-1610 (1998)

[24] Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker: Repetitive transcranial magnetic Stimulation is as effective as Electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional Major depressive Disorder: An open study. BiolPsychiatry 47: 314-324 (2000)

[25] Haag C, Padberg F, Möller HJ: Transcranial magnetic stimulation. A diagnostic means from neurology as therapy in psychiatry?. Nervenarzt 68: 274-278 (1997)

[26] Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt Lecuona C: Transcranial Magnetic Stimulation in Therapy Studies: Examination of the Reliability of 'Standard' Coil Positioning by Neurovigation. BiolPsychiatry 50: 58-61 (2001)

[27] Herwig U, Schönfeldt Lecuona C: Neuronavigation in der Psychiatrie - fokussierte transkranielle Magnetstimulation bei depressiven Patienten. Nervenheilkunde 18: 353-357 (2001a)

[28] Herwig U, Schönfeldt Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhausen C, Thielscher A, Walter H: The navigation of transcranial magnetic stimulation. PsychiatryRes: Neuroimaging 108: 123-131 (2001b)

[29] Hess CW, Mathis J, Röster KM, Müri R: Transcranial brain stimulation for studying the human motor system. In: Hepp-Raymond M-C, Marini (Hrsg.): Perspectives of motor behaviour and its neural basis. S. 91-102. Karger Basel (1997)

[30] Hoffmann RE, Boutros NN: Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three Patients reporting hallucinated 'voices'. BiolPsychiatry 46: 130-132 (1999)

[31] Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ: Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. HumPsychopharmacol 8: 361-365 (1993)

[32] Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, Klonoff H, Martin WR, Pate BD: Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. CanJPsychiatry 35: 684-688 (1990)

[33] Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H: Long-term potentiation in the motor cortex. Science 245: 1385-1387 (1989)

[34] Jahanshahi M, Ridding MC, Limousin P: Rapid-rate transcranial magnetic stimulation - a safety Study. ElectroencephalogrClinNeurophysiol 105: 422-429 (1997)

[35] Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, Strong MJ, Sharma R, Rosen C, Viana M: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Electroconvulsive Therapy for Major Depresion: Preeliminary Results of a Randomized Trial. BiolPsychiatry 51: 659-667 (2002)

[36] Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL: Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. Neuropsychopharmacol 21: 391-398 (1999)

[37] Keck ME, Sillaber I, Ebner K: Specific effects of acute rapid-rate TMS treatment on neuroendocrine parameters in rats. ElectroencephalogrClinNeurophysiol 107: 79 (1998)

[38] Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenerg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osuch E, George MS, Post RM: Frequency dependence of antidepressant response of left prefrontal repetitive transcranial stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. BiolPsychiatry 46: 1603-1613 (1999)

[39] Klein E, Kreinin J, Chistyakov A, Coren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Sachar D, Feinsod D: Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive manetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. ArchGenPsychiatry 56: 315-320 (1999)

[40] Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS: Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some ßhamfforms active?. BiolPsychiatry 47: 325-331 (2000)

[41] Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A: Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. AmJPsychiatry 147: 1313-1317 (1990)

[42] Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. AmJPsychiatry 156: 675-682 (1999)

[43] McCann DU, Kimbrell TA, Morgan CM: Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder (letter). ArchGenPsychiatry 55: 276-279 (1998)

[44] Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR: Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF-rTMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. JNeurolNeurosurgPsychiatry 67: 113-115 (1999)

[45] Meyer BU, Diehl RR: Examination of the visual system with transcranial magnetic stimulation. Nervenarzt 63: 328-334 (1992)

[46] Meyer BU, Röricht S, Niehaus L, Brandt SA: Repetitive transkranielle Magnetstimulation der Großhirnrinde. ZEEG-EMG 28: 254-261 (1997)

[47] Pasqual-Leone A, Houser CM, Reese K: Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volounteers. ElectroencephalogrClin Neurophysiol 89: 120-130 (1993)

[48] Pasqual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Hallet M: Responses to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 117: 847-858 (1994)

[49] Pasqual-Leone A, Rubio B, Pallardo F: Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet 348: 233-237 (1996)

[50] Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC: Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. JNeurosci 17: 3178-3184 (1997)

[51] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ: 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. ElectroencephalogrClinNeurophysiol 91: 79-92 (1994)

[52] Rudiak D, Marg E: Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. ElectroencephalogrClinNeurophysiol 93: 358-371 (1994)

