

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
Professor Dr. Rainer Rupprecht
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PSYCHOPATHOLOGISCHE EFFEKTE DER RTMS-BEHANDLUNG BEI
DEPRESSION: ITEM-ANALYSEN DER HAMILTON DEPRESSION RATING
SCALE IN EINEM GROSSEN PATIENTENKOLLEKTIV**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alexey Mohonko

2018

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
Professor Dr. Rainer Rupprecht
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PSYCHOPATHOLOGISCHE EFFEKTE DER RTMS-BEHANDLUNG BEI
DEPRESSION: ITEM-ANALYSEN DER HAMILTON DEPRESSION RATING
SCALE IN EINEM GROSSEN PATIENTENKOLLEKTIV**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alexey Mohonko

2018

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Berthold Langguth
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Berthold Schalke
Tag der mündlichen Prüfung:	03.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	8
1.1 Depression	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Ätiopathogenese.....	8
1.1.4 Symptome nach ICD-10	9
1.1.5 Psychopathologie	10
1.1.6 Diagnose und Differenzialdiagnose	11
1.1.7 Verlauf, Prognose und Komplikationen.....	11
1.1.8 Therapieoptionen.....	11
1.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und Depression	13
1.2.1 Vermeintlicher Aktionsmechanismus der rTMS.....	14
1.2.2 Behandlungsintensität	15
1.2.3 rTMS Evidenz.....	16
1.2.4 rTMS Behandlungsprotokoll.....	17
1.2.5 rTMS Nebenwirkungen	17
1.2.6 rTMS und Antidepressiva.....	18
1.2.7 Weitere Anwendungsbereiche der rTMS	19
1.3 Stand der Forschung	20
1.3.1 Allgemeine Prädiktoranalyse und rTMS	20
1.3.2 HAMD-Prädiktoranalyse und rTMS.....	21
1.3.3 HAMD-Prädiktoranalyse und Antidepressiva	22
1.3.4 HAMD-Prädiktoranalyse und EKT.....	23

2	Fragestellung.....	24
3	Methoden.....	25
3.1	Studienbeschreibung.....	25
3.2	Statistik.....	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Deskriptiv.....	27
4.2	HAMD-Gesamtscores Analyse.....	28
4.3	HAMD-Einzelitems Sensitivitätsanalyse.....	29
4.4	HAMD-Einzelitems Prädiktoranalyse.....	32
5	Diskussion.....	34
5.1	Interpretation der Daten - Sensitivitätsanalyse.....	34
5.1.1	Gruppen übergreifende Verbesserungsmuster.....	34
5.1.2	Symptom-Subtypisierung.....	34
5.2	Interpretation der Daten - Prädiktoranalyse.....	37
5.2.1	HAMD-Gesamtwert Prädiktoranalyse.....	37
5.2.2	HAMD-Einzelitems Prädiktoranalyse.....	37
5.2.3	Einzelitems Prädiktoranalyse Response-Gruppe.....	38
5.3	Allgemeine Überlegungen.....	38
5.4	Limitationen.....	41
5.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	42
6	Anhang.....	44
6.1	Tabellen und Diagramme.....	44
6.2	Literaturverzeichnis.....	53
6.3	Eidesstattliche Erklärung.....	64
6.4	Danksagung.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HAMD-Gesamtscore für den ersten und letzten Behandlungstag (Baseline versus Final).....	29
Abbildung 2: HAMD-Einzelscores für den ersten und letzten Behandlungstag (Baseline versus Final).....	30
Abbildung 3: HAMD Baseline versus Final Gesamtgruppe	44
Abbildung 4: HAMD Baseline versus Final Response-Gruppe	45
Abbildung 5: HAMD Baseline versus Final Non-Response-Gruppe	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rangliste der HAMD-Symptom-Verbesserung nach dem T-Wert in 21 Items. Gesamt-, Response, Non-Response-Gruppe.....	31
Tabelle 2: Korrelation einzelner HAMD-Items am ersten Behandlungstag mit der Veränderung des HAMD-Gesamtwerts am Ende der Behandlung (vor und nach der rTMS).....	33
Tabelle 3: Die Gesamtgruppe unterteilt in „Retardation“ und „Agitation“ Symptome.....	35
Tabelle 4: Symptom-Subgruppen basiert auf „Five factors of the Hamilton depression rating scale“	36
Tabelle 5: HAMD-Score-Veränderung Gesamtgruppe	47
Tabelle 6: HAMD-Score-Veränderung Response-Gruppe.....	48
Tabelle 7: HAMD-Score-Veränderung Non-Response-Gruppe	49
Tabelle 8: T-Wert Gesamtgruppe.....	50
Tabelle 9: T-Wert Response-Gruppe	51
Tabelle 10: T-Wert Non-Response-Gruppe.....	52

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterio-cingulate cortex
ACDC	Anterio-cingulate double cone coil (gewinkelte Schmetterlingsspule)
DBS	Tiefe Hirnstimulation
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DTMS	Tiefe transkranielle Magnetstimulation
FDA	Food and drug organization, USA
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
HF rTMS	Hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation
Hz	Hertz
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptoms-Self Report
LF rTMS	Niedrigfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MEP	Motorische evozierte Potenziale
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
RCT	Randomized controlled trial
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
VNS	Vagusnervstimulation

1 Einleitung

1.1 Depression

Der theoretische Hintergrund zur depressiven Störung lässt sich der entsprechenden Fachliteratur ausführlich entnehmen und wird in der vorliegenden Arbeit schwerpunktmäßig zusammengefasst behandelt.

1.1.1 Definition

Als Leitsymptome einer Depression gelten depressive Verstimmung, Hemmung von Antrieb und Denken sowie Freud- und Interesselosigkeit (29; 30). Depression wird affektiven Störungen zugeordnet (30). Die Diagnose einer Depression setzt nach ICD-10 Kriterien eine Dauer von mindestens zwei Wochen voraus (30).

1.1.2 Epidemiologie

Die depressive Störung ist die häufigste psychiatrische Krankheit (106). Sie betrifft weltweit 10 % aller Behandelten in der medizinischen Grundversorgung (32). Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 16-20 % (4; 106; 120; 121). Die 12-Monatsprävalenz beträgt weltweit 7,7 %, wobei Frauen doppelt so häufig wie Männer betroffen sind (4; 122). 65 % der Krankheitsfälle verlaufen unipolar, etwa 30 % bipolar (28; 106). Das Ersterkrankungsalter der unipolaren Depression ist häufig zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr und der bipolaren Störung zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr (28). 10 % der über 65-Jährigen leiden unter einer Depression (28). Die 12-Monatsprävalenz für eine depressive Symptomatik bei älteren Menschen über 75 Jahren beträgt 17,1 % (123).

1.1.3 Ätiopathogenese

Affektiven Störungen wie der Depression wird eine multifaktorielle Ätiopathogenese zugeschrieben („Vulnerabilität-Stress-Coping-Modell“, „integratives bio-psycho-soziales Modell“) (28; 29).

Klinische, biomedizinische, neuro-imaginative und postmortale Untersuchungen weisen darauf hin, dass Depression nicht die Krankheit nur einer Hirnregion oder eines Neurotransmittersystems ist. Sie wird als Systemkrankheit gesehen, die kortikale, subkortikale und limbische Regionen sowie die mit denen assoziierten Neurotransmitter und molekularen Mediatoren mit einbezieht (107; 108; 109; 110).

1.1.4 Symptome nach ICD-10

Nach ICD-10 werden Haupt- und Zusatzsymptome der Depression unterteilt (30). Es gibt verschiedene Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen wie beispielsweise die Hamilton Depression Rating Skala - 21 (HAMD-21) (20), die der Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Unten werden die ICD-Symptome nach Möglichkeit den HAMD-21-Items zugeordnet.

Hauptsymptome:

- Depressive Stimmung (Item 1)
- Interessen- oder Freudlosigkeit
- Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit (Item 7)

Zusatzsymptome:

- Vermindertem Selbstwertgefühl
- Unbegründete Selbstvorwürfe, unangemessene Schuldgefühle (Item 2)
- Wiederkehrende Gedanken an den Tod, an Suizid oder suizidales Verhalten (Item 3)
- Vermindertem Denk- oder Konzentrationsvermögen (Item 8)
- Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (Item 9)
- Negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven
- Schlafstörungen jeder Art (Item 4, 5, 6)
- Appetitverlust oder gesteigerter Appetit (Item 12)
(20; 30)

Nach diesen Kriterien wird Depression je nach Symptomausprägung in 3 Schweregrade unterteilt:

- Leichtgradig bei jeweils 2 Haupt- und Zusatzsymptomen,
- Mittelgradig bei 2 Haupt- und 3 – 4 Zusatzsymptomen,
- Schwergradig bei 3 Haupt- und ≥ 4 Zusatzsymptomen (30).

Eine schwere depressive Episode oder Depression Major wird wiederum in „mit“ oder „ohne“ psychotische Symptome unterteilt (30).

Der Verlauf wird in uni-, bipolare sowie rezidivierende Depression unterteilt (30).

1.1.5 Psychopathologie

„Der Gegenstand der Psychopathologie ist das wirkliche bewusste psychische Geschehen. Wir wollen wissen, was und wie Menschen erleben und die Spannweite der seelischen Wirklichkeiten kennenlernen“ (K. Jaspers) (80). „Die [Ref.: psychischen] Leistungen können nach Greifbarkeit eingeteilt werden. Danach, was sich objektiv beobachten, durch Aufgabenstellungen prüfen und untersuchen lässt, und was außerdem auf einen Leistungssinn irgendwelcher Art Bezug hat. Das ordnet sich in den Gruppen zusammen, von der Wahrnehmung über Auffassung und Orientierung, Gedächtnis, Motorik zu Sprache und Denken. Es sind unmittelbare sichtbare einzelne Leistungsausfälle. Ihre Beschreibung ergibt jeweils das Leistungsbild eines Menschen“ (K. Jaspers) (81).

Während die ICD-10 Klassifikation der Einheitlichkeit der internationalen Diagnosestellung dient und u. a. ein statistisches Instrument darstellt, wird in der klinischen Praxis zusätzlich großer Wert auf die allgemeine Psychopathologie sowie Psychopathologie der Depression gelegt. Je nach Grundpersönlichkeit können sich depressive Symptome unterschiedlich äußern, wie beispielsweise ein klassisch depressives Syndrom bei dem sogenannten Typus melancholicus (ordentlich, gewissenhaft, akkurat, empfindlich [28]) oder gereizt und explosiv bei emotional-instabilen Persönlichkeitszügen. Es kann u. a. eine retardierte oder agitierte Depression unterschieden werden, was für den medikamentösen Behandlungsansatz von Bedeutung sein kann.

1.1.5.1 Psychopathologischer Befund bei Depression

Eingehend auf spezifische depressive Symptome werden Bewusstsein, Kontaktverhalten, Sprache, Stimmung, Kognition, Gedächtnis, Auffassung, Psychomotorik, Antrieb, formaler und inhaltlicher Gedankengang, Motivation, Suizidalität, sowie vegetative Symptome wie Schlaf, Appetit oder Libido unterteilt.

Gedrückte Stimmung kann sich bis hin zu Gefühllosigkeit mit Verlust der emotionalen Resonanz auf Ereignisse im Lebensumfeld erstrecken (82). Häufiger Interessenverlust, Verminderung der Energie und des Antriebes mit erhöhter Ermüdbarkeit, Aktivitätseinschränkungen können bis hin zu depressivem Stupor oder Agitation auftreten (82). Es kann eine verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit bei geringerem Ideenfluss, bis hin zu den schweren kognitiven Störungen vorliegen (82). Bei negativen und subjektiv pessimistischen Zukunftsperspektiven werden positive Leistungen nicht der eigenen Person zugeschrieben (82). Es ist ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit bis hin zu Schuld-, Versündigungs-, nihilistischem Wahn, Verarmung oder einer bevorstehenden Katastrophe möglich (82). Es können Sui-

zidgedanken oder Suizidhandlungen auftreten (82). Von der vegetativen Seite sind Ein- und Durchschlafstörungen oder morgendliches Früherwachen, verminderter Appetit, Libidoverlust, Gewichtsverlust oder Obstipation möglich (82). Teilweise fehlt eine angemessene Krankheitseinsicht, Erkrankung wird als gerechte Strafe aufgefasst, es fehlt die Hoffnung auf ein Ende der Depression (82). Das Verhalten kann durch sozialen Rückzug und Verlust externer Verstärker, mangelnde Fähigkeit zu zwischenmenschlicher Kommunikation, Entwicklung sozialer Hemmungen und Kontaktstörungen gekennzeichnet werden (82). Für den Tagesverlauf ist zirkadiane Rhythmik überwiegend mit Morgentief und relativer Besserung am Abend charakteristisch (82).

1.1.6 Diagnose und Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen somatogene Depressionen bei symptomatischer Depression (Folge extrazerebraler Erkrankungen) und organische Depression (Folge zerebraler Erkrankungen) ausgeschlossen werden (29).

1.1.7 Verlauf, Prognose und Komplikationen

Depressionen verlaufen normalerweise phasenweise und klingen häufig auch ohne therapeutische Maßnahmen ab (4; 113). Untersuchungen vor Einführung der Psychopharmaka zeigen, dass die durchschnittliche Episodendauer einer unipolaren Depression 6-8 Monate und die durchschnittliche Dauer bis zu einem erneuten Auftreten einer depressiven Episode 4 Jahre beträgt (4; 114). Langzeitstudien zeigen, dass 50-60 % der Depressionen innerhalb von 3-6 Monaten und über 75% innerhalb von 12 Monaten in einer Remission resultieren (115; 116). Bei 50 bis 80 % kommt es zu mindestens einer zweiten depressiven Episode (4; 117; 118; 119). 15 bis 20% der Depressionen chronifizieren sich (115; 116).

40 – 80 % der depressiven Patientinnen und Patienten (weiter als Patienten abgekürzt) leiden an Suizidideen (29; 86; 102). Die Suizidrate beträgt bei Depressionen 4 % und ist somit 30-mal höher als in der Durchschnittsbevölkerung (29). 50 % aller Suizide geschehen im Rahmen einer Depression (28).

1.1.8 Therapieoptionen

Zusammengefasst lassen sich alle Therapieeinsätze in biologische (Psychopharmaka, transkranielle Magnetstimulation, Elektrokrampftherapie, Lichttherapie, Schlafentzugsbehandlung), Psycho- und Soziotherapie unterscheiden (29).

Psychopharmakologisch kommen Antidepressiva, Sedativa, Hypnotika, Antipsychotika und Stimmungsstabilisierer zum Einsatz.

Antidepressiva werden heutzutage vorrangig nach ihrem primären Angriffspunkt im ZNS kategorisiert (31) - beispielweise nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin etc.) oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin etc.). Die antidepressive Wirkung setzt erst nach 2 bis 4 Wochen ein, während die Nebenwirkungen sofort auftreten können (31). Hierbei wird die Frage eines erhöhten Suizidrisikos unter Antidepressiva, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, kontrovers diskutiert (86).

Als weitere Therapieoptionen wurde eine Vagusnervstimulation (VNS) per Schrittmacher in den USA zur adjuvanten Depressionstherapie zugelassen (29). Die Tiefenhirnstimulation (DBS), z. B. des Brodmann Feldes 25/Area subgenualis des Cortex cingularis oder Nucleus accumbens befinden sich bei therapieresistenten Depressionen im experimentellen Stadium (107; 111; 112).

1.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und Depression

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive Form der Hirnstimulation (1). Mithilfe gepulster Magnetfelder wird die elektrische Hirnaktivität moduliert (1). Basierend auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion können Magnetfelder ungehindert den Schädel durchdringen (2). Die Stärke des magnetischen Feldes der TMS variiert bis zu 2,5 Tesla und ist mit MRT-Geräten vergleichbar, mit der Ausnahme, dass das Magnetfeld sich auf begrenzte Bereiche des Kortex konzentriert und der Magnetpuls äußerst rasch appliziert wird (2). Dafür wird häufig eine 8-förmige Magnetspule verwendet (2). Die TMS kann als Einzelpulse oder Puls-Serien für wissenschaftliche, diagnostische und therapeutische Zwecke verwendet werden (2). Bei der klinischen Verwendung werden mehrere hunderte bis tausende Pulse über Minuten bis Stunden appliziert, was sich repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) nennt (2). Diese Impulse werden hochfrequent ($je \geq 2 - 20 \text{ Hz}$) (HF) oder niederfrequent ($je \leq 1 \text{ Hz}$) (LF) verabreicht (2). Ein Hauptanwendungsbereich der rTMS ist die Behandlung von Depressionen.

Seit den 1950er-Jahren waren Antidepressiva der primäre Therapieansatz bei Depressionsbehandlung, während Elektrokrampftherapie (EKT) als Behandlungsoption bei Psychopharmaka-Unverträglichkeit oder –Unwirksamkeit zum Einsatz kam (35). Trotz antidepressiver Effektivität dieser Strategien, besteht eine beträchtliche Zahl depressiver Patienten, die auf Pharmakotherapie und EKT nicht ausreichend ansprechen (36). Obwohl die EKT sich kurzfristig effektiv zeigt, sind Frührezidive und kognitive Nebenwirkungen häufig (68; 69). Laut Meta-Analysen beträgt die Rückfallrate innerhalb von 6 Monaten nach der EKT-Behandlung 37,7 % und innerhalb des ersten Jahres 51,1 %, trotz der Weiterführung der Medikation (70).

Die rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) wurde als eine weniger invasive Alternative zur EKT eingeführt, besonders für therapieresistente Patienten und Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (19). Die TMS wird seit ihrer Einführung 1985 zur Funktionsdiagnostik der motorischen Bahnen in der neurologischen Routinediagnostik eingesetzt (37). Die rTMS-Behandlungsoption gegen therapieresistente Depression wurde erstmalig 1993 von Hoflich et al. berichtet (103) und seitdem in zahlreichen klinischen Studien erforscht. Diese zeigten, dass rTMS zu einer nachhaltigen Depressionsremission führen kann (26; 73). Ferner wurden verschiedene neue TMS-Behandlungsparadigmen entwickelt, mit dem Ziel, die kortikale Exzitabilität zu modifizieren (38). Eine der bekanntesten ist eine Theta-burst-Stimulation, die als continuous (cTBS) oder intermittent (iTBS) gibt. cTBS wirkt „inhibierend“ und iTBS ist „stimulierend“, gemäß der MEPs-Veränderungen im Motorkortex bei gesunden Probanden (39). Hierbei

induzieren Magnetpulse im endogenen Theta-Rhythmus Bereich (~5 Hz) maximale Langzeitpotenzierung (71).

1.2.1 Vermeintlicher Aktionsmechanismus der rTMS

Der genaue Wirkungsmechanismus der rTMS ist nicht vollständig geklärt (18). Initial basierte die Verwendung der täglichen präfrontalen rTMS für die Depressionsbehandlung auf der Theorie, dass bei Depressionen eine Dysbalance zwischen präfrontalen (kortikal) und limbischen Regionen (insula, cingulate gyrus, amygdala und hippocampus), die in die Stimmungsregulation involviert sind, besteht und dass bei vielen Patienten der linke präfrontale Kortex hypometabol ist (17). Die Hypothese für den Einsatz der TMS zur Depressionsbehandlung war, dass eine repetitive subkonvulsive Stimulation des präfrontalen Kortex den Kreislauf der involvierten regulatorischen Stoffwechselwege aktiviert (17).

Anders als elektrische Stimulation durchdringen die rTMS-Pulse den Schädelknochen nahezu ungehindert und lösen neuronale Depolarisation in der stimulierten Region aus (21).

Physiologische Effekte der rTMS wurden hauptsächlich mit Veränderungen der motorisch evozierten Potenziale (MEPs) im Motorkortex (Gyrus praecentralis) bei gesunden und relativ jungen Personen untersucht (38). Deswegen muss die Übertragung der Befunde des motorischen Kortex auf die Untersuchungen in nicht motorischen kortikalen Regionen mit Vorsicht geschehen (38). Das Ausmaß des Prozesses, das im Gehirn generiert wird, hängt von vielen physischen und biologischen Parametern ab, wie beispielsweise Typ und Orientierung der Magnetspule, Abstand zwischen der Magnetspule und dem Gehirn, Form der Magnetwellen, Intensität, Frequenz sowie Orientiertheit der Stromfluss-Linien und Exzitabilität der Neuronen (38).

Magnetische Pulse erzeugen innerhalb des Gehirns ein elektrisches Feld, das die kortikale Aktivität modulieren kann (3). Die am auffälligsten positiven TMS-Phänomene sind die Muskelzuckungen (Daumen-, Hand-, Arm- oder Bein-Bewegungen), wenn es über Motorkortex-Regionen und die „Lichterscheinungen“, wenn die rTMS-Magnetspule über dem Occipitalkortex platziert ist (17).

Moderne Hirnbildgebungstechniken (Positron Emission Tomografie, funktionelle und sauerstoffsättigungsabhängige Magnetresonanztomografie) erlaubten direkten Zugang zu rTMS generierten Veränderungen. Damit konnten durch rTMS hervorgerufene Veränderungen der kortikalen und limbischen Aktivität sowie des regulatorischen Kreislaufs bei depressiven Patienten nachgewiesen werden (17). Hirnbildgebungsstudien zeigten, dass rTMS-Responder sich in der inferior-frontalen Hirnaktivität in Baseline und während der

Behandlung von Non-Respondern unterscheiden (83). Des Weiteren korrelierten reduzierte Baselines des zerebralen Metabolismus im Kleinhirn, temporalen, anterio-cingulären und occipitalen Regionen des Gehirns nach zwei Wochen einer HF (20 Hz) rTMS des linken DLPFC mit einer Verbesserung des zerebralen Metabolismus (83). Eine niederfrequente rTMS verlängert die Dauer der kortikospinalen Innervationsstille bei Gesunden (43) sowie bei Personen mit Bewegungsstörungen (44). Daraus wurde geschlossen, dass niederfrequente rTMS die inhibitorische Funktion durch eine Modulation der GABA-B-Transmission verbessert. In einer in vitro Studie konnte an den einer niederfrequenten (1 Hz) Magnetstimulation ausgesetzten kortikalen Neuronen demonstriert werden, dass die neuronale Morphologie dadurch modifiziert werden kann (9). Es wurde zusätzlich zu bekannten Effekten der kortikalen Exzitabilität und Neuroplastizität demonstriert, dass eine niederfrequente rTMS die Struktur des Neurons verändern kann (9). Neuroplastische Effekte der rTMS sind in zahlreichen in vivo Studien erforscht worden. In einem Review aus dem Jahr 2011 wurden Publikationen zur Neuroplastizität unter rTMS innerhalb der letzten 20 Jahre untersucht (10). Darin sind u. a. unterschiedliche suppressive oder erregende neuroplastische Effekte der rTMS in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz (nieder- versus hochfrequent) zu erkennen (10).

Die rTMS kann mehrere unterschiedliche Mechanismen haben, die die Stimmung verbessern. Generell rufen TMS-Pulse über kortikalen Regionen in der Intensität der Motorschwelle und stärker eine neuronale Depolarisierung hervor (17). Ein starkes transitorisches Magnetfeld induziert ein elektrisches Feld, das wiederum zur neuronalen Depolarisation führt (17). TMS-Stimulationen mit niedrigerer Intensität lösen keine neuronale Depolarisation aus, beeinflussen jedoch zum Teil das Ruhe-Membranpotenzial und dadurch die neuronale Erregbarkeit (17). Im Tiermodell zeigt rTMS ähnliche Effekte wie die EKT, wie beispielsweise erhöhter Monoamin-Umsatz, erhöhter Hirn-ableitender neurotrophischer Faktor und die Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (17).

1.2.2 Behandlungsintensität

Wenn das TMS-Gerät die Pulse über dem Motorkortex produziert, werden Nervenfasern aktiviert und senden absteigende elektrische Impulse durch die betroffenen Nervenfasern in das Rückenmark und weiter zum peripheren Nerv, was eine Muskelzuckung auslöst (17). Die, um das Aktionspotenzial zu erzeugen, erforderliche Mindest-Intensität nennt sich Erregungsschwelle. Für die Motorschwellenbestimmung wird häufig die Kleinfinger- oder Daumen-Muskulatur benutzt, wobei andere Handmuskeln prinzipiell auch verwendbar sind. Die für die Kontraktion der Fingermuskulatur erforderliche Mindeststromstärke

wird „Motorschwelle“ genannt (17). Diese wird mit einer Elektrode an der Fingermuskulatur in Form von motorisch evozierten Potenzialen (MEP) gemessen. MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ in 50 % der rTMS-Stimulationen (z. B. 4 aus 8) werden häufig als erforderliche Mindestbehandlungsstärke verwendet.

Obwohl eine gewisse Test-Retest-Variabilität besteht, wird die Motorschwelle als ein globales Maß der kortikalen Exzitabilität verwendet (17). Eine anerkanntere Messmethode gibt es heutzutage nicht. Die meisten klinischen TMS-Studien wählen die TMS-Intensität, bzw. die Dosis, in Abhängigkeit von der individuellen Motorschwelle (17). Allgemein resultieren stärkere, intensivere TMS-Pulse – z. B. 110 – 120 % der Motorschwelle – in einer stärkeren Aktivierung des ZNS-Gewebes, genauso wie in einer breiteren und tieferen Aktivierungsfläche (17).

Hierbei kann eine MEP-Erhöhung nach einer „aktivierenden“ HF rTMS in der Tat das Resultat einer rTMS vermittelten Reduktion der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) sein, die intrakortikale Inhibition vermittelt (46).

1.2.3 rTMS Evidenz

Ein Hauptanwendungsbereich der rTMS ist die Behandlung von Depressionen. Es gibt zahlreiche Arbeiten, Reviews und Meta-Analysen, die die Wirksamkeit der rTMS zeigen konnten. Die ersten rTMS-Studien sind 1996 veröffentlicht worden. Eine Metaanalyse bis zu dem Jahr 2007 mit 30 double-blind sham-kontrollierten Studien mit insgesamt 1164 Patienten zeigte, dass eine aktive links-frontale HF rTMS-Behandlung bei Depression einer Sham-Behandlung überlegen ist (7). Der antidepressive Effekt ist groß und vergleichbar mit mindestens einer klinisch wirksamen Dosis an verfügbaren Antidepressiva (7). Eine andere Metaanalyse bis zu dem Jahr 2016 mit insgesamt 30 eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studien mit 1754 Probanden einschließlich 1136 rTMS- und 618 Sham-Behandlungen zeigte einen signifikanten therapeutischen Effekt auf die depressive Symptomatik (8). Die Intensivierung der HF rTMS-Behandlungen (höhere Behandlungsintensität, Puls- und Sitzungszahl) ging hierbei mit einer steigenden Reduktion der depressiven Symptome einher (8).

Der europäische evidenz-basierte Leitfaden der Therapieeffekte der rTMS besagt, dass eine hochfrequente ($\geq 2 - 20 \text{ Hz}$) linksseitige rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex einen eindeutigen antidepressiven Effekt bei unipolarer Depression (Evidenzgrad/Level A) hat (5). Die europäischen Depression-Leitlinien besagen, dass eine hochfrequente linksseitige rTMS des DLPFC einen antidepressiven Effekt bei unipolarer Depression haben kann (Empfehlungsgrad 0) (6). Die US-amerikanische Food and Drug Administration

(FDA) ließ rTMS 2008 zur Behandlung der therapie-refraktären Depression zu (3). Hierzu zählt Depression, die auf mindestens ein Antidepressivum in therapeutischer Dosis nicht ansprach (132).

Die rTMS Responserate kann aufgrund der Unterschiede in Stimulationsparametern oder individuellen Charakteristiken abweichen (3) und variiert je nach Quelle zwischen 25 und 38 % (99; 100; 101). Laut Fitzgerald et al. sprechen über 40 % auf die rTMS-Behandlung an (47). Hierbei handelt sich meistens um therapieresistente Depressionen.

1.2.4 rTMS Behandlungsprotokoll

Das typische TMS-Gerät mit einer 8-förmigen Spule (Pulsdauer 100 – 400 μ s, Intensität 1,5 – 2,5 Tesla [4]) kann nur den oberflächlichen Kortex (2 – 3 cm tief) beeinflussen (3). Die übliche Behandlung der Depression ist eine hochfrequente (\geq 2 – 20 Hz) rTMS des linken DLPFC mit überschwelliger Intensität (110 – 120 %) über 15 bis 35 Minuten mit 1000 – 2000 Pulsen pro Sitzung, 5-mal pro Woche über 3 bis 6 Wochen (3). In die vorliegende Arbeit sind überwiegend linksseitige hochfrequente präfrontale Stimulationen eingeschlossen worden (n=243). Es werden außerdem andere Therapie-Parameter erforscht. In unserer Sample kamen niederfrequente Stimulation (1 Hz) des rechten DLPFC, bilaterale präfrontale rTMS-Stimulation hochfrequent links und niederfrequent rechts, bilaterale präfrontale Theta-burst-Stimulation (iTBS links und cTBS rechts) und antero-cinguläre Stimulation mit einer gewinkelten Schmetterlingsspule (ACDC) (90) hinzu (n=76).

1.2.5 rTMS Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (5 – 23 %) und unangenehme Sensationen am Stimulationsort (20 – 40 %) (73). Die ernsthaftesten Nebenwirkungen stellen induzierte epileptische Anfälle dar (73). Bis zum Jahr 2015 wurden weltweit weniger als 25 epileptische Anfälle berichtet (73). Die Häufigkeitsrate beträgt hiermit < 0,1 % (78). Laut anderen Quellen scheint das Anfalls-Risiko äquivalent zu Spontananfällen während der Behandlung mit Antidepressiva zu sein (0,1 – 0,6 %) (58). Das Epilepsieanfallsrisiko steigt bei einer rTMS-Therapie-Intensivierung, schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen, aktueller medikamentöser Umstellungen oder in der Adoleszenz an (55).

Allgemeine Nebenwirkungen wie lokaler Schmerz, Kopf- und Nackenschmerzen sind normalerweise mild ausgeprägt (55). Die Schmerzen treten vermutlich durch die Stimulation der superfiziellen Nerven und Muskeln auf und sind üblicherweise während der Behandlung selbstlimitierend, oder lassen sich gut mit NSAR behandeln (57). Das Switch-

Risiko in die Manie oder das Auftreten von psychotischen Symptomen ist sehr gering (55; 60). Das Risiko erhöht sich bei bekannter bipolarer Störung oder Psychose, was vor der Behandlung mit Patienten besprochen werden muss (55; 60; 61). Es wurde eine transitorische Hörminderung bei rTMS ohne Gehörschutz durch das Stimulationsgeräusch beobachtet (59), daher wird während der Behandlung ein Gehörschutz (Ohrenstöpsel) empfohlen (55). Eine absolute Kontraindikation stellen Cochlea-, metallische/magnetische/elektrische Implantate in engem Kontakt zur TMS-Spule (mindestens >10 cm) dar (55; 62). Während bei EKT eine potenziell signifikante kognitive Beeinträchtigung zu berücksichtigen ist, weist rTMS keine bekannten kognitiven Nebenwirkungen auf (63).

Es liegen wenige Studien zu älteren Personen vor. Aktuelle Daten gehen von einem ähnlichen antidepressiven Behandlungseffekt wie bei Erwachsenen aus ohne zusätzliche Nebenwirkungsrisiken (64). Angesichts der möglichen präfrontalen Atrophie kann eine intensivere Stimulation erforderlich sein (55).

Es gibt eine limitierte Anzahl von rTMS Studien bei schwangeren Frauen (55). Eine offene Studie (n=30) bei depressiven Schwangeren fand prospektiv keine Anomalien bei Müttern und Kindern heraus (65; 66). Theoretisches Risiko der rTMS während der Schwangerschaft scheint durch ein schnell auflösendes Magnetfeld und Distanz zum Fötus gering zu sein (55). Hierbei ist eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken erforderlich (55).

Minderjährige scheinen die rTMS gut zu tolerieren (67). Die Effektivität ist vergleichbar zu Erwachsenen (67). In einer Studie mit 322 behandelten Kindern erlitten zwei einen epileptischen Anfall (0,62 %) und zwei synkopierten (0,62 %) ohne sonstige schwerwiegende Nebenwirkungen (67).

In manchen Fällen kann die hochfrequente Stimulation über bestimmte Hirnregionen intermittierend die Funktion in dieser Region blockieren, wie beispielsweise eine transitorische expressive Aphasie bei Stimulation über der Broca's-Region (17).

1.2.6 rTMS und Antidepressiva

Laut vielfältigen klinischen Studien kann rTMS zusätzlich zu antidepressiver Therapie die Wirkung der Antidepressiva verstärken (73). Die antidepressive Wirksamkeit der rTMS auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex in Kombination mit der antidepressiven Pharmakotherapie kann sowohl additiv (Evidenzgrad B) sein, als auch die antidepressive Pharmakotherapie potenzieren (Evidenzgrad C) (3). rTMS kann depressive Scores bei nicht Therapie-resistenten Depressionen während des Therapiebeginns in den ersten zwei Wochen reduzieren (level 2 [mild-level] evidence) (3). Die HF rTMS des linken DLPFC kann die

Reaktion auf das Antidepressivum bei einer primären Depression major beschleunigen (level 2 [mild-level] evidence) (3). Die HF rTMS, als add-on zu einer Standardpharmakotherapie, kann depressive Symptome bei Patienten mit einer psychotischen und nicht psychotischen Depression verbessern (3; 26).

1.2.7 Weitere Anwendungsbereiche der rTMS

Es werden andere Einsatzbereiche für eine rTMS-Behandlung erforscht. Leitlinienbasierte Daten schlagen rTMS als Therapieoption u. a. bei neuropathischem Schmerz (Evidenzgrad A) oder Genesung nach Schlaganfall (je nach Typ bis Evidenzgrad B und C) vor (38). Außerdem wird der therapeutische rTMS-Einsatz bei Parkinson (Evidenzgrad B), CRPS type I (komplexes regionales Schmerzsyndrom) (Evidenzgrad C), Epilepsie (Evidenzgrad C), Tinnitus (Evidenzgrad C) und Negativsymptomen der Schizophrenie (Evidenzgrad B) vorgeschlagen (38; 48; 49).

Die diagnostische Verwendung der TMS ermöglicht die Untersuchung der Motokortex-Exzitabilität sowie deren Veränderungen unter medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungseinsätzen (17). Beispielweise konnte in einer Studie von Kreuzer et al. mittels eines nicht invasiven TMS-Zugangs eine erhöhte intrakortikale Hemmung nach der Schlafdeprivation abgeleitet werden und schien somit mit dem antidepressiven Effekt der Schlafdeprivation assoziiert zu sein (98). Hierbei ließ sich dieser antidepressive Effekt mittels einer linksseitigen präfrontalen HF rTMS im Vergleich zu einer Shamstimulation nicht verlängern (97).