[53] Rothwell JC: Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. ElectroencephalogrClinNeurophysiol (Suppl) 43: 29-35 (1991)

[54] Siebner HR, Peller M. Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C: Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. Neurology 9: 956-963 (2000)

[55] Soares JC, Mann JJ: The functional neuroanatomy of mood disorders. JpsychiatrRes 31: 393-432 (1997)

[56] Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, De Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM: Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. BiolPsychiatry 48: 1133-1141 (2000)

[57] Talairach J, Toumoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Medical Publishers New York (1988)

[58] Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy (letter). Lancet 353: 2209 (1999)

[59] Thielscher A, Kammer T: Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulationsite in TMS. Neuroimage 17: 1117-1130 (2002)

[60] Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, Nadeau SE, Heilman KM, Goodman WK: Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. BiolPsychiatry 45: 1440-1446 (1999)

[61] Übersicht der 'International Society of Transcranial Stimulation' unter: www.ists.unibe.ch

[62] Wassermann EM, Grafmann J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K: Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulatior. ElectroencephalogrClin-Neurophysiol 101: 412-417 (1996)

[63] Wassermann EM: 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. ElectroencephalogrClinNeurophysiol 108: 1-16 (1998)

[64] Wassermann EM, Lisanby SH: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. ClinNeurophysiol 112: 1367-1377 (2001)

[65] Zyss T: Will electroconvulsive therapy induce seizures: magnetic brain stimulation as hypothesis of a new psychiatric therapy. PsychiatrPol 26: 531-541 (1992)

# Danksagung


- Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer für die freundliche Überlassung des Themas.
- Ein großer Dank gilt Dr. Carlos Schönfeldt Lecuona und besonders Dr. Uwe Herwig für die gute Betreuung der Arbeit, ihre Hilfsbereitschaft und ihr jederzeit offenes Ohr für meine Fragen und Probleme.
- Danken möchte ich auch den Stationsärzten der Psychiatrischen Uniklinik Ulm für ihr Engagement bei der Durchführung der Depressionsratings.
- Vielen Dank an meine Mitdoktorandin Barbara Schuster für die gute und zuverlässige Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten.
- Ein Dank geht auch an die Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Ulm. Er gilt hier insbesondere Ercan Elitok für die Hilfe bei der Auswertung der PET-Aufnahmen. Ebenso danke ich Axel Thielscher, der mir sein Modell des elektromagnetischen Feldes der Stimulationsspule zur Verfügung gestellt hat.
- Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester, die mich über die ganze Zeit immer wieder motiviert und bestärkt haben, und die mir durch ihre Unterstützung diese Dissertation überhaupt erst möglich gemacht haben.
- Und nicht zuletzt bedanke ich mich ganz herzlich bei allen Patientinnen und Patienten, die sich bereiterklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

# Anhang

- Allgemeine Daten der Patienten (1. Stimulationsserie)
- Werte der Ratings der einzelnen Patienten (1. Stimulationserie)
- Allgemeine Daten der Patienten (Verum-Stimulation nach vorausgegangener Plazebo-Stimulation) und Werte der Ratings der einzelnen Patienten (Verum nach Plazebo)
- Bildschirm Surgical Tool Navigator