1.3 Stand der Forschung

Es gibt zahlreiche Arbeiten, Reviews und Meta-Analysen, die die Wirksamkeit der rTMS bei Depression bestätigen. Es gibt aber nur eine relativ geringe Zahl von Studien, die sich mit Behandlungseffekten der rTMS auf spezifische psychopathologische Symptome beschäftigen bzw. mit psychopathologischen Symptomen, die mit besonders gutem Ansprechen auf rTMS-einhergehen.

Bisherige rTMS-Prädiktor-Studien waren fast ausschließlich auf den Gesamtwert der psychometrischen Skalen, wie beispielsweise Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) (20), orientiert. Trotz eines ähnlichen psychometrischen Gesamtwerts können einzelne Symptome bzw. Symptom-Komplexe wesentlich variieren. Veränderungen im Gesamtwert der psychometrischen Skalen erlauben normalerweise keine Einschätzung der individuellen Symptom-Cluster-Veränderungen, die den absoluten Wert ausmachen (19). Aufgrund der limitierten Studienlage verbleibt die Identifizierung einzelner Charakteristiken des depressiven Syndroms eine Aufgabe, die das rTMS-Ansprechen vorhersagen könnte (18; 104; 105).

1.3.1 Allgemeine Prädiktoranalyse und rTMS

In einer zwei-zentrischen Studie (2007) (n=79) wurde untersucht, ob demografische, Depressions- und Behandlungsfaktoren sowie psychiatrische und medikamentöse Anamnese mit antidepressivem Ansprechen auf rTMS assoziiert waren (18). Eine multivariante Datenanalyse zeigte, dass die einzigen negativen Prädiktoren das Alter und die Therapieresistenz waren (18). Demnach sprachen jüngere und weniger therapieresistente Patienten auf die rTMS besser an (18). Von 79 Probanden präsentierten nach einer zweiwöchigen Behandlung 27 (34,2 %) eine als Response definierte 50%ige Besserung (18).

In einem Review (2012) der positiven Prädiktoren für antidepressives Ansprechen der rTMS mit insgesamt 29 Studien, inklusive Meta-Analysen, sham-kontrollierte und offene Studien, wurde gezeigt, dass eine höhere Therapieresistenz, längere Episodendauer, höheres Alter und psychotische Symptome negative Faktoren für das rTMS-Ansprechen waren (50). Ältere Patienten und Frauen in Menopause waren besonders betroffen (50). Ein anamnestisches Ansprechen auf die rTMS im Gegensatz zu Non-Response schien ein positiver Prädiktor für das Ansprechen auf die elektrokonvulsive Therapie zu sein (50). Behandlung mit Antidepressiva zeigte ein besseres Ansprechen auf rTMS im Gegensatz zu Benzodiazepinen- oder Antikonvulsiva-Behandlung (50). Die Behandlungsseite schien nicht entscheidend zu sein (50). Inhibierende (niederfrequente) rTMS des rechten DLPFC oder simulierende (hochfrequente) Stimulation des linken DLPFC zeigte gleiche Ergeb-

nisse (50). Bilaterale Stimulation schien der unilateralen nicht überlegen zu sein (50). Die mit einem Ansprechen assoziierten Parameter der rTMS waren eine Intensivität höher als 100 % der Ruhemotoschwelle (RMT), die Pulszahl höher als 1000 pro Behandlung und die Behandlungsdauer länger als 10 Tage (50).

Zusammenfassend scheint laut den bisherigen Studien eine geringere Therapieresistenz der einzige robuste Prädiktor-Faktor der rTMS-Response zu sein (18).

1.3.2 HAMD-Prädiktoranalyse und rTMS

Die Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD oder HRSD) ist eine psychometrische Fremdbeurteilungsskala, die von Max Hamilton 1960 eingeführt wurde (20) und in der psychiatrischen Diagnostik seit Jahrzehnten routinemäßig, häufig mit weiteren Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen, verwendet wird. Besonders hohen Stellenwert findet HAMD in klinischen Studien bei der Schweregradeinteilung der Depression und Evaluation der Therapieeffekte. HAMD untergliederte sich initial in 17 Fragen (20). Später wurden 21- und 24-Frage-Versionen (HAMD-17, HAMD-21, HAMD-24) eingeführt (20; 27). Der in der vorliegenden Arbeit verwendete HAMD-21 besteht aus 21 Fragen mit jeweils zwischen 0 und 4 Punkten pro Frage und einem Maximalwert von 67 Punkten (27). Der Schweregrad HAMD-17 wird in normal (0 – 7 Punkte), leicht (8 – 13 Punkte), mittel (14 – 18 Punkte), schwer (19 – 22 Punkte) und sehr schwer (≥ 23 Punkte) eingeteilt (maximal 56 Punkte) (20). Es gibt keine validierte Schweregradeinteilung für den HAMD-21.

Zu einer HAMD Einzelitem-Analyse liegt eine limitierte Anzahl der Studien vor. Abgesehen von wenigen kleinen Studien mit sekundärer Prädiktor-Analyse (Conca et al., 2000 [22]; Holtzheimer et al. [23], 2004; Bajbouj et al., 2005 [24]), fokussierten sich zwei größere Studien u. a. auf Symptom-Prädiktoren des antidepressiven Effektes der rTMS (18). In der ersten, einer großen multizentralen Analyse vom Fregni et al. (2006), wurden Daten von 6 klinischen Studien mit 195 Patienten umfasst und analysiert, ob demografische Faktoren, Depression- und Behandlungs-Charakteristiken sowie psychiatrische und medikamentöse Anamnese mit antidepressivem Ansprechen assoziiert waren (25). Die multivariate Analyse zeigte, dass höheres Alter und Therapieresistenz signifikante negative Prädiktoren waren, während junges Alter und weniger Therapieresistenz mit einem besseren rTMS-Ansprechen assoziiert waren (25). In der zweiten Studie von Brakemeier et al. (2007) wurde der prädiktorische Nutzen der HAMD-Skalen auf das rTMS-Ansprechen in einer Gruppe von 70 depressiven Probanden analysiert (19). Erneut waren eine geringere Therapieresistenz und außerdem eine kurze Episodendauer sowie starke Schlafstörungen (HAMD-Items h4, h5, h6) positive Prädiktoren der Verbesserung während der rTMS

(19). Dass starke Schlafstörungen das rTMS-Ansprechen vorhersagen, wurde in einer aktuellen Studie von Poleszczyk (2018) (n=40) zu klinischen und neurobiologischen Prädiktoren einer HF linksseitigen präfrontalen rTMS bei Depression bestätigt (96). Während in der Studie Symptome wie psychomotorische Unruhe/Agitation (h9) mit schlechteren Responseraten assoziiert waren, zeigten sich Angst-somatisch (h11), Schlafstörungen (h4, h5, h6) und Hypochondrie (h15) als positive rTMS-Prädiktoren (96). In einer kleinen Studie (n=13) zur Untersuchung des rTMS-Effektes auf eine depressionsbedingte Insomnie zeigte sich neben dem antidepressiven Effekt auch eine Besserung der Insomnie assoziierten Items (Einschlafstörungen [h4], Durchschlafstörungen [h5], Schlafstörungen am Morgen [h6]) während kein Effekt in der Schlaf-Aktometrie festzustellen war (52). In einer anderen multizentrischen sham-kontrollierten rTMS-Studie wurden Schlafstörungen bei Pharmakotherapie-resistenten Depressionen unter einer linksseitigen DLPFC rTMS untersucht (53). 301 Personen (n=155 aktiv und n=146 sham) wurden Psychopharmaka frei über 6 Wochen behandelt, während die Schlafstörungen mittels HAMD (24-Item) und IDS-SR (Inventory of Depressive Symptoms Self Report) erhoben wurden (53). Hierbei konnte kein wesentlicher positiver Effekt auf die Schlafstörungen festgestellt werden (53).

1.3.3 HAMD-Prädiktoranalyse und Antidepressiva

In zahlreichen Studien und Meta-Analysen wurde die Überlegenheit von bestimmten Antidepressiva mittels Rating-Skalen (HAMD etc.) als Gesamtwert analysiert. Eine Depression Einzel-Symptom-Analyse wurde bisher nur vereinzelt untersucht. In einer großen Meta-Analyse mit 15 Studien und insgesamt 4301 Patienten (2009) wurden Symptom-Prädiktoren mittels zwei Rating-Skalen für Escitalopram vs. andere SSRI bzw. SSNRI (Citalopram, Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin) analysiert: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und HAMD-17,-24. 2216 mit Escitalopram behandelte Probanden wurden mit 2085 mit anderen Antidepressiva behandelten verglichen (84). Escitalopram zeigte sich bei schwergradigen Depressionen überlegen als die anderen Antidepressiva, eventuell dank einer stärkeren Wirkung auf das negativistische Denken (84). Eine Baseline HAMD-24 Einzelitem-Analyse zeigte einen größeren prädiktorischen Therapieeffekt bei Symptomen wie Schuldgefühle (h2), Suizidgedanken (h3), psychomotorische Retardation (h8), Hypochondrie (h15), Hilfslosigkeit (h22), Hoffnungslosigkeit (h23) und Wertlosigkeit (h24) unter einer Escitalopram-Behandlung (84). Items psychomotorische Retardation (h8) und Hoffnungslosigkeit (h23) zeigten sich als signifikante Prädiktoren für das Ansprechen auf Escitalopram bei einer schweren Depression (84). Somit dürften Personen mit einem hohen Schweregrad der Depression sowie hohem Wert der psychomotorischen Retardation (h15) und der Hoffnungslosigkeit

(h24) besser von Escitalopram profitieren im Vergleich zu den anderen oben genannten Antidepressiva (84).

In einer anderen Meta-Analyse wurden HAMD- und MADRS-Remissionsraten in 8 randomisierten Placebo kontrollierten Studien im Hinblick auf die Venlafaxin Überlegenheit gegenüber bestimmten SSRIs (Fluoxetin, Paroxetin und Fluvoxamin) als Gesamtwert ohne Einzelitem-Analyse untersucht (85). Von insgesamt 2045 Personen mit Depression zeigten sich Remissionsraten von 45 % (382 von 851 Personen) unter Venlafaxin versus 35 % (260 von 748 Personen) unter den anderen SSRIs oder Placebo 25 % (110 von 446 Personen) signifikanter. Der Therapieeffekt unter Venlafaxin versus andere SSRIs zeigte sich in der zweiten Woche und unter SSRIs versus Placebo in der vierten Woche signifikant (85).

1.3.4 HAMD-Prädiktoranalyse und EKT

In einer Metaanalyse von Diermen et al., (2018) wurden 34 EKT-Studien mit insgesamt 3276 Personen auf Prädiktoren des Ansprechens mittels HAMD und/oder MADRS analysiert. In 7 Studien wurden zusätzlich melancholische Symptome mittels strukturierten diagnostischen und klinischen Interviews analysiert (89). Psychotische Symptome im Rahmen der Depression und ein höheres Alter waren für Response und Remission prädisponierend und ein höherer Schweregrad der Depression war für Response vorhersagend (89). Es ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied bei Personen ohne melancholische Symptome: Remissionsraten für depressive Patienten mit melancholischen Symptomen betragen 62,9 % versus 65,5 % für Patienten ohne diesen (89).

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Zusammenhangs von einer rTMS-Behandlung der Depression mit psychopathologischen Symptomen im Sinne einer Veränderungs- und Prädiktoranalyse. Die Analyse ist retrospektiver Natur bei einer naturalistisch erhobenen Stichprobe. Zur Charakterisierung einzelner Symptome wurden die einzelnen Items des HAMD verwendet.

Fragestellung 1: **Welche Symptome reagieren am stärksten auf rTMS? (Sensitivitätsanalyse)**

Fragestellung 2: **Welche HAMD-Items können Therapieveränderungen vorhersagen? (Prädiktoranalyse)**

3 Methoden

3.1 Studienbeschreibung

In der vorliegenden naturalistischen Studie wurden Patienten mit Depression und weiteren psychiatrischen Komorbiditäten retrospektiv untersucht. Es wurden die bisher in unserer Klinik innerhalb der letzten 16 Jahre (2002 – 2017) aufgrund eines im Vordergrund stehenden depressiven Syndroms behandelten Patienten tabellarisch erfasst. Es wurden Alter, Geschlecht, Therapiebeginn, Therapiedauer und Behandlungsparameter (Ruhemotorschwelle, Behandlungsintensität und -ort) erhoben. Zusätzlich wurden vorhandene Einzelitems der HAMD und behandlungsrelevante Daten wie beispielsweise Nebenwirkungen erfasst. Bei der Erhebung handelte es sich um eine retrospektive Auswertung bereits vorliegender Daten unserer Klinik, welche sich sämtlich bereits aus den vorliegenden Krankenakten ergeben. Es bestand kein studienbedingter Patientenkontakt, es wurde keine weitere Intervention vorgenommen, keine Personen außerhalb unserer Klinik erlangten Zugang zu Quelldaten. Die weitere statistische Auswertung erfolgte anonymisiert. Der Ethikantrag wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Regensburg unter der Nummer 16-104-0223 bewilligt.

Bei 740 zu bearbeitenden Krankenakten konnten aufgrund der vollständigen psychometrischen Daten (HAMD prä- und post-) und nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien 319 Personen eingeschlossen werden. Bei über 200 Personen wurde zusätzlich die medikamentöse Behandlung während der rTMS in Erfahrung gebracht. Die Analyse hinsichtlich der psychopharmakologischen Ko-Medikation wird im Rahmen einer anderen Dissertation, die aus einem gemeinsam mit dem Referenten erarbeiteten Datensatz resultiert, fortgesetzt. In der vorliegenden Doktorarbeit wird der Schwerpunkt auf die psychopathologischen Behandlungseffekte der rTMS/HAMD-Analyse bei rTMS gelegt.

Es wurden Personen mit HAMD-21 ≥ 11 Punkte vor dem rTMS-Therapiebeginn eingeschlossen. Eruiert wurden depressive Stimmung (Item 1), Schuldgefühle (Item 2), Suizidalität (Item 3), Schlafstörungen abends, nachts und morgens (Item 4, 5, 6), Antrieb (Item 7), depressive Hemmung (Item 8), Agitation (Item 9), psychische (Item 10) und somatische Angst-Symptome (Item 11), Appetit (Item 12), allgemeine körperliche Symptome (Item 13), Libido (Item 14), Hypochondrie (Item 15), Gewichtsverlust (Item 16), Krankheitseinsicht (Item 17), Stimmungs-Tagesschwankungen nach Tageszeit (Item 18a) und Ausprägung (18b), Depersonalisation- und Derealisation-Erlebnisse (Item 19), paranoide (Item 20) und Zwangssymptome (Item 21) (27).

Die einzelnen HAMD-Items wurden aus den vorliegenden Patientenakten retrospektiv entnommen. Die HAMD-Untersuchungen erfolgten vor (HAMD-Baseline) und nach

(HAMD-Final) der rTMS-Behandlung. Die nach dem Therapiebeginn durchgeführten Hamilton-Fragebogen wurden nicht berücksichtigt. Bei einem Therapieabbruch wurden die Behandlungstage ab einer Therapiedauer von 6 Tagen berücksichtigt. Therapieabbrüche innerhalb der ersten 5 Tage wurden nicht berücksichtigt. Fehlende HAMD-Items wurden durch den Mittelwert der vorhandenen Einzelitems ersetzt. Es waren nicht mehr als zwei fehlende HAMD-Items erlaubt.

3.2 Statistik

Alle statistischen Berechnungen wurden in SPSS (Version 24, IBM Corp., USA) durchgeführt. Für die Sensitivitätsanalyse wurden paarweise Student T-Tests durchgeführt. Für die HAMD-Gesamtscore-Statistik wurden ebenfalls Student T-Tests für paarweise Vergleiche und für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Zur Vorhersage der HAMD-Veränderungen wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten bestimmt. Sensitivitäts- und Prädiktor-Analysen wurden für die Gesamtgruppe und auch getrennt für die Response- und Non-Response-Gruppe durchgeführt.

Aufgrund der teilweise schiefen Verteilungen und des ordinalen Skalenniveaus wurden die Ergebnisse der parametrischen Tests non-parametrisch bestätigt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptiv

Es wurden insgesamt 740 rTMS-Behandlungsprotokolle analysiert. Einschlusskriterium war Diagnose eines depressiven Syndroms zu Beginn der Behandlung. Bei komorbiden psychiatrischen Krankheiten wurden Personen mit depressiver Primärsymptomatik eingeschlossen. Ausschlusskriterien für die Analyse waren fehlende HAMD-Werte (n=242), wiederholte Behandlungen (n=97), Therapieabbrüche (n=24), niedrige HAMD-Werte (< 11 Punkte) zu Beginn der Behandlung (n=7), Scheinbehandlungen (n=36), schwerere somatische Erkrankungen (n=1), Suizid während der Behandlung (n=1), abweichende psychiatrische Diagnosen (n=7). Schließlich konnten 319 Personen mit vollständig vorhandenen Prä- und Post-HAMD-Einzelitems eingeschlossen werden. Davon waren 178 Personen (55.8 %) weiblich und 141 (44.2 %) männlich. Das Alter variierte von 19 bis 79 Jahre und betrug im Durchschnitt 47,9 Jahre (Standardabweichung 12.5). Die Behandlungsdauer variierte zwischen 6 und 50 Tage mit einer Durchschnittsdauer von 16,7 Tagen (Standardabweichung 6.1). Die Pulszahl variierte zwischen 1000 und 2400 pro Behandlung, mit Mittelwert von 1979.9 Pulse (Standardabweichung 230.6). Die Behandlungsintensität betrug zwischen 23 bis 60 % Stimulatoroutput bei einem Mittelwert von 45,8 % (Standardabweichung 8.3).

13 Personen wurden bilateral – mit 10 Hz über dem linken DLPFC und mit 1 Hz über dem rechten DLPFC mit jeweils 1000 Pulsen behandelt, 19 Personen wurden bilateral über dem DLPFC mit iTBS links und cTBS rechts, 243 Personen über dem linken DLPFC mit 20 Hz und 2000 Pulsen, 1 Person über dem rechten DLPFC mit 20 Hz und 2000 Pulsen, 1 Person über dem linken DLPFC mit 1Hz und 2000 Pulsen, 1 Person mit 1Hz neuronavigiert (Position unklar) mit 1000 Pulsen, 15 Personen antero-cingulär mit einer gewinkelten Schmetterlingsspule (ACDC) (90) mit 10 Hz und 2000 Pulsen, 13 Personen über dem linken DLPFC mit 10 Hz und 1000 Pulsen, 13 Personen über dem linken DLPFC mit 10 Hz und 2000 Pulsen behandelt.

Der HAMD-Baselinewert betrug zwischen 11 (untere Einschlussgrenze) und 43 Punkte, mit einem Durchschnittswert von 23.8 Punkten (Standardabweichung 7.0).

Die „Response“-Gruppe (im Folgenden im Rahmen der Auswertung so benannt) wurde definiert als die Gruppe von Patienten, die entweder respondiert haben (HAMD-Besserung um > 50 %) oder remittiert waren (HAMD-Gesamtscore am letzten Behandlungstag (Final) ≤ 10 Punkte). 82 Personen waren sowohl Remitter als auch Responder, 31 Personen waren entweder Responder oder Remitter.

„Therapieresistente“ Patienten, also Patienten, die keines dieser Kriterien erfüllten, wurden in der sogenannten Non-Response-Gruppe zusammengefasst. Die Response-Gruppe bestand aus 113 Personen (35,4 %) gegenüber 206 (64,6%) in der Non-Response-Gruppe.

4.2 HAMD-Gesamtscores Analyse

Der HAMD-Gesamtscore am ersten Behandlungstag (Baseline) betrug für die Gesamtgruppe (n=319) 23.8 ± 7.0 Punkte und am letzten Behandlungstag (Final) 16.0 ± 7.9 Punkte. Die mittlere HAMD-Gesamtscore-Reduktion (Summe aller 21 Items) betrug somit 7.8 Punkte (32,7 %) (siehe Tab. 5). Für die Response-Gruppe (n=113) betrug der Baseline-Wert 22.2 ± 7.3 Punkte und der Final-Wert 7.9 ± 3.7 Punkte. Die mittlere HAMD-Gesamtscore-Reduktion betrug für die Response-Gruppe 14.3 Punkte (64,4 %) (siehe Tab. 6). Für die Non-Response-Gruppe (n=206) betrug der Baseline-Wert 24.6 ± 6.6 Punkte und der Final-Wert 20.4 ± 5.7 Punkte. Die mittlere HAMD-Gesamtscore-Reduktion betrug für die Non-Response-Gruppe 4.2 Punkte (17 %) (siehe Tab. 7). Der Baseline-Unterschied zwischen der Response- (22.2) und Non-Response-Gruppe (24.6) betrug 2.4 Punkte und erwies sich als signifikant ($T=3.050$; $df=317$; $p=0.002$). Die Verbesserung im HAMD-Gesamtscore war für die Response-Gruppe signifikant höher als für die Non-Response-Gruppe ($T=13.419$; $df=317$; $p<0.001$).

Der rTMS-Therapieeffekt war trotz mehrheitlich therapieresistenter Patienten deutlich und klinisch relevant. 35,4 % (113 von 319) der behandelten Personen respondierten auf die rTMS-Therapie (HAMD-Verbesserung $> 50\%$ oder HAMD-Final ≤ 10 Punkte). Dieses Ergebnis ist mit dem rTMS Response-Rate in anderen Studien vergleichbar (47; 99; 100; 101).

Anhand der Abbildung 1 werden HAMD-Gesamtscore Veränderungen (Baseline und Final) in der Gesamt-, Response und Non-Response-Gruppe aufgezeigt.

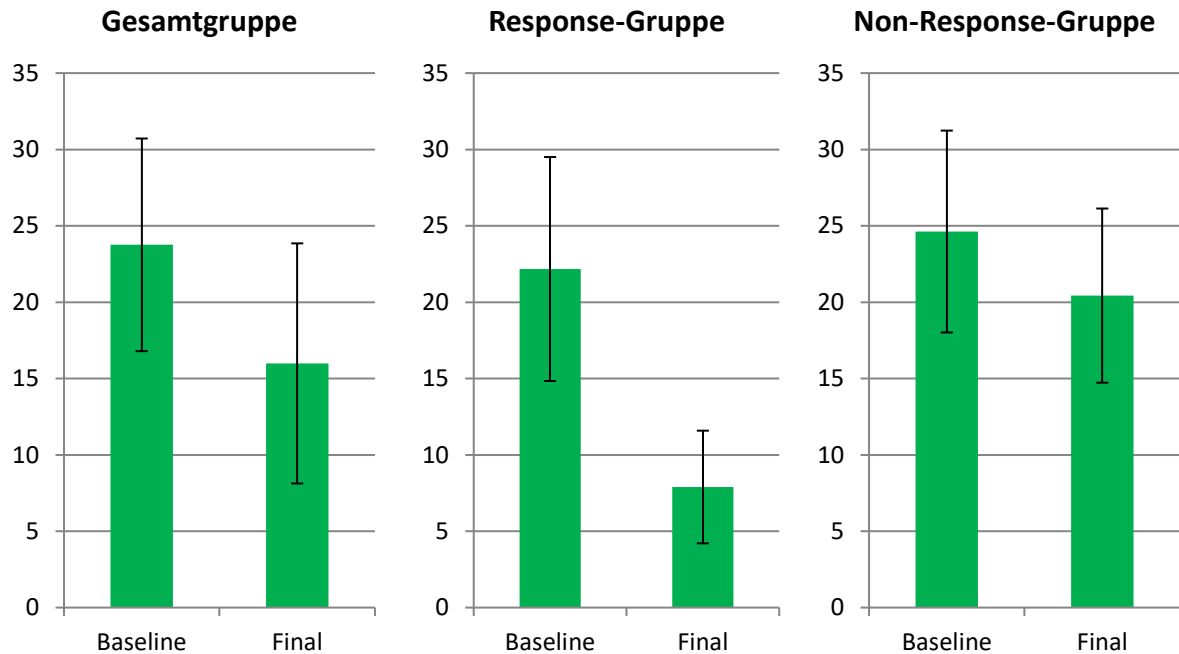


Abbildung 1: HAMD-Gesamtscore für den ersten und letzten Behandlungstag (Baseline versus Final)

4.3 HAMD-Einzelitems Sensitivitätsanalyse

Die in der Sensitivitätsanalyse resultierenden T-Werte wurden ranggeordnet und die 33 % (n=7) am stärksten verbesserten Items durch die rTMS als diejenigen Items definiert, die am stärksten auf die rTMS ansprechen (siehe Tab. 1). Hierbei stellte sich eine Kern-Symptomgruppe aus fünf Symptomen (im Weiteren **fett** markiert) heraus die sich in allen drei Gruppen (Gesamt-, Response, und Non-Response-Gruppe) in erster Linie besserten: depressive Stimmung (Item 1), Schuldgefühle (Item 2), Suizidalität (Item 3), psychische Angst (Item 10) und somatische Angst (Item 11) (siehe Tab. 1).

Die folgende Abbildung 2 zeigt in Form eines Säulendiagramms einzelne HAMD-Items-Veränderungen in jeweils Gesamt-, Response- und Non-Response-Gruppe.

Zusätzlich werden die Item-Veränderungen in Form eines Liniendiagramms in den Abbildungen 3, 4, 5 und in absoluten Zahlen und Prozenten in den Tabellen 5, 6, 7 im Anhang aufgezeigt.

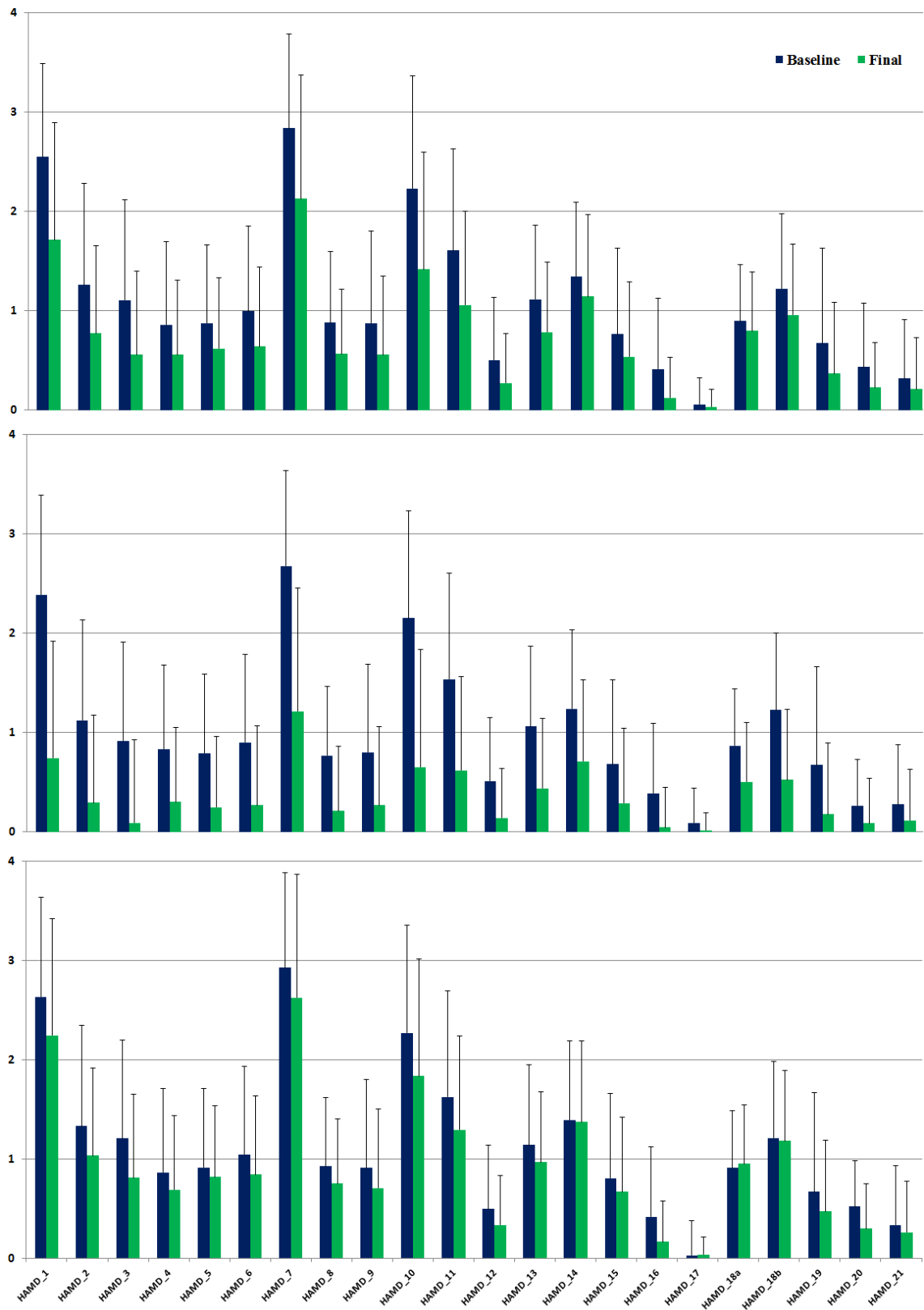


Abbildung 2: HAMD-Einzelscores für den ersten und letzten Behandlungstag (Baseline versus Final). In der Reihenfolge: Gesamt-, Response, Non-Response-Gruppe

Tabelle 1: Rangliste der HAMD-Symptom-Verbesserung nach dem T-Wert in 21 Items. Gesamt-, Response, Non-Response-Gruppe. Sieben ranggeordnete Items mit den am stärksten verbesserten Items sind durch den Strich von den geringer ausgeprägten T-Werten getrennt.

Gesamtgruppe			Response Gruppe			Non-Response Gruppe		
Item	Symptom	T	Item	Symptom	T	Item	Symptom	T
1	Depressive Stimmung	12.170	1	Depressive Stimmung	15.659	1	Depressive Stimmung	5.369
10	Angst-psychisch	10.272	10	Angst-psychisch	12.903	3	Suizidalität	5.230
7	Antrieb	9.723	7	Antrieb	12.174	16	Gewichtverlust	4.806
3	Suizidalität	9.158	2	Schuldgefühle	9.463	10	Angst-psychisch	4.590
11	Angst-somatisch	8.498	3	Suizidalität	8.992	11	Angst-somatisch	4.408
2	Schuldgefühle	8.163	11	Angst-somatisch	8.620	20	Zwangssymptome	4.381
8	Depressive Hemmung	7.422	8	Depressive Hemmung	8.391	2	Schuldgefühle	3.921
16	Gewichtsverlust	7.055	18b	Tagesschwankungen	7.845	7	Antrieb	3.811
13	Allgemeine körp. Symptome	6.824	13	Allgemeine körp. Symptome	7.592	12	Appetit	3.401
6	Schlafstörungen am Morgen	6.683	5	Durchschlafstörungen	7.488	8	Depressive Hemmung	3.375
12	Appetit	6.343	6	Schlafstörungen am Morgan	6.931	19	Depersonalisation	3.246
4	Einschlafstörung	5.971	4	Einschlafstörung	6.678	6	Schlafstörungen am Morgen	3.207
19	Depersonalisation	5.922	12	Appetit	6.422	13	Allgemeine körp. Symptome	3.017
20	Paranoide Symptome	5.643	14	Genitalsymptome	6.013	4	Einschlafstörung	2.790
5	Durchschlafstörungen	5.413	15	Hypochondrie	5,014	9	Erregung	2.658
9	Erregung	5.114	16	Gewichtsverlust	5.516	15	Hypochondrie	2.350
18b	Tagesschwankungen	5.015	19	Depersonalisation	5.514	21	Zwangssymptome	1.816
15	Hypochondrie	4.807	9	Erregung	4.980	5	Durchschlafstörungen	1.618
14	Genitalsymptome	3.857	18a	Tagesschwankungen	4.945	18b	Tagesschwankungen	0.538
21	Zwangssymptome	3.270	20	Paranoide Symptome	3.871	14	Genitalsymptome	0.358
18a	Tagesschwankungen	2.459	21	Zwangssymptome	3.114	17	Krankheitseinsicht	-0.301
17	Krankheitseinsicht	1.402	17	Krankheitseinsicht	2.174	18a	Tagesschwankungen	-0.954

4.4 HAMD-Einzelitems Prädiktoranalyse

Mit der Item-Prädiktor-Analyse wurde untersucht, inwieweit einzelne HAMD-Items das Ansprechen auf rTMS vorhersagen können. Dazu wurden die Baseline-Werte der Einzelitems mit der Veränderung des HAMD-Gesamtscores im Laufe der Therapie (vor vs. nach rTMS) korreliert. Der Korrelationskoeffizient war in der Gesamtgruppe meist zwischen -0.1 und -0.3, was einem kleinen statistischen Effekt entspricht und betrug im Item 19 (Depersonalisation) > -0.3 , was einem mittelgradigen Korrelationseffekt entspricht (siehe Tab. 2). Negative Korrelationskoeffizienten deuten auf einen positiven Zusammenhang zwischen Höhe des Baseline-Einzelitems und einem Ansprechen auf die rTMS-Therapie.

Die in der Prädiktoranalyse resultierenden r-Werte wurden ranggeordnet und die 33 % (n=7) stärksten Korrelationen in der Tabelle 2 durch einen Strich von den geringer ausgeprägten r-Werten getrennt. Items, die zwischen der Gesamt-, Response- und Non-Response-Gruppe unter den ersten 7 r-Werten übereinstimmten, wurden fett markiert.

Hierbei zeigte sich, dass Symptome Depersonalisation (h19), Angst-psychisch (h10), Appetit (h12), Schlafstörungen am Morgen (h6), allgemeine körperliche Symptome (h13), Schuldgefühle (h2) und Antrieb (h7) den stärksten positiven Zusammenhang zwischen der Höhe der Baseline-Einzelitems und einem Ansprechen auf die rTMS in der Gesamtgruppe aufweisen. Drei davon – Depersonalisation (h19), Schlafstörungen am Morgen (h6) und Schuldgefühle (h2) waren in allen drei Gruppen übereinstimmend.

Qualitativ waren Symptome wie Depersonalisation (h19), Schlafstörungen am Morgen (h6) und Schuldgefühle (h2) gute gruppenübergreifende (Response und Non-Response) Prädiktoren der Symptombesserung, bei quantitativ großer Bandbreite der Verbesserung.

Tabelle 2: Korrelation einzelner HAMD-Items am ersten Behandlungstag mit der Veränderung des HAMD-Gesamtwerts am Ende der Behandlung (vor und nach der rTMS). Sieben ranggeordnete Items mit den höchsten Korrelationskoeffizienten sind durch den Strich von den geringer ausgeprägten r-Werten getrennt.