**Allgemeine Daten der Patienten (1. Stimulationsserie)**

laufende Nummer, Geschlecht, Alter, Diagnose nach ICD-10 und DSM IV, Wert in den Depressionsratings vor Stimulationsbeginn, Form des Aufenthalts, metabolischer Status im DLPFC nach ROI-Analyse, Medikation (Wirkstoffe) im Zeitraum der Stimulationsserie, Zeitpunkt der letzten Medikationsänderung, individuelle Motorschwelle und Art der erhaltenen Stimulation (die Patienten mit den Nummern 3, 6, 7, 9 und 10 erhielten im Anschluß an die Plazebo-Stimulation in einer weiteren Serie eine Stimulation nach Verum-Protokoll)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | w | 56 | F33.1 | 296.32 | 19 | 21 | 27 | amb. | kein PET | Reb Mir Li Zop Thi | 3 W | 3,6 | P |
| 2 | w | 57 | F31.4 | 296.53 | 46 | 32 | 42 | amb. | kein PET | Reb Tri Li Zop Alp | 3 W | 4,3 | P |
| 3 | m | 59 | F32.1 | 296.22 | 15 | 24 | 24 | stat. | li = re | Ven Zol | Beg | 4,5 | P |
| 4 | w | 58 | F33.2 | 296.33 | 23 | 16 | 26 | stat. | kein PET | Cit Ola | 3 W | 3,6 | P |
| 5 | m | 49 | F32.1 | 296.22 | 21 | 12 | 17 | stat. | li = re | Ven | 3 W | 5,8 | P |
| 6 | m | 48 | F32.2 | 296.23 | 25 | 31 | 22 | stat. | re < li | Mir Li Zol Ola | 3 W | 2,6 | P |
| 7 | m | 60 | F33.2 | 296.33 | 36 | 23 | 28 | stat. | li = re | Dox Ven Zal Dik Pip | 3 W | 4,0 | P |
| 8 | w | 28 | F32.9 | 296.20 | 20 | 22 | 18 | stat. | kein PET | Cit Tri Lor | 3 W | 3,9 | P |
| 9 | w | 54 | F33.11 | 296.32 | 48 | 40 | 44 | stat. | re < li | keine Med. | 3 W | 3,9 | P |
| 10 | w | 41 | F33.2 | 296.33 | 38 | 29 | 27 | stat. | re < li | Cit Val Ola | 3 W | 4,0 | P |
| 11 | w | 33 | F32.2 | 296.23 | 24 | 20 | 27 | stat. | li < re | Ven Lor | Beg | 3,7 | P |
| 12 | w | 31 | F33.1 | 296.32 | 30 | 13 | 18 | stat. | li = re | Ven Val Ola | 3 W | 4,4 | P |
| 13 | w | 35 | F33.9 | 296.30 | 74 | 36 | 42 | amb. | li = re | Ven B H Met | 3 W | 3,8 | V-links |
| 14 | m | 47 | F33.1 | 296.32 | 17 | 19 | 20 | amb. | li = re | Ami | 3 W | 3,9 | V-rechts |
| 15 | m | 21 | F33.2 | 296.33 | 32 | 18 | 18 | stat. | re < li | Mir Li Ola | 3 W | 5,0 | V-rechts |
| 16 | w | 29 | F33.1 | 296.32 | 28 | 22 | 28 | stat. | re < li | Ven Car Li | Beg | 4,2 | V-rechts |
| 17 | m | 41 | F33.2 | 296.33 | 44 | 24 | 35 | amb. | li = re | Nef | 3 W | 5,0 | V-rechts |
| 18 | w | 55 | F31.5 | 296.54 | 46 | 26 | 39 | stat. | li = re | Dox Mir Chl Ris | Beg | 3,5 | V-links |
| 19 | w | 50 | F32.1 | 296.22 | 38 | 21 | 27 | stat. | li = re | Mir Ven Lor Ola Mel | Beg | 4,4 | V-links |
| 20 | m | 52 | F33.1 | 296.32 | 38 | 22 | 35 | amb. | li = re | Cit | 3 W | 3,5 | V-links |
| 21 | m | 43 | F32.1 | 296.22 | 31 | 23 | 27 | stat. | li = re | Ven Tri Car | 20 T | 4,2 | V-rechts |
| 22 | w | 59 | F32.1 | 296.22 | 28 | 19 | 23 | stat. | li = re | Phy | 3 W | 4,2 | V-links |
| 23 | m | 43 | F32.2 | 296.23 | 36 | 26 | 35 | stat. | li = re | Cit Mir Ola | 3 W | 3,7 | V-links |
| 24 | w | 37 | F32.1 | 296.22 | 48 | 28 | 42 | stat. | li = re | Mir Lor | 3 W | 3,6 | V-rechts |
| 25 | w | 25 | F33.9 | 296.30 | 13 | 17 | 24 | stat. | li = re | Ven Mir | 3 W | 2,5 | V-rechts |

**Legende**

**1:** Patientennummer

**2:** w = weiblich, m = männlich

**3:** Alter des Patienten

**4:** Diagnose nach ICD-10

**5:** Diagnose nach DSM IV

**6:** BDI, HAMD, MADRS vor Stimulation

**7:** amb. = ambulant, stat. = stationär

**8:** zerebraler Metabolismus (ROI-Analyse)

**9:** Medikation (Wirkstoffe s. unten)

**10:** 3 W = Medikation seit 3 Wochen stabil
Beg = Umstellung mit Stimulationsbeginn
20 T = Umstellung 20 Tage vor Beginn