Gesamtgruppe			Responder			Non-Responder		
Item	Symptom	Korre- lation	Item	Symptom	Korre- lation	Item	Symptom	Korre- lation
19	Depersonalisation	-0.343	10	Angst-psychisch	-0.546	19	Depersonalisation	-0.391
10	Angst-psychisch	-0.246	19	Depersonalisation	-0.494	7	Antrieb	-0.313
12	Appetit	-0.242	1	Depressive Stimmung	-0.492	12	Appetit	-0.281
6	Schlafstör. am Morgen	-0.211	3	Suizidalität	-0.484	2	Schuldgefühle	-0.277
13	Allg. körp. Symptome	-0.210	2	Schuldgefühle	-0.446	3	Suizidalität	-0.261
2	Schuldgefühle	-0.209	6	Schlafstör. am Morgen	-0.431	13	Allg. körp. Symptome	-0.259
7	Antrieb	-0.201	5	Durchschlafstörungen	-0.413	6	Schlafstör. am Morgen	-0.258
1	Depressive Stimmung	-0.193	7	Antrieb	-0.408	9	Erregung	-0.248
16	Gewichtsverlust	-0.182	13	Allg. körp. Symptome	-0.369	10	Angst - psychisch	-0.244
3	Suizidalität	-0.185	11	Angst - somatisch	-0.326	20	Paranoide Symptome	-0.243
11	Angst - somatisch	-0.186	12	Appetit	-0.321	15	Hypochondrie	-0.244
15	Hypochondrie	-0.169	8	Depressive Hemmung	-0.320	1	Depressive Stimmung	-0.240
9	Erregung	-0.165	4	Einschlafstörung	-0.314	16	Gewichtsverlust	-0.225
5	Durchschlafstörungen	-0.148	15	Hypochondrie	-0.305	11	Angst - somatisch	-0.228
14	Genitalsymptome	-0.133	20	Paranoide Symptome	-0.297	14	Genitalsymptome	-0.207
18b	Tagesschwankungen	-0.132	16	Gewichtsverlust	-0.293	21	Zwangssymptome	-0.144
21	Zwangssymptome	-0.125	21	Zwangssymptome	-0.271	5	Durchschlafstörungen	-0.140
4	Einschlafstörung	-0.115	14	Genitalsymptome	-0.256	18b	Tagesschwankungen	-0.168
8	Depressive Hemmung	-0.112	9	Erregung	-0.254	8	Depressive Hemmung	-0.166
17	Krankheitseinsicht	-0.108	18b	Tagesschwankungen	-0.127	17	Krankheitseinsicht	-0.083
20	Paranoide Symptome	-0.081	18a	Tagesschwankungen	-0.143	4	Einschlafstörung	-0.080
18a	Tagesschwankungen	-0.059	17	Krankheitseinsicht	-0.051	18a	Tagesschwankungen	-0.073

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Daten - Sensitivitätsanalyse

5.1.1 Gruppen übergreifende Verbesserungsmuster

Fünf von sieben am sensitivsten veränderten Symptomen waren in allen drei Gruppen präsentiert (Gesamt-, Response-, Non-Response-Gruppe): Depressive Stimmung (h1), Schuldgefühle (h2), Suizidalität (h3), Angst-psychisch (h10) und Angst-somatisch (h11). Zwei weitere am sensitivsten veränderte Symptome waren für die Response-Gruppe Antrieb (h7) und depressive Hemmung (h8).

Es stellte sich somit ein qualitativ gruppenübergreifendes Symptom-Verbesserungsmuster dar (h1, h2, h3, h10, h11), während zwei Symptome (h7, h8) spezifisch in der Response-Gruppe am besten respondierte. Offen ist, inwiefern dieses Verbesserungsmuster rTMS-abhängig war, da die rTMS ja in der Regel zusätzlich zu medikamentöser Therapie erfolgte und auch weitere nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wie zum Beispiel Psychotherapie oder Ergotherapie erfolgten. Ungeachtet dessen lassen sich depressive Symptome, die sich am besten unter rTMS add-on Behandlung bessern, ableiten.

5.1.2 Symptom-Subtypisierung

Um mögliche Symptomgruppen-abhängige rTMS-Effekte aufzuzeigen, wurden HAMD-Werte sowohl einzeln, als auch in Symptom-Cluster analysiert. Hierbei wurden drei Symptommuster verwendet, die in der klinischen Praxis mittels HAMD-Fragebogen leicht erhebbbar wären, oft eine „Blickdiagnose“ ermöglichen können und für den medikamentösen Behandlungsansatz von Bedeutung sein können: Leitsymptome der Depression (30), Retardation- versus Agitation-Symptome (54) und fünf HAMD-Faktoren der Depression nach Milak et al. (79).

Die drei Leitsymptome der Depression (depressive Stimmung [h1], Interessen- und Freudlosigkeit, Antriebshemmung [h7]) entsprechen den am signifikantesten gebesserten Symptomen der Depression (Gesamt- und Response-Gruppe).

Die Subtypisierung in Retardation- (Depressive Stimmung [h1], Schuldgefühle [h2], Suizidalität [h3], Antrieb [h7], depressive Hemmung [h8], Insomnie [h4, h5, h6]) versus Agitation-Symptome (Erregung [h9], Angst-psychisch [h10], Angst-somatisch [h11], Appetit [h12], körperliche Symptome [h13], Hypochondrie [h15]) (Angst et al.) (54) zeigte eine überwiegende Besserung der Retardation-Symptome (siehe Tab. 3).

Tabelle 3: Die Gesamtgruppe unterteilt in „Retardation“ und „Agitation“ Symptome nach Angst et al. (54). Die sieben bestrespondierten Symptome sind fett markiert.

Retardation Scale			Agitation Scale		
Item	Symptome	T	Item		T
1	Depressive Stimmung	12,170	10	Angst-psychisch	10,272
7	Antrieb	9,723	11	Angst-somatisch	8,498
3	Suizidalität	9,158	13	Körperliche Symptome	6,824
2	Schuldgefühle	8,163	12	Appetit	6,343
8	Depressive Hemmung	7,422	9	Erregung/Agitation	5,114
4,5,6	Insomnie	bis max. 6,683	15	Hypochondrie	4,807

Diese zwei Subtypisierungen zeigten, dass die Retardation-Symptome, bzw. Leitsymptome der Depression prinzipiell besser rTMS veränderbar sind, während unter den Agitations-Symptomen vor allem die Angst-Items (h10, 11) respondieren.

Die in der Symptom-Gruppe „Agitation“ mit höchsten T-Werten (Gesamt- und Response-Gruppe) repräsentierten Symptome Angst-psychisch und -somatisch (h10, h11) bestätigen die bisherigen Hinweise, dass rTMS im präfrontalen Kortex spezifisch Angst unterdrücken kann (93; 95). Dieser anxiolitische Effekt wird sowohl unter einer linksseitigen präfrontalen rTMS als auch unter einer tiefen transkraniellen Magnetstimulation (DTMS) beschrieben (94).

Die dritte Subtypisierung basierte auf den fünf Faktoren der Hamilton Rating Skale bei Depression nach Milak et al. (79). Es wurden fünf Symptom-Cluster definiert: psychische Depression, Motivationsverlust, psychotische Symptome, Angst und Schlafstörungen (siehe Tab. 4). Jeder Symptom-Cluster sollte die depressiven und vermutlich pathophysiologisch verwandten Einzelsymptome vereinigen. Hierbei zeigte sich, dass die Symptom-Gruppe „Psychische Depression“ (Depressive Stimmung [h1], Schuldgefühle [h2], Suizidalität [h3] und Depressive Hemmung [h8]) besonders gut durch rTMS veränderbar ist (Gesamt- und Response-Gruppe).

Tabelle 4: Symptom-Subgruppen basiert auf „Five factors of the Hamilton depression rating scale“ von Milak et al. (79). Die sieben bestresponidierten Symptome (Gesamt- und Response-Gruppe) sind fett markiert.

Faktor 1: Psychische Depression

- 1. Depressive Stimmung**
- 2. Schuldgefühle**
- 3. Suizidalität**
- 8. Depressive Hemmung**

Faktor 2: Motivationsverlust

- 7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten**
- 12. Somatische Symptome – Appetit
- 14. Genitalsymptom – Libido
- 16. Gewichtverlust

Faktor 3: Psychose

- 17. Krankheitseinsicht
- 19. Depersonalisation und Derealisation
- 20. Paranoide Symptome
- 21. Zwangssymptome

Faktor 4: Angst

- 9. Erregung
- 10. Angst – psychisch**
- 11. Angst – somatisch**
- 15. Hypochondrie

Faktor 5: Schlafstörungen

- 4. Insomnie – früh
- 5. Insomnie – mittig
- 6. Insomnie – spät

5.2 Interpretation der Daten - Prädiktoranalyse

5.2.1 HAMD-Gesamtwert Prädiktoranalyse

Ein signifikant weniger ausgeprägter HAMD-Baseline in der Response-Gruppe (Response-Baseline 22.17 versus 24.62 Punkte in der Non-Response-Gruppe) war für die rTMS-Response vorhersagend. Somit zeigte sich ein niedrigerer Schweregrad der Depression als Prädiktor des rTMS-Ansprechens, wenngleich die Mehrzahl der rTMS-Patienten ein therapieresistentes depressives Syndrom aufwies. Es bestätigt die bisherigen Studienergebnisse, dass ein niedriger Schweregrad der Depression ein robuster Prädiktor-Faktor des rTMS-Responses ist (18; 19; 25; 50). Dies kann auch nur ein rein statistischer Effekt sein, da Patienten mit niedrigeren Werten zu Beginn der Behandlung zum Erreichen des Response- oder Remissionskriteriums nur eine geringere Reduktion ihres HAMD Scores benötigen.

5.2.2 HAMD-Einzelitems Prädiktoranalyse

Bei einem in der Gesamtgruppe kleinen bis mittelgradigen statistischen Effekt (sieben Items) war der Korrelationskoeffizient in der Response-Gruppe mittelgradig (-0.3 bis -0.5) bis stark (> -0.5) (siehe Tab. 2). Negative Korrelationskoeffizienten deuten auf einen positiven Zusammenhang zwischen Höhe des Baseline-Einzelitems und einem Ansprechen auf die rTMS-Therapie. Signifikante Korrelationen der Einzel-Items Analyse zwischen Baseline- und Final-Items deuten auf einen positiven Zusammenhang zwischen Höhe der Baseline-Einzelitems und dem Ansprechen auf die rTMS hin. Es lässt sich somit ein prädiktorischer Effekt der einzelnen depressiven Symptome ableiten. In der Gesamtgruppe zeigten sich Symptome wie Depersonalisation (h19), Angst-psychisch (h10), Appetit (h12), Schlafstörungen am Morgen (h6), allgemeine körperliche Symptome (h13), Schuldgefühle (h2) und Antrieb (h7) mit besseren Responseraten assoziiert (siehe Tab. 2). In all diesen Fällen war eine stärkere Symptomausprägung mit einer besseren rTMS Therapie-response assoziiert. Symptome wie Depersonalisation (h19), Schlafstörungen am Morgen (h6) und Schuldgefühle (h2) waren in allen drei Gruppen für ein besseres rTMS-Ansprechen vorhersagend.

5.2.3 Einzelitems Prädiktoranalyse Response-Gruppe

Eine synchrone Ausprägung der Symptome Angst-psychisch (h10), Depersonalisation (h19), Depressive Stimmung (h1), Suizidalität (h3), Schuldgefühle (h2), Schlafstörungen am Morgen (h6) und Durchschlafstörungen (h5) zeigte den stärksten positiven Zusammenhang zwischen der Höhe der Baseline-Einzelitems und dem Ansprechen auf die rTMS und ist somit mit einem rTMS-Ansprechen assoziiert. Je höher die Baseline-Werte in diesen Items waren, desto höher war die Verbesserung in der Gesamtsumme des HAMD erkennbar.

Die in dieser Symptom-Gruppe repräsentierten Symptome Durchschlafstörungen (h5) und Schlafstörungen am Morgen (h6) können laut den bisherigen Studien für das rTMS-Ansprechen vorhersagen (19; 96). Laut Brakemeier et al. (2007) sind starke Schlafstörungen (h4, h5, h6) abseits einer niedrigeren Therapieresistenz und kurzer Episodendauer, positive Prädiktoren der Verbesserung während der rTMS (19), ebenso wie die Ergebnisse von Poleszczyk et al. (2018) zeigen (96).

5.3 Allgemeine Überlegungen

rTMS kann unterschiedliche Hirneffekte produzieren, in Abhängigkeit von der Hirnregion, die stimuliert wird, von den Behandlungsparametern (Ort, Intensität, Frequenz, Dauer) und in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand des stimulierten Gehirnareals (17). So weisen Menschen mit chronischem Schmerz eine mangelhafte intrakortikale Inhibition auf, die mittels HF rTMS des Motorkortex erhöht werden kann (41). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten in der vorliegenden Studie sind mit einer linksseitigen präfrontalen rTMS behandelt worden (n=302 [inklusive bilateral]). Der DLPFC spielt vermutlich die Hauptrolle für die emotionale Regulation (73). Klinische Studien zeigten, dass eine Aktivierung des linken DLPFC mit positiven Emotionen assoziiert ist und des rechten DLPFC – mit negativen (74). Schutter und van Honk (2005) fanden heraus, dass bei Personen mit Depression die Aktivität des linken DLPFC reduziert ist und des rechten DLPFC erhöht (75). Gleichzeitig sind auch andere Hirnregionen in die Emotionsregulation involviert, einschließlich des dorsomedialen präfrontalen Kortex (DMPFC), frontopolaren Kortex (FPC), ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC) und ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) (76; 77; 92). Sie kommen alle als potenzielle Behandlungsziele der rTMS infrage. Am meisten Daten liegen vor für die Stimulation des DMPFC (76; 77; 92). In der Studie von Downar et al. (2014) sprachen depressive Patienten mit erhaltener Fähigkeit zum positiven emotionalen Erleben gut auf eine DMPFC rTMS an, während die Patientengruppe mit Depression und Anhedonie geringer auf eine DMPFC rTMS reagierte (92).

Dies deutet darauf hin, dass in Abhängigkeit vom rTMS-Stimulationsort spezifische Emotionen bzw. Depression-Subtypen beeinflusst werden können oder für die rTMS therapie-refraktär sein können (76; 92).

Das Alter, das Geschlecht und genetische Aspekte können die biologischen und klinischen Effekte der rTMS modifizieren (38). Demnach kann es schwierig sein zu differenzieren, ob ein fehlender klinischer Effekt einer rTMS Behandlung Ausdruck eines generellen Nicht-Ansprechens des betroffenen Patienten ist, oder ob das Nicht-Ansprechen spezifisch für das durchgeführte Protokoll ist (38).

Das Baseline Niveau der individuellen kortikalen Exzitabilität ist ein weiterer wichtiger Ausgangspunkt für die individuelle Variabilität der rTMS-Effekte (40). Vorausgehende neuronale Aktivität moduliert den Umfang der darauffolgenden plastischen Veränderungen und hat einen großen Einfluss auf den Prozess der homöostatischen Plastizität und Metaplastizität (42). Deswegen soll beim Überblick einer großen Variabilität der biologischen und klinischen Effekte, die scheinbar identische rTMS-Protokolle hervorrufen, auch die Auswirkung der krankheitsbedingten Neuroplastizität und der laufenden pharmakologischen Behandlung berücksichtigt werden (38).

Es sind bisher einige Depressions-Subtypen definiert worden, die mit charakteristischen Veränderungen der neuroendokrinen Aktivität, zirkadianer Rhythmik und anderen potentiellen Biomarkern assoziiert sind - atypische, melancholische, saisonale und agitierte Depressionen (91; 124; 125; 126). Alternativ zur Depression-Subtypisierung auf der Basis der klinischen Symptome zeigte sich eine Identifizierung der neurophysiologischen Biomarker basiert auf den gemeinsamen Signaturen der Hirndysfunktionen („Biotypen“) mittels resting state MR (91; 127). Einige Studien zeigen eine potentielle prädiktorische Fähigkeit der fMRT bei der Spezifizierung der Depression-Subtypen (128, 129, 130, 131). Es wurde mittels resting state MR demonstriert, dass, je nach Typ der dysfunktionalen Konnektivität des DMPFC, unterschiedliche DMPFC rTMS-Therapieergebnisse hervorgerufen werden können (91, 92). In einer großen fMRI-Studie (n=1,188, davon mit rTMS behandelt: n=220) demonstrierte Drysdale et al., 2017, dass Patienten nach ihren fMRI Konnektivitätsmustern in bestimmte „Biotypes“ unterteilt werden können. Jeder dieser „Biotypes“ ist durch ein spezifisches klinisches Muster charakterisiert. Biotyp 1 ist mit erhöhter Angst und Antriebslosigkeit, Biotyp 2 mit erhöhter Antriebslosigkeit, Biotyp 3 mit erhöhter Anhedonie und psychomotorischer Retardation und Biotyp 4 mit erhöhter Angst, Anhedonie und psychomotorischen Retardation assoziiert. Bei Biotyp 1 zeigt sich ein deutlich erhöhtes Ansprechen auf rTMS des DMPFC (91).

Eine stärkere Symptomausprägung Angst- (h10) und Antriebslosigkeit (h7) zeigte sich in unserem Sample übereinstimmend mit der Studie von Drysdale et al. (91) mit einer besseren rTMS Therapieresponse assoziiert.

Im Gegensatz zu anderen Fachrichtungen der Medizin konnten bisher keine validen individuellen neurophysiologischen Biomarker für Gesunde oder zuverlässige neurophysiologische Prädiktoren für Erkrankte etabliert werden (91). Hiermit erscheint die Einsatzfähigkeit der resting state MR für die Depression-Klassifizierung auf der Basis der dysfunktionalen Neurokonnektivität potentiell möglich (91). Die psychometrische Erfassung der klinischen Symptome zeichnet sich durch ihre praktische Verwendbarkeit aus. Die potentielle Entwicklung von Selektionskriterien auf der Basis der klinischen Symptome könnte eine individuell ausgerichtete Neurostimulation ermöglichen und somit die Therapie-Effektivität erhöhen. Ein gemeinsamer Einsatz der klinischen Symptome, Symptomkombinationen und neurophysiologischen Biomarkern könnte sich in einer individualisierten rTMS Depression-Behandlung potentiell perspektivisch zeigen.

Im Gegensatz zu Antidepressiva liegen aktuell keine Hinweise auf ein erhöhtes Suizidrisiko unter einer rTMS-Behandlung vor. Obwohl die Behandlung depressiver Patienten mit Antidepressiva bei Erwachsenen insgesamt mit einem protektiven Effekt bezüglich der Suizidalität einhergeht, ist das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung mit Antidepressiva, insbesondere bei höheren Startdosen oder nach einem frühzeitigen Beenden der antidepressiven Behandlung, erhöht (86; 87; 88). Während der ersten Behandlungswochen, besonders bei Patienten mit deutlichen Retardation-Symptomen, kann der Antrieb unter Antidepressiva steigen, ohne dass die Stimmung bereits aufgehellt ist (86). Dies sowie eine zu Beginn der Behandlung möglicherweise zunächst eintretende Symptomverschlechterung bringt ein Risiko erhöhter Suizidalität mit sich, was im Besonderen für Kinder und Jugendliche unter 24 Jahren gilt (86; 88; 102). In einer Metaanalyse der FDA zum Suizidrisiko unter Antidepressiva, die 372 randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 99231 Personen umfasste, ergab sich eine Altersabhängigkeit des Zusammenhangs zwischen einer antidepressiven Behandlung und Suizidalität (86; 102). Es zeigte sich für Kinder und Jugendliche sowie für junge Erwachsene (18 bis 24 Jahre) ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Suizidrisiko (86; 102). In der initialen Stichprobe der vorliegenden Arbeit (n=740) wurde ein Suizidversuch beschrieben (0,13%). Dies liegt deutlich unter der allgemeinen Suizidrate bei Depression von 4% (29). Laut der aktuellen Studienlage kann kein signifikant erhöhtes rTMS-Suizidrisiko nachgewiesen werden (55; 60; 61; 62; 73). Somit könnte die rTMS trotz weiterem Forschungsbedarf eine Therapie-Option bei Kindern und Jugendlichen (67) darstellen.

5.4 Limitationen

Die vorliegende Arbeit diente dazu, einzelne psychopathologische rTMS-Behandlungseffekte aufzuzeigen und mögliche psychopathologische Prädiktoren herauszufinden. Als Einschlusskriterium galt das Vorliegen einer im Vordergrund stehenden Depression nach ICD-10 Kriterien als Hauptdiagnose. Die Episodenzahl wurde nicht berücksichtigt. Depressive Symptome wurden anhand des HAMD-Fragebogens aufgenommen und ausgewertet. Es wurden keine weiteren psychometrischen Evaluationsskalen miteinbezogen. Die Rater waren zugleich rTMS-Behandlungsärzte. Das verwendete Hamilton-Ratinginstrument wurde retrospektiv ausgewertet. Die rTMS Behandlungen erfolgten über die Jahre hinweg mit unterschiedlichen Behandlungsparametern (Frequenz, Intensität, Ort), mit unterschiedlicher Dauer, ungeachtet psychopharmakologischer Ko-Medikation, stationärer oder ambulanter Behandlung und Resistenzgrades. Die Mehrzahl der Behandelten befand sich in einer stationär-psychiatrischen Behandlung und war therapieresistent, obwohl das Ausmaß der Therapieresistenz nicht systematisch erfasst wurde. Bei einem retrospektiven Charakter der vorliegenden Studie entfiel die Sham-Gruppe. Aus diesem Grund ist es nicht sicher möglich zu differenzieren, ob die beobachteten Ergebnisse rTMS-spezifisch sind oder eher unspezifische Effekte, die z. B. Medikamenten-, Psychotherapie-Wirkung oder spontanes Remissionsverhalten, abbilden.

Nichtdestotrotz ist die Ansprechrate in unserem naturalistischen Sample der Ansprechrate bei hochselektierten Samples in randomisierten kontrollierten Studien ähnlich. Die unterschiedlichen Behandlungsparameter stellen in Ihrer überwiegenden Mehrzahl valide und vergleichbar wirksame Parameter aus der Studienlage und klinischer Praxis dar. Die HAMD-Rating-Scale ist ein in der Wissenschaft und Praxis seit Jahrzehnten zuverlässig aussagekräftiges diagnostisches Instrument. Somit konnten in der vorliegenden Arbeit trotz gewisser Einschränkungen aussagekräftige Tendenzen dargestellt und mögliche Ausgangspunkte für zukünftige Studien aufgezeigt werden.

5.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Anwendung der rTMS bei Depressionen hat sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend etabliert und wird in zahlreichen klinischen Studien und Meta-Analysen belegt. Insbesondere bei Erkrankten mit therapieresistentem Verlauf und bei nicht akzeptablen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird die rTMS zunehmend zu einer sicheren Therapie-Ergänzung oder –Option. Angesichts des heutzutage gegebenen Konsensus hinsichtlich der effektivsten standardisierten Behandlungsprotokolle findet die rTMS-Behandlung gegenwärtig einen zunehmenden Stellenwert.

Hauptfragestellung dieser Arbeit war die Analyse der einzelnen psychopathologischen rTMS-Behandlungseffekte auf die depressive Symptomatik (z. B: Stimmung, Angst, Antrieb) sowie die Vorhersagekraft der depressiven Symptome für das rTMS-Ansprechen. Daraus resultierend konnten die Gesetzmäßigkeiten des Verbesserungsmusters abgeleitet werden. Depressive Stimmung, Angst (psychisch und somatisch), Antrieb, Schuldgefühle, Suizidalität und depressive Hemmung bessern sich in der Response-Gruppe erst-rangig. Fünf dieser Symptome: depressive Stimmung, Angst (psychisch und somatisch), Schuldgefühle und Suizidalität bessern sich in allen drei Patienten-Gruppen (Response-, Non-Response-, Gesamtgruppe) und stellen somit ein übergreifendes Verbesserungsmuster dar.

Eine Subtypisierung der depressiven Symptome zeigte, dass die Kernsymptome der Depression (reduzierte Stimmung, Antriebsminderung und Denkhemmung), Angst-Symptome und Symptom-Gruppe „Psychische Depression“ (79) (Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Depressive Hemmung) besonders gut auf rTMS ansprechen.

Ein niedrigerer Gesamtwert der depressiven Scores war signifikant mit einem rTMS-Ansprechen assoziiert. Die Prädiktor-Analyse der einzelnen depressiven Symptome konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Symptome Depersonalisation, Angst-psychisch, Appetit, Schlafstörungen am Morgen, allgemeine körperliche Symptome, Schuldgefühle, Antrieb und dem Ansprechen auf die rTMS ableiten (Gesamtgruppe). In der Response-Gruppe waren die Symptome Angst-psychisch, Depersonalisation, depressive Stimmung, Suizidalität, Schuldgefühle, Schlafstörungen am Morgen und Durchschlafstörungen mit dem rTMS-Ansprechen assoziiert.

Trotz der Limitierungen waren die rTMS-Therapieeffekte aussagekräftig und klinisch relevant. Es konnten primäre depressive Response-Symptome unter der rTMS-Behandlung aufgezeigt werden und Rückschlüsse auf die HAMD-Prädiktoren gezogen werden. Nebensächlich ist der bekannte therapeutische Effekt der rTMS statistisch bestätigt worden und zeigte sich mit der Mehrzahl der bisherigen Studien und Metaanalysen vergleichbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind darauf hinweisend, dass eine psychometrische Vorselektierung einen spezifischeren, individualisierteren rTMS-Behandlungseinsatz potenziell ermöglichen könnte. Basierend auf dem HAMD-Baseline könnten Selektionskriterien entwickelt werden, die sowohl Einzelsymptome als auch HAMD Symptom-Gruppen miteinbeziehen würden. Dadurch könnte die Effizienz und die Responserate der rTMS Behandlung verbessert werden.