**11:** individuelle Motorschwelle

**12:** P = Plazebo, V = Verum

**Antidepressiva (AD)**

| | |
|---|---|
| Ami | Amitryptilin |
| Cit | Citalopram |
| Dox | Doxepin |
| Mir | Mirtazapin |
| Nef | Nefazodon |
| Phy | Johanniskraut |
| Reb | Reboxetin |
| Tri | Trimipramin |
| Ven | Venlafaxin |
| Car | Carbamazepin |
| Li | Lithium |
| Val | Valproat |

**Hypnotika (H)**

| | |
|---|---|
| Chl | Chloralhydrat |
| Zop | Zopiclon |
| Zol | Zolpidem |
| Zal | Zaleplon |

**Neuroleptika (N)**

| | |
|---|---|
| Mel | Melperon |
| Ola | Olanzapin |
| Pip | Pipamperon |
| Ris | Risperidon |
| Thi | Thioridazin |

**Benzodiazepine (B)**

| | |
|---|---|
| Alp | Alprazolam |
| Dik | Dikaliumclorazepat |
| Lor | Lorazepam |

**sonstige**

| | |
|---|---|
| Met | Methylphenidat |

**Werte der Ratings der einzelnen Patienten (1. Stimulationserie)**

**Plazebo**

| Nr. | BDI | | | | | | HAMD | | | | | | MADRS | | | | | | (HAMD + MADRS)/2 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | |
| | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % |
| **1** | 19 | 18 | 18 | 19 | 0 | 100 | 21 | 17 | 18 | 18 | -3 | 86 | 27 | 27 | 27 | 30 | 3 | 111 | 24,0 | 22,0 | 22,5 | 24,0 | 0,0 | 100,0 |
| **2** | 46 | 39 | 39 | 44 | -2 | 96 | 32 | 25 | 27 | 31 | -1 | 97 | 42 | 35 | 34 | 37 | -5 | 88 | 37,0 | 30,0 | 30,5 | 34,0 | -3,0 | 91,9 |
| **3** | 15 | 11 | 16 | 6 | -9 | 40 | 24 | 10 | 22 | 22 | -2 | 92 | 24 | 15 | 27 | 18 | -6 | 75 | 24,0 | 12,5 | 24,5 | 20,0 | -4,0 | 83,3 |
| **4** | 23 | 20 | 20 | 15 | -8 | 65 | 16 | 16 | 13 | 14 | -2 | 88 | 26 | 23 | 29 | 29 | 3 | 112 | 21,0 | 19,5 | 21,0 | 21,5 | 0,5 | 102,4 |
| **5** | 21 | 17 | 15 | 17 | -4 | 81 | 12 | 10 | 7 | 11 | -1 | 92 | 17 | 14 | 10 | 15 | -2 | 88 | 14,5 | 12,0 | 8,5 | 13,0 | -1,5 | 89,7 |
| **6** | x | 25*) | 16 | 27 | 2 | 108 | 31 | 19 | 12 | 20 | -11 | 65 | 22 | 18 | 11 | 27 | 5 | 123 | 26,5 | 18,5 | 11,5 | 23,5 | -3,0 | 88,7 |
| **7** | 36 | x | 40 | 39**) | 3 | 108 | 23 | x | 24 | 35 | 12 | 152 | 28 | x | 28 | 31 | 3 | 111 | 25,5 | x | 26,0 | 33,0 | 7,5 | 129,4 |
| **8** | 20 | x | 23 | 23 | 3 | 115 | 22 | x | 24 | 23 | 1 | 105 | 18 | x | 17 | 20 | 2 | 111 | 20,0 | x | 20,5 | 21,5 | 1,5 | 107,5 |
| **9** | 48 | 43 | 43 | 39 | -9 | 81 | 40 | 31 | 28 | 34 | -6 | 85 | 44 | 37 | 33 | 37 | -7 | 84 | 42,0 | 34,0 | 30,5 | 35,5 | -6,5 | 84,5 |
| **10** | 38 | 33 | 35 | 35 | -3 | 92 | 29 | 32 | 33 | 31 | 2 | 107 | 27 | 38 | 36 | 35 | 8 | 130 | 28,0 | 35,0 | 34,5 | 33,0 | 5,0 | 117,9 |
| **11** | 24 | 26 | 26 | 30 | 6 | 125 | 20 | 12 | 13 | 18 | -2 | 90 | 27 | 12 | 19 | 25 | -2 | 93 | 23,5 | 12,0 | 16,0 | 21,5 | -2,0 | 91,5 |
| **12** | 30 | 33 | x | 23 | -7 | 77 | 13 | 17 | x | 15 | 2 | 115 | 18 | 19 | x | 20 | 2 | 111 | 15,5 | 18,0 | x | 17,5 | 2,0 | 112,9 |
| **MW** | 29,1 | 26,5 | 26,5 | 26,4 | -2,3 | 90,7 | 23,6 | 18,9 | 20,1 | 22,7 | -0,9 | 97,8 | 26,7 | 23,8 | 24,6 | 27,0 | 0,3 | 103,1 | 25,1 | 21,4 | 22,4 | 24,8 | -0,3 | 100,0 |

**Verum**

| Nr. | BDI | | | | | | HAMD | | | | | | MADRS | | | | | | (HAMD + MADRS)/2 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | |
| | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % |
| **13** | 47 | 40 | 43 | 46 | -1 | 98 | 36 | 22 | 25 | 27 | -9 | 75 | 42 | 37 | 34 | 34 | -8 | 81 | 39,0 | 29,5 | 29,5 | 30,5 | -8,5 | 78,2 |
| **14** | 17 | 18 | 15 | 16 | -1 | 94 | 19 | 15 | 17 | 17 | -2 | 89 | 20 | 16 | 17 | 13 | -7 | 65 | 19,5 | 15,5 | 17,0 | 15,0 | -4,5 | 76,9 |
| **15** | 32 | 23 | 15 | 13 | -19 | 41 | 18 | 11 | 9 | 5 | -13 | 28 | 18 | 9 | 10 | 7 | -11 | 39 | 18,0 | 10,0 | 9,5 | 6,0 | -12,0 | 33,3 |
| **16** | 28 | 15 | 19 | 13 | -15 | 46 | 22 | 13 | 13 | 14 | -8 | 64 | 28 | 18 | 17 | 20 | -8 | 71 | 25,0 | 15,5 | 15,0 | 17,0 | -8,0 | 68,0 |
| **17** | 44 | 40 | 44 | 40 | -4 | 91 | 24 | 26 | 33 | 22 | -2 | 92 | 35 | 26 | 33 | 29 | -6 | 83 | 29,5 | 26,0 | 33,0 | 25,5 | -4,0 | 86,4 |
| **18** | 46 | 41 | 48 | 41 | -5 | 89 | 26 | 26 | 25 | 22 | -4 | 85 | 39 | 35 | 31 | 29 | -10 | 74 | 32,5 | 30,5 | 28,0 | 25,5 | -7,0 | 78,5 |
| **19** | 38 | 40 | 31 | 27 | -11 | 71 | 21 | 30 | 12 | 10 | -11 | 48 | 27 | x | 24 | 11 | -16 | 41 | 24,0 | x | 18,0 | 10,5 | -13,5 | 43,8 |
| **20** | 38 | x | 33 | 23 | -15 | 61 | 22 | x | 20 | 10 | -12 | 45 | 35 | x | x | 18 | -17 | 51 | 28,5 | x | x | 14,0 | -14,5 | 49,1 |
| **21** | x | 31 | 20 | 23 | -8 | 74 | 23 | 26 | 19 | 19 | -4 | 83 | 27 | 31 | 22 | 21 | -6 | 78 | 25,0 | 28,5 | 20,5 | 20,0 | -5,0 | 80,0 |
| **22** | 28 | 14 | 12 | 3 | -25 | 11 | 19 | 15 | 8 | 7 | -12 | 37 | 23 | 16 | 8 | 8 | -15 | 35 | 21,0 | 15,5 | 8,0 | 7,5 | -13,5 | 35,7 |
| **23** | 36 | 34 | 36 | 35 | -1 | 97 | 26 | 25 | 24 | 26 | 0 | 100 | 35 | 34 | 32 | 34 | -1 | 97 | 30,5 | 29,5 | 28,0 | 30,0 | -0,5 | 98,4 |
| **24** | 48 | 43 | 44 | 39 | -9 | 81 | 28 | 27 | 30 | 23 | -5 | 82 | 42 | 33 | 36 | 29 | -13 | 69 | 35,0 | 30,0 | 33,0 | 26,0 | -9,0 | 74,3 |
| **25** | 13 | 14 | 19 | 13 | 0 | 100 | 17 | 20 | 23 | 11 | -6 | 65 | 24 | 28 | 31 | 19 | -5 | 79 | 20,5 | 24,0 | 27,0 | 15,0 | -5,5 | 73,2 |
| **MW** | 34,6 | 29,4 | 29,2 | 25,5 | -8,8 | 73,4 | 23,2 | 21,3 | 19,8 | 16,4 | -6,8 | 68,7 | 30,4 | 25,7 | 24,6 | 20,9 | -9,5 | 66,4 | 26,8 | 23,1 | 22,2 | 18,7 | -8,1 | 67,4 |