6 Anhang

6.1 Tabellen und Diagramme

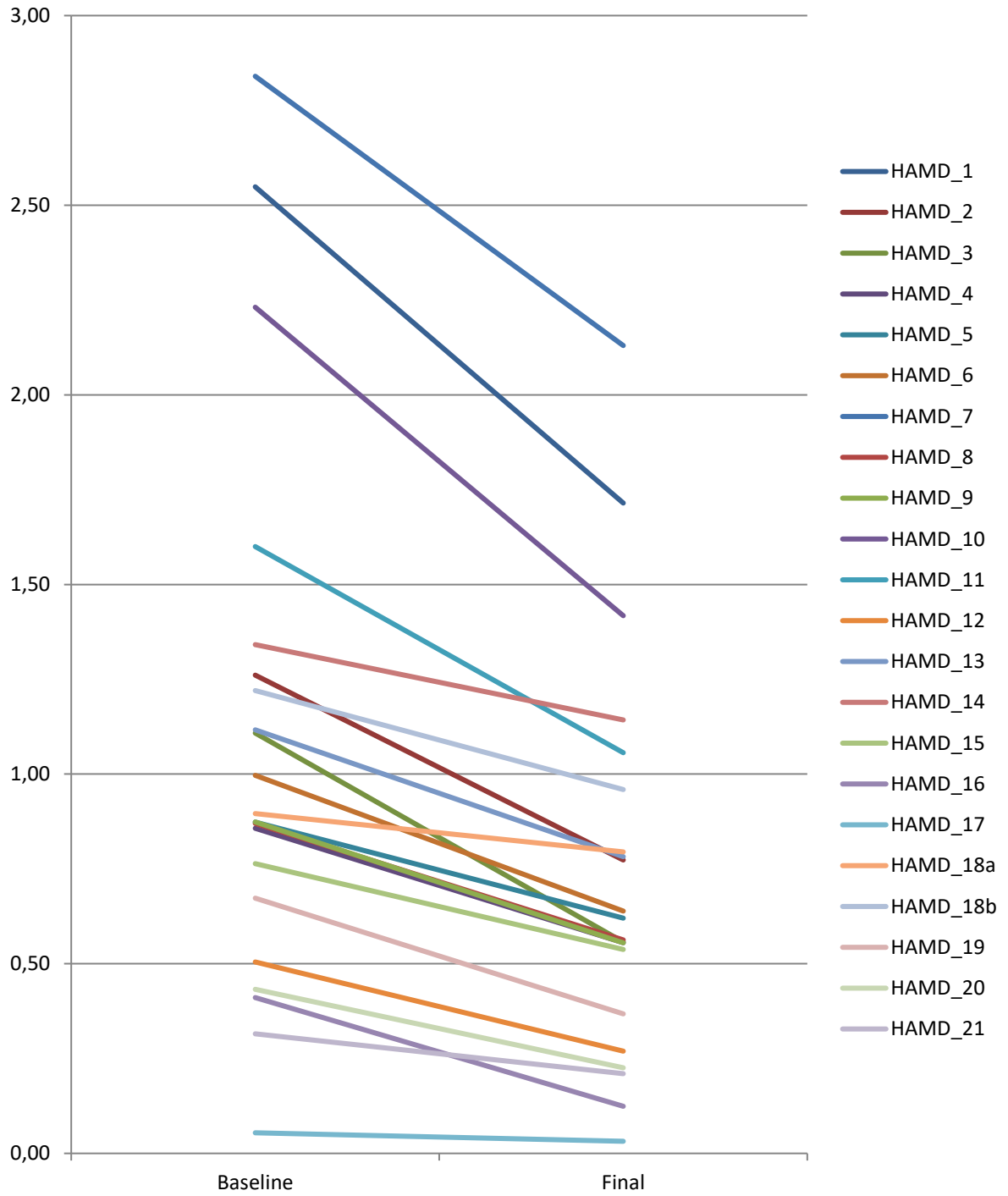


Abbildung 3: HAMD Baseline versus Final Gesamtgruppe

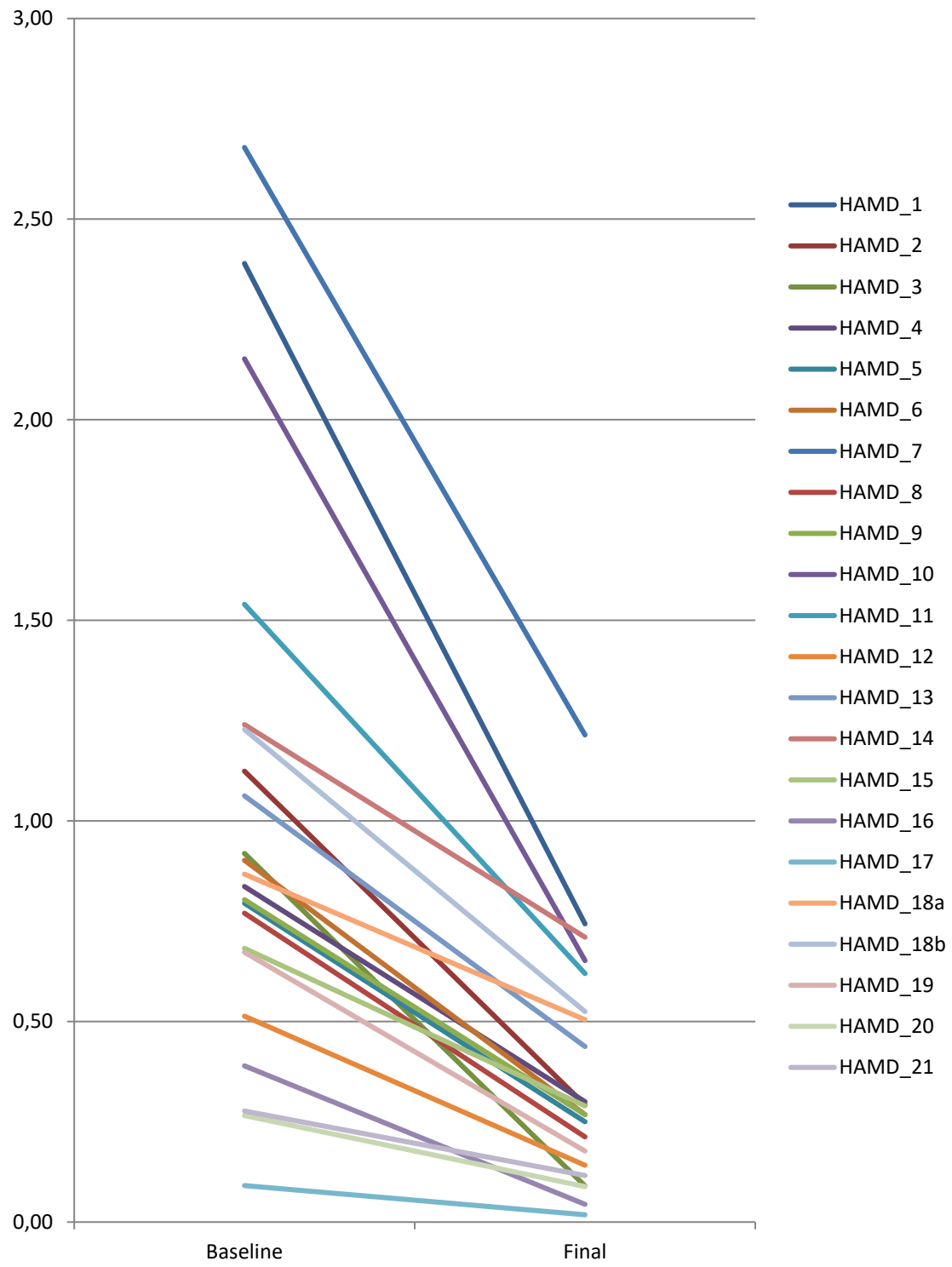


Abbildung 4: HAMD Baseline versus Final Response-Gruppe

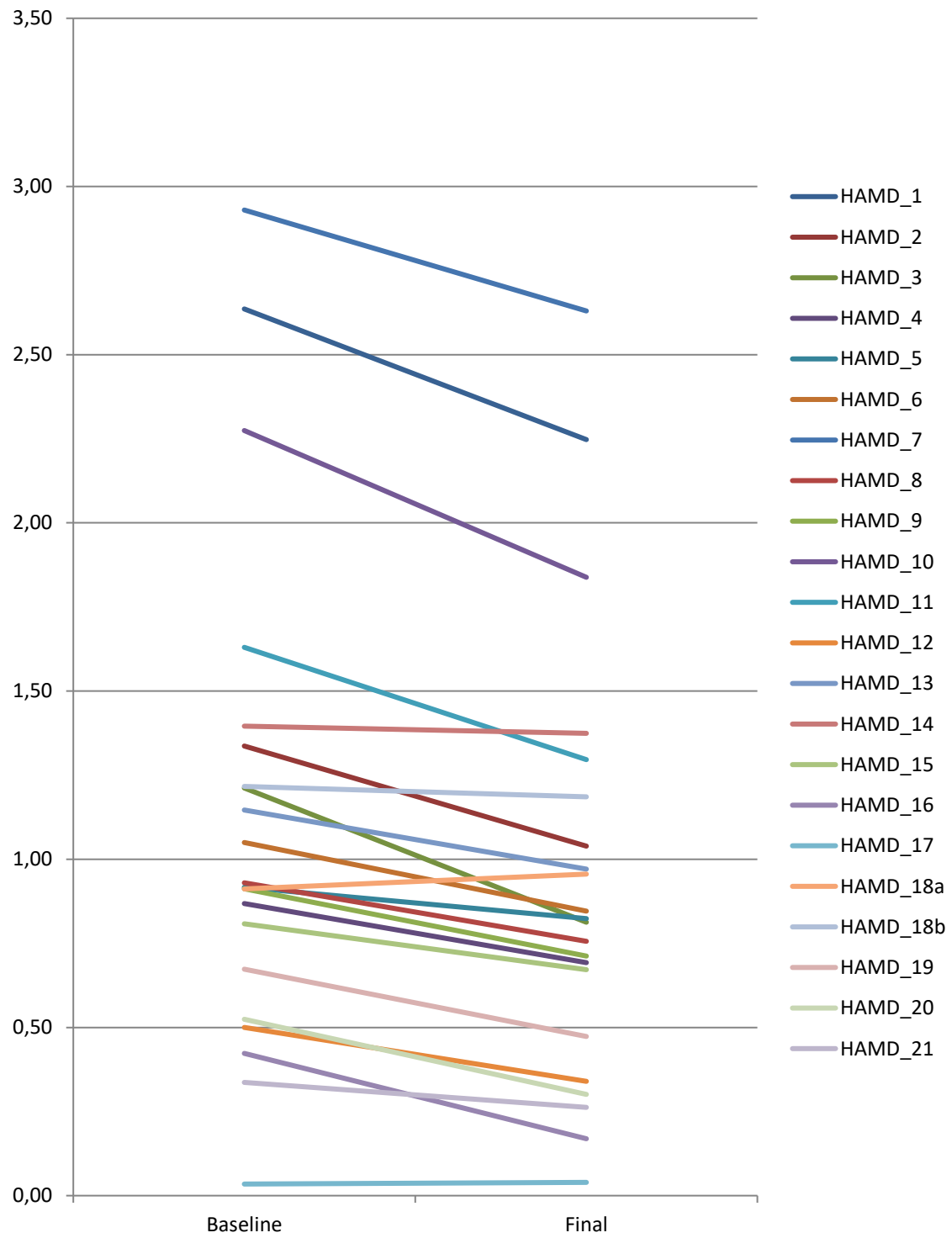


Abbildung 5: HAMD Baseline versus Final Non-Response-Gruppe

Tabelle 5: HAMD-Score-Veränderung Gesamtgruppe

	Mittelwert	Diff.	Diff. %	N	Standardabw.
HAMD-Baselinel_1	2.55			319	0.943
HAMD-Final_1	1.71	0.84	32.9	319	1.178
HAMD-Baselinel_2	1.26			318	1.025
HAMD-Final_2	0.77	0.49	38.9	318	0.884
HAMD-Baselinel_3	1.11			314	1.008
HAMD-Final_3	0.56	0,55	49.5	314	0.841
HAMD-Baselinel_4	0.86			315	0.842
HAMD-Final_4	0.56	0.30	34.9	315	0.748
HAMD-Baselinel_5	0.87			316	0.787
HAMD-Final_5	0.62	0.25	28.7	316	0.714
HAMD-Baselinel_6	1.00			313	0.860
HAMD-Final_6	0.64	0.36	36.0	313	0.797
HAMD-Baselinel_7	2.84			318	0.948
HAMD-Final_7	2.13	0.71	25.0	318	1.241
HAMD-Baselinel_8	0.87			318	0.719
HAMD-Final_8	0.56	0,31	35.6	318	0.651
HAMD-Baselinel_9	0.87			317	0.929
HAMD-Final_9	0.56	0.31	35.6	317	0.796
HAMD-Baselinel_10	2.23			316	1.138
HAMD-Final_10	1.42	0.81	36.3	316	1.183
HAMD-Baselinel_11	1.60			319	1.020
HAMD-Final_11	1.06	0.54	33.7	319	0.947
HAMD-Baselinel_12	0.50			319	0.629
HAMD-Final_12	0.27	0.23	46.0	319	0.498
HAMD-Baselinel_13	1.12			317	0.743
HAMD-Final_13	0.78	0.34	30.3	317	0.707
HAMD-Baselinel_14	1.34			287	0.754
HAMD-Final_14	1.14	0.20	14.9	287	0.822
HAMD-Baselinel_15	0.76			305	0.868
HAMD-Final_15	0.54	0.22	28.9	305	0.752
HAMD-Baselinel_16	0.41			314	0.715
HAMD-Final_16	0.12	0.29	70.7	314	0.408
HAMD-Baselinel_17	0.05			313	0.266
HAMD-Final_17	0.03	0.2	40.0	313	0.176
HAMD-Baselinel_18a	0.90			317	0.572
HAMD-Final_18a	0.79	0.11	12.2	317	0.594
HAMD-Baselinel_18b	1.22			295	0.753
HAMD-Final_18b	0.96	0.26	21.3	295	0.713
HAMD-Baselinel_19	0.67			318	0.956
HAMD-Final_19	0.37	0,30	44.8	318	0.715
HAMD-Baselinel_20	0.43			319	0.640
HAMD-Final_20	0.23	0.20	46.5	319	0.455
HAMD-Baselinel_21	0.32			314	0.592
HAMD-Final_21	0.21	0.11	34.4	314	0.518
HAMD-Baselinel_Gesamt	23.7563			319	6.96293
HAMD-Final_Gesamt	15.9886	7.76	32.7	319	7.86246

Tabelle 6: HAMD-Score-Veränderung Response-Gruppe

	Mittelwert	Diff.	Diff. %	N	Standardabw.
HAMD-Baselinel_1	2.39			113	1.004
HAMD-Final_1	0.74	1.65	69.0	113	0.692
HAMD-Baselinel_2	1.12			113	1.010
HAMD-Final_2	0.29	0.83	74.1	113	0.494
HAMD-Baselinel_3	0.92			111	0.992
HAMD-Final_3	0.09	0.83	90.2	111	0.345
HAMD-Baselinel_4	0.84			110	0.841
HAMD-Final_4	0.30	0.54	64.3	110	0.599
HAMD-Baselinel_5	0.79			112	0.796
HAMD-Final_5	0.25	0.54	68.3	112	0.475
HAMD-Baselinel_6	0.90			112	0.890
HAMD-Final_6	0.27	0.65	72.2	112	0.585
HAMD-Baselinel_7	2.68			112	0.961
HAMD-Final_7	1.21	1.47	54.8	112	1.126
HAMD-Baselinel_8	0.77			113	0.694
HAMD-Final_8	0.21	0.56	72.7	113	0.432
HAMD-Baselinel_9	0.80			112	0.889
HAMD-Final_9	0.27	0.53	66.2	112	0.615
HAMD-Baselinel_10	2.15			112	1.084
HAMD-Final_10	0.65	1.5	69.8	112	0.756
HAMD-Baselinel_11	1.54			113	1.069
HAMD-Final_11	0.62	0.92	59.7	113	0.672
HAMD-Baselinel_12	0.51			113	0.642
HAMD-Final_12	0.14	0.37	72.5	113	0.350
HAMD-Baselinel_13	1.06			112	0.809
HAMD-Final_13	0.44	0.62	58.5	112	0.582
HAMD-Baselinel_14	1.24			100	0.793
HAMD-Final_14	0.71	0.53	42.7	100	0.769
HAMD-Baselinel_15	0.68			107	0.853
HAMD-Final_15	0.29	0.39	57.3	107	0.532
HAMD-Baselinel_16	0.39			113	0.700
HAMD-Final_16	0.04	0.35	89.7	113	0.207
HAMD-Baselinel_17	0.09			110	0.347
HAMD-Final_17	0.02	0.07	77.8	110	0.134
HAMD-Baselinel_18a	0.87			113	0.575
HAMD-Final_18a	0.50	0.37	42.5	113	0.584
HAMD-Baselinel_18b	1.23			101	0.773
HAMD-Final_18b	0.52	0.71	57.7	101	0.593
HAMD-Baselinel_19	0.67			113	0.995
HAMD-Final_19	0.18	0.49	73.1	113	0.467
HAMD-Baselinel_20	0.27			113	0.463
HAMD-Final_20	0.09	0.18	66.7	113	0.285
HAMD-Baselinel_21	0.28			112	0.603
HAMD-Final_21	0.12	0.16	57.1	112	0.374
HAMD-Baselinel_Gesamt	22.1713			113	7.33257
HAMD-Final_Gesamt	7.8946	14.2767	64.4	113	3.69066

Tabelle 7: HAMD-Score-Veränderung Non-Response-Gruppe

	Mittelwert	Differenz	Diff. %	N	Standardabw.
HAMD-Baselinel_1	2.64			206	0.899
HAMD-Final_1	2.25	2.39	9.0	206	1.042
HAMD-Baselinel_2	1.34			205	1.028
HAMD-Final_2	1.04	0.3	22.4	205	0.939
HAMD-Baselinel_3	1.21			203	1.005
HAMD-Final_3	0.81	0.4	33.0	203	0.920
HAMD-Baselinel_4	0.87			205	0.844
HAMD-Final_4	0.69	0.18	20.7	205	0.785
HAMD-Baselinel_5	0.92			204	0.780
HAMD-Final_5	0.82	0.1	10.9	204	0.742
HAMD-Baselinel_6	1.05			201	0.841
HAMD-Final_6	0.85	0.2	19.0	201	0.825
HAMD-Baselinel_7	2.93			206	0.932
HAMD-Final_7	2.63	0.3	10.2	206	0.993
HAMD-Baselinel_8	0.93			205	0.727
HAMD-Final_8	0.76	0.17	18.3	205	0.671
HAMD-Baselinel_9	0.91			205	0.951
HAMD-Final_9	0.71	0.2	22.0	205	0.840
HAMD-Baselinel_10	2.27			204	1.167
HAMD-Final_10	1.84	0.43	18.9	204	1.165
HAMD-Baselinel_11	1.63			206	0.993
HAMD-Final_11	1.30	0.33	20.2	206	0.990
HAMD-Baselinel_12	0.50			206	0.623
HAMD-Final_12	0.34	0.16	32.0	206	0.551
HAMD-Baselinel_13	1.15			205	0.706
HAMD-Final_13	0.97	0.18	15.6	205	0.700
HAMD-Baselinel_14	1.40			187	0.729
HAMD-Final_14	1.37	0.03	2.14	187	0.754
HAMD-Baselinel_15	0.81			198	0.875
HAMD-Final_15	0.67	0.14	17.3	198	0.818
HAMD-Baselinel_16	0.42			201	0.725
HAMD-Final_16	0.17	0.25	59.5	201	0.481
HAMD-Baselinel_17	0.03			203	0.208
HAMD-Final_17	0.04	-0.01	+33.3	203	0.195
HAMD-Baselinel_18a	0.91			204	0.572
HAMD-Final_18a	0.96	-0.05	+5.5	204	0.537
HAMD-Baselinel_18b	1.22			194	0.744
HAMD-Final_18b	1.19	0.03	2.4	194	0.665
HAMD-Baselinel_19	0.67			205	0.937
HAMD-Final_19	0.47	0.2	29.8	205	0.802
HAMD-Baselinel_20	0.52			206	0.703
HAMD-Final_20	0.30	0.22	42.3	206	0.510
HAMD-Baselinel_21	0.34			202	0.586
HAMD-Final_21	0.26	0.08	23.5	202	0.578
HAMD-Baselinel_Gesamt	24.6257			206	6.60967
HAMD-Final_Gesamt	20.4285	4.1972	17.0	206	5.70362

Tabelle 8: T-Wert Gesamtgruppe

	T	df	Sig. (2-seitig)
HAMD-Baseline / -Final_1	12,170	318	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_2	8,163	317	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_3	9,158	313	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_4	5,971	314	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_5	5,413	315	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_6	6,683	312	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_7	9,723	317	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_8	7,422	317	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_9	5,114	316	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_10	10,272	315	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_11	8,498	318	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_12	6,343	318	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_13	6,824	316	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_14	3,857	286	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_15	4,807	304	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_16	7,055	313	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_17	1,402	312	0,162
HAMD-Baseline / -Final_18a	2,459	316	0,014
HAMD-Baseline / -Final_18b	5,015	294	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_19	5,922	317	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_20	5,643	318	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_21	3,270	313	0,001
HAMD-Baseline / HAMD-Final	17,294	318	< 0,001

Tabelle 9: T-Wert Response-Gruppe

	T	df	Sig. (2-seitig)
HAMD-Baseline / -Final_1	15,659	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_2	9,463	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_3	8,992	110	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_4	6,678	109	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_5	7,488	111	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_6	6,931	111	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_7	12,174	111	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_8	8,391	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_9	4,980	111	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_10	12,903	111	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_11	8,620	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_12	6,422	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_13	7,592	111	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_14	6,013	99	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_15	5,014	106	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_16	5,516	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_17	2,174	109	0,032
HAMD-Baseline / -Final_18a	4,945	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_18b	7,845	100	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_19	5,514	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_20	3,871	112	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_21	3,114	111	0,002
HAMD-Baseline / HAMD-Final	22,765	112	< 0,001

Tabelle 10: T-Wert Non-Response-Gruppe

	T	df	Sig. (2-seitig)
HAMD-Baseline / -Final_1	5,369	205	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_2	3,921	204	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_3	5,230	202	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_4	2,790	204	0,006
HAMD-Baseline / -Final_5	1,618	203	0,107
HAMD-Baseline / -Final_6	3,207	200	0,002
HAMD-Baseline / -Final_7	3,811	205	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_8	3,375	204	0,001
HAMD-Baseline / -Final_9	2,658	204	0,008
HAMD-Baseline / -Final_10	4,590	203	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_11	4,408	205	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_12	3,401	205	0,001
HAMD-Baseline / -Final_13	3,017	204	0,003
HAMD-Baseline / -Final_14	0,358	186	0,720
HAMD-Baseline / -Final_15	2,350	197	0,020
HAMD-Baseline / -Final_16	4,806	200	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_17	-0,301	202	0,764
HAMD-Baseline / -Final_18a	-0,954	203	0,341
HAMD-Baseline / -Final_18b	0,538	193	0,591
HAMD-Baseline / -Final_19	3,246	204	0,001
HAMD-Baseline / -Final_20	4,381	205	< 0,001
HAMD-Baseline / -Final_21	1,816	201	0,071
HAMD-Baseline / HAMD-Final	9,599	205	< 0,001

6.2 Literaturverzeichnis

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Rapid Response Reports. Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Adults with PTSD, GAD, or Depression: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa, 2014 Oct. CADTH.
2. Philip G Janicak and Mehmet E Dokucu. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 1549–1560.
3. <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T271542/Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rTMS-for-depression>, Registration and login required.
4. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie, Unipolare Depression, 2.Auflage, 2015, Version 5, Seite 127, Abs.5.
5. Lefaucheur JP¹, André-Obadia N², Antal A³, Ayache SS⁴, Baeken C⁵, Benninger DH⁶, Cantello RM⁷, Cincotta M⁸, de Carvalho M⁹, De Ridder D¹⁰, Devanne H¹¹, Di Lazzaro V¹², Filipović SR¹³, Hummel FC¹⁴, Jääskeläinen SK¹⁵, Kimiskidis VK¹⁶, Koch G¹⁷, Langguth B¹⁸, Nyffeler T¹⁹, Oliviero A²⁰, Padberg F²¹, Poulet E²², Rossi S²³, Rossini PM²⁴, Rothwell JC²⁵, Schönfeldt-Lecuona C²⁶, Siebner HR²⁷, Slotema CW²⁸, Stagg CJ²⁹, Valls-Sole J³⁰, Ziemann U³¹, Paulus W³, Garcia-Larrea L³². Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *Clinical Neurophysiology* 125 (2014) 2150–2206.
6. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie, Unipolare Depression, 2.Auflage, 2015, Version 5, Seite 127.
7. Schutter DJ1, Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009 Jan; 39(1):65-75. doi: 10.1017/S0033291708003462. Epub 2008 Apr 30.
8. Teng S1, Guo Z1, Peng H1, Xing G2, Chen H1, He B1, McClure MA1, Mu Q3. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2017 Mar; 41: 75-84. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.11.002. Epub 2017 Feb 3.
9. Grehl S1, Viola HM2, Fuller-Carter PI3, Carter KW4, Dunlop SA3, Hool LC2, Sherard RM5, Rodger J6. Cellular and molecular changes to cortical neurons following low intensity repetitive magnetic stimulation at different frequencies. *Brain Stimul*. 2015 Jan-Feb; 8(1):114-23. doi: 10.1016/j.brs.2014.09.012. Epub 2014 Oct 16.

10. Rajji TK1, Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Neuroplasticity-based brain stimulation interventions in the study and treatment of schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry*. 2013 Feb; 58(2):93-8.
11. Hartwig Siebner, Ulf Ziemann, *Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, 2007, Seite 556.
12. Hartwig Siebner, Ulf Ziemann, *Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, 2007, Seite 334.
13. Hartwig Siebner, Ulf Ziemann, *Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, 2007, Seite 333.
14. Hartwig Siebner, Ulf Ziemann, *Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, 2007, Seite 336.
15. Alexei Korchounov and Ulf Ziemann, Neuromodulatory Neurotransmitters Influence LTP-Like Plasticity in Human Cortex: A Pharmacology-TMS Study, *Neuropsychopharmacology* (2011) 36, 1894–1902.
16. Zheng B1, Zheng Z, Zou K, Yan TT, Mo LL, Chen ZS, Sun XL. [Study the effects of neuroplasticity on major depression disorder in rTMS combined with antidepressant treatments]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013 Jul;44(4):596-601.
17. Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Acute Treatment of Medication-Resistant Depression, 356 ajp.psychiatryonline.org *Am J Psychiatry* 168:4, April 2011, Mark S. George, M.D., Robert M. Post, M.D.
18. Eva-Lotta Brakemeier a,e, Gregor Wilbertz b, Silke Rodax c, Heidi Danker-Hopfe a, Bettina Zinka c, Peter Zwanzger d, Nicola Grossheinrich c, Bálint Várkuti b, Rainer Rupprecht c, Malek Bajbouj a, Frank Padberg c, Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Replication study in drug-free patients. *Journal of Affective Disorders* 108 (2008) 59–70.
19. Brakemeier, E.L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., Bajbouj, M., Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). 2007. *J. Psychiatr. Res.* 41, 395–403.
20. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1960; 23:56–62.
21. Lisanby, S.H., Belmaker, R.H., 2000. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress. Anxiety* 12, 178–187.
22. Conca, A., Swoboda, E., König, P., Koppi, S., Beraus, W., Kunz, A., Fritzsche, H., Weiss, P., 2000. Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment. *Hum. Psychopharmacol.* 15, 429–438.