**Legende**

BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asperg Depression Rating Scale, (HAMD+MADRS)/2 = Mittelwert der beiden Fremdratings, d1 = Rating vor der ersten Stimulationssitzung, d3-4 = Rating am 3. oder 4. Stimulationstag (d5-7 und d8-10 sim.), Differenz = Unterschied des Ratings nach der Stimulationsserie zu dem vor der Stimulationsserie in absoluten Zahlen (abs.) und in Prozent (%, hier d1 = 100%), MW = Mittelwert, *) wird als Wert für d1 genommen, **) Rating am Tag 7, x = kein Rating erfolgt, bzw. Berechnung aufgrund fehlender Ratings nicht möglich

**Allgemeine Daten der Patienten (Verum-Stimulation nach vorausgegangener Plazebo-Stimulation)**

laufende Nummer, Geschlecht, Alter, Diagnose nach ICD-10 und DSM IV, Wert in den Depressionsratings vor Stimulationsbeginn, Form des Aufenthalts, metabolischer Status im DLPFC nach ROI-Analyse, Medikation (Wirkstoffe) im Zeitraum der Stimulationsserie, Zeitpunktder letzten Medikationsänderung, individuelle Motorschwelle und Art der erhaltenen Stimulation

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | 7 | | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | m | 59 | F32.1 | 296.22 | 10 | 20 | 19 | stat. | li = re | Ven | 17 T | 4,5 | V-rechts |
| 6 | m | 48 | F32.2 | 296.23 | 22 | 18 | 19 | stat. | re < li | Mir Li Ola | 3 W | 2,6 | V-rechts |
| 7 | m | 60 | F33.2 | 296.33 | 39 | 35 | 31 | stat. | li = re | Dox Ven Zal Dik Pip | 3 W | 4,0 | V-links |
| 9 | w | 54 | F33.11 | 296.32 | 48 | 32 | 43 | stat. | re < li | Par | Beg | 3,9 | V-rechts |
| 10 | w | 41 | F33.2 | 296.33 | 29 | 18 | 28 | stat. | re < li | Cit Reb Val Ola | Beg | 4,0 | V-rechts |

**Legende**

- **1:** Patientennummer
- **2:** w = weiblich, m = männlich
- **3:** Alter des Patienten
- **4:** Diagnose nach ICD-10
- **5:** Diagnose nach DSM IV
- **6:** BDI, HAMD, MADRS vor Stimulations-beginn
- **7:** stat. = stationär
- **8:** zerebraler Metabolismus nach ROI-Analyse
- **9:** Medikation (Wirkstoffe s. links)
- **10:** 3 W = Medikation seit 3 Wochen stabil
  Beg = Umstellung mit Stimulationsbeginn
  17 T = Umstellung 17 Tage vor Beginn
- **11:** individuelle Motorschwelle
- **12:** V = Verum-Stimulation

**Antidepressiva (AD)**

| | |
|---|---|
| Cit | Citalopram |
| Dox | Doxepin |
| Mir | Mirtazapin |
| Par | Paroxetin |
| Reb | Reboxetin |
| Ven | Venlafaxin |
| Li | Lithium |
| Val | Valproat |

**Hypnotika (H)**

| | |
|---|---|
| Zal | Zaleplon |

**Neuroleptika (N)**

| | |
|---|---|
| Ola | Olanzapin |
| Pip | Pipamperon |

**Benzodiazepine (B)**

| | |
|---|---|
| Dik | Dikaliumclorazepat |

**Werte der Ratings der einzelnen Patienten (Verum nach Plazebo)**

**Verum nach Plazebo**

| Nr. | BDI | | | | | | HAMD | | | | | | MADRS | | | | | | (HAMD + MADRS)/2 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | | d 1 | d 3-4 | d 5-7 | d 8-10 | Differenz | |
| | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % | | | | | abs. | % |
| **3** | 10 | 10 | 11 | 7 | -3 | 70 | 20 | 12 | 11 | 11 | -9 | 55 | 19 | 16 | 10 | 10 | -9 | 53 | 19,5 | 14,0 | 10,5 | 10,5 | -9,0 | 53,8 |
| **6** | 22 | 21 | 23 | 20 | -2 | 91 | 18 | 10 | 24 | 4 | -14 | 22 | 19 | 12 | 26 | 7 | -12 | 37 | 18,5 | 11,0 | 25,0 | 5,5 | -13,0 | 29,7 |
| **7** | 39 | 40 | 41 | 34 | -5 | 87 | 35 | 24 | 17*) | x | -18 | 49 | 31 | 27 | 23*) | x | -8 | 74 | 33,0 | 25,5 | 20,0*) | x | -13,0 | 60,6 |
| **9** | 48 | 37 | 45 | 41 | -7 | 85 | 32 | 23 | 34 | 25 | -7 | 78 | 43 | 27 | 41 | 31 | -12 | 72 | 37,5 | 25,0 | 37,5 | 28,0 | -9,5 | 74,7 |
| **10** | 29 | 17 | 25 | 11 | -18 | 38 | 18 | 18 | 12 | 7 | -11 | 39 | 28 | 21 | 20 | 11 | -17 | 39 | 23,0 | 19,5 | 16,0 | 9,0 | -14,0 | 39,1 |
| **MW** | 29,6 | 25,0 | 29,0 | 22,6 | -7,0 | 74,2 | 24,6 | 17,4 | 19,6 | 11,8 | -11,8 | 48,6 | 28,0 | 20,6 | 24,0 | 14,8 | -11,6 | 55,0 | 26,3 | 19,0 | 21,8 | 13,3 | -11,7 | 51,6 |

**Legende**

BDI = Beck's Depression Inventory, HAMD = Hamilton Depression Rating Scale, MADRS = Montgomery Asperg Depression Rating Scale, (HAMD+MADRS)/2 = Mittelwert der beiden Fremdratings, d1 = Rating vor der ersten Stimulationssitzung, d3-4 = Rating am 3. oder 4. Stimulationstag (d5-7 und d8-10 sim.), Differenz = Unterschied des Ratings nach der Stimulationsserie zu dem vor der Stimulationsserie in absoluten Zahlen (abs.) und in Prozent (%, hier d1 = 100%), MW = Mittelwert, *) wird als Wert für d8-10 genommen, x = kein Rating erfolgt, bzw. Berechnung aufgrund fehlender Ratings nicht möglich