23. Holtzheimer III, P.E., Russo, J., Claypoole, K.H., Roy-Byrne, P., Avery, D.H., 2004. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress. Anxiety* 19, 24–30.
24. Bajbouj, M., Brakemeier, E.L., Schubert, F., Lang, U.E., Neu, P., Schindowski, C., Danker-Hopfe, H., 2005. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp. Neurol.* 196, 332–338.
25. Fregni, F., Marcolin, M.A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D.O., Rosa, M., Rigonatti, S.P., Camprodon, J., Walpoth, M., Heaslip, J., Grunhaus, L., Hausmann, A., Pascual-Leone, A., 2006. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 641–654.
26. Frank E1, Eichhammer P, Burger J, Zowe M, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Jun; 261(4):261-6. doi: 10.1007/s00406-010-0137-7. Epub 2010 Aug 25.
27. Internationale Skalen für Psychiatrie 6., überarbeitete und erweiterte Auflage 2015, Herausgeber: Collegium Internationale Psychiatricae Salarum (CIPS)
28. Rentrop M., Müller R, Willner H., *Klinikleitfaden Psychiatrie und Psychotherapie*, 5. Auflage, Urban und Fischer, S. 294-296.
29. Möller H-J., Laux G., Deister A., *Psychiatrie und Psychotherapie*, 4. Auflage, Thieme (S.98-104).
30. Dilling H., Freyberger H.J. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen nach dem Pocket Guide von Cooper J.E.*, 6. Auflage.
31. Benkert, Hippus, *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 10. Auflage (S. 4-6).
32. Lopez and Murray, 1998 - Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nature Medicine* 1998; 4: 1241–3.
33. Sturm and Wells, 1995 - Sturm R, Wells KB. How can care for depression become more costeffective? *JAMA* 1995; 273: 51–8.
34. Hirschfeld et al., 2000 - Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Moller HJ, et al. Social functioning in depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61: 268–75.
35. Janicak et al., 1985 - Janicak PG, Mask J, Trimakas KA, Gibbons R. ECT: an assessment of mental health professionals' knowledge and attitudes. *Journal of Clinical Psychiatry* 1985; 46:262–6.

36. Janicak and Martis, 1999 - Janicak PG, Martis B. Strategies for treatment-resistant depression. *Clinical Cornerstone* 1999; 1: 58–71.
37. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet* 1985; 1: 1106-1107.
38. Guidelines Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *Clinical Neurophysiology* 125 (2014) 2150–2206
39. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45:201–6.
40. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148:1–16.
41. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Kervael Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006a; 67: 1568–74.
42. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:97–107.
43. Eichhammer P, Kleinjung T, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. TMS for treatment of chronic tinnitus: neurobiological effects. *Prog Brain Res* 2007; 166:369–75.
44. Filipovic´ SR, Rothwell JC, Bhatia K. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* 2010b; 291: 1–4.
45. Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Dileone M, Oliviero A, Ziemann U. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:464–73.
46. Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci* 2004; 15: 253–66.
47. Fitzgerald P. B., Hoy K.E., Anderson R. J., Daskalakis Z. J., A STUDY OF THE PATTERN OF RESPONSE TO rTMS TREATMENT IN DEPRESSION. *Depress Anxiety*. 2016 Aug; 33(8): 746-53.
48. Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, shamcontrolled trial. *Pain* 2013; 154: 1065–72.
49. Londero A, Langguth B, De Ridder D, Bonfils P, Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 145–55.

50. Dumas R1, Padovani R, Richieri R, Lançon C. Encephale. [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor]. 2012 Sep; 38(4):360-8. doi: 10.1016/j.encep.2011.08.004. Epub 2011 Oct 11.
51. Clinton D Kilts, Alan G Wade, Henning F Andersen & Thomas E Schlaepfer, Base-line severity of depression predicts antidepressant drug response relative to escitalopram, *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(6):927-36.
52. Antczak JM1, Poleszczyk A2, Wichniak A3, Rakowicz M1, Parnowski TJ; The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression. *Psychiatr Pol*. 2017.
53. Peter B.RosenquistadAndrew KrystalbKaren L.HeartcMark A.DemitrackcW.Vaughn McCallad Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): Sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2013; 205(1-2): 67-73.
54. Angst, J., Scheidegger, P., Stabl, M., 1993. Efficacy of moclobemide in different patient groups. Results of new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale. *Clin. Neuropharmacol*. 16, 55–62.
55. Rohan Taylor, Veronica Galvez, Colleen Loo, Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists, *Australas Psychiatry*. 2018 Apr;26(2):189-192. doi: 10.1177/1039856217748249. Epub 2018 Jan 17.
56. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008–2039.
57. Loo CK, McFarquhar TF and Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 131–147.
58. Pisani F, Oteri G, Costa C, et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety* 2002; 25: 91–110.
59. Counter SAP, Borg EMD, Lofqvist LBE, et al. Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic stimulation. *Neurology* 1990; 40: 1159–1162.
60. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 119–130.
61. Zwanzger P, Ella R, Keck ME, et al. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 602–603.

62. Rossi S and Lefaucheur J-P. Safety of transcranial magnetic stimulation. In: Holtzheimer P and McDonald W (eds) *A clinical guide to transcranial magnetic stimulation*. Oxford: Oxford University Press, 2014, pp. 32–51.
63. Galletly C, Gill S, Rigby A, et al. Assessing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition in major depressive disorder using computerized cognitive testing. *J ECT* 2016; 32: 169–173.
64. Galvez V, Ho KA, Alonzo A, et al. Neuromodulation therapies for geriatric depression. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 59.
65. Hizli Sayar G, Ozten E, Tufan E, et al. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2014; 17: 311–315.
66. Eryilmaz G, Sayar GH, Ozten E, et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation* 2015; 18: 255–260.
67. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 2015; 8: 76–87.
68. Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM, Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Nov; 38(12): 2467-74.
69. Fernie G, Bennett DM, Currie J, Perrin JS, Reid IC, Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychol Med*. 2014 Oct; 44(14): 2985-94.
70. Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM, Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Nov; 38(12): 2467-74.
71. John Larson and Erin Munkácsy, ta-Burst LTP, *Brain Res*. 2015 Sep 24; 1621: 38–50.
72. Ressler and Mayberg, 2007) (Ressler, K. J., & Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, 10, 1116-1124.
73. Shui Liu, Jiyao Sheng, Bingjin Li,* and Xuewen Zhang*, Recent Advances in Non-invasive Brain Stimulation for Major Depressive Disorder, *Front Hum Neurosci*. 2017; 11: 526.
74. Mondino M, Thiffault F, Fecteau S, Does non-invasive brain stimulation applied over the dorsolateral prefrontal cortex non-specifically influence mood and emotional processing in healthy individuals? *Front Cell Neurosci*. 2015; 9:399.

75. Schutter DJ, van Honk J, A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2005 Mar; 30(2): 91-7.
76. Downar J, Daskalakis ZJ, New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimul.* 2013 May; 6(3): 231-40.
77. Junghofer M, Winker C, Rehbein MA, Sabatinelli D, Noninvasive Stimulation of the Ventromedial Prefrontal Cortex Enhances Pleasant Scene Processing. *Cereb Cortex.* 2017 Jun 1; 27(6):3449-3456.
78. Dobek CE, Blumberger DM, Downar J, Daskalakis ZJ, Vila-Rodriguez F, Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11(): 2975-87.
79. Matthew S. Milak, MD; Ramin V. Parsey, MD, PhD; John Keilp, PhD; Maria A. Oquendo, MD; Kevin M. Malone, MD; J. John Mann, MD, Neuroanatomic Correlates of Psychopathologic Components of Major Depressive Disorder, *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:397-408.
80. Karl Jaspers, *Allgemeine Psychopathologie*, 4. Auflage 1948, S.2.
81. Karl Jaspers, *Allgemeine Psychopathologie*, 4. Auflage 1948, S.142.
82. Rentrop M., Müller R, Willner H., *Klinikleitfaden Psychiatrie und Psychotherapie*, 5. Auflage, Urban und Fischer, S. 296-298.
83. Dumas R1, Padovani R, Richieri R, Lançon C. *Encephale.* [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor]. 2012 Sep; 38(4):360-8. doi: 10.1016/j.encep.2011.08.004. Epub 2011 Oct 11.
84. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:161–175.
85. Michael E. Thase, A. Richard Entsuah, Richard L. Rudolph, Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors, *British journal of psychiatry* (2001), 178, 234-241.
86. Benkert, Hippus, *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 10. Auflage (S. 82-85).
87. Dr Robert D. Gibbons, PhD, Dr C. Hendricks Brown, PhD, Dr Kwan Hur, PhD, Dr John M. Davis, MD, and Dr J. John Mann, MD. Suicidal Thoughts and Behavior With Antidepressant Treatment Reanalysis of the Randomized Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry.* Author manuscript; available in PMC 2012 Sep 6. Published in final edited form as: *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Jun; 69(6): 580–587.

88. Rissanen I, Jääskeläinen E, Isohanni M, Koponen H, Joukamaa M, Alaräisänen A, Miettunen J.. Use of antidepressant medication and suicidal ideation-the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Hum Psychopharmacol*. 2014 Nov; 29(6): 559-67.
89. Van Diermen L1, van den Aamele S2, Kamperman AM3, Sabbe BCG2, Vermeulen T2, Schrijvers D2, Birkenhäger TK4. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018 Feb; 212(2):71-80. doi: 10.1192/bjp.2017.28.
90. Kreuzer PM1, Schecklmann M2, Lehner A2, Wetter TC2, Poepl TB2, Rupprecht R2, de Ridder D3, Landgrebe M4, Langguth B2. The ACDC pilot trial: targeting the anterior cingulate by double cone coil rTMS for the treatment of depression. *Brain Stimul*. 2015 Mar-Apr; 8(2):240-6. doi: 10.1016/j.brs.2014.11.014. Epub 2014 Nov 29.
91. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebley B, Oathes DJ, Etkin A, Schatzberg AF, Sudheimer K, Keller J, Mayberg HS, Gunning FM, Alexopoulos GS, Fox MD, Pascual-Leone A, Voss HU, Casey BJ, Dubin MJ, Liston C. Erratum: Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017 Feb 7;23(2):264. doi: 10.1038/nm0217-264d.DOI: 10.1038/nm0217-264d.
92. Downar J1, Geraci J2, Salomons TV3, Dunlop K4, Wheeler S5, McAndrews MP6, Bakker N7, Blumberger DM8, Daskalakis ZJ9, Kennedy SH10, Flint AJ2, Giacobbe P3. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*. 2014 Aug 1; 76(3):176-85. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.026. Epub 2013 Nov 28.
93. Balconi M1, Ferrari C. Repeated transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal cortex improves performance in emotional memory retrieval as a function of level of anxiety and stimulus valence. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 May; 67(4):210-8. doi: 10.1111/pcn.12041.
94. Kedzior KK1, Gellersen HM2, Roth Y3, Zangen A3. Acute reduction in anxiety after deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in unipolar major depression- a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015 Dec 30; 230(3):971-4. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.032. Epub 2015 Nov 19.
95. White D1, Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2015 Aug; 27(3):192-6.
96. Poleszczyk A1, Rakowicz M2, Parnowski T3, Antczak J4, Świącicki Ł5. Are there clinical and neurophysiologic predictive factors for a positive response to HF-rTMS

- in patients with treatment-resistant depression? *Psychiatry Res.* 2018 Apr 3; 264:175-181. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.084. [Epub ahead of print].
97. Kreuzer PM1, Langguth B, Schecklmann M, Eichhammer P, Hajak G, Landgrebe M. Can repetitive transcranial magnetic stimulation prolong the antidepressant effects of sleep deprivation? *Brain Stimul.* 2012 Apr; 5(2):141-7. doi: 10.1016/j.brs.2011.02.005. Epub 2011 Mar 23.
 98. Kreuzer P1, Langguth B, Popp R, Raster R, Busch V, Frank E, Hajak G, Landgrebe M. Reduced intra-cortical inhibition after sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neurosci Lett.* 2011 Apr 15; 493(3):63-6. doi: 10.1016/j.neulet.2011.02.044. Epub 2011 Feb 23. Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg.
 99. Berlim MT1, van den Eynde F1, Tovar-Perdomo S1, Daskalakis ZJ2. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med.* 2014 Jan; 44(2):225-39. doi: 10.1017/S0033291713000512. Epub 2013 Mar 18.
 100. Berlim MT1, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med.* 2013 Nov; 43(11):2245-54. doi: 10.1017/S0033291712002802. Epub 2012 Dec 3.
 101. Marcelo T Berlim, Frederique Van den Eynde & Z Jeff Daskalakis. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology* volume 38, pages 543–551 (2013), doi:10.1038/npp.2012.237
 102. Stone M1, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G., Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009 Aug 11; 339: b2880. doi: 10.1136/bmj.b2880.
 103. Hoflich, G., Kasper, S., Hufnagel, S., Ruhrmann, S., Moeller, H., 1993. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum. Psychopharmacol.* 8, 361–365.
 104. Gershon, A.A., Dannon, P.N., Grunhaus, L., 2003. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am. J. Psychiatry* 160, 835–845.
 105. Loo, C.K., Mitchell, P.B., 2005. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J. Affect. Disord.* 88, 255–267.

106. Kessler RC¹, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003 Jun 18; 289(23): 3095-105.
107. Helen S. Mayberg, Andres M. Lozano, Valerie Voon, Heather E. McNeely, David Seminowicz, Clement Hamani, Jason M. Schwalb, Sidney H. Kennedy; Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression, Open Archive, PlumX Metrics. *Neuron*, Vol. 45, 651–660, March 3, 2005. DOI 10.1016/j.neuron.2005.02.014, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>.
108. Mayberg HS¹. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997 Summer; 9(3):471-81.
109. Manji HK¹, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*. 2001 May; 7(5):541-7.
110. Nemeroff CB¹. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*. 2002 Summer; 36 Suppl 2:6-23.
111. T. E. Schlaepfer, M. X. Cohen, C. Frick, M. Kosel, D. Brodesser, N. Axmacher, A. Y. Joe, M. Kreft, D. Lenartz, V. Sturm: Deep Brain Stimulation to Reward Circuitry Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression. In: *Neuropsychopharmacology*. 33(2), Jan 2008, S. 368–377. PMID 17429407.
112. B. H. Bewernick, R. Hurlemann, A. Matusch, S. Kayser, C. Grubert, B. Hadrysiwicz, N. Axmacher, M. Lemke, D. Cooper-Mahkorn, M. X. Cohen, H. Brockmann, D. Lenartz, V. Sturm, T. E. Schlaepfer: Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. In: *Biological Psychiatry*. 67, 2010, S. 110–116. PMID 19914605.
113. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184(MAY):386-92.
114. Berger M, van Calker D. Affektive Störungen. In: Berger M, editor. *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. München: Urban und Fischer; 2004.
115. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(10): 809-16.
116. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, et al. Duration of major depressive episodes in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002; 181(3): 208-13.
117. Wittchen HU, Müller N, Schmidt-kunz B, et al. Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys "Psychische Störungen". *Fortschr Med* 2000; Sonderheft I:4-9.

118. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl 5): 28-34.
119. Murray CJ, Lopez AD. Global and regional descriptive epidemiology of disability: Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. Harvard University Press; 1997. p. 201-46.
120. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367(9505): 153-67.
121. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33(12): 587-95.
122. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 2014; 85(1): 77-87.
123. Katon WJ, Lin E, Russo J, et al. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(9):897-903.
124. Carroll BJ, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38:15–22.
125. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002; 7:254–275.
126. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*. 1987; 235:352–354.
127. Clementz BA, et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry*. 2016; 173:373–384.
128. Greicius MD, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007; 62:429–437.
129. Drevets WC, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997; 386:824–827.
130. Mayberg HS, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45:651–660.
131. Sheline YI, et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106:1942–1947.
132. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Class II Special Controls Guidance Document: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems - Guidance for Industry and FDA Staff, issued on: July 26, 2011.

6.3 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

6.4 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mir bei der Erstellung und Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Professor Berthold Langguth für die Überlassung des Themas, für wertvolle Hinweise und die Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit bedanken. Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. phil. Martin Schecklmann für die jederzeit zuverlässige und konstruktive fachliche Betreuung, für die Unterstützung bei der Datenauswertung und Fertigstellung meiner Dissertation aussprechen. Ein großes Dankeschön möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen des Zentrums für Neuromodulation am Bezirksklinikum Regensburg aussprechen, die die Durchführung dieser Arbeit in einer freundschaftlichen Atmosphäre ermöglicht haben.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, auf die ich mich stets verlassen kann und die in jeder Lebenslage für mich da ist.