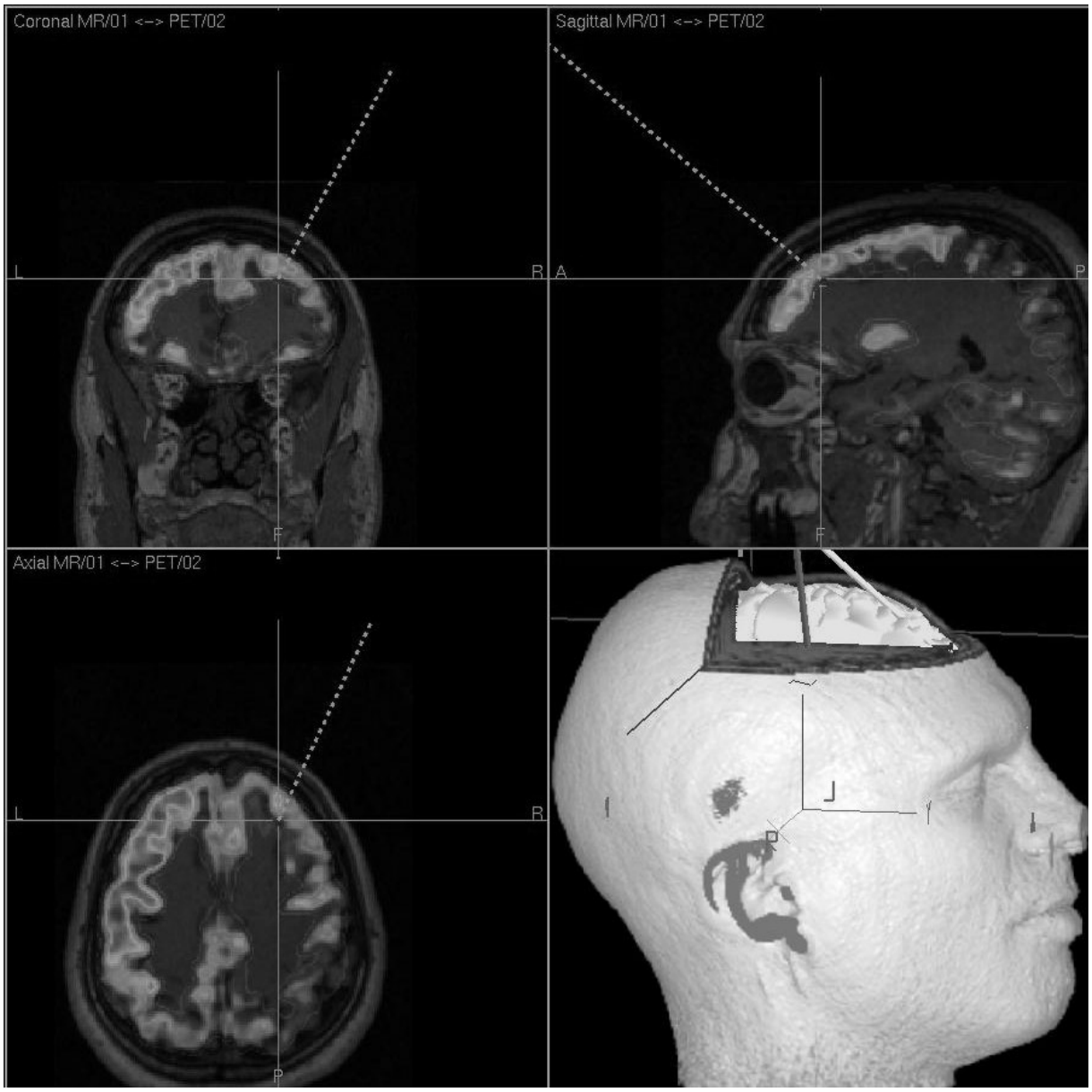


**Abbildung STN-Bildschirm** - Bildschirm des Surgical Tool Navigator mit MRT und coregistriertem PET in drei Ebenen, sowie mit 3D-Rekonstruktion des Schädels. Die gestrichelte Linie repräsentiert den Mittelpunkt der Stimulationsspule.

# Lebenslauf

| | |
|---|---|
| Name: | Yvonne Marianne Lampe |
| Adresse: | Bregenbach 11, 78147 Vöhrenbach |
| Geburtstag: | 04. Mai 1976 |
| Geburtsort: | Ravensburg |

Schulausbildung:

| | |
|---|---|
| 6/1996 | Abitur |
| 1991 - 1996 | Gymnasium der Zinzendorfschulen Königsfeld/Schwarzwald |
| 1984 - 1991 | Freie Waldorfschule Villingen-Schwenningen |
| 1983 - 1984 | Freie Waldorfschule Überlingen-Rengoldshausen |

Studium:

| | |
|---|---|
| seit 10/2002 | Praktisches Jahr im Kreisklinikum Biberach |
| 8/2002 | 2. Staatsexamen |
| 8/1999 | 1. Staatsexamen |
| 8/1998 | Ärztliche Vorprüfung |
| seit 10/1996 | Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm |

weitere klinische Ausbildung:

| | |
|---|---|
| 3/2001 | Allgemeinmedizin-Famulatur (Praxis Dr. H. Schaden Langenau) |
| 9/2000 - 10/2000 | Dermatologie-Famulatur (Asklepios-Nordseeklinik Westerland) |
| 2/2000 - 3/2000 | Psychiatrie-Famulatur (Psychiatrische Klinik der Universität Ulm) |
| 2/1999 - 3/1999 | Chirurgie-Famulatur (Städtisches Krankenhaus Furtwangen) |
| 3/1997 und 8/1997 | Krankenpflegepraktikum (Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen, Abteilung Innere Medizin) |